

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE 1

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trudexa 40 mg injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 0,8 ml:n kerta-annosinjektiopullo sisältää 40 mg adalimumabia.

Adalimumabi on rekombinantti ihmisen monoklonaalinen vasta-aine, joka on tuotettu kiinanhamsterin munasarjasoluissa (CHO).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nivelreuma

Trudexan ja metotreksaatin yhdistelmä on tarkoitettu:

- keskivaikeaa tai vaikeaa, aktiivista nivelreumaa sairastavien aikuispotilaiden hoitoon silloin, kun varsinaisilla taudin kulkuun vaikuttavilla reumalääkkeillä (DMARD = disease-modifying anti-rheumatic drugs), kuten metotreksaatilla, ei ole saatu riittävää vastetta.
- vaikean, aktiivisen ja progressiivisen nivelreuman hoitoon aikuisilla, jotka eivät ole aiemmin saaneet metotreksaattihoitoa.

Trudexaa voidaan antaa myös yksinään, jos potilas ei siedä metotreksaattia tai metotreksaattihoiton jatkaminen ei ole tarkoituksenmukaista.

Trudexan on metotreksaattiin yhdistettynä osoitettu vähentävän nivelpuuron etenemistä röntgenkuvista mitattuna ja parantavan fyysistä toimintakykyä.

Nivelpsoriaasi

Trudexa on tarkoitettu aktiivisen ja progressiivisen nivelpsoriaasin hoitoon aikuisilla, kun potilaan vaste aiemmalle DMARD-hoidolle on ollut riittämätön.

Selkärankareuma

Trudexa on tarkoitettu vaikean aktiivisen selkärankareuman hoitoon aikuisilla, kun potilaan vaste tavanomaisille hoidoille on ollut riittämätön.

Crohnin tauti

Trudexa on tarkoitettu vaikean aktiivisen Crohnin taudin hoitoon potilaille, joilla täysimääräinen ja riittävä kortikosteroidihoito ja/tai immunosuppressiohoito ei ole saanut aikaan hoitovastetta, sekä potilaille, jotka eivät siedä tällaisia hoitoja tai joilla on tällaisille hoidoille jokin lääketieteellinen vasta-aihe.

Hoidon aloitusvaiheessa Trudexaa pitäisi antaa yhdessä kortikosteroidien kanssa. Trudexaa voidaan käyttää myös monoterapiana, jos potilas ei siedä kortikosteroideja tai jos kortikosteroidihoidon jatkaminen on epätarkoituksenmukaista (ks. kohta 4.2).

4.2 Annostus ja antotapa

Trudexa-hoito tulee toteuttaa nivelreuman, nivelpsoriaasin, selkärankareuman tai Crohnin taudin diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen lääkärin aloittamana ja valvonnassa. Trudexa-hoitoa saaville potilaille tulee antaa erityinen potilaskortti.

Kun potilas hallitsee pistämistekniikan kunnolla, hän voi pistää Trudexa-annoksensa itse, jos lääkäri pitää tätä soveliaana ja seuraa tarvittaessa potilaan tilaa.

Muut samanaikaiset hoidot (esim. kortikosteroidit ja/tai immunomoduloivat hoidot) tulee optimoida Trudexa-hoidon aikana.

Aikuiset

Nivelreuma

Trudexan annossuositus aikuisille nivelreumapotilaille on 40 mg adalimumabia kerta-annoksena joka toinen viikko pistoksena ihon alle. Metotreksaattihoitoa tulee jatkaa Trudexa-hoidon aikana.

Glukokortikoidien, salisylaattien, steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden tai kipulääkkeiden käyttöä voidaan jatkaa Trudexa-hoidon aikana. Yhdistäminen muihin taudin kulkuun vaikuttaviin lääkkeisiin metotreksaattia lukuun ottamatta, ks. kohdat 4.4 ja 5.1.

Jos vaste Trudexalle heikkenee monoterapiahoidon aikana, voi antotiheyden lisääminen tasolle 40 mg adalimumabia kerran viikossa hyödyttää osaa potilaista.

Nivelpsoriaasi ja selkärankareuma

Trudexan suositusannos nivelpsoriaasia tai selkärankareumaa sairastaville potilaille on 40 mg adalimumabia kerta-annoksena joka toinen viikko pistoksena ihon alle.

Saatavilla olevien tietojen perusteella hoitovaste saavutetaan kaikissa yllä mainituissa käyttöaiheissa yleensä 12 viikon kuluessa. Jos hoitovastetta ei saavuteta tämän ajan kuluessa, hoidon jatkamista tulee harkita huolellisesti uudelleen.

Crohnin tauti

Vaikeaa Crohnin tautia sairastavien aikuispotilaiden Trudexa-hoito tulisi aloittaa annostuksella 80 mg viikolla 0 ja 40 mg viikolla 2. Jos hoitovaste on saavutettava nopeammin, voidaan hoito aloittaa antamalla potilaalle 160 mg Trudexaa viikolla 0 (joko neljä injektiota samana päivänä tai kaksi injektiota päivässä kahtena peräkkäisenä päivänä) ja 80 mg viikolla 2. Haittatapahtumariskin suureneminen hoidon aloitusvaiheessa on kuitenkin otettava huomioon.

Aloituvaiheen jälkeen suositusannos on 40 mg injektiona ihon alle joka toinen viikko. Mikäli potilas on keskeyttänyt Trudexa-hoidon ja taudin merkit ja oireet uusiutuvat, Trudexa voidaan aloittaa uudelleen. Hoidon uudelleenaloittamisesta tilanteesta, jossa edellisen annoksen antamisesta on kulunut yli 8 viikkoa, on vain vähän kokemusta.

Kortikosteroidiannosta voidaan pienentää ylläpitohoidon aikana hoitosuositusten mukaisesti.

Trudexa-annosvälin tihentämisestä 40 milligrammaan kerran viikossa voi olla hyötyä joillekin potilaille, joiden hoitovaste osoittaa heikkenemisen merkkejä.

Myös sellaiset potilaat jotka eivät ole saaneet vastetta viikkoon 4 mennessä, voivat hyötyä ylläpito-hoidon jatkamisesta 12 viikkoon asti. Hoidon jatkamista on harkittava huolellisesti uudelleen, jos potilaalla ei saavuteta 12 viikossa hoitovastetta.

Vanhuspotilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Lapset ja nuoret

Valmisteen käytöstä lapsilla ei ole kokemusta.

Munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta

Trudexaa ei ole tutkittu näissä potilasryhmissä. Annossuosituksia ei voida antaa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin apuaineelle.

Aktiivinen tuberkuloosi tai jokin muu vakava infektio, kuten sepsis, sekä opportunistiset infektiot (ks. kohta 4.4).

Keskivaikea tai vaikea sydämen vajaatoiminta (NYHA III/IV) (ks. kohta 4.4)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Infektiot

Potilaita tulee seurata huolellisesti infektioiden mm. tuberkuloosin varalta ennen Trudexa-hoidon aloittamista, hoidon aikana ja sen jälkeen. Koska adalimumabin eliminoituminen voi viedä viisi kuukautta, seuranta tulee jatkaa siihen saakka.

Trudexa-hoitoa ei tule aloittaa potilailla, joilla on aktiivinen infektio (krooninen tai paikallinen), ennen kuin infektio on hallinnassa.

Potilaita, joille kehittyy uusi infektio Trudexa-hoidon aikana, tulee seurata huolellisesti. Jos potilaalle kehittyy uusi, vakava infektio, tulee Trudexan antaminen keskeyttää välittömästi, kunnes infektio saadaan hallintaan. Lääkärin tulee noudattaa varovaisuutta harkitessaan Trudexan käyttöä potilailla, joilla on ollut toistuvia infektiota tai perussairaus, joka voi altistaa infektiolle mukaanlukien samanaikainen immunosuppressiivisen lääkityksen käyttö.

Trudexan käytön yhteydessä on ilmoitettu vakavista, myös kuolemaan johtaneista infektiosta, sepsiksestä, tuberkuloosista sekä muista opportunistisista infektiosta.

Vakavat infektiot:

Kliinisissä tutkimuksissa vakavien infektioiden riski oli suurempi Trudexa-hoitoa saaneilla potilailla, ja valmisteen markkinoille tulon jälkeiset ilmoitukset tukevat tätä löydöstä. Pneumonian, pyelonefriitin, septisen niveltulehduksen ja sepsiksen kaltaiset infektiot ovat erityisen tärkeässä asemassa.

Tuberkuloosi:

Trudexa-hoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu tuberkuloosia. Tulee ottaa huomioon, että valtaosassa näistä tapauksista kyseessä oli keuhkojen ulkopuolinen eli disseminoitunut tuberkuloosi.

Ennen Trudexa-hoidon aloittamista tulee kaikki potilaat tutkia aktiivisen tai inaktiivisen (latentin) tuberkuloosin varalta. Tähän tutkimukseen tulee kuulua huolellinen esitietojen otto, jotta saadaan selville potilaan aikaisemmin sairastama tuberkuloosi ja aiemmat kontaktit aktiivista tuberkuloosia sairastavan henkilön kanssa sekä aikaisemmat ja/tai käynnissä olevat immunosuppressiiviset hoidot. Asianmukaisia seulontatestejä (tuberkuliinikoe ja keuhkoröntgen) voidaan joutua tekemään kaikille potilaille (paikallisten vaatimusten mukaisesti). Nämä kokeet tulee merkitä potilaskorttiin. Lääkärinä muistutetaan, että tuberkuliinikokeessa saatetaan saada väärä negatiivinen tulos etenkin, jos kysessä on vaikeasti sairas tai immuunivajavuudesta kärsivä potilas.

Jos todetaan aktiivinen tuberkuloosi, Trudexa-hoitoa ei saa aloittaa (ks. kohta 4.3)

Jos todetaan latentti tuberkuloosi, tulee ennen Trudexa-hoidon käynnistämistä aloittaa paikallisten vaatimusten mukainen tuberkuloosin estolääkitys. Tässä tilanteessa tulee Trudexa-hoidon riski/hyötysuhde punnita erittäin huolella.

Potilaita tulee myös kehottaa kääntymään lääkärin puoleen, jos heillä esiintyy tuberkuloosi-infektioon viittaavia merkkejä/oireita (esim. sitkeää yskää, laihtumista/painon laskua, lämpöilyä) Trudexa-hoidon aikana tai sen jälkeen.

Muut opportunistiset infektiot:

Trudexa-hoidon yhteydessä on ilmoitettu vakavia ja vaikeita opportunistisia infektioita, esimerkiksi *Pneumocystis carinii* -pneumoniaa, disseminoitunutta histoplasmoosia, listerioosia ja aspergilloosia.

Jos Trudexa-hoitoa saavalla potilaalla havaitaan pitkittyneitä/epätyypillisiä infektion merkkejä tai oireita tai yleistilan huononemista, opportunististen infektioiden mahdollisuus on otettava huomioon.

