

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trudexa 40 mg oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke flacon van 0,8 ml bevat een enkele dosis van 40 mg adalimumab.

Adalimumab is een recombinant humaan monoklonaal antilichaam dat tot expressie wordt gebracht in Chinese Hamster Ovariumcellen.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Reumatoïde artritis

Trudexa is in combinatie met methotrexaat bestemd voor:

- de behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstige, actieve reumatoïde artritis wanneer de respons op antireumatische geneesmiddelen, waaronder methotrexaat, ontoereikend is gebleken.
- de behandeling van volwassen patiënten met ernstige en progressieve reumatoïde artritis die niet eerder behandeld zijn met methotrexaat

Trudexa kan gegeven worden als monotherapie in geval van intolerantie voor methotrexaat of wanneer voortgezette behandeling met methotrexaat ongewenst is.

Het is aangetoond dat Trudexa de progressie van gewrichtsschade remt, wat gemeten is door middel van röntgenonderzoek, en de fysieke functie verbetert wanneer het gegeven wordt in combinatie met methotrexaat.

Artritis psoriatica

Trudexa is bestemd voor de behandeling van actieve en progressieve artritis psoriatica bij volwassen patiënten wanneer de respons op eerdere therapie met antireumatische geneesmiddelen ontoereikend is gebleken.

Spondylitis ankylopoetica

Trudexa is bestemd voor de behandeling van ernstige actieve spondylitis ankylopoetica bij volwassenen die onvoldoende gereageerd hebben op conventionele therapie.

De ziekte van Crohn

Trudexa is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige, actieve ziekte van Crohn, bij patiënten die niet gereageerd hebben op een volledige en adequate behandeling met een corticosteroïd en/of een

immunosuppressivum; of die dergelijke behandelingen niet verdragen of bij wie hiertegen een contra-indicatie bestaat. Voor inductiebehandeling zou Trudexa in combinatie met corticosteroiden gegeven moeten worden. Trudexa kan als monotherapie worden gegeven indien corticosteroiden niet worden verdragen of wanneer doorgaan met de behandeling met corticosteroiden niet aan de orde is (zie rubriek 4.2).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De Trudexabehandeling dient te worden geïnitieerd en plaats te vinden onder toezicht van medische specialisten met ervaring in het diagnosticeren en behandelen van reumatoïde artritis, artritis psoriatica, spondylitis ankylopoetica of de ziekte van Crohn. Patiënten die behandeld worden met Trudexa dient een speciale Trudexa patiëntenkaart gegeven te worden.

Na de injectietechniek goed te hebben geoefend, kunnen patiënten zelf Trudexa injecteren als hun arts beslist dat dit passend is, en met medische follow-up voor zover dit nodig is.

Gedurende de behandeling met Trudexa moeten andere gelijktijdige behandelingen (bijv. corticosteroiden en/of immuunmodulerende middelen) worden geoptimaliseerd.

Volwassenen

Reumatoïde artritis

De aanbevolen dosis Trudexa voor volwassen patiënten met reumatoïde artritis is 40 mg adalimumab eenmaal per twee weken toegediend als een enkele dosis via subcutane injectie. Methotrexaat wordt voortgezet tijdens de behandeling met Trudexa.

Glucocorticoïden, salicylaten, niet-steroïde anti-inflammatoire middelen of analgetica kunnen gedurende de behandeling met Trudexa worden gecontinueerd. Aangaande de combinatie met andere antireumatische geneesmiddelen anders dan methotrexaat zie rubrieken 4.4 en 5.1.

Bij gebruik als monotherapie, kunnen patiënten die een afname in hun respons hebben baat hebben bij een verhoging van de dosering adalimumab tot 40 mg per week.

Artritis psoriatica en spondylitis ankylopoetica

De aanbevolen dosis Trudexa voor patiënten met artritis psoriatica en spondylitis ankylopoetica is 40 mg adalimumab eenmaal per twee weken toegediend als een enkele dosis via subcutane injectie.

Beschikbare data geven aan dat de klinische respons normaal binnen 12 weken van therapie bereikt wordt voor alle van de bovengenoemde indicaties. Het vervolgen van de therapie in patiënten die in deze periode nog niet reageren op het geneesmiddel, dient zorgvuldig overwogen te worden.

De ziekte van Crohn

Het aanbevolen Trudexa inductiedoseringsschema voor volwassen patiënten met ernstige ziekte van Crohn is 80 mg in week 0, gevolgd door 40 mg in week 2. Indien er een snellere respons op de therapie nodig is, kan het schema 160 mg in week 0 (dosis kan worden toegediend als vier injecties op één dag of als twee injecties per dag voor twee opeenvolgende dagen), 80 mg in week 2 worden gebruikt, waarbij men zich ervan bewust moet zijn dat het risico van bijwerkingen hoger is gedurende de inductie.

Na de inductiebehandeling is de aanbevolen dosering 40 mg eenmaal per twee weken via subcutane injectie. Eventueel mag, indien een patiënt gestopt is met Trudexa en symptomen van de ziekte terugkeren, Trudexa opnieuw worden toegediend. Er is weinig ervaring met opnieuw toedienen na meer dan 8 weken sinds de vorige dosis.

Gedurende de onderhoudsbehandeling, kunnen corticosteroiden geleidelijk worden afgebouwd, overeenkomstig klinische richtlijnen.

Sommige patiënten die een verminderde respons ervaren kunnen baat hebben bij een verhoging van de dosering naar elke week 40 mg.

Sommige patiënten die geen respons hebben in week 4 kunnen baat hebben bij voortgezette onderhoudsbehandeling tot en met week 12. Voortgezette behandeling dient zorgvuldig te worden heroverwogen bij een patiënt die geen respons ervaart binnen deze periode.

Oudere patiënten

Aanpassing van de dosis is niet vereist.

Kinderen en adolescenten

Er is geen ervaring bij kinderen.

Verminderde nier- en/of leverfunctie

Trudexa is niet onderzocht in deze patiëntenpopulatie. Er kan geen aanbeveling voor dosering worden gegeven.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor een van de hulpstoffen.

Actieve tuberculose of andere ernstige infecties zoals sepsis en andere opportunistische infecties (zie rubriek 4.4).

Matig tot ernstig hartfalen (NYHA klasse III/IV) (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Infecties

Patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op infecties, waaronder tuberculose, voor, tijdens en na de behandeling met Trudexa. Omdat de eliminatie van adalimumab 5 maanden kan duren, dienen de controles gedurende deze periode door te gaan.

De behandeling met Trudexa mag niet worden geïnitieerd bij patiënten met actieve infecties, waaronder chronische of gelokaliseerde infecties, tot deze infecties onder controle zijn gebracht.

Patiënten bij wie een nieuwe infectie optreedt tijdens de behandeling met Trudexa dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd. Toediening van Trudexa dient te worden stopgezet als er bij een patiënt een nieuwe ernstige infectie optreedt, tot de infecties onder controle zijn gebracht. Artsen dienen de nodige voorzichtigheid in acht te nemen wanneer zij het gebruik van Trudexa overwegen bij patiënten met een geschiedenis van recidiverende infectie of met onderliggende aandoeningen die tot een predispositie voor infecties kunnen leiden, inclusief het gebruik van gelijktijdig toegediende immunosuppressiva.

Bij het gebruik van Trudexa zijn ernstige infecties, sepsis, tuberculose en andere opportunistische infecties, waaronder enkele met fatale afloop, gemeld.

Ernstige infecties:

Uit klinische onderzoeken blijkt een verhoogd risico te bestaan op ernstige infecties bij patiënten die Trudexa gebruiken. Dit gegeven wordt ondersteund door postmarketing rapporten. Van bijzonder belang zijn infecties zoals pneumonie, nierbekkenontsteking, septische artritis en sepsis.

Tuberculose

Er zijn gevallen van tuberculose gemeld bij patiënten die Trudexa gebruiken. Het is van belang op te merken dat het hier voor het grootste gedeelte ging om extrapulmonale tuberculose, d.w.z. gedissemineerd.

