

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

ANNEX I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Trudexa 40 mg injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 0,8 ml endos innehåller 40 mg adalimumab.

Adalimumab är en rekombinant human monoklonal antikropp uttryckt i CHO (Chinese Hamster Ovary-celler).

För en fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Reumatoid artrit

Trudexa i kombination med metotrexat är indicerat för:

- behandling av måttlig till svår, aktiv reumatoid artrit hos vuxna patienter när andra sjukdomsmodifierande anti-reumatiska läkemedel inklusive metotrexat inte haft tillräcklig effekt.
- behandling av svår, aktiv och progredierande reumatoid artrit hos vuxna som inte tidigare behandlats med metotrexat.

Trudexa kan ges som monoterapi då metotrexat inte tolereras eller när fortsatt behandling med metotrexat är olämplig.

Trudexa har visats reducera progressionshastigheten av ledskadan mätt med röntgen, och förbättra den fysiska funktionen, när det används i kombination med metotrexat.

Psoriasisartrit

Trudexa är indicerat för behandling av aktiv och progredierande psoriasisartrit hos vuxna när andra sjukdomsmodifierande anti-reumatiska läkemedel inte haft tillräcklig effekt.

Ankyloserande spondylit

Trudexa är indicerat för behandling av vuxna med svår aktiv ankolyserande spondylit när annan konventionell behandling inte haft tillräcklig effekt.

Crohns sjukdom

Trudexa är indicerat för behandling av svår, aktiv Crohns sjukdom hos patienter som inte svarat trots fullständig och adekvat behandling med kortikosteroider och/eller immunosuppressiv behandling; eller som är intoleranta eller har medicinska kontraindikationer för sådan behandling.

Vid induktionsbehandling av Trudexa bör denna ges i kombination med kortikosteroider. Trudexa kan ges som monoterapi vid intolerans mot kortikosteroider eller när fortsatt behandling med kortikosteroider inte är lämpligt (se avsnitt 4.2).

4.2 Dosering och administrering

Behandling med Trudexa bör initieras och övervakas av specialist med erfarenhet av diagnos och behandling av reumatoid artrit, psoriasisartrit, ankyloserande spondylit eller Crohns sjukdom. Patienter som behandlas med Trudexa skall ges ett speciellt patientkort.

Efter noggrann instruktion i injektionsteknik, kan patienterna själva injicera Trudexa om deras läkare beslutar att det är lämpligt och om de kan få medicinsk uppföljning vid behov.

Under behandling med Trudexa bör andra behandlingar som ges samtidigt (t.ex kortikosteroider och/eller immunomodulerande ämnen) optimeras.

Vuxna

Reumatoid artrit

Den rekommenderade dosen av Trudexa för vuxna patienter med reumatoid artrit är 40 mg adalimumab administrerat varannan vecka som en singeldos via subkutan injektion. Behandling med metotrexat skall fortsätta under behandling med Trudexa.

Behandling med glukokortikoider, salicylsyra, icke-steroida anti-inflammatoriska mediciner eller analgetika kan fortsätta under behandling med Trudexa. Angående kombination med andra sjukdomsmodifierande anti-reumatiska mediciner än metotrexat se avsnitten 4.4 och 5.1.

Vid monoterapi, kan vissa patienter som får ett minskat svar på behandlingen ha nytta av en ökning i dosintensiteten till 40 mg adalimumab varje vecka.

Psoriasisartrit och ankyloserande spondylit

Den rekommenderade dosen av Trudexa till patienter med psoriasisartrit och ankyloserande spondylit är 40 mg adalimumab administrerat varannan vecka som en singeldos via subkutan injektion.

För alla ovanstående indikationer tyder tillgängliga data på att det kliniska svaret vanligtvis uppnås inom 12 veckors behandling. Fortsatt behandling bör noga övervägas hos en patient som inte svarar på behandling inom denna tidsperiod.

Crohns sjukdom

Den rekommenderade induktionsdosen av Trudexa för vuxna patienter med allvarlig Crohns sjukdom är 80 mg vecka 0 följt av 40 mg vecka 2. Om det är nödvändigt med ett snabbare svar på behandlingen kan dosen 160 mg vecka 0 (dosen kan administreras som 4 injektioner på en dag eller som 2 injektioner per dag i två dagar i följd) och 80 mg vecka 2 användas med vetskapen om att risken för biverkningar är högre under induktion.

Efter induktionsbehandling är den rekommenderade dosen 40 mg varannan vecka genom subkutan injektion. Alternativt, om en patient har slutat med Trudexa och tecken och symtom på sjukdomen återkommer kan Trudexa återinsättas. Erfarenhet av återinsättande efter mer än 8 veckor sedan den senaste dosen är begränsad.

Vid underhållsbehandling kan kortikosteroiderna trappas ut i enlighet med kliniska riktlinjer.

Patienter som försämras avseende terapivar kan ha fördel av att höja dosen till 40 mg Trudexa varje vecka.

Patienter som inte har svarat på behandlingen vid vecka 4 kan ha fördel av att fortsätta behandling till och med vecka 12. Fortsatt behandling av en patient som ej svarat på behandling under denna tid, bör tas under noggrant övervägande.

Äldre patienter

Ingen dosjustering krävs.

Barn och tonåringar

Erfarenhet från barn saknas.

Försämrad njur- och leverfunktion

Trudexa har inte studerats i dessa patientpopulationer. Ingen dosrekommendation kan göras.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller någon utav hjälpämnen.

Aktiv tuberkulos eller andra allvarliga infektioner såsom sepsis och andra opportunistiska infektioner (se avsnitt 4.4).

Måttlig till svår hjärtsvikt (NYHA klass III/IV) (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Infektioner

Patienter måste monitoreras noggrant med avseende på infektioner, inklusive tuberkulos, före, under och efter behandling med Trudexa. Eftersom eliminering av adalimumab kan ta upp till fem månader, skall monitorering fortsätta under denna period.

Behandling med Trudexa bör inte påbörjas hos patienter med pågående infektioner, inkluderande kroniska eller lokaliserade infektioner tills infektionerna har behandlats adekvat.

Patienter som utvecklar en ny infektion under tiden för behandling med Trudexa skall monitoreras noga. Behandling med Trudexa skall avbrytas om en patient utvecklar en allvarlig infektion, tills infektionerna är under kontroll. Läkare skall vara återhållsamma med behandling med Trudexa till patienter som tidigare haft återkommande infektioner, eller som har bakomliggande tillstånd som kan göra patienterna mer infektionskänsliga, inklusive samtidig användning av immunsuppressiva mediciner.

Allvarliga infektioner, sepsis, tuberkulos och andra opportunistiska infektioner, dödsfall inkluderat, har rapporterats vid användning av Trudexa.

Allvarliga infektioner:

I kliniska prövningar har ökad risk för allvarliga infektioner hos patienter som behandlas med Trudexa visats och rapporter efter marknadsföring stödjer dessa uppgifter. Särskilt viktiga är pneumoni, pyelonefrit, septisk artrit och septicemi.

Tuberkulos:

Tuberkulos har rapporterats hos patienter som behandlats med Trudexa. Det skall noteras att i majoriteten av dessa rapporter var tuberkulosen extra-pulmonär d v s disseminerad.

Innan behandling med Trudexa påbörjas ska alla patienter undersökas med avseende på både aktiv och inaktiv (latent) tuberkulosinfektion. Undersökningen bör inkludera en detaljerad anamnes som inkluderar möjlig tidigare tuberkulos, eller exponering för patienter med pågående tuberkulos och/eller pågående immunosuppressiv terapi. Lämpliga screening undersökningar dvs tuberkulintest och lungröntgen, skall utföras på alla patienter (lokala rekommendationer bör följas). Det rekommenderas att utförandet av dessa tester skall skrivas in på patientens patientkort. Förskrivare påminns om risken för falskt negativa tuberkulintest resultat, speciellt hos patienter som är allvarligt sjuka eller med minskat immunförsvar.

Om pågående tuberkulos diagnostiseras, får inte behandling med Trudexa påbörjas (se avsnitt 4.3).

Om latent tuberkulos diagnostiseras, skall lämplig anti-tuberkulos profylax i enlighet med lokala rekommendationer påbörjas innan behandlingen med Trudexa startar. I denna situation, måste risk/nytta balansen vid behandling med Trudexa noggrant övervägas.

Patienter skall instrueras att söka medicinsk rådgivning om tecken/symtom (t.ex. långvarig hosta, avmagring/viktminskning, subfebrilitet) som kan tyda på en tuberkulosinfektion, uppträder under och efter behandling med Trudexa.

Andra opportunistiska infektioner:

Rapporter har förekommit om allvarliga och svåra opportunistiska infektioner i samband med Trudexa behandling t e x pneumocystis carinii pneumoni, disseminerad histoplasmos, listerios och aspergillos.

Vanligt förekommande opportunistiska sjukdomar måste beaktas om en patient som behandlas med Trudexa visar förlängda/atypiska symptom/tecken på infektioner eller en generell försämring.

Hepatit B reaktivering

Reaktivering av hepatit B har inträffat hos patienter som är kroniska bärare av hepatit B virus (HBV) och som behandlats med TNF-antagonister, inklusive Trudexa. Vissa fall har haft dödlig utgång. Patienter som löper risk att få en HBV-infektion ska undersökas för att upptäcka tecken på HBV-infektion före behandling med Trudexa påbörjas. Bärare av HBV som behöver behandling med Trudexa ska noga övervakas för tecken och symptom på aktiv HBV-infektion under hela behandlingen och åtskilliga månader efter att behandling har avslutats. Data saknas avseende behandling av patienter som är bärare av HBV med anti-viral behandling tillsammans med TNF-antagonist, för att förebygga HBV-reaktivering. Hos patienter som utvecklar HBV-reaktivering, ska behandling med Trudexa avbrytas och effektiv antiviral behandling och lämplig ytterligare behandling påbörjas.

Neurologiska händelser

Trudexa och andra TNF-antagonister har i sällsynta fall associerats med nytt skov eller exacerbation av kliniska symptom och/eller radiografiska tecken på demyeliniserande sjukdom. Förskrivare ska vara försiktiga när användning av Trudexa övervägs till patienter med existerande eller nyligen debuterade symptom som överensstämmer med en diagnos på demyeliniserande tillstånd.

Allergiska reaktioner

Allvarliga allergiska reaktioner har inte observerats efter subkutan administrering av Trudexa i kliniska studier. Icke-allvarliga allergiska reaktioner relaterade till Trudexa var sällsynta i de kliniska studierna. Efter marknadsföring har mycket sällsynta rapporter förekommit om allvarliga allergiska reaktioner, inklusive anafylaxi, efter Trudexa-administrering. Om en anafylaktisk reaktion skulle inträffa skall administreringen av Trudexa avbrytas omedelbart och lämpliga behandlingsåtgärder insättas.

Sprutans nålskydd innehåller naturligt gummi (latex). Detta kan orsaka allvarliga allergiska reaktioner hos patienter som är känsliga för latex.