B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen

B-hepatiittiviruksen kantajilla on todettu B-hepatiitin uudelleenaktivoitumista TNF-salpaajahoidon (myös Trudexa-hoidon) aikana. Jotkut tapaukset ovat johtaneet kuolemaan. Riskipotilaat on tutkittava aiempaan HBV-tartuntaan viittaavien merkkien varalta ennen TNF-salpaajahoidon (myös Trudexa-hoidon) aloittamista. Jos HBV-kantaja tarvitsee ehdottomasti Trudexa-hoitoa, häntä on seurattava tarkasti aktiiviseen HBV-infektioon viittaavien merkkien ja oireiden varalta koko hoitojakson ajan ja useita kuukausia hoidon päättymisen jälkeen. TNF-salpaajahoidon saavien HBV-kantajien hoitamisesta samanaikaisesti viruslääkkeillä B-hepatiitin uudelleenaktivoitumisen estämiseksi ei ole riittävästi tietoa. Jos potilaan B-hepatiitti aktivoituu uudelleen, on Trudexa-hoito lopetettava ja tehokas viruslääkitys ja asianmukainen tukihoido aloitettava.

Neurologiset tapahtumat

Kuten muuhinkin TNF-salpaajiin myös Trudexaan on harvinaisissa tapauksissa liittynyt demyelinisoivan sairauden kliinisten oireiden ja/tai röntgenlöydösten ilmeneminen tai paheneminen. Siksi tulee noudattaa varovaisuutta määrättäessä Trudexaa potilaille, joilla on aiemmin tai hiljattain alkanut keskushermoston myeliinikatoa aiheuttava sairaus.

Allergiset reaktiot

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole ilmoitettu yhdestäkään ihonalaisesti annetun Trudexan aiheuttamasta vakavasta allergisesta haitallisesta reaktiosta. Trudexaan liitetty lievät allergiset reaktiot olivat kliinisissä tutkimuksissa epätavallisia. Markkinoilletulon jälkeen on Trudexa annon yhteydessä raportoitu hyvin harvoin allergisia reaktioita, mukaanlukien anafylaksia. Jos anafylaktinen tai muu vakava allerginen reaktio ilmenee, tulee Trudexan antaminen keskeyttää välittömästi ja aloittaa asianmukainen hoito.

Ruiskun neulansuojus sisältää luonnonkumia (lateksia). Se voi aiheuttaa vaikeita allergisia reaktioita potilaille, joilla on lateksiallergia.

Immunosuppressio

Tutkimuksessa, jossa 64 nivelreumapotilasta sai Trudexa-hoitoa, ei havaittu viivästyneen yliherkkyyssreaktion heikkenemistä, immunoglobuliinipitoisuuden pienenemistä eikä muutoksia efektori T- tai B-solujen, luonnollisten tappajasolujen, monosyyttien/makrofagien eikä neutrofiilien määrässä.

Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset häiriöt

TNF-antagonisteilla tehtyjen kliinisten tutkimusten kontrolloiduissa osioissa TNF-antagonistia saaneilla potilailla on havaittu enemmän maligniteetteja, mukaanlukien lymfoomia, kuin verrokeilla. Niitä esiintyi kuitenkin harvoin. Lisäksi lymfooman taustariski on suurentunut nivelreumapotilailla, joilla on hyvin aktiivinen, pitkään kestänyt tulehduksellinen tauti, mikä vaikeuttaa riskin arviointia. Tämänhetkisten tietojen perusteella lymfoomien tai muiden maligniteettien kehittymisriskiä ei voida sulkea pois TNF-antagonistihoidosta saavien potilaiden kohdalla.

Tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on ollut jokin maligniteetti ennen Trudexa-hoitoa, tai joiden hoitoa olisi jatkettu huolimatta maligniteetin kehittymisestä Trudexa-hoidon aikana. Siksi erityistä varovaisuutta tulee noudattaa harkittaessa Trudexa-hoitoa näille potilaille (ks. kohta 4.8).

Eksploratiivisissa kliinisissä tutkimuksissa, jossa arvioitiin erään toisen TNF-antagonistin, infliksimabin, käyttöä potilailla, joilla oli keskivaikea tai vaikea keuhkoastma, infliksimabihoitoa saaneilla potilailla ilmoitettiin enemmän maligniteetteja etenkin keuhkojen, pään ja kaulan alueella kuin verrokeipotilailla. Kaikki potilaat olivat aiemmin tupakoineet runsaasti. Tämän vuoksi varovaisuutta on noudatettava, kun keuhkoastmapotilaita hoidetaan millä tahansa TNF-antagonistilla, samoin kuin potilailla joiden maligniteettiriski on suurentunut runsaan tupakoinnin vuoksi.

Verenkuvamuutokset

Pansytopeniaa mukaanlukien aplastista anemiaa on ilmoitettu harvinaisissa tapauksissa TNF-salpaajien käytön yhteydessä. Hematologiseen järjestelmään kohdistuvia haittavaikutuksia, kuten lääketieteellisesti merkitsevää sytopeniaa (esim. trombositopenia, leukopenia) on ilmoitettu Trudexa-hoidon yhteydessä melko harvoin. Kaikkia potilaita tulee kehottaa hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon, jos heille kehittyy Trudexa-hoidon aikana verenkuvamuutoksiin viittaavia merkkejä ja oireita (esim. sitkeä kuume, mustelmanmuodostus, verenvuoto, kalpeus). Trudexa-hoidon keskeyttämistä tulee harkita, jos potilaalla todetaan merkitseviä hematologisia poikkeavuuksia.

Rokotukset

Kun 226 aikuista nivelreumapotilasta sai adalimumabi- tai lumelääkehoitoa, havaitut vasta-ainevasteet tavanomaiselle 23-valentille pneumokokkrokotteelle ja trivalentille influenssavirusrokotteelle olivat samankaltaiset. Elävien rokotteiden aiheuttamista infektioiden sekundaarisista siirtymisistä ei ole tietoa Trudexa-hoitoa saaneilla potilailla. Potilaille voidaan antaa rokotuksia Trudexa-hoidon aikana eläviä rokotteita lukuun ottamatta.

Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta

Erästä toista TNF-salpaajaa koskevassa kliinisessä tutkimuksessa havaittiin kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan pahenemista ja kongestiivisesta sydämen vajaatoiminnasta johtuvan kuolleisuuden lisääntymistä. Myös Trudexa-hoidon aikana on raportoitu kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan pahenemista. Trudexan käytössä on noudatettava varovaisuutta potilailla, joilla on lievä sydämen vajaatoiminta (NYHA I/II). Keskivaikea ja vaikea sydämen vajaatoiminta ovat Trudexan käytön vasta-

aiheita (ks. kohta 4.3). Trudexa-hoito tulee keskeyttää, jos potilaalle tulee kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan oireita tai jos oireet pahenevat.

Autoimmuuniprosessit

Trudexa-hoito voi johtaa autovasta-aineiden muodostukseen. Pitkäaikaisen Trudexa-hoidon vaikutusta autoimmuunisairauksien kehittymiseen ei tunneta. Jos potilaalle kehittyy lupuksen kaltaiseen oireyhtymään viittaavia oireita Trudexa-hoidon jälkeen ja hänellä todetaan vasta-aineita kaksijuosteiselle DNA:lle, Trudexa-hoitoa ei tule jatkaa (ks. kohta 4.8).

Samanaikainen TNF α -salpaajan ja anakinran antaminen

Kliinisissä tutkimuksissa anakinran ja toisen TNF α salpaajan, etanerseptin, yhteiskäytössä on todettu vakavia infektiota, eikä yhteiskäytöstä ollut lisääntynyttä kliinistä hyötyä verrattuna etanerseptin antamiseen yksinään. Samantyyppiset haittavaikutukset ovat mahdollisia anakinran ja adalimumabin yhteiskäytössä. Siksi adalimumabin ja anakinran yhteiskäyttöä ei suositella.

Leikkaus

Turvallisuustiedot Trudexalla hoidettujen potilaiden leikkaushoidoista ovat rajalliset. Leikkausta suunniteltaessa on otettava huomioon adalimumabin pitkä puoliintumisaika. Leikkaushoitoa vaatineen Trudexa potilaan infektiota on tarkkaan seurattava ja asianmukaisiin toimenpiteisiin on tarvittaessa ryhdyttävä. Turvallisuustiedot artroplastiahoitoa vaativien Trudexa potilaiden hoidosta ovat rajalliset.

Ohutsuolitukos

Jos Crohnin tauti ei reagoi hoitoon, potilaalla saattaa olla kiinteä fibroottinen striktuura, joka saattaa vaatia leikkaushoitoa. Nykyisten tietojen perusteella Trudexa ei pahenna striktuuroita eikä aiheuta niitä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Trudexaa on tutkittu nivelreumapotilailla ja nivelpsoriaasipotilailla sekä yksinään että metotreksaattiin yhdistettynä. Vasta-ainemuodostus oli vähäisempää (<1%) metotreksaatin kanssa annettuna kuin yksinään. Trudexan käyttö ilman metotreksaattia lisäsi vasta-ainemuodostusta, tehosti adalimumabin puhdistumaa ja heikensi sen tehoa (ks. kohta 5.1).

4.6 Raskaus ja imetys

Trudexan käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole kliinistä tietoa.

Apinoilla tehdyssä sikiökehityksen toksisuustutkimuksessa ei havaittu merkkejä emoon eikä alkioon kohdistuvasta toksisuudesta eikä teratogeenisuudesta. Adalimumabin postnataalitoksisuudesta ja vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole tietoa (ks. kohta 5.3).

Koska adalimumabi estää TNF α :aa, sen antaminen raskausaikana voi vaikuttaa vastasyntyneen normaaliin immuunivasteeseen. Trudexan käyttöä raskausaikana ei suositella. Hedelmällisessä iässä olevien naisten on erittäin suositeltava huolehtia raskauden ehkäisystä Trudexa-hoidon aikana ja vähintään viiden kuukauden ajan viimeisen Trudexa-annoksen jälkeen.

Käyttö imetyksen aikana

Ei tiedetä, erittyykö adalimumabi äidinmaitoon tai imeytyykö se imeväiseen systeemisesti.

Koska ihmisen immunoglobuliinit kuitenkin erittyvät äidinmaitoon, imettämisestä tulee pidättäytyä vähintään viisi kuukautta viimeisen Trudexa-annoksen jälkeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Kliiniset tutkimukset

Trudexaa on tutkittu kontrolloiduissa ja avoimissa tutkimuksissa 5 293 potilaalla 60 kuukauden ajan. Näihin tutkimuksiin osallistui nivelreumapotilaita, joiden tauti oli kestänyt lyhyen tai pitkän aikaa, sekä nivelpsoriaasi- ja selkärankareumapotilaita ja Crohnin tautia sairastavia potilaita. Taulukossa I esitetyt tiedot perustuvat kontrolloituihin tutkimuksiin (I–IX, CLASSIC I, GAIN ja CHARM) (kuvattu kohdassa 5.1), joissa 3 271 potilasta sai Trudexaa ja 1 809 potilasta sai plaseboa tai vaikuttavaa vertailuvalmistetta kontrolloidun vaiheen aikana.