Vóór initiatie van de behandeling met Trudexa moeten alle patiënten worden geëvalueerd op zowel actieve als inactieve (latente) tuberculose-infectie. Deze evaluatie dient een gedetailleerde medische voorgeschiedenis te omvatten met een persoonlijke tuberculosegeschiedenis of mogelijke eerdere blootstelling aan patiënten met actieve tuberculose en vroegere en/of huidige behandeling met immunosuppressiva. Er moeten gepaste screeningtests (d.w.z. tuberculine huidtest en röntgenopname van de borst) worden uitgevoerd bij alle patiënten (plaatselijke richtlijnen kunnen van toepassing zijn). Het is aanbevolen dat de wijze waarop deze testen uitgevoerd zijn, wordt aangegeven in de Trudexa patiëntenkaart van de patiënt. De voorschrijvers worden herinnerd aan de risico's van vals negatieve uitkomsten van tuberculine huidtesten, vooral in ernstig zieke en immunoïncompetente patiënten.

Als actieve tuberculose wordt gediagnosticeerd, mag de Trudexa-behandeling niet worden geïnitieerd (zie rubriek 4.3).

Als latente tuberculose wordt gediagnosticeerd, moet vóór het begin van de behandeling met Trudexa gepaste antituberculeuze profylaxe worden geïnitieerd volgens de plaatselijke richtlijnen. In deze situatie moeten de voordelen en risico's van behandeling met Trudexa zorgvuldig tegen elkaar worden afgewogen.

Patiënten dienen het advies te krijgen een arts te raadplegen als tijdens of na de behandeling met Trudexa tekenen/symptomen optreden (bijvoorbeeld aanhoudend hoesten, emaciatie/gewichtsverlies, lichte koorts) die wijzen op een tuberculose-infectie.

Andere opportunistische infecties:

Er zijn gevallen gemeld van ernstige tot zware opportunistische infecties geassocieerd met Trudexa therapie, bijvoorbeeld pneumocystis carinii pneumonia, gedissemineerde histoplasmosis, listeriosis en aspergillus.

Wanneer een patiënt die Trudexa gebruikt tekenen vertoont van aanhoudende/atypische symptomen van infecties of algemene zwakte, dan moet rekening gehouden worden met opportunistische aandoeningen.

Hepatitis B reactivering

Reactivering van hepatitis B is opgetreden bij patiënten die chronisch drager zijn van dit virus en die behandeld werden met een TNF-antagonist zoals Trudexa. Sommige gevallen waren fataal. Patiënten die risico lopen op infectie met hepatitis B dienen onderzocht te worden op aanwijzingen voor een eerder doorgemaakte hepatitis B infectie voordat met de behandeling met Trudexa begonnen wordt. Draggers van het hepatitis B virus die behandeling met Trudexa nodig hebben dienen zorgvuldig te worden gemonitord op symptomen van actieve infectie met het hepatitis B virus gedurende de behandeling en gedurende verschillende maanden na beëindiging van de behandeling. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over de behandeling van patiënten die drager zijn van het hepatitis B virus met antivirale therapie in combinatie met behandeling met TNF-antagonisten om hepatitis B virus reactivering te voorkomen. Bij patiënten bij wie reactivering van hepatitis B optreedt, dient Trudexa te worden gestopt en dient effectieve antivirale therapie met geschikte ondersteunende behandeling te worden gestart.

Neurologische complicaties

TNF-antagonisten, waaronder Trudexa, zijn in zeldzame gevallen in verband gebracht met het ontstaan van of de verergering van klinische symptomen en/of röntgenografische aanwijzingen voor demyeliniserende aandoeningen. Voorschrijvers dienen voorzichtigheid in acht te nemen wanneer het gebruik van Trudexa wordt overwogen bij patiënten met reeds bestaande of recent opgetreden demyeliniserende aandoeningen van het centrale zenuwstelsel.

Allergische reacties

Er zijn tijdens klinische onderzoeken geen ernstige allergische bijwerkingen gemeld bij subcutane toediening van Trudexa. Niet-ernstige allergische reacties van Trudexa traden tijdens klinische onderzoeken zelden op. Tijdens postmarketing zijn na het toedienen van Trudexa zeer zelden ernstige allergische reacties, waaronder anafylaxie, gemeld. Als er een anafylactische reactie of andere ernstige bijwerking optreedt, dient de toediening van Trudexa onmiddellijk te worden gestaakt en dient de gepaste behandeling te worden geïnitieerd.

De dop van de naald bevat plantaardig rubber (latex). Dit kan ernstige allergische reacties veroorzaken bij patiënten die gevoelig zijn voor latex.

Immunosuppressie

Bij een onderzoek met 64 patiënten met reumatoïde artritis die werden behandeld met Trudexa waren er geen aanwijzingen voor onderdrukking van vertraagde hypersensitiviteit, verlaagde immunoglobulinewaarden of gewijzigde tellingen voor effector-T- en B-cellen en NK-cellen, monocyt/macrofagen en neutrofielen.

Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen

In de gecontroleerde delen van de klinische onderzoeken met TNF-antagonisten zijn meer gevallen van maligniteiten waaronder lymfomen waargenomen in de patiënten die TNF-antagonisten hebben gekregen vergeleken met de controlepatiënten. Echter, het voorkomen hiervan was zeldzaam. Verder is er een verhoogd achtergrondrisico op lymfomen voor reumatoïde artritis patiënten met langdurige, actieve, ontstekingsziekte, wat de inschatting van het risico compliceert. Met de huidige kennis kan een mogelijk risico op de ontwikkeling van lymfomen of andere maligniteiten in patiënten die behandeld worden met TNF-antagonisten niet worden uitgesloten.

Er hebben geen onderzoeken plaatsgevonden die patiënten met een achtergrond van maligniteiten geïnccludeerd hebben of die de behandeling voortgezet hebben in patiënten waar zich maligniteiten ontwikkelden terwijl ze Trudexa ontvingen. Voorzichtigheid is geboden bij de overweging om deze patiënten met Trudexa te behandelen (zie rubriek 4.8).

In een oriënterend klinisch onderzoek waarin het gebruik van een ander anti-TNF middel, infliximab, werd geëvalueerd bij patiënten met matig-ernstig tot ernstig COPD werden meer maligniteiten, meestal in de longen of hoofd en nek, gemeld bij patiënten die infliximab gebruikten dan bij controlepatiënten. Alle patiënten hadden een voorgeschiedenis van zwaar roken. Daarom moet voorzichtigheid betracht worden bij het voorschrijven van TNF-antagonisten aan COPD patiënten, evenals aan patiënten met een verhoogd risico op een maligniteit door zwaar roken.

Hematologische reacties

Pancytopenie inclusief aplastische anemie is in zeldzame gevallen gemeld bij gebruik van TNF-antagonisten. Hematologische bijwerkingen, waaronder medisch significante cytopenie (bijv. trombocytopenie, leukopenie) zijn in zeldzame gevallen gemeld in samenhang met Trudexa. Patiënten die Trudexa gebruiken dienen geadviseerd te worden onmiddellijk medisch advies te vragen indien zij tekenen en symptomen ontwikkelen die duiden op bloed dyscrasie (bijv. aanhoudende koorts, blauwe

plekken, bloedingen, bleekheid). Stopzetten van het gebruik van Trudexa dient overwogen te worden bij patiënten met bewezen significante hematologische afwijkingen.

Vaccinaties

Vergelijkbare antilichaamreacties op de standaard 23-valent pneumokokkenvaccinatie en de influenza trivalent virusvaccinatie zijn waargenomen in een studie met 226 volwassen personen met reumatoïde artritis die behandeld werden met adalimumab of placebo. Er zijn geen gegevens bekend over de secundaire overdracht van een infectie door levende vaccins bij patiënten die Trudexa gebruiken. Patiënten die Trudexa gebruiken kunnen gelijktijdig vaccinaties toegediend krijgen, met uitzondering van levende vaccins.

Congestief hartfalen

In een klinisch onderzoek met een andere TNF-antagonist zijn verslechtering van congestief hartfalen en verhoogde mortaliteit als gevolg van congestief hartfalen waargenomen. Gevallen van verslechtering van congestief hartfalen zijn ook gemeld bij met Trudexa behandelde patiënten. Bij het gebruik van Trudexa bij patiënten met mild hartfalen (NYHA klasse I/II) is voorzichtigheid geboden. Trudexa is gecontraïndiceerd bij matig tot ernstig hartfalen (zie rubriek 4.3). De behandeling met Trudexa moet worden gestaakt bij patiënten bij wie nieuwe of verergerende symptomen van congestief hartfalen optreden.