Immunosuppression

I en studie på 64 patienter med reumatoid artrit som behandlades med Trudexa, fann man inga tecken på försämrad fördröjd hypersensitivitet, sänkning av immunoglobulinnivåerna eller förändringar i antalet effektor T- och B-celler, NK-celler, monocyter/makrofager och neutrofiler.

Maligniteter och lymfoproliferativa störningar

Fler fall av maligniteter, inklusive lymfom har observerats bland patienter som får TNF-antagonister i jämförelse med kontroll patienter, i den kontrollerade delen av kliniska prövningar med TNF-antagonister. Denna händelse är sällsynt. Dessutom finns en ökad bakgrundrisk hos i reumatoid artrit patienter med långvarig, hög aktiv, inflammatorisk sjukdom, vilket komplicerar riskberäkningen. Med nuvarande kunskap kan man inte utesluta en möjlig risk för utveckling av lymfom eller andra maligna störningar hos patienter som behandlas med en TNF-antagonist.

Inga studier har gjorts som inkluderar patienter med en historik av malignitet eller, med patienter som utvecklar malignitet medan de får Trudexa men ändå fortsatt med behandling. Således skall ytterligare försiktighet iakttas då man överväger Trudexa behandling av dessa patienter (se avsnitt 4.8).

I en utvärderande klinisk studie som undersökte användningen av ett annat anti-TNF läkemedel, infliximab, hos patienter med måttlig till allvarlig kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL), rapporterades fler maligniteter, mestadels i lungan och nacken, hos de infliximab-behandlade patienterna än hos kontrollpatienterna. Alla patienterna hade en historik av storrökning. Användning av någon TNF-antagonist hos KOL-patienter skall därför ske med försiktighet, liksom användning hos patienter som beroende på storrökning har en ökad risk för malignitet.

Hematologiska reaktioner

Sällsynta fall av pancytopeni som inkluderar aplastisk anemi har rapporterats för TNF-blockerande medel. Hematologiska biverkningar, kliniskt signifikant cytopeni (till exempel trombocytopeni, leukopeni) inkluderad, har i sällsynta fall rapporterats för Trudexa. Samtliga patienter skall uppmanas att omedelbart söka läkarvård om de utvecklar tecken och symptom som indikerar blod dyskrasi (ex. långvarig feber, blåmärke, blödning, blekhet) under pågående behandling med Trudexa. Behandlingsuppehåll med Trudexa skall övervägas hos patienter med konstaterad signifikant hematologisk avvikelse.

Vaccinationer

Liknande antikroppssvar på standard 23-valent pneumokockvaccination och trivalent influensavirusvaccination sågs i en studie hos 226 vuxna med reumatoid artrit som behandlades med adalimumab eller placebo. Ingen data finns tillgänglig på den sekundära spridningen av infektion av levande vaccin hos patienter som behandlas med Trudexa. Patienter på Trudexa kan få vaccinationer samtidigt, förutom med levande vacciner.

Kronisk hjärtsvikt

I en klinisk prövning med en annan TNF antagonist har försämrad kronisk hjärtsvikt och ökad mortalitet beroende på kronisk hjärtsvikt observerats. Även fall med försämring av kronisk hjärtsvikt har rapporterats hos patienter som använder Trudexa. Trudexa skall användas med försiktighet hos patienter med mild hjärtsvikt (NYHA klass I/II). Trudexa är kontraindicerat vid måttlig eller svår hjärtsvikt (se avsnitt 4.3). Behandling med Trudexa skall avbrytas hos patienter som utvecklar nya eller förvärrar symtomen på kronisk hjärtsvikt.

Autoimmuna processer

Behandling med Trudexa kan resultera i bildning av autoimmuna antikroppar. Långtidseffekten av Trudexabehandling för utvecklande av autoimmuna sjukdomar är okänd. Om en patient utvecklar symptom som påminner om lupusliknande syndrom efter behandling med Trudexa och är positiv för antikroppar mot dubbelsträngat DNA, skall ytterligare behandling med Trudexa inte ges (se avsnitt 4.8).

Samtidig administrering av TNF-antagonister och anakinra

I kliniska studier sågs vid samtidig användning av anakinra och en TNF-antagonist, etanercept, allvarliga infektioner utan att man såg ökad klinisk fördel jämfört med etanercept ensamt. Beroende på biverkningsbildningen som sågs vid kombinationen av etanercept med anakinra terapi, kan troligen liknande toxicitet förväntas vid kombination med anakinra och andra TNF-antagonister. Därför är kombinationen av adalimumab och anakinra inte att rekommendera.

Kirurgi

Det finns begränsad erfarenhet gällande säkerhet vid kirurgiska ingrepp på patienter behandlade med Trudexa. Adalimumabs långa halveringstid skall tas i beaktande om ett kirurgiskt ingrepp planeras. En patient som fordrar kirurgi under pågående Trudexa-behandling bör övervakas noggrant för infektioner och adekvat behandling bör insättas. Det finns begränsad erfarenhet gällande säkerhet bland patienter som genomgår proteskirurgi under pågående Trudexa-behandling.

Tunntarmsobstruktioner

Uteblivet svar på behandling för Crohns sjukdom kan indikera en fixerad fibrotisk striktur som kan behöva opereras. Tillgänglig data tyder på att Trudexa inte förvärrar eller orsakar strikturer.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Trudexa har studerats både hos reumatoid artrit och psoriasisartrit patienter som tar Trudexa som monoterapi och de som samtidigt tar metotrexat. Bildningen av antikroppar var lägre när Trudexa gavs tillsammans med metotrexat i jämförelse med användning i monoterapi. Administrering av Trudexa utan metotrexat resulterade i ökad bildning av antikroppar, ökad clearance och minskad effekt av adalimumab (se avsnitt 5.1).

4.6 Graviditet och amning

Data från behandling av gravida kvinnor med Trudexa saknas.

I en utvecklingstoxicitetsstudie utförd på apor, fanns det ingen indikation på maternal toxicitet, embryotoxicitet eller teratogenicitet. Prekliniska data på effekter på postnatal toxicitet och fertilitet av adalimumab finns inte (se avsnitt 5.3).

Beroende på sin hämning av TNF α , kan adalimumab som administreras under graviditet påverka normalt immunsvaret hos den nyfödda. Administrering av adalimumab rekommenderas inte under graviditet. Kvinnor i fertil ålder rekommenderas starkt att använda adekvat preventivmetod för att undvika graviditet och fortsätta använda detta i minst fem månader efter den sista behandlingen med Trudexa.

Användning under amning

Det är inte känt om adalimumab utsöndras i modersmjölk eller om det absorberas systemiskt efter intag.

Eftersom humana immunoglobuliner utsöndras i mjölk, ska kvinnor inte amma i minst fem månader efter den sista behandlingen med Trudexa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts.

4.8 Biverkningar

Kliniska studier

Trudexa studerades hos 5293 patienter i kontrollerade och öppna studier i upp till 60 månader. Dessa studier innefattade såväl reumatoid artrit-patienter med kort- och långvarig sjukdomshistoria som patienter med psoriasisartrit, ankyloserande spondylit och Crohns sjukdom. Data i tabell 1 baseras på de kontrollerade studierna (I-IX, CLASSIC I, GAIN och CHARM) (beskrivna i avsnitt 5.1) som omfattar 3271 patienter behandlade med Trudexa och 1809 patienter som erhållit placebo eller aktiv jämförande substans under den kontrollerade studieperioden.

Proportionen av patienter som på grund av biverkningar avbröt behandling under den dubbelblinda, kontrollerade delen av studier I-IX CLASSIC I, GAIN och CHARM var 5,7% för patienter som fick Trudexa och 5,3% för kontrollbehandlade patienter.

Biverkningar, både kliniska och laboratoriemässiga för studierna I-IX, CLASSIC I, GAIN och CHARM som bedömdes vara åtminstone möjligt relaterade till adalimumab visas i tabell 1 nedan, uppdelade i organklasser och frekvens (mycket vanlig $\geq 1/10$; vanlig $\geq 1/100$ till $\geq 1/10$; mindre vanlig $\geq 1/1000$ till $\leq 1/100$ och sällsynt $<1/1000$). Inom varje frekvensgruppering redovisas biverkningar i fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1
Biverkningar i kliniska studier

Organklass	Frekvens	Biverkningar
Infektioner	Vanlig	Nedre luftvägsinfektion (inklusive pneumoni, bronkit), virusinfektioner (inklusive influensa, herpes infektioner), candidainfektion, bakteriella infektioner (inklusive urinvägsinfektioner), övre luftvägsinfektion
	Mindre vanlig	Sepsis, opportunistiska infektioner (inklusive tuberkulos, histoplasmos), abscess, ledinfektion, sårinfektion, hud infektion (inklusive cellulit och impetigo), ytliga svampinfektioner (inklusive hud, nagel och fot)
	Sällsynt	Nekrotiserande fasciit, viral meningit, divertikulit
Benigna och maligna tumörer (inklusive cystor och polyper)	Mindre vanlig	Hudpapillom
	Sällsynt	Lymfom, solida organtumörer (inklusive bröst, äggstockar, testiklar), skivepitelcancer på huden
Blod- och lymfsystem	Vanlig	Lymfopeni
	Mindre vanlig	Neutropeni (inklusive agranulocytos), leukopeni, trombocytopeni, anemi, lymfadenopati, leukocytos,

	Sällsynt	Pancytopeni, idiopatisk trombocytopeni purpura
Immunosystem	Mindre vanlig	Systemisk lupus erytematosus, angioödem, läkemedelsöverkänslighet, säsongbunden allergi
	Sällsynt	Serum sjuka
Endokrina systemet	Sällsynt	Tyroidea störning (inklusive struma)
Metabolism och nutrition	Mindre vanlig	Hypokalemi, förhöjda lipider, aptitstörningar (inklusive anorexi), hyperuricemi,
	Sällsynt	Hyperkalcemi
Psykiska tillstånd	Mindre vanlig	Humörrubbningar, ångest (inklusive oro och agitation)
Nervsystemet	Vanlig	Yrsel (inklusive vertigo), huvudvärk, neurologiska känselrubbningar (inklusive parestesi)
	Mindre vanlig	Synkope, migrän, tremor, sömnbesvär
	Sällsynt	Multipel skleros
Ögon	Vanlig	Infektion, irritation eller ögoninflammation
	Mindre vanlig	Synstörning, okulär känselrubbning
	Sällsynt	Panoftalmit, irit, glaukom
Öron- och balansorgan	Mindre vanlig	Tinnitus, öronbehag (inklusive smärta och svullnad)
	Sällsynt	Hörselnedsättning
Hjärta	Mindre vanlig	Arrytmi, takykardi, palpitationer
	Sällsynt	Hjärtstillestånd, kranskärlsinsufficiens, angina pectoris, vätska i perikardium
Kärl	Mindre vanlig	Hypertension, flush, hematoma
	Sällsynt	Vaskulär ocklusion, aortastenosis, tromboflebit, aortaaneurysm
Luftvägar, thorax och mediastinum	Vanlig	Hosta, nasofaryngeal smärta
	Mindre vanlig	Astma, dyspné, dysfoni, nästäppa
	Sällsynt	Lungödem, farynxödem, lungeeffusion, pleurit
Mag- tarmkanal	Vanlig	Diarré, buksmärta, stomatit, munsår, illamående