Kontrolloiduissa kaksoissokkotutkimuksissa (I–IX, CLASSIC I, GAIN ja CHARM) hoidon keskeytti haittatapahtumien vuoksi 5,7% Trudexaa ja 5,3% vertailuhoitoa saaneista potilaista.

Alla olevassa taulukossa 1 on lueteltu kliiniset ja laboratoriokokeissa havaitut haittatapahtumat, joiden syy-yhteys adalimumabiin tutkimuksissa I–IX, CLASSIC I, GAIN ja CHARM oli vähintään mahdollinen, elinryhmittäin ja esiintyvyyden perusteella (hyvin yleiset $\geq 1/10$; yleiset $\geq 1/100$, $< 1/10$; melko harvinaiset $\geq 1/1\,000$ ja $\leq 1/100$ sekä harvinaiset $< 1/1\,000$). Kunkin yleisyysluokan haittavaikutukset on esitetty vakavuuden mukaisessa järjestyksessä vakavimmasta haittavaikutuksesta alkaen.

Taulukko 1
Kliinisissä tutkimuksissa esiintyneet haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Infektiot	Yleiset	Alahengitystieinfektiot (esim. keuhkokuume, keuhkoputkentulehdus), virusinfektiot (esim. influenssa, herpesinfektiot), kandidiaasi, bakteeri-infektiot (esim. virtsatieinfektiot), ylähengitystieinfektiot
	Melko harvinaiset	Sepsis, opportunistiset infektiot (esim. tuberkuloosi, histoplasmoosi), paise, nivelinfektio, haavainfektio, ihoinfektio (esim. selluliitti ja märkärupi), pinnalliset sieninfektiot (esim. ihon, kynsien ja jalkojen sieninfektiot)
	Harvinaiset	Nekrotisoiva faskiitti, virusperäinen meningiitti, divertikuliitti
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyypit)	Melko harvinaiset	Ihon papilloomat
	Harvinaiset	Lymfoomat, kiinteät kasvaimet (esim. rinta-, munasarja- ja kiveskasvaimet), ihon levyepiteelisyöpä
Veri ja imukudos	Yleiset	Lymfopenia
	Melko harvinaiset	Neutropenia (esim. agranulosytoosi), leukopenia, trombosytopenia, anemia,

	Harvinaiset	lymfadenopatia, leukosytoosi Pansytopenia, idiopaattinen trombosytopenia, purppura
Immuunijärjestelmä	Melko harvinaiset	Lupus erythematosus disseminatus, angioedeema, lääkeyliherkkyys, kausiluonteinen allergia
	Harvinaiset	Seerumitauti
Umpieritys	Harvinaiset	Kilpirauhashäiriöt (esim. struuma)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Melko harvinaiset	Hypokalemia, kohonneet lipidiarvot, syömishäiriöt (esim. anoreksia) hyperurikemia
	Harvinaiset	Hyperkalsemia
Psyykkiset häiriöt	Melko harvinaiset	Mielialahäiriöt, ahdistuneisuus (esim. hermostuneisuus ja kiihtymys)
Hermosto	Yleiset	Huimaus (myös kiertohuimaus), päänsärky, neurologiset tuntohäiriöt (esim. parestesiat)
	Melko harvinaiset	synkopee, migreeni, vapina, unihäiriöt
	Harvinaiset	MS-tauti
Silmät	Yleiset	Silmän infektiot, ärsytys tai inflammaatio
	Melko harvinaiset	Näköhäiriöt, silmän tuntohäiriöt
	Harvinaiset	Panoftalmiitti, värikalvotulehdus, glaukooma
Kuulo ja tasapainoelin	Melko harvinaiset	Korvien soiminen, korvan alueen haitat (mm. kipu ja turvotus)
	Harvinaiset	Kuulon häviäminen
Sydän	Melko harvinaiset	Sydämen rytmihäiriöt, takykardia, sydämentykytys
	Harvinaiset	Sydänpysähdys, sepelvaltimoiden toiminnanvajausta, angina pectoris, perikardiaalinen effuusio
Verisuonisto	Melko harvinaiset	Hypertensio, punastelu, hematooma
	Harvinaiset	Verisuonitukos, aorttaläpän stenoosi, tromboflebiitti, aortan aneurysma
Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina	Yleiset	Yskä, nenänielun kipu
	Melko	Astma, hengenahdistus, dysfonia, nenän

	harvinaiset	tukkoisuus
	Harvinaiset	Keuhkoödeema, nieluturvotus, pleuraneste, keuhkopussitulehdus
Ruoansulatuselimistö	Yleiset	Ripuli, vatsakipu, suutulehdus, suun haavaumat, pahoinvointi
	Melko harvinaiset	Verenvuoto peräaukosta, gastriitti, oksentelu, dyspepsia, vatsan turvotus, ummetus
	Harvinaiset	Suolen ahtauma, koliitti, enteriitti, esofagiitti
Maksa ja sappi	Yleiset	Kohonneet maksaentsyymiarvot
	Harvinaiset	Maksanekroosi, hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudos	Yleiset	Ihottuma, dermatiitti ja ekseema, kutina, hiustenlähtö
	Melko harvinaiset	Nokkosihottuma, psoriaasi, mustelmat ja lisääntynyt mustelmanmuodostus, purppura
	Harvinaiset	Erythema multiforme, pannikuliitti (ihonalaisen rasvakudoksen tulehdus)
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleiset	Luu- ja lihaskipu
	Harvinaiset	Rabdomyolyysi
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinaiset	Hematuria, munuaistoiminnan häiriöt, rakon ja virtsaputken oireet
	Harvinaiset	Proteinuria, munuaiskipu
Sukupuolielimet ja rinnat	Melko harvinaiset	Kuukautiskierron ja kohtuvuodon häiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleiset	Pistoskohdan reaktio (esim. kipu, turvotus, punoitus tai kutina)
	Yleiset	Kuume, väsymys (esim. voimattomuus ja huonovointisuus)
	Melko harvinaiset	Rintakipu, turvotus, influenssan kaltaiset oireet
Tutkimukset	Melko harvinaiset	Veren kreatiniinifosfokinaasiarvon suureneminen, aktivoituneen osittaisen tromboplastiiniajan piteneminen, autovasta-aineiden esiintyminen
Vammat ja myrkytykset	Melko harvinaiset	Tapaturmat, huonontunut paraneminen

Pistoskohdan reaktiot

Kahdessatoista kontrolloidussa tutkimuksessa pistoskohdan reaktioita (punoitus ja/tai kutina, verenvuoto, kipu tai turvotus) ilmeni 16%:lla Trudexaa ja 10%:lla plaseboa tai vaikuttavaa vertailuvalmistetta saaneista potilaista. Pistoskohdan reaktioiden yhteydessä ei lääkityksen keskeyttäminen yleensä ollut tarpeen.

Infektiot

Kahdessatoista kontrolloidussa tutkimuksessa infektioiden esiintyvyys oli Trudexaa saaneilla 1,49 tapausta ja plaseboa tai vaikuttavaa vertailuvalmistetta saaneilla 1,42 tapausta potilasvuotta kohti. Valtaosa infektiosta oli ylähengitystieinfektioita, keuhkoputkentulehduksia ja virtsatieinfektioita. Useimmat potilaat jatkoivat Trudexa-lääkitystä infektion parannuttua.

Vakavien infektioiden esiintyvyys oli Trudexaa saaneilla 0,03 tapausta ja plaseboa tai vaikuttavaa vertailuvalmistetta saaneilla 0,03 tapausta potilasvuotta kohti.

Trudexalla tehdyissä kontrolloiduissa ja avoimissa tutkimuksissa on ilmoitettu vakavia infektiota (myös kuolemaan johtaneita infektiota, joita esiintyi harvoin), esim. tuberkuloosia (esim. miliaarituberkuloosia ja keuhkojen ulkopuolella esiintyvää tuberkuloosia) ja invasiivisia opportunistisia infektiota (esim. disseminoitunutta histoplasmoosia, *pneumocystis carinii* -keuhkokuumetta, aspergilloosia ja listerioosia). Valtaosa tuberkuloositapauksista kehittyi kahdeksan kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta, mikä saattaa viitata latentin sairauden uudelleen aktivoitumista.

Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset häiriöt

Kymmeneen vähintään 12 viikkoa kestäneeseen Trudexa-tutkimukseen (I–IX ja CHARM) osallistui potilaita, joilla oli keskivaikea tai vaikea aktiivinen nivelreuma, nivelpsoriaasi, selkärankareuma tai Crohnin tauti. Näiden tutkimusten kontrolloiduissa osissa 2 887 Trudexa-hoitoa saaneella potilaalla havaittiin 5,7 maligniteettia (lukuun ottamatta lymfoomia ja muita ihosyöpiä kuin melanoomia) 1 000 potilasvuotta kohti (95% luottamusväli 3,3–10,1), kun taas 1 570 verrokkipotilaalla todettiin 4,1 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti (95% luottamusväli 1,5–10,9). Hoidon mediaanikesto oli 5,7 kk Trudexa-ryhmässä ja 5,5 kk verrokkipotilailla. Muiden ihosyöpien kuin melanooman esiintymistiheys (95% luottamusväli) oli Trudexa-hoitoa saaneilla potilailla 7,6 tapausta (4,7–12,4) 1 000 potilasvuotta kohti ja verrokkipotilailla 2,0 tapausta (0,5–8,2) 1 000 potilasvuotta kohti. Näistä ihosyöivistä levyepiteelikarsinoomien esiintymistiheys (95% luottamusväli) oli Trudexa-hoitoa saaneilla potilailla 2,4 tapausta (1,0–5,7) 1 000 potilasvuotta kohti ja verrokkipotilailla 0 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti. Lymfoomien esiintymistiheys (95% luottamusväli) oli Trudexa-hoitoa saaneilla potilailla 1,0 tapausta (0,2–3,8) 1 000 potilasvuotta kohti ja verrokkiryhmässä 1,0 tapausta (0,1–7,3) 1 000 potilasvuotta kohti.

Kymmenen tutkimuksen (I–IX ja CHARM) kontrolloitujen osien ja parhaillaan tehtävien avointen jatkotutkimusten mediaanikesto oli noin 2 vuotta, ja niihin osallistui 4 843 potilasta yhteensä yli 13 000 potilashoitovuoden ajan. Kun näiden tutkimusten tulokset yhdistetään, havaittujen maligniteettien esiintymistiheydeksi saadaan noin 13,6 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti (lymfoomia ja muita ihosyöpiä kuin melanoomaa lukuun ottamatta). Muiden ihosyöpien kuin melanooman havaittu esiintymistiheys on noin 9,0 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti, ja lymfoomien havaittu esiintymistiheys noin 1,2 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti.