Auto-immuunprocessen

De behandeling met Trudexa kan leiden tot de vorming van auto-immuunantilichamen. De invloed van langdurige behandeling met Trudexa op de ontwikkeling van auto-immuun aandoeningen is onbekend. Als een patiënt na behandeling met Trudexa symptomen ontwikkelt die wijzen op een lupusachtig syndroom en als deze patiënt positief bevonden wordt voor antilichamen tegen dubbelstrengs DNA, mag de behandeling met Trudexa niet langer gegeven worden (zie rubriek 4.8).

Gelijktijdige toediening van TNF-antagonisten en anakinra

In klinische onderzoeken zijn ernstige infecties gemeld na gelijktijdig gebruik van anakinra en een andere TNF-antagonist, etanercept, zonder toegevoegd voordeel vergeleken met etanercept alleen. Gezien de aard van de bijwerkingen die gevonden zijn met de combinatie van etanercept en anakinra, kan de combinatie van anakinra met andere TNF-antagonisten in vergelijkbare toxiciteiten resulteren. Daarom wordt de combinatie van adalimumab en anakinra niet aanbevolen.

Chirurgische ingrepen

Er is gelimiteerde ervaring met de veiligheid van chirurgische procedures in patiënten die behandeld worden met Trudexa. Er dient rekening gehouden te worden met de lange halfwaardetijd van adalimumab als een chirurgische ingreep gepland wordt. Een patiënt die een operatie ondergaat terwijl hij of zij nog Trudexa gebruikt moet zorgvuldig worden gecontroleerd op infecties en geschikte acties dienen ondernomen te worden. Er is gelimiteerde ervaring met de veiligheid bij patiënten die Trudexa gebruiken en arthroplastie ondergaan.

Dunne darmobstructie

Gebrek aan respons op behandeling voor de ziekte van Crohn kan een indicatie zijn voor de aanwezigheid van een gefixeerde fibrotische vernauwing, waarvoor chirurgische behandeling noodzakelijk is. Beschikbare gegevens wijzen erop dat Trudexa vernauwingen niet verergert of veroorzaakt.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Trudexa is zowel onderzocht bij patiënten met reumatoïde artritis en artritis psoriatica die Trudexa als monotherapie gebruikten als bij patiënten die gelijktijdig methotrexaat gebruikten. De aanmaak van antilichamen was lager wanneer Trudexa samen met methotrexaat werd gegeven in vergelijking met de monotherapie. Toediening van Trudexa zonder methotrexaat resulteerde in een verhoogde aanmaak van antilichamen, een verhoogde klaring en verminderde werkzaamheid van adalimumab (zie rubriek 5.1).

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van Trudexa tijdens de zwangerschap.

Bij een onderzoek naar de ontwikkelingstoxiciteit bij apen waren er geen aanwijzingen voor toxiciteit voor de moeder, embryotoxiciteit of teratogeniciteit. Er zijn geen preklinische gegevens beschikbaar over de postnatale toxiciteit en invloed op de vruchtbaarheid van adalimumab (zie rubriek 5.3).

Doordat adalimumab remmend werkt op TNF α , kan toediening van het middel tijdens de zwangerschap invloed hebben op de normale immuunresponsen bij de pasgeborene. Toediening van adalimumab tijdens de zwangerschap wordt niet aanbevolen. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd wordt sterk aanbevolen een betrouwbare anticonceptiemethode te gebruiken om zwangerschap te voorkomen en het gebruik daarvan gedurende ten minste vijf maanden na de laatste Trudexa-behandeling voort te zetten.

Gebruik tijdens borstvoeding

Het is niet bekend of adalimumab na inname in de moedermelk wordt afgescheiden of systemisch wordt geresorbeerd.

Echter, omdat humane immunoglobulinen worden uitgescheiden in de melk, mogen vrouwen gedurende ten minste vijf maanden na de laatste Trudexa-behandeling geen borstvoeding geven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Klinisch onderzoek

Trudexa is tot maximaal 60 maanden onderzocht bij 5293 patiënten in gecontroleerde en open label onderzoeken. In deze onderzoeken waren patiënten betrokken met kort bestaande en langer bestaande reumatoïde artritis en met artritis psoriatica, spondylitis ankylopoetica en de ziekte van Crohn. De gegevens in tabel 1 zijn gebaseerd op gecontroleerde onderzoeken (I-IX, CLASSIC I, GAIN en CHARM) (beschreven in rubriek 5.1) waarbij 3271 patiënten Trudexa kregen en 1809 patiënten een placebo of active-comparator tijdens de gecontroleerde periode.

Het deel van de patiënten dat de behandeling staakte omwille van bijwerkingen tijdens het dubbelblinde gecontroleerde deel van de onderzoeken I-IX, CLASSIC I, GAIN en CHARM bedroeg 5,7% voor de patiënten die Trudexa gebruikten en 5,3% voor met controle behandelde patiënten.

Bijwerkingen die ten minste mogelijk een causaal verband vertonen met adalimumab tijdens onderzoeken I-IX, CLASSIC I, GAIN en CHARM, zowel klinisch als in het laboratorium, worden vermeld per orgaanklasse en frequentie (zeer vaak $\geq 1/10$; vaak $\geq 1/100$ tot $< 1/10$; soms $\geq 1/1000$ tot $\leq 1/100$) en zelden $< 1/1000$ in Tabel 1 hieronder. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1

Bijwerkingen in klinische onderzoeken

Systeem/orgaanklassen	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	vaak	lagere luchtweginfecties (waaronder pneumonie, bronchitis), virale infecties (waaronder influenza, herpesinfecties), candidiasis, bacteriële infecties (waaronder urineweginfecties), bovenste luchtweginfectie
	soms	sepsis, opportunistische infecties (waaronder tuberculose, histoplasmose), abces, gewrichtsontsteking, wondinfectie, huidinfectie (waaronder cellulitis en impetigo), oppervlakkige schimmelinfecties (waaronder huid, nagel en voet)
	zelden	fasciitis necroticans, virale meningitis, diverticulitis
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	soms	benigne huidepitheeltumor
	zelden	lymfoom, niet-hematologische orgaantumoren (waaronder borst-, ovarium- en testikel tumoren), plaveiselcelcarcinoom van de huid
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	vaak	lymfopenie
	soms	neutropenie (waaronder agranulocytose), leukopenie, trombocytopenie, anemie, lymfadenopathie, leukocytose
	zelden	pancytopenie, idiopathische trombocytopenie, purpura
Immuunsysteemaandoeningen	soms	systemische lupus erythematoses, angio-oedeem, geneesmiddelovergevoeligheid, hooikoorts
	zelden	serumziekte
Endocriene aandoeningen	zelden	schildklieraandoening (waaronder struma)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	soms	hypokaliëmie, toegenomen lipiden, eetlustaandoeningen (waaronder anorexie), hyperurikemie
	zelden	hypercalciëmie
Psychische stoornissen	soms	stemmingswisselingen, angst (waaronder nervositeit en agitatie)
Zenuwstelselaandoeningen	vaak	duizeligheid (waaronder vertigo), hoofdpijn, neurologische gewaarwordingsstoornissen (waaronder paresthesie)
	soms	syncope, migraine, tremor, slaapstoornissen
	zelden	multiple sclerose
Oogaandoeningen	vaak	infectie, irritatie of ontsteking van het oog
	soms	visusstoornis, stoornissen van het gevoel van het oog
	zelden	panoftalmie, iritis, glaucoom
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	soms	tinnitus, oorproblemen (waaronder pijn en zwelling)
	zelden	gehoorverlies
Hartaandoeningen	soms	aritmieën, tachycardie, palpitaties
	zelden	hartstilstand, kransslagaderinsufficiëntie, angina