	Mindre vanlig	Rektal blödning, gastrit, kräkning, dyspepsi, abdominell uppblåsthet, förstoppning
	Sällsynt	Intestinal stenosis, kolit, enterit, esofagit
Lever- gallgångar	Vanlig	Förhöjda leverenzymvärden
	Sällsynt	Levernekros, hepatit
Hud och subkutan vävnad	Vanlig	Utslag, dermatit och eksem, pruritus, håravfall
	Mindre vanlig	Urtikaria, psoriasis, ekkymoser och ökad benägenhet för blåmärken, purpura
	Sällsynt	Erytema multiforme, pannikulit
Rörelseapparaten	Vanlig	Muskel- och skelettsmärta
	Sällsynt	Rabdomyolys
Njure och urinvägar	Mindre vanlig	Hematuri, nedsatt njurfunktion, urinblåsa- och urinrörssymtom
		Proteinuri, njursmärta
Reproduktionssystem och bröstvävnad	Mindre vanlig	Menstruella cykel- och livmoderblödningsrubbingar
Allmänna tillstånd och reaktioner på injektionsstället	Mycket vanlig	Lokal injektionsreaktion (inklusive smärta, svullnad, rodnad eller klåda)
	Vanlig	Feber, trötthet (inklusive asteni och sjukdomskänsla)
	Mindre vanlig	Bröstsmärta, ödem, influensaliknande sjukdom
Undersökningsfynd	Mindre vanlig	Förhöjt kreatinfosfokinas, förlängd APT-tid, positivt antikroppstest
Skada och förgiftning	Mindre vanlig	Oavsiktlig skada, nedsatt läkningsförmåga

Reaktioner på injektionsstället

I de tolv kontrollerade studierna utvecklade 16% av patienterna som behandlades med Trudexa, reaktioner på injektionsstället (erythem och/eller klåda, blödning, smärta eller svullnad), jämfört med 10% av patienterna som fick placebo eller aktiv jämförande substans. Reaktioner på injektionsstället ledde generellt sett inte till att behandlingen med läkemedlet avbröts.

Infektioner

I de tolv kontrollerade studierna uppgick infektionsnivån till 1,49 per patientår hos Trudexa-behandlade patienter och 1,42 per patientår hos patienter behandlade med placebo- eller aktiv kontroll. Infektionerna bestod huvudsakligen i övre luftvägsinfektion, bronkit och urinvägsinfektion. Flertalet patienter fortsatte med Trudexa efter utläkt infektion. Incidensen av allvarliga infektioner uppgick till 0,03 per patientår hos Trudexa-behandlade patienter och 0,03 per patientår hos patienter behandlade

med placebo eller aktiv kontroll. I kontrollerade och öppna studier med Trudexa har allvarliga infektioner (inklusive dödliga infektioner, dock sällan förekommande) rapporterats. Dessa rapporter innefattar fall av tuberkulos (inklusive miliär och extra-pulmonella lokaler) och invasiva opportunistiska infektioner (t e x disseminerad histoplasmos, pneumocystis carinii pneumoni, aspergillos och listerios-infektion). De flesta fallen av tuberkulos inträffade inom de första åtta månaderna efter behandlingsstart och kan tänkas återspegla återfall av latent sjukdom.

Maligniteter och lymfoproliferativa störningar

Under de kontrollerade delarna av de tio Trudexa studierna som var minst 12 veckor långa (I-IX och CHARM) hos patienter med måttlig till allvarligt aktiv reumatoid artrit, psoriasisartrit, ankyloserande spondylit och Crohns sjukdom, sågs andra maligniteter än lymfom och icke-melanom hudcancer till en frekvens (95% konfidensintervall) av 5,7 (3,3; 10,1) per 1000 patientår hos 2887 Trudexa-behandlade patienter, jämfört med frekvensen 4,1 (1,5; 10,9) per 1000 patientår hos 1570 kontrollpatienter (medianlängd för behandling var 5,7 månader för Trudexa och 5,5 månader för kontrollbehandlade patienter). Frekvensen (95% konfidensintervall) av icke-melanom hudcancer var 7,6 (4,7; 12,4) per 1000 patientår hos Trudexa-behandlade patienter och 2,0 (0,5; 8,2) per 1000 patientår hos kontrollpatienterna. Av dessa hudcancertyper förekom skivepitelcarcinom med frekvensen (95 % konfidensintervall) av 2,4 (1,0; 5,7) per 1000 patientår hos Trudexa-behandlade patienter och 0 per 1000 patientår hos kontrollpatienter. Frekvensen (95 % konfidensintervall) av lymfom var 1,0 (0,2; 3,8) per 1000 patientår hos Trudexa-behandlade patienter och 1,0 (0,1; 7,3) per 1000 patientår hos kontrollpatienter.

Vid kombination av den kontrollerade delen av de tio studierna (I-IX och CHARM) och pågående öppna förlängningsstudier, med en medianlängd av ungefär 2 år och som inkluderar 4843 patienter och mer än 13000 patientår av behandling, så var malignitetsfrekvensen, andra än lymfom och icke-melanom hudcancer, ungefär 13,6 per 1000 patientår. Den observerade frekvensen av icke-melanom hudcancer är ungefär 9,0 per 1000 patientår, och den observerade frekvensen för lymfom är ungefär 1,2 per 1000 patientår.

Efter marknadsföring, med början januari 2003 och i huvudsak hos patienter med reumatoid artrit, är frekvensen av rapporterade maligniteter, andra än lymfom och icke-melanom hudcancer, ungefär 1,7 per 1000 patientår. Den rapporterade frekvensen för icke-melanom hudcancer och lymfom är ungefär 0,2 respektive 0,4 per 1000 patientår (se avsnitt 4.4).

Autoantikroppar

Vid flera tillfällen undersöktes patienternas serum i reumatoid artrit studierna I-V för att se om autoantikroppar kunde påvisas. Av de patienter hos vilka man i de studierna inte kunde påvisa autoantikroppar initialt, utvecklade 11,9 % av patienterna som behandlades med Trudexa och 8,1 % av patienterna som fick placebo och aktiv kontroll, positiva titrar av autoantikroppar efter 24 veckor. Två av de 3441 patienter som behandlades med Trudexa i alla reumatoid artrit och psoriasisartrit studier utvecklade ett lupusliknande syndrom. Patienterna förbättrades efter att behandlingen avbrutits. Inga patienter utvecklade lupusnefrit eller fick symptom från CNS.

Leverenzymstegringar

Reumatoid artrit kliniska studier: I kontrollerade reumatoid artrit kliniska prövningar (studier I-IV) uppvisade patienter som fick adalimumab respektive placebo motsvarande nivåer av ALAT-stegring. Hos patienter med tidig reumatoid artrit (sjukdomstid kortare än 3 år) (Studie V), var ALAT-stegring vanligare i kombinationsbehandling (Trudexa/metotrexat) jämfört med metotrexat eller Trudexa som monoterapi.

Psoriasis artrit kliniska prövningar: Det var vanligare med ALAT-stegringar hos patienter med psoriasis artrit (studier VI-VII) jämfört med patienter i reumatoid artrit kliniska studier.

I samtliga studier (I-VII), var patienter med ALAT-stegringar symptomfria och i de flesta fallen var stegringarna övergående och normaliserades vid oavbruten behandling.

Crohns sjukdom kliniska prövningar: i kontrollerade kliniska studier var höjningen av ALT likartad hos patienter som fick adalimumab eller placebo.

Ytterligare biverkningar från säkerhetsuppföljning efter marknadsföring eller fas IV kliniska studier

De ytterligare biverkningarna i tabell 2 har rapporterats från säkerhetsuppföljning efter marknadsföring eller fas IV kliniska studier

Tabell 2
Biverkningar från säkerhetsuppföljning efter marknadsföring och fas IV kliniska studier

Organklass	Biverkningar
Hepatobiliär sjukdom	Reaktivering av hepatit B
Nervsystemet	Demyelinerande sjukdomar (ex optisk neurit)
Luftvägar, thorax och mediastinum	Interstitiell lungsjukdom, inklusive lungfibros
Hud och subkutan vävnad	Kutan vaskulit
Immunsystem	Anafylaxi

4.9 Överdoser

Ingen dosbegränsande toxicitet observerades under kliniska prövningar. Den högsta dosen som evaluerades har varit multipla intravenösa doser på 10 mg/kg.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Selektiva immunsuppressiva medel, ATC kod: L04AA17

Verkningsmekanism

Adalimumab binder specifikt till TNF och neutraliserar TNF:s biologiska funktion genom att blockera dess interaktion med TNF-receptorna p55 och p75 på cellmembranen.

Adalimumab modulerar också det biologiska svar som induceras eller regleras genom TNF, inklusive förändringarna i nivåerna av adhesionsmolekyler ansvariga för leukocytmigration (ELAM-1, VCAM-1 och ICAM-1 med en IC_{50} på $1-2 \times 10^{-10}$ M).

Farmakodynamisk effekt

Efter behandling med Trudexa observerar man hos patienter med reumatoid artrit en snabb sänkning i nivåerna av CRP, SR och serumcytokiner (IL-6) jämfört med utgångsvärdet. Serumnivåerna av metalloproteinaser (MMP-1 och MMP-3) som initierar de processer som ligger bakom broskdestruktionen sjunker också efter administration av Trudexa.

Patienter som behandlas med Trudexa erfår oftast en förbättring i hematologiska tecken på kronisk inflammation.

En snabb sänkning av CRP-nivån observerades även hos patienter med Crohns sjukdom.

Kliniska prövningar

Reumatoid artrit

Trudexa har utvärderats i mer än 3000 patienter i alla kliniska reumatoid artrit-studier. Några patienter behandlades i upp till 60 månader. Effekten och säkerheten av Trudexa vid behandling av reumatoid artrit undersöktes i fem randomiserade, dubbelblinda och välkontrollerade studier.

Studie I involverade 271 patienter som var ≥ 18 år gamla med måttlig- till högaktiv reumatoid artrit, som inte hade svarat på minst ett sjukdomsmodifierande anti-reumatiskt läkemedel och hade otillräcklig effekt av metotrexat i doser mellan 12,5-25 mg (10 mg om patienten var metotrexatintolerant) en gång i veckan och vilkas metotrexatdosering var oförändrad på 10-25 mg i veckan. Trudexa eller placebo gavs i doserna 20, 40 eller 80 mg varannan vecka i 24 veckor.

Studie II utvärderade 544 patienter som var ≥ 18 år gamla med måttlig- till högaktiv reumatoid artrit och inte hade svarat på minst ett sjukdomsmodifierande, anti-reumatiska läkemedel. Trudexa i doserna 20 eller 40 mg injicerades subkutant varannan vecka med placebo alternerande veckor eller varje vecka i 26 veckor; placebo gavs varje vecka under samma tidsperiod. Inga andra sjukdomsmodifierande läkemedel var tillåtna.