Markkinoille tulon jälkeen tammikuusta 2003 alkaen pääasiassa nivelreumapotilailla ilmoitettujen maligniteettien esiintymistiheys (lymfoomia ja muita ihosyöpiä kuin melanoomaa lukuun ottamatta) on noin 1,7 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti. Muiden ihosyöpien kuin melanooman ilmoitettu esiintymistiheys on noin 0,2 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti ja lymfoomien ilmoitettu esiintymistiheys noin 0,4 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti (ks. kohta 4.4).

Autovasta-aineet

Potilaiden seeruminäytteistä määritettiin nivelreumatutkimuksissa I–V autovasta-aineet useana ajankohtana. Näissä tutkimuksissa 11,9%:lla Trudexaa ja 8,1%:lla plaseboa tai vaikuttavaa vertailuvalmistetta saaneista potilaista lähtötason negatiivinen tumavasta-ainetitteri muuttui positiiviseksi viikolla 24. Kaikissa nivelreuma- ja nivelpsoriaasitutkimuksissa kahdella 3 441:stä Trudexaa saaneesta potilaasta havaittiin kliinisiä merkkejä lupuksen kaltaisen oireiston kehittymisestä. Tila korjaantui hoidon keskeyttämisen jälkeen. Yhdellekään potilaalle ei kuitenkaan tullut lupuksesta johtuvaa nefriittia eikä keskushermosto-oireita.

Maksaentsyymiarvojen nousu

Kliiniset nivelreumatutkimukset: kontrolloiduissa kliinisissä nivelreumatutkimuksissa (tutkimukset I–IV) ALAT-arvojen nousut olivat adalimumabia ja plaseboa saaneilla potilailla samankaltaiset. Potilailla, joilla oli varhaisvaiheen nivelreuma (taudin kesto alle 3 vuotta) (tutkimus V) ALAT-arvojen nousut olivat yleisempiä yhdistelmähoitoa (Trudexa/metotreksaatti) saaneilla kuin pelkkää metotreksaattia tai pelkkää Trudexaa saaneilla potilailla.

Kliiniset nivelpsoriaasitutkimukset: ALAT-arvojen nousut olivat yleisempiä nivelpsoriaasipotilailla (tutkimukset VI–VII) kuin kliinisiin nivelreumatutkimuksiin osallistuneilla potilailla.

Kaikissa tutkimuksissa (I–VII) potilaat, joiden ALAT-arvot olivat koholla, olivat oireettomia, ja useimmissa tapauksissa ALAT-arvojen nousut olivat ohimeneviä ja korjaantuivat hoidon jatkuessa.

Kliiniset Crohnin taudin tutkimukset: kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ALAT-arvojen kohoamista esiintyi samassa määrin sekä adalimumabia että lumelääkettä saaneilla potilailla.

Haittavaikutusten seuranta markkinoilletulon jälkeen tai faasi IV kliinisistä tutkimuksista

Taulukossa 2 lueteltuja ylimääräisiä haittavaikutuksia on ilmoitettu markkinoilletulon jälkeen tai faasi IV kliinisissä tutkimuksissa:

Taulukko 2
Markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa ja faasi IV kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus
Maksa ja sappi	B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen
Hermosto	Demyelinisoiva sairaus (esim. optinen neuriitti)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Interstitiaalinen keuhkosairaus, esim. keuhkofibroosi
Iho ja ihonalainen kudος	Ihovaskuliitti
Immuunijärjestelmä	Anafylaksia

4.9 Yliannostus

Annosta rajoittavaa toksisuutta ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa. Suurin tutkittu annos on 10 mg/kg laskimonsisäisesti useana annoksena.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Selektiiviset immunosuppressiiviset lääkeaineet

ATC-koodi: L04AA17

Vaikutusmekanismi

Adalimumabi sitoutuu spesifisesti tuumorinekroositekijään (TNF) ja neutraloi TNF:n biologisen toiminnan estämällä sen vaikutuksen solukalvon TNF-reseptoreihin (p55 ja p75). Adalimumabi säätelee myös TNF:n indusoimia tai säätelemiä biologisia vasteita, mm. leukosyyttien migraatiosta vastaavien adheesiomolekyylien määrän muutoksia (ELAM-1, VCAM-1 ja ICAM-1, joilla IC₅₀ on 1-2 x 10⁻¹⁰ M).

Farmakodynaamiset vaikutukset

Trudexa-hoidon jälkeen todettiin, että nivelreumapotilailla tulehduksen akuutin vaiheen osoittajien (C-reaktiivinen proteiini ja lasko) ja seerumin sytokiinien (IL-6) määrät pienenevät lähtötasoon verrattuna nopeasti. Myös rustotuhoa aiheuttavaa kudosten uudismuodostusta tuottavien matriksin metalloproteiinaasientsyymien (MMP-1 ja MMP-3) pitoisuudet seerumissa pienenevät Trudexan antamisen jälkeen. Trudexaa saaneilla potilailla havaittiin usein kroonisen tulehduksen hematologisten merkkien parantumista.

Crohnin tautia sairastavilla havaittiin myös CRP-arvojen nopeaa alenemista.

Kliiniset tutkimukset

Nivelreuma

Trudexaa on kliinisissä tutkimuksissa arvioitu yhteensä yli 3 000:lla nivelreumapotilaalla. Osa potilaista sai hoitoa 60 kuukauden ajan. Trudexan tehokkuutta ja turvallisuutta nivelreuman hoidossa on arvioitu viidessä satunnaistetussa, hyvin kontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa.

Tutkimuksessa I arvioitiin 271 vähintään 18-vuotiasta kohtalaisen aktiivista tai hyvin aktiivista nivelreumaa sairastavaa potilasta, joilla hoito vähintään yhdellä taudin kulkuun vaikuttavalla reumalääkkeillä oli epäonnistunut ja joilla metotreksaatti ei ollut riittävän tehokas annostasolla 12,5 - 25 mg/vko (10 mg/vko jos potilas ei siedä metotreksaattia) annoksen pysyessä vakiona 10 - 25 mg/vko. Trudexaa tai plaseboa annettiin 20, 40 tai 80 mg:n annoksina joka toinen viikko 24 viikon ajan.

Tutkimuksessa II arvioitiin 544 vähintään 18-vuotiasta kohtalaisen aktiivista tai hyvin aktiivista nivelreumaa sairastavaa potilasta, joilla hoito vähintään yhdellä taudin kulkuun vaikuttavalla reumalääkkeellä oli epäonnistunut. Trudexaa annettiin ihonalaisina injektioina 20 tai 40 mg annoksina siten, että Trudexaa annettiin yksinään joko viikoittain tai vuoroviikoin plasebon kanssa 26 viikon ajan; plaseboa annettiin viikoittain samanmittaisen ajanjakson verran. Muiden taudin kulkuun vaikuttavien reumalääkkeiden käyttö ei ollut sallittua.

Tutkimuksessa III arvioitiin 619 vähintään 18-vuotiasta kohtalaisen aktiivista tai hyvin aktiivista nivelreumaa sairastavaa potilasta, joilla metotreksaatti ei ollut riittävän tehokas annostasolla 12,5 - 25 mg/vko (10 mg/vko, jos potilas ei siedä metotreksaattia) annoksen pysyessä vakiona 12,5 - 25 mg/vko. Tutkimuksessa oli kolme ryhmää. Ensimmäinen ryhmä sai plaseboa viikoittain pistoksena 52 viikon ajan. Toinen ryhmä sai 20 mg Trudexaa viikoittain 52 viikon ajan. Kolmas ryhmä sai vuoroviikoin 40 mg Trudexaa ja vuoroviikoin plaseboa. Tämän jälkeen potilaat siirrettiin avoimeen jatkovaiheeseen, jossa Trudexaa annettiin 40 mg joka toinen viikko 60 kuukauden ajan.

Tutkimuksessa IV arvioitiin lähinnä turvallisuutta 636 vähintään 18-vuotiaalla kohtalaisen aktiivista tai hyvin aktiivista nivelreumaa sairastavalla potilaalla. Potilailla ei ollut aikaisempaa reumalääkitystä tai he saivat jatkaa nykyistä reumalääkitystään, kunhan hoito pysyi samana vähintään 28 päivän ajan. Lääkitys oli metotreksaatti, leflunomidi, hydroksiklorokiini, sulfasalatsiini ja/tai kultasuolat. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko 40 mg Trudexaa tai plaseboa joka toinen viikko 24 viikon ajan.

Tutkimuksessa V arvioitiin 799 aikuispotilasta, joilla oli keskivaikea tai vaikea aktiivinen varhaisvaiheen nivelreuma (taudin kesto keskimäärin alle 9 kuukautta) ja jotka eivät olleet saaneet aiemmin metotreksaattihoitoa. Tässä tutkimuksessa arvioitiin Trudexa 40 mg joka toinen viikko/

metotreksaatti kombinaatiohoitoa, Trudexa 40 mg joka toinen viikko monoterapiaa sekä metotreksaatti monoterapiaa nivelreuman oireiden ja löydösten sekä nivelvaurioiden etenemisen estämisen suhteen nivelreumapotilailla 104 viikon ajan.

Ensisijainen päätetapahtuma tutkimuksissa I, II ja III ja toissijainen päätetapahtuma tutkimuksessa IV oli niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, jotka saavuttivat ACR 20-vasteen viikolla 24 tai 26. Ensisijainen päätetapahtuma tutkimuksessa V oli niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, jotka saavuttivat ACR 50-vasteen viikolla 52. Ensisijaisena päätetapahtumana tutkimuksissa III ja V oli lisäksi taudin etenemisen hidastuminen (röntgentutkimuksella todettuna) viikolla 52. Ensisijaisena päätetapahtumana tutkimuksessa III oli lisäksi elämänlaadussa tapahtunut muutos.

ACR-vaste

Prosentuaaliset osuudet niistä Trudexaa saaneista potilasta, jotka saavuttivat ACR 20, 50 ja 70 -vasteet, olivat yhdenmukaiset tutkimuksissa I, II ja III. Yhteenveto annostasolla 40 mg joka toinen viikko saaduista tuloksista on esitetty Taulukossa 3.