		pectoris, pericardeffusie
Bloedvataandoeningen	soms	hypertensie, blozen, hematoom
	zelden	bloedvatafsluiting, aortastenose, tromboflebitis, aorta-aneurysma
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	vaak	hoest, nasofaryngeale pijn
	soms	astma, dyspneu, dysfonie, neusverstopping
	zelden	longoedeem, faryngeaal oedeem, pleurale effusie, pleuritis
Maagdarmstelselaandoeningen	vaak	diarree, buikpijn, stomatitis en mondulcera, misselijkheid
	soms	rectale bloeding, gastritis, braken, dyspepsie, opzwellen van de buik, verstopping
	zelden	darmstenose, colitis, enteritis, oesofagitis
Lever- en galaandoeningen	vaak	verhoogde leverenzymen
	zelden	levernecrose, hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	vaak	uitslag, dermatitis en eczeem, pruritus, haarverlies
	soms	urticaria, psoriasis, ecchymose en toegenomen blauwe plekken, purpura
	zelden	erythema multiforme, panniculitis
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	vaak	skeletspierpijn
	zelden	rhabdomyolyse
Nier- en urinewegaandoeningen	soms	hematurie, nierfunctiestoornissen, blaas- en urinebuissymptomen
	zelden	proteïnurie, nierpijn
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	soms	stoornissen in de menstruatiecyclus en uteriene bloedingsstoornissen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	zeer vaak	injectieplaatsreactie (waaronder pijn, zwelling, roodheid of pruritus)
	vaak	pyrexie, vermoeidheid (waaronder asthenie en malaise)
	soms	pijn op de borst, oedeem, griepachtige aandoening
Onderzoeken	soms	verhoogd bloedcreatininefosfokinase, verlengde geactiveerde gedeeltelijke tromboplastinetijd, aanwezigheid van autoantilichamen
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	soms	toevallige verwonding, verslechterde genezing

Reacties op de injectieplaats

In de twaalf gecontroleerde onderzoeken traden bij 16% van de met Trudexa behandelde patiënten reacties op de injectieplaats op (erytheem en/of jeuk, bloeding, pijn of zwelling), in vergelijking met 10% van de patiënten die placebo of actieve-control kregen. Reacties op de injectieplaats noodzaakten doorgaans niet tot staken van het geneesmiddel.

Infecties

In de twaalf gecontroleerde onderzoeken bedroeg het incidentiecijfer voor infectie 1,49 per patiëntjaar bij de met Trudexa behandelde patiënten en 1,42 per patiëntjaar bij de met placebo en actieve-control behandelde patiënten. De infecties bestonden hoofdzakelijk uit bovenste luchtweg infecties, bronchitis en urineweg infecties. De meeste patiënten bleven op Trudexa na het verdwijnen van de infectie.

De incidentie van ernstige infecties bedroeg 0,03 per patiëntjaar bij met Trudexa behandelde patiënten en 0,03 per patiëntjaar bij met placebo en actieve-control behandelde patiënten.

In gecontroleerde en open label onderzoeken met Trudexa zijn ernstige infecties (waaronder fatale infecties, die zelden voorkwamen) gemeld, waaronder tuberculose (inclusief miliair en extrapulmonale locaties) en invasieve opportunistische infecties (o.a. gedissimineerde histoplasmose, pneumocystis carinii pneumonie, aspergillus en listeriosis). De meeste gevallen van tuberculose traden op in de eerste acht maanden na het starten van de therapie en kan duiden op een recidieve van een latente ziekte.

Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen

Tijdens de gecontroleerde gedeelten van tien Trudexa onderzoeken die tenminste 12 weken duurden (I-IX en CHARM) bij patiënten met matig-ernstige tot ernstige actieve reumatoïde artritis, artritis psoriatica, spondylitis ankylopoetica en de ziekte van Crohn, werden maligniteiten, anders dan lymfomen en non-melanoma huidkanker, geobserveerd met een incidentie (95% betrouwbaarheidsinterval) van 5,7 (3,3; 10,1) per 1000 patiëntjaren bij 2887 met Trudexa behandelde patiënten versus een incidentie van 4,1 (1,5; 10,9) per 1000 patiëntjaren bij 1570 controlepatiënten (gemiddelde behandelingsduur was 5,7 maanden voor Trudexa en 5,5 maanden voor de controlepatiënten). De incidentie (95% betrouwbaarheidsinterval) van niet-melanoom huidcarcinomen was 7,6 (4,7; 12,4) per 1000 patiëntjaren bij de met Trudexa behandelde patiënten en 2,0 (0,5; 8,2) per 1000 patiëntjaren bij de controlepatiënten. Van deze huidcarcinomen, bedroeg de incidentie (95% betrouwbaarheidsinterval) van plaveiselcelcarcinoom 2,4 (1,0; 5,7) per 1000 patiëntjaren bij met Trudexa behandelde patiënten en 0 per 1000 patiëntjaren bij de controlepatiënten. De incidentie (95% betrouwbaarheidsinterval) van lymfomen bedroeg 1,0 (0,2; 3,8) per 1000 patiëntjaren bij met Trudexa behandelde patiënten en 1,0 (0,1; 7,3) per 1000 patiëntjaren bij de controlepatiënten.

Bij het combineren van de gecontroleerde gedeelten van tien onderzoeken (I-IX en CHARM) en de lopende open label extensieonderzoeken met een gemiddelde duur van ongeveer 2 jaar waarin 4843 patiënten geïnccludeerd waren en meer dan 13.000 patiëntjaren van therapie, is het waargenomen aantal maligniteiten, anders dan lymfomen en niet-melanoom huidcarcinomen ongeveer 13,6 per 1000 patiëntjaren. De geobserveerde incidentie van niet-melanoom huidcarcinomen bedraagt ongeveer 9,0 per 1000 patiëntjaren en voor lymfomen ongeveer 1,2 per 1000 patiëntjaren.

Tijdens postmarketing ervaringen sinds januari 2003, voornamelijk bij patiënten met reumatoïde artritis, was de incidentie van maligniteiten, anders dan lymfomen en niet-melanoom huidcarcinomen, ongeveer 1,7 per 1000 patiëntjaren. De gerapporteerde incidenties van niet-melanoom huidcarcinomen en lymfomen waren respectievelijk ongeveer 0,2 en 0,4 per 1000 patiëntjaren (zie rubriek 4.4).

Autoantilichamen

Op verschillende tijdstippen tijdens de reumatoïde artritis onderzoeken I-V werden serummonsters van de patiënten getest op autoantilichamen. In deze onderzoeken werden voor 11,9% van de met Trudexa behandelde patiënten en 8,1% van de met placebo en actieve-control behandelde patiënten die aan het begin van het onderzoek negatieve antinucleaire-antilichaamtiter hadden, positieve titers gemeld in week 24. Twee van de 3441 met Trudexa behandelde patiënten in alle reumatoïde artritis en artritis psoriatica onderzoeken vertoonden klinische symptomen die wezen op recent opgetreden lupusachtig syndroom. De patiënten vertoonden verbetering na het staken van de behandeling. Er waren geen patiënten bij wie lupus nefritis of symptomen van het centrale zenuwstelsel optraden.

Verhoogde leverenzymen

Klinische onderzoeken bij reumatoïde artritis: In de gecontroleerde klinische onderzoeken bij reumatoïde artritis (onderzoeken I-IV) waren verhogingen van ALT hetzelfde in patiënten behandeld met adalimumab of placebo. Bij patiënten met vroege reumatoïde artritis (duur van de ziekte minder dan 3 jaar) (onderzoek V) waren verhogingen van ALT meer voorkomend in de combinatie arm (Trudexa/methotrexaat) dan in de methotrexaat monotherapie arm of de Trudexa monotherapie-arm.

Artritis psoriatica klinische onderzoeken: verhogingen van ALT kwamen meer voor bij patiënten met artritis psoriatica (onderzoeken VI-VII) vergeleken met patiënten in de klinische onderzoeken bij reumatoïde artritis.

In alle onderzoeken (I-VII) waren patiënten met een verhoogd ALT klachtenvrij en in de meeste gevallen waren de verhogingen voorbijgaand en verdwenen na voortgezette therapie.

Klinische onderzoeken bij de ziekte van Crohn: in gecontroleerde klinische onderzoeken waren verhogingen van ALT vergelijkbaar bij patiënten die adalimumab of placebo kregen.