Studie III utvärderade 619 patienter som var ≥ 18 år gamla med måttlig- till högaktiv reumatoid artrit, hade otillräcklig effekt av metotrexat vid doser 12,5-25 mg (10 mg om patienten var metotrexatintolerant) varje vecka vars metotrexatdos hölls konstant vid 12,5-25 mg varje vecka. Det fanns tre grupper i denna studien. Den första fick placebo injektioner varje vecka i 52 veckor. Den andra fick 20 mg Trudexa varje vecka i 52 veckor. Den tredje gruppen fick 40 mg Trudexa varannan vecka med placebo alternerande veckor. Därefter togs patienterna in i en öppen förlängningsfas i vilken 40 mg Trudexa administrerades varannan vecka i upp till 60 månader.

Studie IV bedömde huvudsakligen säkerheten hos 636 patienter som var ≥ 18 år gamla med måttlig- till högaktiv reumatoid artrit. Patienterna tilläts antingen vara DMARD-naiva eller stå kvar på sin pågående reumatologiska behandling, förutsatt att denna var stabil sedan minst 28 dagar. Dessa terapier inkluderade metotrexat, leflunomid, hydroxyklorokin, sulfasalazin och/eller guldsalter. Patienterna randomiserades till 40 mg Trudexa eller placebo varannan vecka i 24 veckor.

Studie V utvärderade 799 metotrexat-naiva, vuxna patienter med måttlig till högaktiv tidig reumatoid artrit (genomsnittlig sjukdomsperiod mindre än 9 månader). Denna studie utvärderade effekten av behandling med Trudexa 40 mg varannan vecka kombinerat med metotrexat, Trudexa 40 mg varannan vecka som monoterapi, respektive metotrexat i monoterapi, under 104 veckor för att reducera tecken och symptom på reumatoid artrit samt utvecklingstakten av ledskada.

Den primära endpointen i studie I, II och III och den sekundära endpointen i studie IV uttrycks som procentandelen patienter som nådde ett ACR 20-svar vid vecka 24 eller 26. Den primära endpointen i studie V var procentandelen patienter som nådde ett ACR 50-svar vid vecka 52. Studie III och V hade en ytterligare primär endpoint vid 52 veckor avseende fördröjning av sjukdomsprogression (som visas med röntgenresultat). Studie III hade även en primär endpoint avseende förändringar i livskvalitet.

ACR-svar

Andelen av de Trudexabehandlade patienterna som uppnådde ACR 20, 50 och 70 effekt var likartad i studierna I, II och III. Resultaten från 40 mg varannan vecka-studierna är summerade i tabell 3.

**Tabell 3: ACR-svar i placebo-kontrollerade studier
(% av patienterna)**

Svar	Studie I ^{a**}		Studie II ^{a**}		Studie 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 månader	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 månader	NA	NA	NA	NA	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 månader	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 månader	NA	NA	NA	NA	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 månader	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 månader	NA	NA	NA	NA	4,5%	23,2%

^a Studie I vid 24 veckor, studie II vid 26 veckor och studie III vid 24 och 52 veckor

^b 40 mg Trudexa administrerat varannan vecka

^c MTX = Metotrexat

**p<0.01, Trudexa jämfört med placebo

I studie I-IV förbättrades alla de individuella komponenterna i ACR effekt kriterierna jämfört med placebo (antal svullna och ömma leder, läkares och patients bedömning av sjukdomsaktivitet och smärta, invaliditets index (HAQ) och CRP (mg/dl) värden) vid vecka 24 eller 26. I studie III kvarstod dessa förbättringar under alla 52 veckor. Dessutom kvarstod ACR-svarsfrekvenserna hos majoriteten av patienterna i den öppna förlängningsfasen till vecka 104. 114 av 207 patienter fortsatte med Trudexa 40 mg varannan vecka under 60 månader. Av dessa hade 86, 72 och 41 patienter ACR-svar på respektive 20/50/70 vid månad 60.

I studie IV, var ACR 20 svaret hos patienter behandlade med Trudexa plus omhändertagande statistiskt signifikant bättre än hos patienter som behandlades med placebo plus standardbehandling (p<0,001).

I studierna I-IV uppnådde de Trudexabehandlade patienterna statistiskt signifikant högre ACR 20 och 50 svar jämfört med placebo så tidigt som en till två veckor efter initieringen av behandlingen.

I studie V ledde kombinationsbehandling med Trudexa och metotrexat, till patienter med tidig reumatoid artrit som var metotrexat-naïva, till snabbare och signifikant högre ACR-svar än metotrexat eller Trudexa i monoterapi vid vecka 52 och svaren kvarstod vid vecka 104 (se Tabell 4).

**Tabell 4: ACR-svar i Studie V
(procentandel patienter)**

Svar	MTX n=257	Trudexa n=274	Trudexa/MTX n=268	p-värde ^a	p-värde ^b	p-värde ^c
ACR 20						
Vecka 52	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	<0,001	0,043
Vecka 104	56,0%	49,3%	69,4%	0,002	<0,001	0,140
ACR 50						
Vecka 52	45,9%	41,2%	61,6%	<0,001	<0,001	0,317
Vecka 104	42,8%	36,9%	59,0%	<0,001	<0,001	0,162
ACR 70						
Vecka 52	27,2%	25,9%	45,5%	<0,001	<0,001	0,656
Vecka 104	28,4%	28,1%	46,6%	<0,001	<0,001	0,864

- p-värdet kommer från den parvisa jämförelsen av metotrexat i monoterapi med Trudexa/metotrexat i kombinationsbehandling med hjälp av Mann-Whitney U test.
- p-värdet kommer från den parvisa jämförelsen av Trudexa i monoterapi med Trudexa/metotrexat i kombinationsbehandling med hjälp av Mann-Whitney U test.
- p-värdet kommer från den parvisa jämförelsen av Trudexa i monoterapi med metotrexat i monoterapi med hjälp av Mann-Whitney U test.

Vid vecka 52 hade 42,9% av patienterna som fick kombinationsbehandling med Trudexa/metotrexat uppnått klinisk remission (DAS28 < 2,6) jämfört med 20,6% av patienterna som fick monoterapi med metotrexat och 23,4 % av patienterna som fick monoterapi med Trudexa. Kombinationsbehandlingen med Trudexa/metotrexat var kliniskt och statistiskt överlägsen behandlingen med metotrexat ($p < 0,001$) och Trudexa ($p < 0,001$) i monoterapi vad gäller att uppnå en låg sjukdomsgrad hos patienter som nyligen fått diagnosen måttlig till svår reumatoid artrit. Behandlingseffekten för de två monoterapigrenarna var likvärdiga ($p = 0,447$).

Radiografisk behandlingseffekt

I Studie III, där de Trudexa-behandlade patienterna hade en medelduration av reumatoid artrit på ungefär 11 år, mättes strukturell ledförstörelse radiografiskt och uttrycktes som förändring i totalt "Sharp Score" och dess komponenter, erosions-"score" och broskhöjdsminsknings-"score". Trudexa/metotrexat-patienter uppvisade signifikant mindre radiografisk progression vid 6 och 12 månader (se tabell 5) än patienter som enbart fick metotrexat. Data från den öppna förlängningsfasen visar på att minskningen i progressionshastigheten av strukturell förstörelse upprätthålls under 60 månader i en subgrupp av patienterna. 113 av 207 patienter som från början behandlades med 40 mg Trudexa varannan vecka utvärderades radiografiskt efter 5 år. Av dessa visade 66 patienter ingen progression av destruktionser definierat som ett total Sharp score på 0 eller lägre.

Tabell 5: Genomsnittlig radiografisk förändring över 12 månader i studie III

	Placebo/ MTX ^a	TRUDEXA/MTX 40 mg varannan vecka	Placebo/MTX- TRUDEXA/MTX (95% konfidens intervall ^b)	P-värde
Total Sharp score	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	<0,001 ^c
Erosion 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

^ametotrexat

^b95% konfidens intervall för skillnaden i förändringen av scores mellan metotrexat och Trudexa.

^cBaserat på rank analys

^dJoint Space Narrowing

I studie V bedömdes den strukturella ledskadan radiografiskt och uttrycktes som förändring i modifierad Total Sharp Score (se Tabell 6).

Tabell 6: Genomsnittlig radiografisk förändring vid vecka 52 i studie V

	MTX n=257 (95% konfidensintervall)	Trudexa n=274 (95% konfidensintervall)	Trudexa/MTX n=268 (95% konfidensintervall)	p-värde ^a	p-värde ^b	p-värde ^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

a. p-värdet kommer från den parvisa jämförelsen av metotrexat i monoterapi med Trudexa/metotrexat i kombinationsbehandling med hjälp av Mann-Whitney U test.
b. p-värdet kommer från den parvisa jämförelsen av Trudexa i monoterapi med Trudexa/metotrexat i kombinationsbehandling med hjälp av Mann-Whitney U test.
c. p-värdet kommer från den parvisa jämförelsen av Trudexa i monoterapi med metotrexat i monoterapi med hjälp av Mann-Whitney U test.

Efter 52 och 104 veckors behandling var procentandelen patienter utan progress (förändring från baslinjen i modifierad Total Sharp Score <0,5) signifikant högre för kombinationsbehandling med Trudexa/metotrexat (63,8% respektive 61,2%) jämfört med metotrexat i monoterapi (37,4% respektive 33,5%, $p < 0,001$) och Trudexa i monoterapi (50,7%, <0,002 respektive 44,5%, $p < 0,001$).

Livskvalitet och fysisk funktion

Hälsorelaterad livskvalitet och fysisk funktion bedömdes med hjälp av invaliditetsindexet Health Assessment Questionnaire (HAQ) i alla de fyra ursprungliga, adekvata och välkontrollerade studierna och användes dessutom som primär effektparameter vid vecka 52 i studie III. Alla de använda doser/doseringsscheman för Trudexa, som användes i alla fyra studier, ledde till en statistiskt signifikant större förbättring av ingångsvärdena av invaliditetsindexet HAQ efter 6 månader jämfört med placebo och i studie 3 observerades samma efter 52 veckor. Resultat från Short Form Health Survey (SF 36) med alla doser (doseringsscheman) av Trudexa stödjer dessa observationer med en statistiskt signifikant förbättring av scoren för fysisk förmåga (PCS), och i tillägg en signifikant förbättring av domänerna smärta och vitalitet vid dosen 40 mg varannan vecka. I de tre studierna där detta bedömdes (studie I, III, IV) fann man en statistiskt signifikant sänkning av utmattningsnivå mätt med hjälp av FACIT scores (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy).

I studie III kvarstod förbättringen i fysisk funktion vid vecka 260 (60 månader) av öppen behandling. Ökad livskvalitet uppmättes fram till vecka 156 (36 månader) och förbättringen bibehölls under hela den tiden.

I studie V var förbättringen i invaliditetsindex (HAQ) och den fysiska komponenten av SF 36 större ($p < 0,001$) för kombinationsbehandling med Trudexa/metotrexat jämfört med metotrexat eller Trudexa i monoterapi vid vecka 52. Detta resultat kvarstod vid vecka 104.