Taulukko 3: ACR-vasteet plasebokontrolloiduissa tutkimuksissa (prosentuaalinen osuus potilaista)

Vaste	Tutkimus I ^{a**}		Tutkimus II ^{a**}		Tutkimus III ^{a**}	
	Plasebo/ MTX ^c n=60	Trudexa ^b / MTX ^c n=63	Plasebo n=110	Trudexa ^b n=113	Plasebo/ MTX ^c n=200	Trudexa ^b / MTX ^c n=207
ACR 20						
6 kk kuluttua	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 kk kuluttua	NA	NA	NA	NA	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 kk kuluttua	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 kk kuluttua	NA	NA	NA	NA	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 kk kuluttua	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 kk kuluttua	NA	NA	NA	NA	4,5%	23,2%

^a Tutkimus I viikolla 24, tutkimus II viikolla 26 ja tutkimus III viikoilla 24 & 52

^b 40 mg Trudexaa joka toinen viikko

^c MTX = metotreksaatti

** p<0,01, Trudexa vs. plasebo

Tutkimuksissa I-IV viikon 24 tai 26 kohdalla mitattu paraneminen kaikkien yksittäisten ACR-vastekriteerien osalta [aristavien ja turvonneiden nivelten lukumäärä, lääkärin ja potilaan arvio sairauden aktiivisuudesta ja kivusta, toimintakyky-indeksin (HAQ) pisteet ja CRP (mg/dl)] oli huomattavampaa kuin plaseboryhmässä. Tutkimuksessa III tulokset säilyivät koko 52 viikon jakson ajan. Lisäksi ACR-vaste säilyi enemmistössä potilaita joita seurattiin avoimessa jatkotutkimuksessa viikkoon 104 saakka. 114 potilasta 207 potilaasta jatkoivat Trudexaa 40 mg joka toinen viikko 60 kuukauden ajan. Näistä potilaista 86, 72 ja 41 potilasta saavuttivat ACR vasteen 20/50/70 60 kuukaudessa.

Tutkimuksessa IV Trudexaa ja standardihoitoa saaneiden potilaiden ACR 20-vaste oli tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin plaseboa ja standardihoitoa saaneiden (p<0,001).

Tutkimuksissa I–IV Trudexaa saaneet potilaat saavuttivat plaseboon verrattuna tilastollisesti merkitsevät ACR 20 ja 50-vasteet jopa 1-2 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta.

Tutkimuksessa V potilailla, joilla oli varhaisvaiheen nivelreuma ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet metotreksaattihoidoa, Trudexan ja metotreksaatin yhdistelmä sai aikaan nopeamman ja merkitsevästi paremman ACR-vasteen viikolla 52 kuin pelkkä metotreksaatti tai pelkkä Trudexa, ja vaste säilyi viikkoon 104 saakka (ks. taulukko 4).

**Taulukko 4: ACR-vasteet tutkimuksessa V
(potilaiden prosentuaalinen osuus)**

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

- p-arvo on saatu metotreksaattimonoterapian ja Trudexa/metotreksaattiyhdistelmähoidon parivertailusta (Mann-Whitney U -testillä).
- p-arvo on saatu Trudexa-monoterapian ja Trudexa/metotreksaattiyhdistelmähoidon parivertailusta (Mann-Whitney U -testillä).
- p-arvo on saatu Trudexa-monoterapian ja metotreksaattimonoterapian parivertailusta (Mann-Whitney U -testillä).

Viikolla 52 Trudexa/metotreksaattiyhdistelmähoidoa saaneista potilaista 42,9%:llä saavutettiin kliininen remissio (DAS28 < 2,6), kun vastaava luku oli pelkkää metotreksaattia saaneilla 20,6% ja pelkkää Trudexaa saaneilla 23,4%. Trudexa/metotreksaattiyhdistelmähoido oli kliinisesti ja tilastollisesti parempi kuin pelkkä metotreksaatti (p<0,001) tai pelkkä Trudexa (p<0,001) taudin lievittämisessä potilailla, joilla oli äskettäin diagnosoitu keskivaikea tai vaikea nivelreuma. Monoterapiaryhmissä vasteet olivat samankaltaiset (p=0,447).

Radiologinen vaste

Tutkimuksessa III, jossa Trudexaa saavilla potilailla oli ollut nivelreuma noin 11 vuotta, rakenteelliset nivelvauriot arvioitiin röntgenkuvista ja ilmaistiin muutoksina modifioiduissa Sharpin kokonaispisteissä ja sen komponenteissa, eroosiopisteissä ja nivelraon madaltumispisteissä. Trudexa/metotreksaattipotilailla todettiin 6 ja 12 kuukauden kohdalla merkitsevästi vähemmän etenemistä kuin pelkkää metotreksaattia saavilla potilailla (ks taulukko 5). Avoimen jatkotutkimuksen tiedot osoittavat, että rakenteellisten vaurioiden etenemisnopeuden hidastuminen säilyy 60 kuukautta osalla potilaista. 113 potilasta 207 potilaasta jotka alun perin hoidettiin Trudexalla 40 mg joka toinen viikko arvioitiin röntgenkuvista 5 vuoden kohdalla. 66 potilaalla näistä ei havaittu rakenteellisten vaurioiden etenemistä määriteltäessä TSS arvon muutoksien ollessa nolla tai vähemmän.

<i>Taulukko 5: Radiologiset keskiarvomuutokset 12 kuukauden aikana tutkimuksessa III</i>				
	Plasebo/ MTX ^a	TRUDEXA/MTX 40 mg joka toinen viikko	Plasebo/MTX- TRUDEXA/MTX (95% luottamusväli ^b)	P-arvo
TSS	2.7	0.1	2.6 (1.4, 3.8)	<0.001 ^c
Eroosioaste	1.6	0.0	1.6 (0.9, 2.2)	<0.001

Nivelraon madaltuma	1.0	0.1	0.9 (0.3, 1.4)	0.002

^a metotreksaatti

^b 95% luottamusväli muutosasteen eroissa metotreksaatin ja Trudexan välillä.

^c Perustuu ranking analyysiin

Tutkimuksessa V rakenteelliset nivelvauriot arvioitiin röntgenkuvista ja ilmaistiin muutoksina modifioituissa Sharpin kokonaispisteissä (ks. taulukko 6).

Taulukko 6: Radiologiset keskiarvomutokset viikolla 52 tutkimuksessa V

	MTX n=257 (95% luottamusväli)	Trudexa n=274 (95% luottamusväli)	Trudexa/MT X n=268 (95% luottamusväli)	p-arvo ^a	p-arvo ^b	p-arvo ^c
TSS	5.7 (4.2-7.3)	3.0 (1.7-4.3)	1.3 (0.5-2.1)	<0.001	0.0020	<0.001
Eroosioaste	3.7 (2.7-4.7)	1.7 (1.0-2.4)	0.8 (0.4-1.2)	<0.001	0.0082	<0.001
Nivelraon madaltuma	2.0 (1.2-2.8)	1.3 (0.5-2.1)	0.5 (0-1.0)	<0.001	0.0037	0.151

- p-arvo on saatu metotreksaattimonoterapian ja Trudexa/metotreksaattiyhdistelmähoidon parivertailusta (Mann-Whitney U -testillä).
- p-arvo on saatu Trudexa-monoterapian ja Trudexa/metotreksaattiyhdistelmähoidon parivertailusta (Mann-Whitney U -testillä).
- p-arvo on saatu Trudexa-monoterapian ja metotreksaattimonoterapian parivertailusta (Mann-Whitney U -testillä)

52 ja 104 viikon hoidon jälkeen niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, joilla tauti ei ollut edennyt (muutos lähtötilanteesta modifioituissa Sharpin kokonaispisteissä $\leq 0,5$) oli merkitsevästi suurempi potilailla, jotka olivat saaneet Trudexa/metotreksaattiyhdistelmähoitoa (63,8% ja 61,2%) kuin potilailla, jotka olivat saaneet pelkkää metotreksaattia (37,4% ja 33,5%) tai pelkkää Trudexaa (50,7%, $p<0,002$ ja 44,5%, $p<0,001$).

Elämänlaatu ja fyysinen toimintakyky

Terveysteen liittyvää elämänlaatua ja fyysistä toimintakykyä arvioitiin kaikissa neljässä asianmukaisessa ja hyvin kontrolloidussa tutkimuksessa toimintakyky-indeksillä (HAQ), joka oli tutkimuksessa III ennaltamääriteltä ensisijainen päätetapahtuma viikolla 52. Kaikki Trudexa-annokset/annostusohjelmat kaikissa neljässä tutkimuksessa osoittivat, että paraneminen mitattuna HAQ toimintakyky-indeksillä lähtötasolta kuukaudelle 6 oli plaseboon verrattuna tilastollisesti merkitsevästi parempaa, ja tutkimuksessa III havaittiin samaa viikolla 52. Short Form Health Survey (SF 36) –kyselyn tulokset Trudexan kaikkien annosten/annostusohjelmien osalta tukevat näitä löydöksiä (mm. PCS-pisteet ja kipu- ja vitaliteettiosuuden pisteet annokselle 40 mg joka toinen viikko olivat tilastollisesti merkitseviä). FACIT-pisteet osoittavat, että väsymys väheni tilastollisesti merkitsevästi kaikissa niissä kolmessa tutkimuksessa, joissa sitä arvioitiin (tutkimukset I, II, III).

Tutkimuksessa III fyysisessä toimintakyvyssä havaitut paranemiset olivat nähtävissä vielä avoimen tutkimuksen viikolla 260 (60 kuukautta). Elämänlaadun paraneminen mitattiin viikolle 156 (36 kuukautta) asti. Elämänlaadun paraneminen pysyi samalla tasolla koko tämän ajan.

Tutkimuksessa V toimintakyky-indeksin (HAQ) ja SF 36 -kyselyn fyysisen komponentin paraneminen oli merkittävämpää ($p<0,001$) Trudexa/metotreksaattiyhdistelmähoidon kuin pelkän metotreksaattihoidon tai pelkän Trudexa-hoidon yhteydessä viikolla 52, ja vaikutus säilyi viikolle 104.

Nivelpsoriaasi

Trudexaa (40 mg joka toinen viikko) tutkittiin kahdessa plasebokontrolloidussa tutkimuksessa (tutkimukset VI ja VII) potilailla, joilla oli keskivaikea tai vaikea aktiivinen nivelpsoriaasi. Tutkimus VI kesti 24 viikkoa, ja siihen osallistui 313 aikuispotilasta, joilla steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet eivät olleet saaneet aikaan tyydyttävää vastetta. Noin 50% näistä potilaista käytti metotreksaattia. Tutkimus VII kesti 12 viikkoa, ja siihen osallistui 100 potilasta, joilla DMARD-hoito ei ollut saanut aikaan tyydyttävää vastetta.

Trudexan tehokkuudesta ei ole riittävästi näyttöä potilailla, joilla on selkärankareuman kaltainen psoriaattinen artropatia, sillä tutkittujen potilaiden lukumäärä on pieni (ks. taulukko 7).