Additionele bijwerkingen uit postmarketing surveillance of fase IV klinische onderzoeken

De additionele bijwerkingen in tabel 2 zijn gemeld in post marketing surveillance of fase IV klinische onderzoeken:

Tabel 2
Bijwerkingen in postmarketing surveillance en fase IV klinische onderzoeken

Systeem/orgaanklassen	Bijwerking
Lever- en galaandoeningen	Reactivatie van hepatitis B
Zenuwstelselaandoeningen	Demyelinisatie (b.v. oogzenuwontsteking)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Interstitiële longziekte, inclusief longfibrose
Huid- en onderhuidaandoeningen	Cutaneuze vasculitis
Immuunsysteemaandoeningen	Anafylaxie

4.9 Overdosering

Er werd geen dosisbeperkende toxiciteit waargenomen tijdens klinische onderzoeken. De hoogste geëvalueerde dosering bestond uit verschillende intraveneuze doses van 10 mg/kg.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Selectieve immunosuppressiva. ATC-code: L04AA17

Werkingsmechanisme

Adalimumab bindt specifiek aan TNF en neutraliseert de biologische werking van TNF door de interactie van TNF met de p55- en p75-TNF-receptoren op het oppervlak van cellen te blokkeren.

Adalimumab moduleert ook de biologische respons die wordt geïnduceerd of gereguleerd door TNF, waaronder wijzigingen in de concentraties van adhesiemoleculen die verantwoordelijk zijn voor leukocytenmigratie (ELAM-1, VCAM-1 en ICAM-1 met een IC_{50} van $1-2 \times 10^{-10}$ M).

Farmacodynamische effecten

Na behandeling met Trudexa werd er een snelle daling ten opzichte van uitgangsniveau vastgesteld van de concentraties van de bij ontsteking optredende acute fase-eiwitten (C-reactief proteïne (CRP)) en de sedimentatiesnelheid van de erythrocyten (ESR: erythrocyte sedimentation rate) en serumcytokinen (IL-6) bij patiënten met reumatoïde artritis. De serumwaarden van matrixmetalloproteïnases (MMP-1 en MMP-3), die voor de remodelering van het weefsel zorgen wat leidt tot kraakbeendestructie, waren eveneens verlaagd na toediening van Trudexa. Met Trudexa behandelde patiënten vertonen gewoonlijk een verbetering van de hematologische tekenen van chronische ontsteking.

Een snelle afname van de CRP spiegels werd ook waargenomen bij patiënten met de ziekte van Crohn.

Klinische onderzoeken

Reumatoïde artritis

Trudexa is geëvalueerd bij meer dan 3000 patiënten in alle klinische onderzoeken naar reumatoïde artritis. Sommige patiënten werden tot maximaal 60 maanden behandeld. De werkzaamheid en veiligheid van Trudexa voor de behandeling van reumatoïde artritis werden beoordeeld in vijf gerandomiseerde, dubbelblinde en goedgecontroleerde onderzoeken.

In onderzoek I werden 271 patiënten met matig tot ernstig actieve reumatoïde artritis geëvalueerd die ≥ 18 jaar oud waren, bij wie ten minste één behandeling met antireumatische middelen niet geslaagd was en bij wie methotrexaat in wekelijkse doseringen van 12,5 tot 25 mg (10 mg indien intolerant voor methotrexaat) onvoldoende werkzaamheid vertoonde en bij wie de methotrexaatdosering constant bleef op wekelijks 10 tot 25 mg. Er werd gedurende 24 weken eenmaal per twee weken een dosis van 20, 40 of 80 mg Trudexa of placebo gegeven.

In onderzoek II werden 544 patiënten geëvalueerd met matig tot ernstig actieve reumatoïde artritis die ≥ 18 jaar oud waren en bij wie ten minste één behandeling met antireumatische middelen niet geslaagd was. Doses van 20 of 40 mg Trudexa werden gedurende 26 weken wekelijks, of eenmaal per twee weken, met de andere weken placebo, toegediend door subcutane injectie; placebo werd gedurende dezelfde periode wekelijks gegeven. Er waren geen andere antireumatische middelen toegelaten.

In onderzoek III werden 619 patiënten met matig tot ernstig actieve reumatoïde artritis geëvalueerd die ≥ 18 jaar oud waren, bij wie methotrexaat in wekelijkse doseringen van 12,5 tot 25 mg (10 mg indien intolerant voor methotrexaat) onvoldoende werkzaamheid vertoonde en bij wie de methotrexaatdosering constant bleef op wekelijks 12,5 tot 25 mg. In dit onderzoek waren er drie groepen. De eerste kreeg gedurende 52 weken wekelijks placebo-injecties. De tweede kreeg gedurende 52 weken wekelijks 20 mg Trudexa. De derde groep kreeg eenmaal per twee weken 40 mg Trudexa en de andere weken placebo-injecties. Daarna werden de patiënten opgenomen in een open-label extensie fase waarin 40 mg Trudexa eenmaal per twee weken werd toegediend tot maximaal 60 maanden.

In onderzoek IV werd in de eerste plaats de veiligheid geëvalueerd bij 636 patiënten van ≥ 18 jaar met matig tot ernstig actieve reumatoïde artritis. De patiënten konden ofwel nog geen antireumatische middelen gebruikt hebben, ofwel op hun bestaande rheumaticum blijven op voorwaarde dat de behandeling gedurende minimaal 28 dagen stabiel bleef. Deze behandelingen omvatten methotrexaat, leflunumide, hydroxychloroquine, sulfasalazine en/of goudzouten. De patiënten werden gerandomiseerd tussen eenmaal per twee weken 40 mg Trudexa of placebo gedurende een periode van 24 weken.

Onderzoek V evalueerde 799 methotrexaat-naïeve volwassen patiënten met matig tot ernstig actieve kortbestaande reumatoïde artritis (gemiddelde ziekteduur minder dan 9 maanden). Deze studie evalueerde de doelmatigheid van Trudexa 40 mg eenmaal per twee weken/methotrexaat combinatie therapie, Trudexa 40 mg eenmaal per twee weken monotherapie en methotrexaat monotherapie bij vermindering van de tekenen en symptomen en progressie van gewrichtsschade bij reumatoïde artritis gedurende 104 weken.

Het primaire eindpunt in de onderzoeken I, II en III en het secundaire eindpunt in onderzoek IV was het percentage patiënten dat in week 24 of 26 een ACR 20-respons vertoonde. Het primaire eindpunt in onderzoek V was het percentage patiënten dat in week 52 een ACR 50-respons vertoonde. Onderzoeken III en V hadden als verdere primaire eindpunten op 52 weken vertraging van de progressie van de aandoening (als bepaald d.m.v. de resultaten van röntgenonderzoek). Onderzoek III had tevens als primair eindpunt de wijzigingen in de kwaliteit van leven.

ACR-respons

Het percentage met Trudexa behandelde patiënten met een ACR-respons 20, 50 en 70 was in de onderzoeken I, II en III onderling consistent. Tabel 3 vermeldt de resultaten voor de dosering van eenmaal per twee weken 40 mg .

Tabel 3: ACR-responsen bij placebogecontroleerde onderzoeken (percentage patiënten)

Respons	Onderzoek I ^{a**}		Onderzoek II ^{a**}		Onderzoek III ^{a**}	
	Placebo/ MTX ^c n=60	Trudexa ^b / MTX ^c n=63	Placebo n=110	Trudexa ^b n=113	Placebo/ MTX ^c n=200	Trudexa ^b / MTX ^c n=207
ACR 20						
6 maanden	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 maanden	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 maanden	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 maanden	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 maanden	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 maanden	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	4,5%	23,2%

^a Onderzoek I op 24 weken, onderzoek II op 26 weken en onderzoek III op 24 en 52 weken

^b 40 mg Trudexa, eenmaal per twee weken toegediend

^c MTX = methotrexaat

**p < 0,01, Trudexa vergeleken met placebo

In de onderzoeken I-IV vertoonden alle afzonderlijke componenten van de ACR-responscriteria (aantal pijnlijke en gezwollen gewrichten, beoordeling door arts en patiënt van de ziekteactiviteit en pijn, 'disability index' (HAQ)-scores en CRP (mg/dl)-waarden) een verbetering in week 24 of 26 in vergelijking met placebo. In onderzoek III bleven deze verbeteringen gedurende 52 weken gehandhaafd. Tevens bleven de ACR-responsen in de meerderheid van de patiënten die gevolgd zijn in de open-label extensie fase gehandhaafd tot week 104. 114 van de 207 patiënten zetten de behandeling met Trudexa 40 mg eenmaal per twee weken gedurende 60 maanden voort. Hiervan hadden 86, 72 en 41 patiënten een ACR-respons van respectievelijk 20/50/70 in maand 60.