Psoriasisartrit

Administrering av 40 mg Trudexa varannan vecka till patienter med måttlig till svår aktiv psoriasisartrit studerades i två placebo-kontrollerade studier, studie VI och VII. I studie VI behandlades 313 vuxna patienter med otillräckligt svar på behandling med icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel, av vilka cirka 50% stod på metotrexat, under 24 veckor. Studie VII behandlade 100 patienter med otillräckligt svar på behandling med DMARD under 12 veckor.

På grund av det låga antalet studerade patienter finns det inte tillräckligt med bevis för Trudexas effekt på patienter med ankyloserande spondylit-liknande psoriasis artropati (se tabell 7).

Tabell 7: ACR-svar i placebo-kontrollerade psoriasisartrit-studier (procentandel patienter)

Svar	Studie VI		Studie VII	
	Placebo N=162	Trudexa n=151	Placebo n=49	Trudexa n=51
ACR 20				
Vecka 12	14%	58%***	16%	39%*
Vecka 24	15%	57%***	N/A	N/A
ACR 50				
Vecka 12	4%	36%***	2%	25%***
Vecka 24	6%	39%***	N/A	N/A
ACR 70				
Vecka 12	1%	20%***	0%	14%*
Vecka 24	1%	23%***	N/A	N/A

*** p<0,001 för alla jämförelser mellan Trudexa och placebo

* p<0,05 för alla jämförelser mellan Trudexa och placebo

N/A ej tillämpligt

ACR-resultaten i studie VI var likvärdiga med och utan samtidig metotrexatbehandling.

De Trudexabehandlade patienterna hade en signifikant större förbättring i invaliditetsindex HAQ och Short Form Health Survey (SF 36) från baslinjen till vecka 24 jämfört med placebo.

Ankyloserande spondylit

Trudexa, 40 mg varannan vecka, prövades på 393 patienter i två randomiserade, 24-veckors dubbelblinda, placebokontrollerade studier på patienter med aktiv ankyloserande spondylit (medelvärde vid baslinjen för sjukdomens aktivitets-score [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] var 6,3 i alla grupper) som hade ett otillräckligt svar på konventionell behandling. Sjuttionio (20,1%) patienter behandlades samtidigt med sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel och 37 (9,4%) patienter med glukokortikoider. Den blindade perioden följdes av en period med öppen behandling, under vilken patienterna fick Trudexa 40 mg subkutant varannan vecka under ytterligare upp till 28 veckor. Patienter (n=215, 54,7%) som inte uppnådde ASAS 20 vid Vecka 12 eller 16 eller 20 fick "early escape" adalimumab 40 mg subkutant varannan vecka som öppen behandling, och behandlades fortsättningsvis som non-responders i de dubbelblinda statistiska analyserna.

I den större studien (VIII) med 315 patienter, visade resultaten en statistiskt signifikant förbättring av tecken och symtom på ankyloserande spondylit hos patienter behandlade med Trudexa jämfört med placebo. Ett signifikant svar sågs tidigast vid Vecka 2 och bibehölls under 24 veckor (Tabell 8).

**Tabell 8 – Effektsvar i Placebokontrollerad AS-Studie – Studie VIII
Minskning av tecken och symtom**

Svar	Placebo N=107	Trudexa N=208
ASAS ^a 20		
Vecka 2	16%	42%***
Vecka 12	21%	58%***
Vecka 24	19%	51%***
ASAS 50		
Vecka 2	3%	16%***
Vecka 12	10%	38%***
Vecka 24	11%	35%***

ASAS 70		
Vecka 2	0%	7%**
Vecka 12	5%	23%***
Vecka 24	8%	24%***
BASDAI ^b 50		
Vecka 2	4%	20%***
Vecka 12	16%	45%***
Vecka 24	15%	42%***

***, ** Statistiskt signifikant vid $p < 0.001$, < 0.01 för alla jämförelser mellan Trudexa och placebo vid Vecka 2, 12 och 24

^a ASsessment in Ankylosing Spondylitis

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Trudexa-behandlade patienter hade signifikant större förbättring vid Vecka 12 i både SF36 och Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL), och förbättringen kvarstod till Vecka 24.

Liknande trender (alla inte statistiskt signifikanta) sågs i den mindre, randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studien (IX) på 82 vuxna patienter med aktiv ankyloserande spondylit.

Crohns sjukdom

Säkerhet och effekt av Trudexa utvärderades hos över 1400 patienter med måttlig till uttalat aktiv Crohns sjukdom (Crohns sjukdom aktivitets index (CDAI) ≥ 220 och ≤ 450) i randomiserade, dubbelblinda, placebo-kontrollerade studier. 478 av de enrullade patienterna (32%) definierades till att ha en allvarlig sjukdom (CDAI score > 300 och samtidig kortikosteroid och/eller immunosuppressiv behandling) vilket korresponderade till populationen som definieras i indikationen (se avsnitt 4.1). Samtidig behandling med stabila doser av aminosalicylater, kortikosteroider, och/eller immunomodulerande medel tilläts och 79% av patienterna fortsatte med minst ett utav dessa läkemedel.

Induktion av klinisk remission (definierad som CDAI < 150) utvärderades i två studier, CLASSIC I och GAIN. I CLASSIC I, randomiserades 299 TNF-antagonist naiva patienter till en utav fyra behandlingsgrupper; placebo vid vecka 0 och 2, 160 mg Trudexa vid vecka 0 och 80 mg vid vecka 2, 80 mg vid vecka 0 och 40 mg vid vecka 2, och 40 mg vid vecka 0 och 20 mg vid vecka 2. I GAIN randomiserades 325 patienter som hade slutat svara på behandling med eller var intoleranta mot infliximab till behandling med antingen 160 mg Trudexa vid vecka 0 och 80 mg vid vecka 2 eller placebo vid veckorna 0 och 2. De primära patienter som inte svarade primärt uteslöts från studierna och därför utvärderades dessa patienter inte ytterligare.

Bibehållande av klinisk remission utvärderades i CHARM. I CHARM fick 854 patienter öppen behandling med 80 mg vid vecka 0 och 40 mg vid vecka 2. Vid vecka 4 randomiserades patienterna till 40 mg varannan vecka, 40 mg varje vecka eller placebo med en total studielängd av 56 veckor. Patienter med kliniskt svar (sänkning i CDAI ≥ 70) vid vecka 4 stratifierades och analyserades separat från de som inte hade svarat kliniskt vid vecka 4. Nedtrappning av kortikosteroider tilläts efter vecka 8.

CLASSIC I och GAIN induktion av remission och behandlingssvar visas i tabell 9.

**Tabell 9: Induktion av klinisk remission och svar
(Procent av patienter)**

	CLASSIC I: Infliximab naiva patienter			GAIN: Infliximab erfarna patienter	
	Placebo N = 74	Trudexa 80/40 mg N = 75	Trudexa 160/80 mg N = 76	Placebo N = 166	Trudexa 160/80 mg N = 159
Vecka 4					
Klinisk remission	12%	24%	36%*	7%	21%*
Kliniskt svar (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Alla p-värden är parvisa jämförelser mellan proportionen för Trudexa jämfört med placebo

* p<0,001

** p<0,01

Liknande remissionsnivåer sågs för induktionsregimerna 160/80 mg och 80/40 mg vid vecka 8 och biverkningar sågs oftare i 160/80 mg gruppen.

Vid vecka 4 i CHARM hade 58% (499/854) av patienterna svarat kliniskt och utvärderades i den primära analysen. Av de som hade svarat kliniskt vid vecka 4 hade 48% tidigare exponerats för annan anti-TNF behandling. Längden på remission och behandlingssvar presenteras i tabell 10. Resultat avseende klinisk remission var relativt konstant oberoende av tidigare TNF antagonist exponering.

**Tabell 10: Längden på klinisk remission och svar
(Procent av patienter)**

	Placebo	40 mg Trudexa varannan vecka	40 mg Trudexa varje vecka
Vecka 26	N = 170	N = 172	N = 157
Klinisk remission	17%	40%*	47%*
Kliniskt svar (CR-100)	27%	52%*	52%*
Patienter i steroidfri remission i >=90 dagar ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Vecka 56	N=170	N=172	N=157
Klinisk remission	12%	36%*	41%*
Kliniskt svar (CR-100)	17%	41%*	48%*
Patienter i steroidfri remission i >=90 dagar ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* p<0,001 för Trudexa jämfört med placebo i parvisa jämförelse av proportioner

** p<0,02 för Trudexa jämfört med placebo i parvisa jämförelse av proportioner

^a Av de som fick kortikosteroider vid baslinje

Av de patienter som inte hade svarat vid vecka 4, hade 43% av Trudexa behandlade patienter svarat vid vecka 12 jämfört med 30% av placebo behandlade patienter. Dessa resultat talar för att vissa patienter som inte har svarat vid vecka 4 kan ha nytta av behandling fram till vecka 12. Behandling som fortsätter efter vecka 12 resulterade inte in någon märkbar förhöjd svarsfrekvens (se avsnitt 4.2).

Livskvalitet

I studierina CLASSIC I och GAIN, uppnåddes signifikant förbättring i totalpoäng i det sjukdomsspecifika frågeformuläret för inflammatoriska tarmsjukdomar (IBDQ) vid vecka 4 hos patienter som randomiserats till Trudexa 80/40 mg och 160/80 mg jämfört med placebo och sågs vid

vecka 26 och 56 i CHARM liksom i de adalimumab behandlade grupperna jämfört med placebo gruppen.

Immunogenicitet

Bildning av anti-adalimumab antikroppar är sammankopplad med ökad clearance och minskad effekt av adalimumab. Det finns ingen tydlig korrelation mellan anti-adalimumab antikroppar och biverkningar.

Patienter i studie I, II och III testades vid ett flertal tidpunkter för antikroppar mot adalimumab under perioden 6 till 12 månader. I de pivotala studierna identifierades anti-adalimumab antikroppar hos 58/1053 (5,5%) adalimumab behandlade patienter i jämförelse med 2/370 (0,5%) on placebo. Hos patienter som inte samtidigt gavs metotrexat var incidensen 12,4% i jämförelse med 0,6% då adalimumab användes som tillägg till metotrexat.

Hos patienter med psoriasisartrit som behandlades med adalimumab identifierades anti-adalimumab antikroppar hos 38/376 patienter (10%). Hos patienter som inte samtidigt tog metotrexat var incidensen 13,5% (24/178 personer) i jämförelse med 7% (14 av 198 personer) då adalimumab användes som tillägg till metotrexat.

Hos patienter med ankyloserande spondylit som behandlades med adalimumab identifierades anti-adalimumab antikroppar hos 17/204 personer (8,3%). Hos patienter som inte samtidigt fick metotrexat var incidensen 16/185 (8,6%), jämfört med 1/19 (5,3%) då adalimumab användes som tillägg till metotrexat.

Eftersom immunogenicitetsanalyser är produktspecifika, är en jämförelse med antikropps förekomst från andra produkter inte tillämplig.

Hos patienter med Crohns sjukdom och som behandlats med adalimumab, identifierades adalimumab antikroppar i 7/269 patienter (2,6%).