Taulukko 7: ACR-vaste plasebokontrolloiduissa nivelpsoriaasitutkimuksissa (potilaiden prosentuaalinen osuus)

Vaste	Tutkimus VI		Tutkimus VII	
	Plasebo N=162	Trudexa N=151	Plasebo N=49	Trudexa N=51
ACR 20				
Viikko 12	14%	58%***	16%	39%*
Viikko 24	15%	57%***	N/A	N/A
ACR 50				
Viikko 12	4%	36%***	2%	25%***
Viikko 24	6%	39%***	N/A	N/A
ACR 70				
Viikko 12	1%	20%***	0%	14%*
Viikko 24	1%	23%***	N/A	N/A

*** p<0,001 kaikissa Trudexa/plasebovertailuissa

* p<0,05 kaikissa Trudexa/plasebovertailuissa

N/A ei käytettävissä

Tutkimuksessa VI ACR-vasteet olivat samankaltaiset riippumatta siitä, saivatko potilaat samanaikaisesti metotreksaattihoitoa vai eivät.

Trudexaa saaneiden potilaiden fyysinen toimintakyky parani HAQ-indeksillä ja SF 36 -kyselyllä (Short Form Health Survey) arvioituna lähtötilanteesta viikolle 24.

Selkärankareuma

Trudexaa (40 mg joka toinen viikko) arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, 24 viikkoa kestäneessä, kaksoissokkoutetussa plasebokontrolloidussa tutkimuksessa 393 potilaalla, joilla oli aktiivinen selkärankareuma (taudin aktiivisuutta kuvaavat pisteet [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] olivat lähtötilanteessa 6,3 kaikissa ryhmissä) ja joiden vaste tavanomaisille hoidoille oli ollut riittämätön. 79 potilasta (20,1%) sai samanaikaisesti DMARD-hoitoa ja 37 potilasta (9,4%) glukokortikoidihoitoa. Sokkoutettua vaihetta seurasi avoin vaihe, jonka aikana potilaat saivat Trudexaa 40 mg ihon alle joka toinen viikko vielä enintään 28 viikon ajan. Potilaat, joilla ASAS 20 jäi saavuttamatta viikkojen 12, 16 tai 20 kohdalla (n=215; 54,7%), siirtyvät avoimelle adalimumabi 40 mg ihon alle joka toinen viikko hoidolle. Näitä potilaita pidettiin tämän jälkeen hoidolle vasteettomina potilaina kaksoissokkoutetuissa tilastollisissa analyyseissä. Suuremmassa tutkimuksessa (VIII), johon osallistui 315 potilasta, Trudexaa saaneiden potilaiden selkärankareuman merkeissä ja oireissa todettiin merkitsevää paranemista plaseboa saaneisiin potilaisiin verrattuna. Merkitsevä vaste havaittiin viikon 2 kohdalla, ja se säilyi viikolle 24 asti (taulukko 8).

Taulukko 8: Tehokkuusvaste plasebokontrolloidussa selkärankareumatutkimuksessa (tutkimus VIII)
Merkkien ja oireiden väheneminen

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

***, ** Tilastollisesti merkitsevä $p < 0,001$; $< 0,01$ kaikissa Trudexa/plasebovertailuissa viikkojen 2, 12 ja 24 kohdalla

^a Assessments in Ankylosing Spondylitis

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Trudexa-hoitoa saaneilla potilailla oli merkitsevästi paremmat vasteet viikon 12 kohdalla, ja ne säilyivät viikolle 24 asti sekä SF 36-kyselyllä että selkärankareumaa koskevalla elämänlaatukyselyllä (ASQoL) mitattuna.

Samantyyppiset vasteet nähtiin pienemmässä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa plasebokontrolloidussa tutkimuksessa (IX), johon osallistui 82 aktiivista selkärankareumaa sairastavaa aikuispotilasta (mutta ne eivät aina olleet tilastollisesti merkitseviä).

Crohnin tauti

Trudexan tehoa ja turvallisuutta arvioitiin satunnaistetuissa, kaksoissokkoutetuissa ja lume-kontrolloiduissa tutkimuksissa yli 1 400 potilaalla, joilla oli keskivaikea tai vaikea aktiivinen Crohnin tauti (pisteet taudin aktiivisuutta mittaavalla CDAI-indeksillä ≥ 220 ja ≤ 450). Tutkimuksiin otetuista potilaista 478:lla (32%) katsottiin olevan käyttöaiheessa määriteltyä populaatiota vastaava vaikea Crohnin tauti (CDAI-pisteet > 300 ja samanaikainen kortikosteroidihoito ja/tai immunosuppressanttihoito) (ks. kohta 4.1). Aminosalisylaattit, kortikosteroidit ja/tai immunomodulaattorinmuuttumattomina annoksina olivat tutkimuksen aikana sallittuja, ja 79% potilaista sai ainakin yhtä näistä lääkityksistä.

Kliinisen remission (määritelmän mukaan CDAI < 150) induktiota arvioitiin CLASSIC I- ja GAIN-tutkimuksissa. CLASSIC I -tutkimuksessa 299 potilasta, jotka eivät olleet aiemmin saaneet TNF-salpaajia, satunnaistettiin johonkin neljästä tutkimusryhmästä. Ryhmille annettiin joko lumelääkettä viikoilla 0 ja 2, 160 mg Trudexaa viikolla 0 ja 80 mg Trudexaa viikolla 2, 80 mg Trudexaa viikolla 0 ja 40 mg Trudexaa viikolla 2, tai 40 mg Trudexaa viikolla 0 ja 20 mg Trudexaa viikolla 2. GAIN-tutkimukseen otettiin 325 potilasta, jotka olivat joko menettäneet hoitovasteensa tai eivät sietäneet infliksimabia. Heidät satunnaistettiin saamaan joko 160 mg Trudexaa viikolla 0 ja 80 mg Trudexaa viikolla 2 tai lumelääkettä viikoilla 0 ja 2. Potilaat, joilla ei saavutettu primaarista hoitovastetta, suljettiin pois tutkimuksista, eikä heitä arvioitu pitempään.

CHARM-tutkimuksessa arvioitiin kliinisen remission pysyvyyttä. CHARM-tutkimuksessa 854 potilasta sai avoimesti 80 mg Trudexaa viikolla 0 ja 40 mg Trudexaa viikolla 2. Viikolla 4 potilaat satunnaistettiin saamaan joko 40 mg Trudexaa joka toinen viikko, 40 mg Trudexaa kerran viikossa tai

lumelääkettä. Tutkimuksen kokonaiskesto oli 56 viikkoa. Potilaat, joilla todettiin kliininen hoitovaste (CDAI-pisteiden väheneminen ≥ 70 :lla) viikolla 4, stratifioitiin ja analysoitiin erillään potilaista, joilla ei saavutettu kliinistä hoitovastetta viikkoon 4 mennessä. Kortikosteroidiannoksen pienentäminen sallittiin viikon 8 jälkeen.

CLASSIC I- ja GAIN-tutkimuksissa saavutetut remissio- ja vasteprosentit on esitetty taulukossa 9.

**Taulukko 9: kliininen remissio ja vasteet
(% potilaista)**

	CLASSIC I: potilaat, jotka eivät olleet aiemmin saaneet infliksimabia			GAIN: aiemmin infliksimabia saaneet potilaat	
	Lumelääke N=74	Trudexa 80/40 mg N = 75	Trudexa 160/80 mg N=76	Lumelääke N=166	Trudexa 160/80 mg N=159
Viikko 4					
Kliininen remissio	12%	24%	36%*	7%	21%*
Kliininen vaste (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Kaikki p-arvot on saatu Trudexan ja lumelääkkeen osuuksien parivertailuista.

* p < 0,001

** p < 0,01

Remissioprosentit olivat viikon 8 kohdalla samankaltaiset riippumatta siitä, saivatko potilaat hoidon alussa 160/80 mg vai 80/40 mg Trudexaa, mutta 160/80 mg saaneilla potilailla haattapahtumien esiintymistiheys oli suurempi.

CHARM-tutkimuksessa 58%:lla potilaista (499/854) todettiin kliininen vaste viikolla 4, ja nämä potilaat otettiin mukaan päävasteanalyysiin. Viikkoon 4 mennessä kliinisen vasteen saavuttaneista potilaista 48% oli saanut aiemmin jotain muuta TNF-salpaajahoidoa. Remission ja vasteiden pysyvyys on esitetty taulukossa 10. Kliinisen remission ylläpidon suhteen tulokset pysyivät melko muuttumattomina aiemmista TNF-salpaajahoidoista riippumatta.

**Taulukko 10: kliinisen remission ja vasteiden ylläpito
(% potilaista)**

	Lumelääke	40 mg Trudexaa joka toinen viikko	40 mg Trudexaa kerran viikossa
Viikko 26	N=170	N=172	N=157
Kliininen remissio	17%	40%*	47%*
Kliininen vaste (CR-100)	27%	52%*	52%*
Potilaat, joiden remissio ilman steroideja kesti ≥ 90 päivää ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Viikko 56	N=170	N=172	N=157
Kliininen remissio	12%	36%*	41%*
Kliininen vaste (CR-100)	17%	41%*	48%*
Potilaat, joiden remissio ilman steroideja kesti ≥ 90 päivää ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* p < 0,001 saatu Trudexan ja lumelääkkeen osuuksien parivertailuista

** p < 0,02 saatu Trudexan ja lumelääkkeen osuuksien parivertailuista

^a Potilaista, jotka käyttivät lähtötilanteessa kortikosteroideja

Potilaista, joilla ei todettu hoitovastetta viikolla 4, 43% Trudexaa ylläpitohoitona saaneista ja 30% lumelääkettä ylläpitohoitona saaneista potilaista saavuttivat hoitovasteen viikkoon 12 mennessä. Näiden tulosten perusteella ylläpito hoidon jatkamisesta viikolle 12 voi olla hyötyä joillekin potilaille, joilla ei saavuteta hoitovastetta viikkoon 4 mennessä. Hoidon jatkaminen yli 12 viikon ajan ei lisännyt merkittävästi vasteen saaneita (ks. kohta 4.2).

Elämänlaatu

CLASSIC I- ja GAIN-tutkimuksissa potilailla, jotka oli satunnaistettu saamaan Trudexaa joko annoksena 80/40 mg tai 160/80 mg, todettiin lumelääkettä saaneisiin potilaisiin verrattuna tilastollisesti merkitsevää paranemista tulehduksellisia suolistosairauksia spesifisesti arvioivan IBDQ-kyselylomakkeen kokonaispisteissä viikolla 4. Samansuuntaista paranemista todettiin myös CHARM-tutkimuksessa viikolla 26 ja viikolla 56 adalimumabia saaneissa hoitoryhmissä lumelääkkeeseen verrattuna.

Immunogeenisuus

Adalimumabivasta-aineiden muodostus tehostaa adalimumabin puhdistumaa ja heikentää sen tehoa. Adalimumabivasta-aineiden muodostuksen ja haittatapahtumien välillä ei ole mitään selkeää yhteyttä.