In onderzoek IV was de ACR 20-respons van patiënten behandeld met Trudexa plus standaardbehandeling statistisch significant beter dan die van patiënten behandeld met placebo plus standaardbehandeling (p < 0,001).

In onderzoeken I-IV behaalden met Trudexa behandelde patiënten reeds een tot twee weken na het begin van de behandeling statistisch significante ACR 20- en 50-responsen in vergelijking met placebo.

In onderzoek V bij kort bestaande reumatoïde artritis patiënten die methotrexaat-naïeve waren, leidde de combinatie therapie van Trudexa met methotrexaat tot een sneller en significant hogere ACR respons dan met methotrexaat monotherapie en Trudexa monotherapie in week 52 en de respons bleef behouden in week 104 (zie tabel 4).

**Tabel 4: ACR respons in onderzoek V
(percentage van patiënten)**

Respons	MTX n=257	Trudexa n=274	Trudexa/MTX n=268	p-waarde ^a	p-waarde ^b	p-waarde ^c
ACR 20						
week 52	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	< 0,001	0,043
week 104	56,0%	49,3%	69,4%	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
week 52	45,9%	41,2%	61,6%	< 0,001	< 0,001	0,317
week 104	42,8%	36,9%	59,0%	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
week 52	27,2%	25,9%	45,5%	< 0,001	< 0,001	0,656
week 104	28,4%	28,1%	46,6%	< 0,001	< 0,001	0,864
<p>a. p-waarde van de paarsgewijze vergelijking van methotrexaat monotherapie en Trudexa/methotrexaat combinatietherapie waarbij gebruikt gemaakt is van de Mann-Whitney U test.</p> <p>b. p-waarde van de paarsgewijze vergelijking van Trudexa monotherapie en Trudexa/methotrexaat combinatietherapie waarbij gebruikt gemaakt is van de Mann-Whitney U test.</p> <p>c. p-waarde van de paarsgewijze vergelijking van Trudexa monotherapie en methotrexaat monotherapie waarbij gebruik gemaakt is van de Mann-Whitney U test.</p>						

In week 52 behaalde 42,9% van de patiënten die behandeld werden met Trudexa/methotrexaat combinatietherapie klinische remissie (DAS28 < 2,6) vergeleken met 20,6% van de patiënten behandeld met methotrexaat monotherapie en 23,4% van de patiënten behandeld met Trudexa monotherapie. De combinatietherapie Trudexa/methotrexaat was klinisch en statistisch superieur aan de methotrexaat (p < 0,001) en Trudexa monotherapie (p < 0,001) wat betreft het behalen van lagere ziektestatus bij patiënten met een recent gediagnosticeerde matig tot ernstige reumatoïde artritis. De responsen voor de twee monotherapie onderzoeken waren vergelijkbaar (p = 0,447).

Radiografische respons

In onderzoek III, waarin de met Trudexa behandelde patiënten een gemiddelde duur van reumatoïde artritis hadden van ongeveer 11 jaar, werd structurele gewrichtsschade radiografisch bepaald en uitgedrukt als een verandering in de aangepaste totale Sharp score en de componenten daarvan, de erosiescore en gewrichtsruimte-vernauwingsscore (JSN). Trudexa/methotrexaat patiënten vertoonden minder radiografische progressie na 6 en 12 maanden dan patiënten die alleen methotrexaat kregen (zie tabel 5). Data uit de open-label extensie fase geven aan dat de remming van de progressie van structurele schade in een subgroep van patiënten gedurende 60 maanden wordt gehandhaafd. 113 van de 207 patiënten die aanvankelijk eenmaal per twee weken werden behandeld met 40 mg Trudexa, werden na 5 jaar radiografisch geëvalueerd. Van deze patiënten vertoonden 66 geen progressie van structurele schade, gedefinieerd als een verandering van de TTS van nul of minder.

Tabel 5: Gemiddelde Radiografische Verandering Over 12 Maanden in Onderzoek III				
	Placebo/ MTX ^a	TRUDEXA/MTX 40 mg elke 2 weken	Placebo/MTX-TRUDEXA/MTX (95% betrouwbaarheidsinterval ^b)	P-waarde
Totale Sharp score	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 ^c
Erosie score	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
JSN ^d score	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^amethotrexaat

^b95% confidentie interval voor de verschillen in verandering-scores tussen methotrexaat en Trudexa.

^cGebaseerd op rank analyse

^d gewrichtsruimte-vernauwingsscore

In onderzoek V werd structurele gewrichtsschade radiografisch bepaald en uitgedrukt als verandering in de aangepaste totale Sharp score (zie tabel 6).

Tabel 6: Gemiddelde Radiografische Veranderingen in Week 52 in onderzoek V

	MTX n=257 (95% confidence interval)	Trudexa n=274 (95% confidence interval)	Trudexa/MTX n=268 (95% confidence interval)	p- waarde ^a	p- waarde ^b	p-waarde ^c
Total Sharp score	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Erosion score	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN score	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

- p-waarde van de paarsgewijze vergelijking van methotrexaat monotherapie en Trudexa/methotrexaat combinatietherapie waarbij gebruikt gemaakt is van de Mann-Whitney U test.
- p-waarde van de paarsgewijze vergelijking van Trudexa monotherapie en Trudexa/methotrexaat combinatietherapie waarbij gebruik gemaakt is van de Mann-Whitney U test.
- p-waarde van de paarsgewijze vergelijking van Trudexa monotherapie en methotrexaat monotherapie waarbij gebruik gemaakt is van de Mann-Whitney U test.

Na 52 weken en 104 weken behandeling was het percentage patiënten zonder progressie (verandering vanaf uitgangsniveau in de aangepaste totale Sharp score $\leq 0,5$) significant hoger met Trudexa/methotrexaat combinatietherapie (63,8% en 61,2% respectievelijk) in vergelijking met methotrexaat monotherapie (37,4% en 33,5% respectievelijk, $p < 0,001$) en Trudexa monotherapie (50,7%, $p < 0,002$ en 44,5%, $p < 0,001$ respectievelijk).

Kwaliteit van leven en fysiek functioneren

De kwaliteit van leven met betrekking tot de gezondheid en fysiek functioneren werden beoordeeld met behulp van de 'disability index' op het Health Assessment Questionnaire (HAQ) in de vier oorspronkelijke adequate en goedgecontroleerde onderzoeken en deze vormde een vooraf vastgelegd primair eindpunt op week 52 in onderzoek III. Alle Trudexa-doses/schema's in alle vier de onderzoeken vertoonden statistisch significant grotere verbeteringen in de HAQ-'disability index' vanaf uitgangsniveau tot Maand 6 vergeleken met placebo en in onderzoek III werd hetzelfde vastgesteld op Week 52. De resultaten van de Short Form Health Survey (SF 36) voor alle Trudexa-

doses/schema's in alle vier de onderzoeken ondersteunen deze bevindingen, met statistisch significante 'physical component summary' (PCS)-scores, evenals statistisch significante 'pain and vitality domain'-scores voor de dosering van eenmaal per twee weken 40 mg. Er werd een statistisch significante afname vastgesteld van vermoeidheid als gemeten door middel van de 'functional assessment of chronic illness therapy' (FACIT)-scores in alle drie onderzoeken waarin de vermoeidheid werd beoordeeld (onderzoeken I, III, IV).

In onderzoek III bleef de verbetering in fysieke functie gehandhaafd gedurende 260 weken (60 maanden) open-label behandeling. De verbetering van de kwaliteit van leven werd gemeten tot week 156 (36 maanden) en de verbetering werd gehandhaafd gedurende die periode.

In onderzoek V toonde de verbetering in de HAQ disability index en het fysieke gedeelte van de SF 36 een grotere verbetering ($p < 0,001$) voor Trudexa/methotrexaat combinatietherapie versus methotrexaat monotherapie en Trudexa monotherapie in week 52, die behouden werd tot week 104.