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Efter subkutan administrering av en singeldos på 40 mg var absorptionen och distributionen av adalimumab långsam och högsta serumkoncentrationen nåddes cirka 5 dagar efter administrering. Den genomsnittliga biotillgängligheten beräknat från tre studier efter administrering av 40 mg adalimumab var 64 %. Efter administrering av intravenösa singeldoser i intervallet 0,25 till 10 mg/kg var koncentrationerna dosberoende. Efter doser på 0,5 mg/kg (40 mg) varierade clearance från 11 till 15 ml/timme, distributionsvolymen (V_{ss}) varierade mellan 5 och 6 liter och medelvärdet för terminal halveringstid var 2 veckor. Koncentrationen av adalimumab i synovialvätska från ett flertal patienter med reumatoid artrit varierade mellan 31-96 % av koncentrationen i serum.

Efter subkutan administrering av 40 mg Trudexa varannan vecka i reumatoid artrit (RA) patienter var medelvärdet för de lägsta steady-state medelkoncentrationerna ca 5 µg/ml (utan samtidig metotrexat) och 8 till 9 µg/ml (med samtidig metotrexat). Predoskoncentrationen av adalimumab i serum vid steady-state ökade grovt räknat proportionellt med dosen efter subkutan tillförsel av 20, 40 och 80 mg varannan vecka och vid subkutan tillförsel varje vecka.

Hos patienter med Crohns sjukdom ger laddningsdosen 80 mg Trudexa vid vecka 0 följt av 40 mg Trudexa vecka 2 pre-dos koncentrationer av serum adalimumab på ungefär 5,5 µg/ml under induktionsperioden. En laddningsdos av 160 mg Trudexa vid vecka 0 följt av 80 mg Trudexa vecka 2 ger pre-dos serumkoncentrationer av adalimumab på ungefär 12 µg/ml under induktionsperioden. Steady-state pre-dos medelvärde på ungefär 7 µg/ml sågs hos patienter med Crohns sjukdom som fick en underhållsdos av 40 mg Trudexa varannan vecka.

Populationsbaserade farmakokinetiska analyser med data från mer än 1300 RA patienter visade en tendens till högre synbar clearance med ökande kroppsvikt. Efter justering för viktskillnader, verkade

skillnader i kön och ålder ha minimal effekt på adalimumabs clearance. Serumnivåerna av fritt adalimumab (inte bundet till anti-adalimumab antikroppar, AAA) observerades vara lägre hos patienter med mätbara AAA. Trudexa har ej studerats hos barn eller hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende toxicitet efter en singeldos och efter upprepad dosering, samt gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

En embryo-fetal utvecklingstoxicitets-/perinatal utvecklingsstudie har utförts på cynomologusapor med doser på 0, 30 och 100 mg/kg (9-17 apor/grupp) och inga tecken på fosterskador beroende av adalimumab, kunde påvisas. Carcinogenicitetsstudier och standardbedömning av fertilitet och postnatal toxicitet har inte genomförts med adalimumab, på grund av att lämpliga modeller saknas för en antikropp med begränsad korsreaktivitet med gngar-TNF och bildandet av neutraliserande antikroppar i gngare.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol
Citronsyremonohydrat
Natriumcitrat
Natriumdivätefosfatdihydrat
Dinatriumfosfatdihydrat
Natriumklorid
Polysorbat 80
Natriumhydroxid
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas, skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

18 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C). Förvaras i yttreförpackningen. Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Trudexa 40 mg lösning för injektion i engångsflaska (typ I glas), utrustad med gummipropp, aluminiumlock och flip-off kapsyl.

Förpackningar;

1 flaska (0,8 ml steril lösning), 1 tom steril injektionsspruta i påse och 2 spritsuddar, allt i ett blister.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/03/257/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1 September 2003

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Trudexa 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 0,8 ml endos innehåller 40 mg adalimumab.

Adalimumab är en rekombinant human monoklonal antikropp uttryckt i CHO (Chinese Hamster Ovary-celler).

För en fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Reumatoid artrit

Trudexa i kombination med metotrexat är indicerat för:

- behandling av måttlig till svår, aktiv reumatoid artrit hos vuxna patienter när andra sjukdomsmodifierande anti-reumatiska läkemedel inklusive metotrexat inte haft tillräcklig effekt.
- behandling av svår, aktiv och progredierande reumatoid artrit hos vuxna som inte tidigare behandlats med metotrexat.

Trudexa kan ges som monoterapi då metotrexat inte tolereras eller när fortsatt behandling med metotrexat är olämplig.

Trudexa har visats reducera progressionshastigheten av ledskadan mätt med röntgen, och förbättra den fysiska funktionen, när det används i kombination med metotrexat.

Psoriasisartrit

Trudexa är indicerat för behandling av aktiv och progredierande psoriasisartrit hos vuxna när andra sjukdomsmodifierande anti-reumatiska läkemedel inte haft tillräcklig effekt.

Ankyloserande spondylit

Trudexa är indicerat för behandling av vuxna med svår aktiv ankolyserande spondylit när annan konventionell behandling inte haft tillräcklig effekt.

Crohns sjukdom

Trudexa är indicerat för behandling av svår, aktiv Crohns sjukdom hos patienter som inte svarat trots fullständig och adekvat behandling med kortikosteroider och/eller immunosuppressiv behandling; eller som är intoleranta eller har medicinska kontraindikationer för sådan behandling.

Vid induktionsbehandling av Trudexa bör denna ges i kombination med kortikosteroider. Trudexa kan ges som monoterapi vid intolerans mot kortikosteroider eller när fortsatt behandling med kortikosteroider inte är lämpligt (se avsnitt 4.2).

4.2 Dosering och administrering

Behandling med Trudexa bör initieras och övervakas av specialist med erfarenhet av diagnos och behandling av reumatoid artrit, psoriasisartrit, ankyloserande spondylit eller Crohns sjukdom. Patienter som behandlas med Trudexa skall ges ett speciellt patientkort.

Efter noggrann instruktion i injektionsteknik, kan patienterna själva injicera Trudexa om deras läkare beslutar att det är lämpligt och om de kan få medicinsk uppföljning vid behov.

Under behandling med Trudexa bör andra behandlingar som ges samtidigt (t.ex kortikosteroider och/eller immunomodulerande ämnen) optimeras.

Vuxna

Reumatoid artrit

Den rekommenderade dosen av Trudexa för vuxna patienter med reumatoid artrit är 40 mg adalimumab administrerat varannan vecka som en singeldos via subkutan injektion. Behandling med metotrexat skall fortsätta under behandling med Trudexa.

Behandling med glukokortikoider, salicylsyra, icke-steroida anti-inflammatoriska mediciner eller analgetika kan fortsätta under behandling med Trudexa. Angående kombination med andra sjukdomsmodifierande anti-reumatiska mediciner än metotrexat (se avsnitten 4.4 och 5.1).

Vid monoterapi, kan vissa patienter som får ett minskat svar på behandlingen ha nytta av en ökning i dosintensiteten till 40 mg adalimumab varje vecka.

Psoriasisartrit och ankyloserande spondylit

Den rekommenderade dosen av Trudexa till patienter med psoriasisartrit och ankyloserande spondylit är 40 mg adalimumab administrerat varannan vecka som en singeldos via subkutan injektion.

För alla ovanstående indikationer tyder tillgängliga data på att det kliniska svaret vanligtvis uppnås inom 12 veckors behandling. Fortsatt behandling bör noga övervägas hos en patient som inte svarar på behandling inom denna tidsperiod.

Crohns sjukdom

Den rekommenderade induktionsdosen av Trudexa för vuxna patienter med allvarlig Crohns sjukdom är 80 mg vecka 0 följt av 40 mg vecka 2. Om det är nödvändigt med ett snabbare svar på behandlingen kan dosen 160 mg vecka 0 (dosen kan administreras som 4 injektioner på en dag eller som 2 injektioner per dag i två dagar i följd) och 80 mg vecka 2 användas med vetskapen om att risken för biverkningar är högre under induktion.

Efter induktionsbehandling är den rekommenderade dosen 40 mg varannan vecka genom subkutan injektion. Alternativt, om en patient har slutat med Trudexa och tecken och symtom på sjukdomen återkommer kan Trudexa återinsättas. Erfarenhet av återinsättande efter mer än 8 veckor sedan den senaste dosen är begränsad.

Vid underhållsbehandling kan kortikosteroiderna trappas ut i enlighet med kliniska riktlinjer.

Patienter som försämras avseende terapivar kan ha fördel av att höja dosen till 40 mg Trudexa varje vecka.

Patienter som inte har svarat på behandlingen vid vecka 4 kan ha fördel av att fortsätta behandling till och med vecka 12. Fortsatt behandling av en patient som ej svarat på behandling under denna tid, bör tas under noggrant övervägande.

Äldre patienter

Ingen dosjustering krävs.

Barn och tonåringar

Erfarenhet från barn saknas.

Försämrad njur- och leverfunktion

Trudexa har inte studerats i dessa patientpopulationer. Ingen dosrekommendation kan göras.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller någon utav hjälpämnen.

Aktiv tuberkulos eller andra allvarliga infektioner såsom sepsis och andra opportunistiska infektioner (se avsnitt 4.4).

Måttlig till svår hjärtsvikt (NYHA klass III/IV) (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Infektioner

Patienter måste monitoreras noggrant med avseende på infektioner, inklusive tuberkulos, före, under och efter behandling med Trudexa. Eftersom eliminering av adalimumab kan ta upp till fem månader, skall monitorering fortsätta under denna period.

Behandling med Trudexa bör inte påbörjas hos patienter med pågående infektioner, inkluderande kroniska eller lokaliserade infektioner tills infektionerna har behandlats adekvat.

Patienter som utvecklar en ny infektion under tiden för behandling med Trudexa skall monitoreras noga. Behandling med Trudexa skall avbrytas om en patient utvecklar en allvarlig infektion, tills infektionerna är under kontroll. Läkare skall vara återhållsamma med behandling med Trudexa till patienter som tidigare haft återkommande infektioner, eller som har bakomliggande tillstånd som kan göra patienterna mer infektionskänsliga, inklusive samtidig användning av immunsuppressiva mediciner.

Allvarliga infektioner, sepsis, tuberkulos och andra opportunistiska infektioner, dödsfall inkluderat, har rapporterats vid användning av Trudexa.

Allvarliga infektioner:

I kliniska prövningar har ökad risk för allvarliga infektioner hos patienter som behandlas med Trudexa visats och rapporter efter marknadsföring stödjer dessa uppgifter. Särskilt viktiga är pneumoni, pyelonefrit, septisk artrit och septicemi.

Tuberkulos:

Tuberkulos har rapporterats hos patienter som behandlats med Trudexa. Det skall noteras att i majoriteten av dessa rapporter var tuberkulosen extra-pulmonär d v s disseminerad.