Tutkimuksissa I, II, ja III potilailta mitattiin adalimumabivasta-aineet 6–12 kuukauden aikana useana ajankohtana. Pivotaalisissa tutkimuksissa adalimumabivasta-aineita todettiin 58:lla 1 053:sta adalimumabia saaneesta potilaasta (5,5%) ja kahdella 370:sta plaseboa saaneesta potilaasta (0,5%). Insidenssi oli 12,4% potilailla, jotka eivät saaneet samanaikaisesti metotreksaattia, ja 0,6% potilailla, jotka saivat adalimumabia metotreksaattihoidon lisänä.

Adalimumabivasta-aineita todettiin 38:lla 376:sta adalimumabia saaneesta nivelpsoriaasipotilaasta (10%). Insidenssi oli 13,5% (24/178) potilailla, jotka eivät saaneet samanaikaisesti metotreksaattia, ja 7% (14/198) potilailla, jotka saivat adalimumabia metotreksaattihoidon lisänä.

Adalimumabivasta-aineita todettiin 17:llä 204:sta adalimumabia saaneesta selkärankareumapotilaasta (8,3%). Insidenssi oli 8,6% (16/185) potilailla, jotka eivät saaneet samanaikaisesti metotreksaattia, ja 5,3% (1/19) potilailla, jotka saivat adalimumabia metotreksaattihoidon lisänä.

Adalimumabivasta-aineita todettiin 7:llä 269:stä Crohnin tautia sairastavasta potilaasta, jotka olivat saaneet adalimumabihoitoa (2,6%).

Koska immunogeenisuusanalyysit ovat valmistekohtaisia, ei niitä voi verrata muita valmisteita koskeviin vasta-ainemuodostuslukuihin.

5.2 Farmakokinetiikka

Ihonalaisen 40 mg:n kerta-annoksen jälkeen adalimumabin imeytyminen ja jakautuminen oli hidasta, huippupitoisuus seerumissa saavutettiin n. 5 päivän kuluttua lääkkeen antamisesta. Kolmesta tutkimuksesta saatujen tulosten perusteella adalimumabin absoluuttisen biologisen hyötyosuuden arvioidaan olevan keskimäärin 64% 40 mg:n ihonalaisen kerta-annoksen jälkeen. Laskimonsisäisten kerta-annosten (0,25-10 mg/kg) jälkeen pitoisuudet olivat annoksesta riippuvaisia. Puhdistuma 0,5 mg/kg:n annosten (~40 mg) jälkeen oli 11-15 ml/h, jakautumistilavuus (V_{ss}) vaihteli välillä 5 - 6 litraa, ja terminaalivaiheen puoliintumisajan keskiarvo oli noin kaksi viikkoa. Useilla nivelreumapotilailla adalimumabin pitoisuudet nivelnesteessä olivat 31–96% seerumista mitattaviin pitoisuuksiin verrattuna.

Ihonalaisen 40 mg:n kerta-annoksen jälkeen vakaan tilan pienin pitoisuus nivelreumapotilailla oli keskimäärin n. 5 µg/ml (jos samanaikaisesti ei käytetty metotreksaattia) tai 8–9 µg/ml (jos samanaikaisesti käytettiin metotreksaattia). Vakaassa tilassa seerumin pienin adalimumabipitoisuus suureni lähes annoksesta riippuvaisesti, kun valmistetta annettiin ihonalaisesti 20, 40 ja 80 mg joka toinen viikko tai viikoittain.

Kun Crohnin tautia sairastaville potilaille annettiin 80 mg:n lataussannos Trudexaa viikolla 0 ja sen jälkeen 40 mg viikolla 2, seerumin pienimmät adalimumabipitoisuudet olivat hoidon aloitusvaiheen aikana noin 5,5 µg/ml. Kun potilaille annettiin 160 mg:n latausannos Trudexaa viikolla 0 ja sen jälkeen 80 mg viikolla 2, seerumin pienimmät adalimumabipitoisuudet olivat hoidon aloitusvaiheen aikana noin 12 µg/ml. Vakaassa tilassa pienimmät pitoisuudet Crohnin tautia sairastavilla potilailla olivat keskimäärin noin 7 µg/ml, kun potilaat saivat 40 mg Trudexaa ylläpitoannoksena joka toinen viikko.

Farmakokineettisissä yli 1 300 nivelreumapotilasta käsittävissä väestötutkimuksissa havaittiin adalimumabin näennäisen puhdistuman lisääntyvän ruumiinpainon mukaan. Kun tulokset vakioitiin painoerojen suhteen, havaittiin sukupuolella ja iällä olevan ainoastaan minimaalinen vaikutus adalimumabin puhdistumaan. Vapaan adalimumabin (adalimumabin, joka ei ole sitoutunut adalimumabin vasta-aineisiin) pitoisuudet seerumissa todettiin pienemmiksi niillä potilailla, joilla oli mitattavissa olevat määrät adalimumabin vasta-aineita. Trudexaa ei ole tutkittu lapsilla eikä potilailla, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Non-kliiniset tiedot kerta-annosten ja toistuvaisannosten toksisuutta ja genotoksisuutta koskevista tutkimuksista eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan ihmisillä käytettäessä. Makakiapinoilla tehdyssä alkion/sikiön kehitykseen kohdistuvaa toksisuutta/postnataalia kehitystä koskevassa tutkimuksessa ei havaittu adalimumabin aiheuttavan haittaa sikiölle annostasolla 0,30 ja 100 mg/kg (9-17 apinaa/ryhmä). Adalimumabilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia eikä fertiliteettiä tai postnataalitoksisuutta koskevia standardiarviointeja, koska ei ole saatavilla sopivia malleja, joissa vasta-aine reagoisi rajoitetusti ristiin jyrksijän TNF:n kanssa, ja koska jyrksijöissä kehittyy neutraloivia vasta-aineita.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli
Sitruunahappomonohydraatti
Natriumsitraatti
Natriumvetyfosfaattidihydraatti
Dinatriumfosfaattidihydraatti
Natriumkloridi
Polysorbaatti 80
Natriumhydroksidi
Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

18 kuukautta

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C). Säilytä injektiopullo alkuperäispakkauksessa. Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Trudexa 40 mg injektioneste, liuos injektiopullossa (tyypin I lasi) yhtä käyttökertaa varten. Injektiopullossa kumitulppa, alumiinireunus ja repäisysinetti.

Pakkaukset:

1 injektiopullo (0,8 ml steriiliä liuosta), 1 tyhjä steriili injektioruisku pussissa ja 2 puhdistuslappua pakattuna läpipainopakkaukseen.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämättä jäänyt valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaan.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/257/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

8 Syyskuu 2003

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ {KK/VVVV}

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trudexa 40 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi esitäytetty 0,8 ml:n kerta-annosruisku sisältää 40 mg adalimumabia.

Adalimumabi on rekombinantti ihmisen monoklonaalinen vasta-aine, joka on tuotettu kiinanhamsterin munasarjasoluissa (CHO).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nivelreuma

Trudexan ja metotreksaatin yhdistelmä on tarkoitettu:

- keskivaikeaa tai vaikeaa, aktiivista nivelreumaa sairastavien aikuispotilaiden hoitoon silloin, kun varsinaisilla taudin kulkuun vaikuttavilla reumalääkkeillä (DMARD = disease-modifying anti-rheumatic drugs), kuten metotreksaatilla, ei ole saatu riittävää vastetta.
- vaikean, aktiivisen ja progressiivisen nivelreuman hoitoon aikuisilla, jotka eivät ole aiemmin saaneet metotreksaattihoitoa.

Trudexaa voidaan antaa myös yksinään, jos potilas ei siedä metotreksaattia tai metotreksaattihoiton jatkaminen ei ole tarkoituksenmukaista.

Trudexan on metotreksaattiin yhdistettynä osoitettu vähentävän niveltautiin etenemistä röntgenkuvista mitattuna ja parantavan fyysistä toimintakykyä.

Nivelpsoriaasi

Trudexa on tarkoitettu aktiivisen ja progressiivisen nivelpsoriaasin hoitoon aikuisilla, kun potilaan vaste aiemmalle DMARD-hoidolle on ollut riittämätön.

Selkärankareuma

Trudexa on tarkoitettu vaikean aktiivisen selkärankareuman hoitoon aikuisilla, kun potilaan vaste tavanomaisille hoidoille on ollut riittämätön.

Crohnin tauti

Trudexa on tarkoitettu vaikean aktiivisen Crohnin taudin hoitoon potilaille, joilla täysimääräinen ja riittävä kortikosteroidihoito ja/tai immunosuppressanttihoito ei ole saanut aikaan hoitovastetta, sekä potilaille, jotka eivät siedä tällaisia hoitoja tai joilla on tällaisille hoidoille jokin lääketieteellinen vasta-aihe.

Hoidon aloitusvaiheessa Trudexa pitäisi antaa yhdessä kortikosteroidien kanssa. Trudexaa voidaan käyttää myös monoterapiana, jos potilas ei siedä kortikosteroideja tai jos kortikosteroidihoidon jatkaminen on epätarkoituksenmukaista (ks. kohta 4.2).

4.2 Annostus ja antotapa

Trudexa-hoito tulee toteuttaa nivelreuman, nivelpsoriaasin, selkärankareuman tai Crohnin taudin diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen lääkärin aloittamana ja valvonnassa. Trudexa-hoitoa saaville potilaille tulee antaa erityinen potilaskortti.

Kun potilas hallitsee pistämistekniikan kunnolla, hän voi pistää Trudexa-annoksensa itse, jos lääkäri pitää tätä soveliaana ja seuraa tarvittaessa potilaan tilaa.

Muut samanaikaiset hoidot (esim. kortikosteroidit ja/tai immunomoduloivat hoidot) tulee optimoida Trudexa-hoidon aikana.

Aikuiset

Nivelreuma

Trudexan annossuositus aikuisille nivelreumapotilaille on 40 mg adalimumabia kerta-annoksena joka toinen viikko pistoksena ihon alle. Metotreksaattihoitoa tulee jatkaa Trudexa-hoidon aikana.

Glukokortikoidien, salisylaattien, steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden tai kipulääkkeiden käyttöä voidaan jatkaa Trudexa-hoidon aikana. Yhdistäminen muihin taudin kulkuun vaikuttaviin lääkkeisiin metotreksaattia lukuun ottamatta, ks. kohdat 4.4 ja 5.1.

Jos vaste Trudexalle heikkenee monoterapiahoidon aikana, voi antotiheyden lisääminen tasolle 40 mg adalimumabia kerran viikossa hyödyttää osaa potilaista.

Nivelpsoriaasi ja selkärankareuma

Trudexan suositusannos nivelpsoriaasia tai selkärankareumaa sairastaville potilaille on 40 mg adalimumabia kerta-annoksena joka toinen viikko pistoksena ihon alle.