Artritis psoriatica

Trudexa, 40 mg eenmaal per twee weken, werd onderzocht bij patiënten met matig tot ernstig actieve artritis psoriatica in twee placebogecontroleerde onderzoeken, onderzoeken VI en VII. In onderzoek VI werden gedurende 24 weken 313 volwassen patiënten behandeld die een onvoldoende respons op NSAID therapie hadden en van welke groep ongeveer 50% methotrexaat gebruikten. In onderzoek VII, met een duur van 12 weken, werden 100 patiënten behandeld die een onvoldoende respons hadden op DMARD therapie.

Er is onvoldoende bewijs voor de werkzaamheid van Trudexa bij patiënten met ankylosis spondylitis-achtige artritis psoriatica door het geringe aantal patiënten dat onderzocht is (zie tabel 7).

Tabel 7: ACR respons in placebogecontroleerde onderzoeken bij artritis psoriatica (percentage patiënten)

Response	Onderzoek VI		Onderzoek VII	
	Placebo N=162	Trudexa N=151	Placebo/Trudexa N=49	Trudexa N=51
ACR 20				
Week 12	14%	58%***	16%	39%*
Week 24	15%	57%***	Nvt	Nvt
ACR 50				
Week 12	4%	36%***	2%	25%***
Week 24	6%	39%***	Nvt	Nvt
ACR 70				
Week 12	1%	20%***	0%	14%*
Week 24	1%	23%***	Nvt	Nvt

*** $p < 0,001$ voor alle vergelijkingen tussen Trudexa en placebo

* $p < 0,05$ voor alle vergelijkingen tussen Trudexa en placebo

Nvt: Niet van toepassing

ACR responses in onderzoek VI waren vergelijkbaar, met en zonder gelijktijdige methotrexaat therapie.

Patiënten die met Trudexa behandeld werden toonden verbetering in fysiek functioneren zoals vastgesteld door HAQ en Short Form Health Survey (SF 36) vanaf uitgangsniveau tot week 24.

Spondylitis ankylopoetica

Trudexa, 40 mg eenmaal per twee weken werd onderzocht bij 393 patiënten met spondylitis ankylopoetica die onvoldoende reageerden op conventionele therapie, in twee gerandomiseerde, 24 weken durende dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken (de gemiddelde basisscore van de

activiteit van de ziekte [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] was 6,3 in alle groepen). Negenenzeventig (20,1%) patiënten werden gelijktijdig behandeld met antireumatica die de ziekte beïnvloeden, en 37 (9,4%) patiënten met glucocorticoiden. De blinde periode werd gevolgd door een open-label periode waarin de patiënten Trudexa 40 mg eenmaal in de twee weken subcutaan kregen toegediend voor nog eens 28 weken. Personen (n=215, 54,7%) die ASAS 20 niet binnen 12, 16 of 20 weken bereikten, kregen kortdurend open-label adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken subcutaan en werden verder behandeld als non-responders in de dubbelblinde statistische analyses.

In het grotere onderzoek (VIII) met 315 patiënten, toonden de resultaten statistisch significante verbetering van de tekenen en symptomen van spondylitis ankylopoetica bij patiënten die met Trudexa werden behandeld in vergelijking tot placebo.

Een eerste significante reactie werd in Week 2 waargenomen en hield gedurende 24 weken aan (tabel 8).

**Tabel 8 – Effectiviteitsrespons in Placebogecontroleerd AS onderzoek – Onderzoek VIII
Vermindering van tekenen en symptomen**

Respons	Placebo N = 107	Trudexa N = 208
ASAS^a 20		
Week 2	16%	42%***
Week 12	21%	58%***
Week 24	19%	51%***
ASAS 50		
Week 2	3%	16%***
Week 12	10%	38%***
Week 24	11%	35%***
ASAS 70		
Week 2	0%	7%**
Week 12	5%	23%***
Week 24	8%	24%***
BASDAI^b 50		
Week 2	4%	20%***
Week 12	16%	45%***
Week 24	15%	42%***

***, ** Statistisch significant bij $p < 0,001$, $< 0,01$ voor alle vergelijkingen tussen Trudexa en placebo in Week 2, 12 en 24

a Onderzoek naar Spondylitis Ankylopoetica (ASsessment in Ankylosing Spondylitis)

b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Met Trudexa behandelde patiënten hadden een significante verbetering in Week 12 die tot in Week 24 aanhield in zowel de SF36 als de Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL).

Vergelijkbare trends (niet alle statistisch significant) werden waargenomen in het kleinere gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoek (IX) bij 82 volwassen patiënten met actieve spondylitis ankylopoetica.

De ziekte van Crohn

De veiligheid en werkzaamheid van Trudexa werden beoordeeld bij meer dan 1400 patiënten met matig tot ernstig actieve ziekte van Crohn ('Crohn's Disease Activity Index' (CDAI) ≥ 220 en ≤ 450) in gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken. Bij 478 van de geïncludeerde patiënten (32%) werd de ziekte als ernstig geclassificeerd (CDAI score > 300 en gelijktijdige corticosteroiden en/of immunosuppressiva) die correspondeert met de populatie zoals gedefinieerd in de indicatie (zie rubriek 4.1). Gelijktijdige vaste doses aminosalicylaten, corticosteroiden en/of

immuunmodulerende middelen waren toegestaan en 79% van de patiënten bleef tenminste één van deze geneesmiddelen krijgen.

Inductie van klinische remissie (gedefinieerd als CDAI < 150) werd geëvalueerd in twee onderzoeken, CLASSIC I en GAIN. In CLASSIC I werden 299 TNF antagonist naïeve patiënten gerandomiseerd naar één van vier behandelgroepen; placebo in weken 0 en 2, 160 mg Trudexa in week 0 en 80 mg in week 2, 80 mg in week 0 en 40 mg in week 2 en 40 mg in week 0 en 20 mg in week 2. In GAIN werden 325 patiënten die geen respons meer hadden op of intolerant waren voor infliximab gerandomiseerd naar behandeling met ofwel 160 mg Trudexa in week 0 en 80 mg in week 2 ofwel placebo in weken 0 en 2. De primaire non-responders werden uitgesloten van de onderzoeken en daarom werden deze patiënten niet verder geëvalueerd.

Handhaving van klinische remissie werd geëvalueerd in CHARM. In CHARM ontvingen 854 patiënten 80 mg open-label in week 0 en 40 mg in week 2. In week 4 werden patiënten gerandomiseerd naar 40 mg eenmaal per twee weken, 40 mg per week of placebo met een totale studieduur van 56 weken. Patiënten met een klinische respons (verlaging van CDAI \geq 70) in week 4 werden gestratificeerd en apart geanalyseerd van degenen zonder klinische respons in week 4. Geleidelijk afbouwen van corticosteroïden was toegestaan na week 8.

CLASSIC I en GAIN inductie van remissie en responspercentages worden weergegeven in tabel 9.

Tabel 9: Inductie van klinische remissie en respons (percentage patiënten)

	CLASSIC I: Infliximab naïeve patiënten			GAIN: Infliximab ervaren patiënten	
	Placebo N=74	Trudexa 80/40 mg N = 75	Trudexa 160/80 mg N=76	Placebo N=166	Trudexa 160/80 mg N=159
Week 4					
Klinische remissie	12%	24%	36%*	7%	21%*
Klinische respons	24%	37%	49%**	25%	38%**

Alle p-waarden zijn paarsgewijze vergelijkingen van percentages voor Trudexa en placebo

* p < 0,001

** p < 0,01

Vergelijkbare remissiepercentages werden waargenomen voor het 160/80 mg en het 80/40 mg inductieschema in week 8 en bijwerkingen werden vaker waargenomen in de 160/80 mg groep.

In CHARM, had 58% (499/854) van de patiënten een klinische respons in week 4 en werd geanalyseerd in de primaire analyse. Van degenen die in week 4 een klinische respons hadden, was 48% eerder blootgesteld aan andere anti-TNF therapie. Handhaving van remissie en responspercentages worden weergegeven in tabel 10. Klinische remissieresultaten bleven relatief constant onafhankelijk van eerdere blootstelling aan TNF antagonisten.