Innan behandling med Trudexa påbörjas ska alla patienter undersökas med avseende på både aktiv och inaktiv (latent) tuberkulosinfektion. Undersökningen bör inkludera en detaljerad anamnes som

inkluderar möjlig tidigare tuberkulos eller exponering för patienter med pågående tuberkulos, och/eller pågående immunosuppressiv terapi. Lämpliga screening undersökningar dvs tuberkulin test och lungröntgen, skall utföras på alla patienter (lokala rekommendationer bör följas). Det rekommenderas att utförandet av dessa tester skall skrivas in på patientens patientkort. Förskrivare påminns om risken för falskt negativa tuberkulin test resultat, speciellt hos patienter som är allvarligt sjuka eller som har minskat immunförsvar.

Om pågående tuberkulos diagnostiseras, får inte behandling med Trudexa påbörjas (se avsnitt 4.3).

Om latent tuberkulos diagnostiseras, skall lämplig anti-tuberkulos profylax i enlighet med lokala rekommendationer påbörjas innan behandlingen med Trudexa startar. I denna situation, måste risk/nytta balansen vid behandling med Trudexa noggrant övervägas.

Patienter skall instrueras att söka medicinsk rådgivning om tecken/symtom (t.ex. långvarig hosta, avmagring/viktminskning, subfebrilitet) som kan tyda på en tuberkulosinfektion, uppträder under och efter behandling med Trudexa.

Andra opportunistiska infektioner:

Rapporter har förekommit om allvarliga och svåra opportunistiska infektioner i samband med Trudexa behandling t e x pneumocystis carinii pneumoni, disseminerad histoplasmos, listerios och aspergillos.

Vanligt förekommande opportunistiska sjukdomar måste beaktas om en patient som behandlas med Trudexa visar förlängda/atypiska symptom/tecken på infektioner eller en generell försämring.

Hepatit B reaktivering

Reaktivering av hepatit B har inträffat hos patienter som är kroniska bärare av hepatit B virus (HBV) och som behandlats med TNF-antagonister, inklusive Trudexa. Vissa fall har haft dödlig utgång. Patienter som löper risk att få en HBV-infektion ska undersökas för att upptäcka tecken på HBV-infektion före behandling med Trudexa påbörjas. Bärare av HBV som behöver behandling med Trudexa ska noga övervakas för tecken och symptom på aktiv HBV-infektion under hela behandlingen och åtskilliga månader efter att behandling har avslutats. Data saknas avseende behandling av patienter som är bärare av HBV med anti-viral behandling tillsammans med TNF-antagonist, för att förebygga HBV-reaktivering. Hos patienter som utvecklar HBV-reaktivering, ska behandling med Trudexa avbrytas och effektiv antiviral behandling och lämplig ytterligare behandling påbörjas.

Neurologiska händelser

Trudexa och andra TNF-antagonister har i sällsynta fall associerats med nytt skov eller exacerbation av kliniska symptom och/eller radiografiska tecken på demyeliniserande sjukdom. Förskrivare ska vara försiktiga när användning av Trudexa övervägs till patienter med tidigare eller nyligen debuterande symptom som överensstämmer med en diagnos på demyeliniserande tillstånd.

Allergiska reaktioner

Allvarliga allergiska reaktioner har inte observerats efter subkutan administrering av Trudexa i kliniska studier. Icke-allvarliga allergiska reaktioner relaterade till Trudexa var sällsynta i de kliniska studierna. Efter marknadsföring har mycket sällsynta rapporter förekommit om allvarliga allergiska reaktioner, inklusive anafylaxi, efter Trudexa-administrering. Om en anafylaktisk reaktion skulle inträffa skall administreringen av Trudexa avbrytas omedelbart och lämpliga behandlingsåtgärder insättas.

Sprutans nålskydd innehåller naturligt gummi (latex). Detta kan orsaka allvarliga allergiska reaktioner hos patienter som är känsliga för latex.

Immunosuppression

I en studie på 64 patienter med reumatoid artrit som behandlades med Trudexa, fann man inga tecken på försämrad fördröjd hypersensitivitet, sänkning av immunoglobulinnivåerna eller förändringar i antalet effektor T- och B-celler, NK-celler, monocyter/makrofager och neutrofiler.

Maligniteter och lymfoproliferativa störningar

Fler fall av maligniteter, inklusive lymfom har observerats bland patienter som får TNF-antagonister i jämförelse med kontroll patienter, i den kontrollerade delen av kliniska prövningar med TNF-antagonister. Denna händelse är sällsynt. Dessutom finns en ökad bakgrundrisk hos i reumatoid artrit patienter med långvarig, hög aktiv, inflammatorisk sjukdom, vilket komplicerar riskberäkningen. Med nuvarande kunskap kan man inte utesluta en möjlig risk för utveckling av lymfom eller andra maligna sjukdomar hos patienter som behandlas med en TNF-antagonist.

Inga studier har gjorts som inkluderar patienter med en historik av malignitet eller, med patienter som utvecklar malignitet medan de får Trudexa men ändå fortsatt med behandling. Således skall ytterligare försiktighet iaktas då man överväger Trudexa behandling av dessa patienter (se avsnitt 4.8).

I en utvärderande klinisk studie som undersökte användningen av ett annat anti-TNF läkemedel, infliximab, hos patienter med måttlig till allvarlig kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL), rapporterades fler maligniteter, mestadels i lungan och nacken, hos de infliximab-behandlade patienterna än hos kontrollpatienterna. Alla patienterna hade en historik av storrökning. Användning av någon TNF-antagonist hos KOL-patienter skall därför ske med försiktighet, liksom användning hos patienter som beroende på storrökning har en ökad risk för malignitet.

Hematologiska reaktioner

Sällsynta fall av pancytopeni som inkluderar aplastisk anemi har rapporterats för TNF-blockerande medel. Hematologiska biverkningar, kliniskt signifikant cytopeni (till exempel trombocytopeni, leukopeni) inkluderad, har i sällsynta fall rapporterats för Trudexa. Samtliga patienter skall uppmanas att omedelbart söka läkarvård om de utvecklar tecken och symptom som indikerar blodyskrasi (ex. långvarig feber, blåmärke, blödning, blekhet) under pågående behandling med Trudexa. Behandlingsuppehåll med Trudexa skall övervägas hos patienter med konstaterad signifikant hematologisk avvikelse.

Vaccinationer

Liknande antikroppssvar på standard 23-valent pneumokockvaccination och trivalent influensavirusvaccination sågs i en studie hos 226 vuxna med reumatoid artrit som behandlades med adalimumab eller placebo. Ingen data finns tillgänglig på den sekundära spridningen av infektion av levande vacciner hos patienter som behandlas med Trudexa. Patienter på Trudexa kan få vaccinationer samtidigt, förutom med levande vacciner.

Kronisk hjärtsvikt

I en klinisk prövning med en annan TNF antagonist har försämrad kronisk hjärtsvikt och ökad mortalitet beroende på kronisk hjärtsvikt observerats. Även fall med försämring av kronisk hjärtsvikt har rapporterats hos patienter som använder Trudexa. Trudexa skall användas med försiktighet hos patienter med mild hjärtsvikt (NYHA klass I/II). Trudexa är kontraindicerat vid måttlig eller svår hjärtsvikt (se avsnitt 4.3). Behandling med Trudexa skall avbrytas hos patienter som utvecklar nya eller förvärrar symtomen på kronisk hjärtsvikt.

Autoimmuna processer

Behandling med Trudexa kan resultera i bildning av autoimmuna antikroppar. Långtidseffekten av Trudexabehandling för utvecklande av autoimmuna sjukdomar är okänd. Om en patient utvecklar symptom som påminner om lupusliknande syndrom efter behandling med Trudexa och är positiv för

antikroppar mot dubbelsträngat DNA, skall ytterligare behandling med Trudexa inte ges (se avsnitt 4.8).

Samtidig administrering av TNF-antagonister och anakinra

I kliniska studier sågs vid samtidig användning av anakinra och en TNF-antagonist, etanercept, allvarliga infektioner utan att man såg ökad klinisk fördel jämfört med etanercept ensamt. Beroende på biverkningsbilden som sågs vid kombinationen av etanercept med anakinra terapi, kan troligen liknande toxicitet förväntas vid kombination med anakinra och andra TNF-antagonister. Därför är kombinationen av adalimumab och anakinra inte att rekommendera.

Kirurgi

Det finns begränsad erfarenhet gällande säkerhet vid kirurgiska ingrepp på patienter behandlade med Trudexa. Adalimumabs långa halveringstid skall tas i beaktande om ett kirurgiskt ingrepp planeras. En patient som fordrar kirurgi under pågående Trudexa-behandling bör övervakas noggrant för infektioner och adekvat behandling bör insättas. Det finns begränsad erfarenhet gällande säkerhet bland patienter som genomgår proteskirurgi under pågående Trudexa-behandling.

Tunntarmsobstruktioner

Uteblivet svar på behandling för Crohns sjukdom kan indikera en fixerad fibrotisk striktur som kan behöva opereras. Tillgänglig data tyder på att Trudexa inte förvärrar eller orsakar strikturer.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Trudexa har studerats både hos reumatoid artrit och psoriasisartrit patienter som tar Trudexa som monoterapi och de som samtidigt tar metotrexat. Bildningen av antikroppar var lägre när Trudexa gavs tillsammans med metotrexat i jämförelse med användning i monoterapi. Administrering av Trudexa utan metotrexat resulterade i ökad bildning av antikroppar, ökad clearance och minskad effekt av adalimumab (se avsnitt 5.1).

4.6 Graviditet och amning

Data från behandling av gravida kvinnor med Trudexa saknas.

I en utvecklingstoxicitetsstudie utförd på apor, fanns det ingen indikation på maternal toxicitet, embryotoxicitet eller teratogenicitet. Prekliniska data på effekter på postnatal toxicitet och fertilitet av adalimumab finns inte (se avsnitt 5.3).

Beroende på sin hämning av TNF α , kan adalimumab som administreras under graviditet påverka normalt immunsvaret hos den nyfödda. Administrering av adalimumab rekommenderas inte under graviditet. Kvinnor i fertil ålder rekommenderas starkt att använda adekvat preventivmetod för att undvika graviditet och fortsätta använda detta i minst fem månader efter den sista behandlingen med Trudexa.

Användning under amning

Det är inte känt om adalimumab utsöndras i modersmjölk eller om det absorberas systemiskt efter intag.

Eftersom humana immunoglobuliner utsöndras i mjölk, ska kvinnor inte amma i minst fem månader efter den sista behandlingen med Trudexa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts.

4.8 Biverkningar

Kliniska studier

Trudexa studerades hos 5293 patienter i kontrollerade och öppna studier i upp till 60 månader. Dessa studier innefattade såväl reumatoid artrit-patienter med kort- och långvarig sjukdomshistoria som patienter med psoriasisartrit, ankyloserande spondylit och Crohns sjukdom. Data i tabell 1 baseras på de kontrollerade studierna (I-IX, CLASSICI, GAIN och CHARM) (beskrivna i avsnitt 5.1) som omfattar 3271 patienter behandlats med Trudexa och 1809 patienter som erhållit placebo eller aktiv jämförande substans under den kontrollerade studieperioden.

Proportionen av patienter som på grund av biverkningar avbröt behandling under den dubbelblinda, kontrollerade delen av studier I-IX CLASSICI, GAIN och CHARM var 5,7% för patienter som fick Trudexa och 5,3% för kontrollbehandlade patienter.

Biverkningar, både kliniska och laboratoriemässiga för studierna I-IX, CLASSICI, GAIN och CHARM som bedömdes vara åtminstone möjligt relaterade till adalimumab visas i tabell 1 nedan, uppdelade i organklasser och frekvens (mycket vanlig $\geq 1/10$; vanlig $\geq 1/100$ till $\geq 1/10$; mindre vanlig $\geq 1/1000$ till $\leq 1/100$ och ovanlig $< 1/1000$). Inom varje frekvensgruppering redovisas biverkningar i fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1
Biverkningar i kliniska studier

Organklass	Frekvens	Biverkningar
Infektioner	Vanlig	Nedre luftvägsinfektion (inklusive pneumoni, bronkit), virusinfektioner (inklusive influensa, herpes infektioner), candidainfektion, bakteriella infektioner (inklusive urinvägsinfektioner), övre luftvägsinfektion
	Mindre vanlig	Sepsis, opportunistiska infektioner (inklusive tuberkulos, histoplasmos), abscess, ledinfektion, sårinfektion, hud infektion (inklusive cellulit och impetigo), ytliga svampinfektioner (inklusive hud, nagel och fot)
	Sällsynt	Nekrotiserande fasciit, viral meningit, divertikulit
Benigna och maligna tumörer (inklusive cystor och polyper)	Mindre vanlig	Hudpapillom
	Sällsynt	Lymfom, solida organtumörer (inklusive bröst, äggstockar, testiklar), skivepitelcancer på huden
Blod- och lymfsystem	Vanlig	Lymfopeni
	Mindre vanlig	Neutropeni (inklusive agranulocytos), leukopeni, trombocytopeni, anemi, lymfadenopati, leukocytos,

	Sällsynt	Pancytopeni, idiopatisk trombocytopeni purpura
Immunosystem	Mindre vanlig	Systemisk lupus erytematosus, angioödem, läkemedelsöverkänslighet, säsongbunden allergi
	Sällsynt	Serum sjuka
Endokrina systemet	Sällsynt	Tyroidea störning (inklusive struma)
Metabolism och nutrition	Mindre vanlig	Hypokalemi, förhöjda lipider, aptitstörningar (inklusive anorexi), hyperuricemi,
	Sällsynt	Hyperkalcemi
Psykiska tillstånd	Mindre vanlig	Humörrubbningar, ångest (inklusive oro och agitation)
Nervsystemet	Vanlig	Yrsel (inklusive vertigo), huvudvärk, neurologiska känselrubbningar (inklusive parestesi)
	Mindre vanlig	Synkope, migrän, tremor, sömnbesvär
	Sällsynt	Multipel skleros
Ögon	Vanlig	Infektion, irritation eller ögoninflammation
	Mindre vanlig	Synstörning, okulär känselrubbning
	Sällsynt	Panoftalmit, irit, glaukom
Öron- och balansorgan	Mindre vanlig	Tinnitus, öronbehag (inklusive smärta och svullnad)
	Sällsynt	Hörselnedsättning
Hjärta	Mindre vanlig	Arrytmi, takykardi, palpitationer
	Sällsynt	Hjärtstillestånd, kranskärlsinsufficiens, angina pectoris, vätska i perikardium
Kärl	Mindre vanlig	Hypertension, flush, hematoma
	Sällsynt	Vaskulär ocklusion, aortastenosis, tromboflebit, aortaaneurysm
Luftvägar, thorax och mediastinum	Vanlig	Hosta, nasofaryngeal smärta
	Mindre vanlig	Astma, dyspné, dysfoni, nästäppa
	Sällsynt	Lungödem, farynxödem, lungeeffusion, pleurit
Mag- tarmkanal	Vanlig	Diarré, buksmärta, stomatit, munsår, illamående
	Mindre vanlig	Rektal blödning, gastrit, kräkning, dyspepsi, abdominell uppblåsthet, förstoppning

	Sällsynt	Instestinal stenosis, kolit, enterit, esofagit
Lever- gallgångar	Vanlig	Förhöjda leverenzymvärden
	Sällsynt	Levernekros, hepatit
Hud och subkutan vävnad	Vanlig	Utslag, dermatit och eksem, pruritus, håravfall
	Mindre vanlig	Urtikaria, psoriasis, ekkymoser och ökad benägenhet för blåmärken, purpura
	Sällsynt	Erytema multiforme, pannikulit
Rörelseapparaten	Vanlig	Muskel- och skelettsmärta
	Sällsynt	Rabdomyolys
Njure och urinvägar	Mindre vanlig	Hematuri, nedsatt njurfunktion, urinblåsa- och urinrörssymtom
	Ovanlig	Proteinuri, njursmärta
Reproduktionssystem och bröstvävnad	Mindre vanlig	Menstruella cykel- och livmoderblödningsrubbingar
Allmänna tillstånd och reaktioner på injektionsstället	Mycket vanlig	Lokal injektionsreaktion (inklusive smärta, svullnad, rodnad eller klåda)
	Vanlig	Feber, trötthet (inklusive asteni och sjukdomskänsla)
	Mindre vanlig	Bröstmärta, ödem, influensaliknande sjukdom
Undersökningsfynd	Mindre vanlig	Förhöjt kreatinfosfokinaser, förlängd APT-tid, positivt antikroppstest
Skada och förgiftning	Mindre vanlig	Oavsiktlig skada, nedsatt läkningsförmåga

Reaktioner på injektionsstället

I de tolv kontrollerade studierna utvecklade 16% av patienterna som behandlades med Trudexa, reaktioner på injektionsstället (erytem och/eller klåda, blödning, smärta eller svullnad), jämfört med 10% av patienterna som fick placebo eller aktiv jämförande substans. Reaktioner på injektionsstället ledde generellt sett inte till att behandlingen med läkemedlet avbröts.

Infektioner

I de tolv kontrollerade studierna uppgick infektionsnivån till 1,49 per patientår hos Trudexa-behandlade patienter och 1,42 per patientår hos patienter behandlade med placebo- eller aktiv kontroll. Infektionerna bestod huvudsakligen i övre luftvägsinfektion, bronkit och urinvägsinfektion. Flertalet patienter fortsatte med Trudexa efter utläkt infektion. Incidensen av allvarliga infektioner uppgick till 0,03 per patientår hos Trudexa-behandlade patienter och 0,03 per patientår hos patienter behandlade med placebo eller aktiv kontroll. I kontrollerade och öppna studier med Trudexa har allvarliga infektioner (inklusive dödliga infektioner, dock sällan förekommande) rapporterats. Dessa rapporter

innefattar fall av tuberkulos (inklusive miliär och extra-pulmonella lokaler) och invasiva opportunistiska infektioner (ex. disseminerad histoplasmos, pneumocystis carinii pneumoni, aspergillos och listerios-infektion). De flesta fallen av tuberkulos inträffade inom de första åtta månaderna efter behandlingsstart och kan tänkas återspegla återfall av latent sjukdom.

Maligniteter och lymfoproliferativa störningar

Under de kontrollerade delarna av de tio Trudexa studierna som var minst 12 veckor långa (I-IX och CHARM) hos patienter med måttlig till allvarligt aktiv reumatoid artrit, psoriasisartrit, ankyloserande spondylit och Crohns sjukdom, sågs andra maligniteter än lymfom och icke-melanom hudcancer till en frekvens (95% konfidensintervall) av 5,7 (3,3; 10,1) per 1000 patientår hos 2887 Trudexa-behandlade patienter, jämfört med frekvensen 4,1 (1,5; 10,9) per 1000 patientår hos 1570 kontrollpatienter (medianlängd för behandling var 5,7 månader för Trudexa och 5,5 månader för kontrollbehandlade patienter). Frekvensen (95% konfidensintervall) av icke-melanom hudcancer var 7,6 (4,7; 12,4) per 1000 patientår hos Trudexa-behandlade patienter och 2,0 (0,5; 8,2) per 1000 patientår hos kontrollpatienterna. Av dessa hudcancer typer förekom skivepitelcarcinom med frekvensen (95% konfidensintervall) av 2,4 (1,0; 5,7) per 1000 patientår hos Trudexa-behandlade patienter och 0 per 1000 patientår hos kontrollpatienter. Frekvensen (95% konfidensintervall) av lymfom var 1,0 (0,2; 3,8) per 1000 patientår hos Trudexa-behandlade patienter och 1,0 (0,1; 7,3) per 1000 patientår hos kontrollpatienter.

Vid kombination av den kontrollerade delen av de tio studierna (I-IX och CHARM) och pågående öppna förlängningsstudier, med en medianlängd av ungefär 2 år och som inkluderar 4843 patienter och mer än 13000 patientår av behandling, så var malignitetsfrekvensen, andra än lymfom och icke-melanom hudcancer, ungefär 13,6 per 1000 patientår. Den observerade frekvensen av icke-melanom hudcancer är ungefär 9,0 per 1000 patientår, och den observerade frekvensen för lymfom är ungefär 1,2 per 1000 patientår.

Efter marknadsföring, med början januari 2003 och i huvudsak hos patienter med reumatoid artrit, är frekvensen av rapporterade maligniteter, andra än lymfom och icke-melanom hudcancer, ungefär 1,7 per 1000 patientår. Den rapporterade frekvensen för icke-melanom hudcancer och lymfom är ungefär 0,2 respektive 0,4 per 1000 patientår (se avsnitt 4.4).

Autoantikroppar

Vid flera tillfällen undersöktes patienternas serum i reumatoid artrit studierna I-V för att se om autoantikroppar kunde påvisas. Av de patienter hos vilka man i de studierna inte kunde påvisa autoantikroppar initialt, utvecklade 11,9% av patienterna som behandlades med Trudexa och 8,1% av patienterna som fick placebo och aktiv kontroll, positiva titrar av autoantikroppar efter 24 veckor. Två av de 3441 patienter som behandlades med Trudexa i alla reumatoid artrit och psoriasisartrit studier utvecklade ett lupusliknande syndrom. Patienterna förbättrades efter att behandlingens avbrutits. Inga patienter utvecklade lupusnefrit eller fick symptom från CNS.

Leverenzymstegringar

Reumatoid artrit kliniska studier: I kontrollerade reumatoid artrit kliniska prövningar (studier I-IV) uppvisade patienter som fick adalimumab respektive placebo motsvarande nivåer av ALAT-stegring. Hos patienter med tidig reumatoid artrit (sjukdomstid kortare än 3 år) (Studie V), var ALAT-stegring vanligare i kombinationsbehandling (Trudexa/metotrexat) jämfört med metotrexat eller Trudexa som monoterapi.

Psoriasis artrit kliniska prövningar: Det var vanligare med ALAT-stegringar hos patienter med psoriasis artrit (studier VI-VII) jämfört med patienter i reumatoid artrit kliniska studier.

I samtliga studier (I-VII), var patienter med ALAT-stegringar symptomfria och i de flesta fallen var stegringarna övergående och normaliserades vid oavbruten behandling.