Tabel 10: Handhaving van klinische remissie en respons (percentage patiënten)

	Placebo	40 mg Trudexa eenmaal per twee weken	40 mg Trudexa iedere week
Week 26	N=170	N=172	N=157
Klinische remissie	17%	40%*	47%*
Klinische respons (CR-100)	27%	52%*	52%*
patiënten met steroïdvrije remissie voor \geq 90 dagen ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Week 56	N=170	N=172	N=157

Klinische remissie	12%	36%*	41%*
Klinische respons (CR-100)	17%	41%*	48%*
patiënten met steroïdvrije remissie voor ≥ 90 dagen ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* $p < 0,001$ voor paarsgewijze vergelijkingen van percentages voor Trudexa ten opzichte van placebo

** $p < 0,02$ voor paarsgewijze vergelijkingen van percentages voor Trudexa ten opzichte van placebo

^a Van degenen die in de uitgangssituatie corticosteroiden kregen

Onder patiënten die geen respons hadden in week 4, had 43% van de patiënten op de onderhoudsdosering Trudexa een respons in week 12 in vergelijking met 30% van de patiënten op de onderhoudsdosering placebo. Deze resultaten wijzen erop dat sommige patiënten die in week 4 nog geen respons hebben gehad baat kunnen hebben bij voortgezette onderhoudsbehandeling tot en met week 12. Behandeling voortgezet tot na 12 weken resulteerde niet in significant meer responsen (zie rubriek 4.2)

Kwaliteit van leven

In CLASSIC I en GAIN werd in week 4 een statistisch significante verbetering bereikt in de totale score van de ziektespecifieke 'inflammatory bowel disease questionnaire' (IBDQ) bij patiënten die gerandomiseerd waren naar Trudexa 80/40 mg en 160/80 mg in vergelijking met placebo. Deze verbetering werd ook in weken 26 en 56 van CHARM gezien bij de adalimumab behandelingsgroepen in vergelijking met de placebogroep.

Immunogeniciteit

Vorming van anti-adalimumab antilichamen is geassocieerd met een verhoogde klaring en een verminderde werkzaamheid van adalimumab. Er is geen duidelijke correlatie tussen de aanwezigheid van anti-adalimumab antilichamen en bijwerkingen.

Patiënten in onderzoeken I, II en III werden gedurende de periode van 6 tot 12 maanden herhaaldelijk getest op antilichamen tegen adalimumab. In de belangrijkste onderzoeken werden anti-adalimumab antilichamen gevonden bij 58/1053 (5,5%) van de met adalimumab behandelde patiënten, vergeleken met 2/370 (0,5%) bij placebopatiënten. Bij patiënten die niet gelijktijdig methotrexaat kregen, bedroeg de incidentie 12,4%, vergeleken met 0,6% wanneer adalimumab werd gebruikt als toevoeging aan methotrexaat.

Bij patiënten met artritis psoriatica, werden antilichamen tegen adalimumab gevonden bij 38/376 proefpersonen (10%) die met adalimumab behandeld waren. Bij patiënten die daarbij geen methotrexaat kregen was de incidentie 13,5% (24/178 proefpersonen), in vergelijking met 7% (14 van de 198 proefpersonen) wanneer adalimumab werd gebruikt als toevoeging aan methotrexaat.

Bij patiënten met spondylitis ankylopoetica werden antilichamen gevonden bij 17/204 proefpersonen (8,3%) die behandeld werden met adalimumab. Bij patiënten die daarbij geen methotrexaat kregen was de incidentie 16/185 (8,6%), in vergelijking met 1/19 (5,3%) wanneer adalimumab gebruikt werd als toevoeging aan methotrexaat.

Bij patiënten met de ziekte van Crohn werden antilichamen tegen adalimumab geïdentificeerd bij 7/269 proefpersonen (2,6%) die werden behandeld met adalimumab.

Omdat immunogeniciteitsanalyses productspecifiek zijn, is een vergelijking van de antilichaampercentages met die van andere producten niet van toepassing.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na subcutane toediening van een enkele dosis van 40 mg verliep de resorptie en distributie van adalimumab langzaam, en werden piekconcentraties in serum ongeveer 5 dagen na toediening bereikt. De gemiddelde geschatte absolute biologische beschikbaarheid van adalimumab na een enkele subcutane dosis van 40 mg in deze drie onderzoeken bedroeg 64%. Na een enkele intraveneuze dosis van 0,25 tot 10 mg/kg waren de concentraties dosisafhankelijk. Na doseringen van 0,5 mg/kg (~40 mg), varieerde de klaring van 11 tot 15 ml/uur, het verdelingsvolume (V_{ss}) varieerde van 5 tot 6 liter en de gemiddelde terminale halfwaardetijd bedroeg circa twee weken. De adalimumab-concentraties in het synoviavocht van verschillende patiënten met reumatoïde artritis varieerden van 31 tot 96% van die in serum.

Na subcutane toediening van 40 mg Trudexa eenmaal per twee weken bij patiënten met reumatoïde artritis (RA) waren de gemiddelde steady-state dalconcentraties respectievelijk circa 5 µg/ml (zonder gelijktijdig methotrexaat) en 8 tot 9 µg/ml (met gelijktijdig methotrexaat). De dalwaarden voor adalimumab in serum in een steady-state-toestand namen na subcutane dosering van 20, 40 en 80 mg eenmaal per twee weken en wekelijks bij benadering evenredig met de dosering toe.

Bij patiënten met de ziekte van Crohn worden bij de oplaaddosis van 80 mg Trudexa in week 0 gevolgd door 40 mg Trudexa in week 2 dalconcentraties van adalimumab in serum bereikt van ongeveer 5,5 µg/ml gedurende de periode van inductie. Bij een oplaaddosis van 160 mg Trudexa in week 0 gevolgd door 80 mg Trudexa in week 2 worden dalconcentraties van adalimumab in serum bereikt van ongeveer 12 µg/ml gedurende de inductieperiode. Gemiddelde steady-state dalconcentraties van ongeveer 7 µg/ml werden waargenomen bij patiënten met de ziekte van Crohn die eenmaal per twee weken een onderhoudsdosering van 40 mg Trudexa kregen.

Populatie-farmacokinetische analyses met gegevens van meer dan 1300 RA patiënten gaven een trend te zien in de richting van verhoogde schijnbare klaring van adalimumab bij toenemend lichaamsgewicht. Na correctie voor gewichtsverschillen, leken geslacht en leeftijd een minimaal effect te hebben op de adalimumab-klaring. Er zijn lagere serumconcentraties vrij adalimumab (niet gebonden aan anti-adalimumab antilichamen, AAA) waargenomen bij patiënten met meetbare AAA's. Trudexa is niet onderzocht bij kinderen of bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens tonen geen speciale risico's aan voor mensen, uitgaande van onderzoek van de toxiciteit bij enkele dosering, de toxiciteit bij herhaalde dosering en de genotoxiciteit.

Er is een onderzoek uitgevoerd naar de toxiciteit voor de embryofoetale ontwikkeling/perinatale ontwikkeling bij Cynomolgus-apen met 0, 30 en 100 mg/kg (9-17 apen/groep), waarbij geen aanwijzing werd gevonden voor schade aan de foetussen als gevolg van adalimumab. Er werden geen carcinogeniciteitsonderzoeken of standaardbeoordeling van de vruchtbaarheid en de postnatale toxiciteit uitgevoerd met adalimumab, omwille van het ontbreken van gepaste modellen voor een antilichaam met beperkte kruisreactiviteit met muriene TNF en de vorming van neutraliserende antilichamen bij knaagdieren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol
Citroenzuurmonohydraat
Natriumcitraat
Natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat
Dinatriumfosfaatdihydraat
Natriumchloride
Polysorbaat 80

Natriumhydroxide
Water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Gezien er geen verenigbaarheidsonderzoeken zijn uitgevoerd, mag dit geneesmiddel niet worden gemengd met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Bewaar in de originele verpakking. Niet invriezen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Trudexa 40 mg oplossing voor injectie in flacon voor eenmalig gebruik (type I glas), afgesloten door een rubberen dop, aluminium krimpfolie en een aluminium flip-off-sluiting.

Verpakking van:

1 flacon (0,8 ml steriele oplossing), 1 lege steriele injectiespuit in zakje en 2 doekjes met alcohol, allemaal in een blister.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig de plaatselijke voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Verenigd Koninkrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/03/257/001

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

1 september 2003

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{MM/JJJJ}