Saatavilla olevien tietojen perusteella hoitovaste saavutetaan kaikissa yllä mainituissa käyttöaiheissa yleensä 12 viikon kuluessa. Jos hoitovastetta ei saavuteta tämän ajan kuluessa, hoidon jatkamista tulee harkita huolellisesti uudelleen.

Crohnin tauti

Vaikeaa Crohnin tautia sairastavien aikuispotilaiden Trudexa-hoito tulisi aloittaa annostuksella 80 mg viikolla 0 ja 40 mg viikolla 2. Jos hoitovaste on saavutettava nopeammin, voidaan hoito aloittaa antamalla potilaalle 160 mg Trudexaa viikolla 0 (joko neljä injeksiota samana päivänä tai kaksi injeksiota päivässä kahtena peräkkäisenä päivänä) ja 80 mg viikolla 2. Haittatapahtumariskin suureneminen hoidon aloitusvaiheessa on kuitenkin otettava huomioon.

Aloituvaiheen jälkeen suositusannos on 40 mg injektiona ihon alle joka toinen viikko. Mikäli potilas on keskeyttänyt Trudexa-hoidon ja taudin merkit ja oireet uusiutuvat Trudexa voidaan aloittaa uudelleen. Hoidon uudelleenaloittamisesta tilanteesta, jossa edellisen annoksen antamisesta on kulunut yli 8 viikkoa, on vain vähän kokemusta.

Kortikosteroidiannosta voidaan pienentää ylläpitohoidon aikana hoitosuositusten mukaisesti.

Trudexa-annosvälin tihentämisestä 40 milligrammaan kerran viikossa voi olla hyötyä joillekin potilaille, joiden hoitovaste osoittaa heikkenemisen merkkejä.

Myös sellaiset potilaat, jotka eivät ole saaneet vastetta viikkoon 4 mennessä, voivat hyötyä ylläpito-hoidon jatkamisesta 12 viikkoon asti. Hoidon jatkamista on harkittava huolellisesti uudelleen, jos potilaalla ei saavuteta 12 viikossa hoitovastetta.

Vanhuspotilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Lapset ja nuoret

Valmisteen käytöstä lapsilla ei ole kokemusta.

Munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta

Trudexaa ei ole tutkittu näissä potilasryhmissä. Annossuosituksia ei voida antaa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin apuaineelle.

Aktiivinen tuberkuloosi tai jokin muu vakava infektio, kuten sepsis, sekä opportunistiset infektiot (ks. kohta 4.4).

Keskivaikea tai vaikea sydämen vajaatoiminta (NYHA III/IV) (ks. kohta 4.4)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Infektiot

Potilaita tulee seurata huolellisesti infektioiden (mm. tuberkuloosin) varalta ennen Trudexa-hoidon aloittamista, hoidon aikana ja sen jälkeen. Koska adalimumabin eliminoituminen voi viedä viisi kuukautta, seuranta tulee jatkaa siihen saakka.

Trudexa-hoitoa ei tule aloittaa potilailla, joilla on aktiivinen infektio (krooninen tai paikallinen), ennen kuin infektio on hallinnassa.

Potilaita, joille kehittyy uusi infektio Trudexa-hoidon aikana, tulee seurata huolellisesti. Jos potilaalle kehittyy uusi, vakava infektio, tulee Trudexan antaminen keskeyttää välittömästi, kunnes infektio saadaan hallintaan. Lääkärin tulee noudattaa varovaisuutta harkitessaan Trudexan käyttöä potilailla, joilla on ollut toistuvia infektoita tai perussairaus, joka voi altistaa infektoille mukaan lukien samanaikainen immunosuppressiivisen lääkityksen käyttö.

Trudexan käytön yhteydessä on ilmoitettu vakavista, myös kuolemaan johtaneista infektoista, sepsiksestä, tuberkuloosista sekä muista opportunistisista infektoista.

Vakavat infektiot:

Kliinisissä tutkimuksissa vakavien infektioiden riski oli suurempi Trudexa-hoitoa saaneilla potilailla, ja valmisteen markkinoille tulon jälkeiset ilmoitukset tukevat tätä löydöstä. Pneumonian, pyelonefriitin, septisen niveltulehduksen ja sepsiksen kaltaiset infektiot ovat erityisen tärkeässä asemassa.

Tuberkuloosi:

Trudexa-hoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu tuberkuloosia. Tulee ottaa huomioon, että valtaosassa näistä tapauksista kyseessä oli keuhkojen ulkopuolinen eli disseminoitunut tuberkuloosi.

Ennen Trudexa-hoidon aloittamista tulee kaikki potilaat tutkia aktiivisen tai inaktiivisen (latentin) tuberkuloosin varalta. Tähän tutkimukseen tulee kuulua huolellinen esitietojen otto, jotta saadaan selville potilaan aikaisemmin sairastama tuberkuloosi ja aiemmat kontaktit aktiivista tuberkuloosia sairastavan henkilön kanssa sekä aikaisemmat ja/tai käynnissä olevat immunosuppressiiviset hoidot. Asianmukaisia seulontatestejä (tuberkuliinikoe ja keuhkoröntgen) voidaan joutua tekemään kaikille potilaille (paikallisten vaatimusten mukaisesti). Nämä kokeet tulee merkitä potilaskorttiin. Lääkärinä muistutetaan, että tuberkuliinikokeessa saatetaan saada väärä negatiivinen tulos, jos kyseessä on vakavasti sairas tai immuunivajavuudesta kärsivä potilas.

Jos todetaan aktiivinen tuberkuloosi, Trudexa-hoitoa ei saa aloittaa (ks. kohta 4.3)

Jos todetaan latentti tuberkuloosi, tulee ennen Trudexa-hoidon käynnistämistä aloittaa paikallisten vaatimusten mukainen tuberkuloosin estolääkitys. Tässä tilanteessa tulee Trudexa-hoidon riski/hyötysuhde punnita erittäin huolella.

Potilaita tulee myös kehottaa kääntymään lääkärin puoleen, jos heillä esiintyy tuberkuloosi-infektioon viittaavia merkkejä/oireita (esim. sitkeää yskää, laihtumista/painon laskua, lämpöilyä) Trudexa-hoidon aikana tai sen jälkeen.

Muut opportunistiset infektiot:

Trudexa-hoidon yhteydessä on ilmoitettu vakavia ja vaikeita opportunistisia infektioita, esimerkiksi *Pneumocystis carinii* -pneumoniaa, disseminoitunutta histoplasmoosia, listerioosia ja aspergilloosia.

Jos Trudexa-hoitoa saavalla potilaalla havaitaan pitkittyneitä/epätyypillisiä infektion merkkejä tai oireita tai yleistilan huononemista, opportunististen infektioiden mahdollisuus on otettava huomioon.

B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen

B-hepatiittiviruksen kantajilla on todettu B-hepatiitin uudelleenaktivoitumista TNF-salpaajahoidon (myös Trudexa-hoidon) aikana. Jotkut tapaukset ovat johtaneet kuolemaan. Riskipotilaat on tutkittava aiempaan HBV-tartuntaan viittaavien merkkien varalta ennen TNF-salpaajahoidon (myös Trudexa-hoidon) aloittamista. Jos HBV-kantaja tarvitsee ehdottomasti Trudexa-hoitoa, häntä on seurattava tarkasti aktiiviseen HBV-infektioon viittaavien merkkien ja oireiden varalta koko hoitojakson ajan ja useita kuukausia hoidon päättymisen jälkeen. TNF-salpaajahoidon saavien HBV-kantajien hoitamisesta samanaikaisesti viruslääkkeillä B-hepatiitin uudelleenaktivoitumisen estämiseksi ei ole riittävästi tietoa. Jos potilaan B-hepatiitti aktivoituu uudelleen, on Trudexa-hoito lopetettava ja tehokas viruslääkitys ja asianmukainen tukihoido aloitettava.

Neurologiset tapahtumat

Kuten muihinkin TNF-salpaajiin myös Trudexaan on harvinaisissa tapauksissa liittynyt demyelinisoivan sairauden kliinisten oireiden ja/tai röntgenlöydösten ilmeneminen tai paheneminen. Siksi tulee noudattaa varovaisuutta määrättäessä Trudexaa potilaille, joilla on aiemmin tai hiljattain alkanut keskushermoston myeliinikatoa aiheuttava sairaus.

Allergiset reaktiot

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole ilmoitettu yhdestäkään ihonalaisesti annetun Trudexan aiheuttamasta vakavasta allergisesta haitallisesta reaktiosta. Trudexaan liitetty lievät allergiset reaktiot olivat kliinisissä tutkimuksissa epätavallisia. Markkinoilletulon jälkeen on Trudexa annon yhteydessä raportoitu hyvin harvoin allergisia reaktioita, mukaanlukien anafylaksia. Jos anafylaktinen tai muu vakava allerginen reaktio ilmenee, tulee Trudexan antaminen keskeyttää välittömästi ja aloittaa asianmukainen hoito.

Ruiskun neulansuojus sisältää luonnonkumia (lateksia). Se voi aiheuttaa vaikeita allergisia reaktioita potilaille, joilla on lateksiallergia.

Immunosuppressio

Tutkimuksessa, jossa 64 nivelreumapotilasta sai Trudexa-hoitoa, ei havaittu viivästyneen yliherkkyyssreaktion heikkenemistä, immunoglobuliinipitoisuuden pienenemistä eikä muutoksia efektori T- tai B-solujen, luonnollisten tappajasolujen, monosyyttien/makrofagien eikä neutrofiilien määrässä.

Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset häiriöt

TNF-antagonisteilla tehtyjen kliinisten tutkimusten kontrolloiduissa osioissa TNF-antagonistia saaneilla potilailla on havaittu enemmän maligniteetteja, mukaanlukien lymfoomia, kuin verrokeilla. Niitä esiintyi kuitenkin harvoin. Lisäksi lymfooman taustariski on suurentunut nivelreumapotilailla, joilla on hyvin aktiivinen, pitkään kestänyt tulehduksellinen tauti, mikä vaikeuttaa riskin arviointia. Tämänhetkisten tietojen perusteella lymfoomien tai muiden maligniteettien kehittymisriskiä ei voida sulkea pois TNF-antagonistihoidosta saavien potilaiden kohdalla.

Tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on ollut jokin maligniteetti ennen Trudexa-hoitoa, tai joiden hoitoa olisi jatkettu huolimatta maligniteetin kehittymisestä Trudexa-hoidon aikana. Siksi erityistä varovaisuutta tulee noudattaa harkittaessa Trudexa-hoitoa näille potilaille (ks. kohta 4.8).

Eksploratiivisessa kliinisessä tutkimuksessa, jossa arvioitiin erään toisen TNF-antagonistin, infliksimabin, käyttöä potilailla, joilla oli keskivaikea tai vaikea keuhkoastma, infliksimabihoitoa saaneilla potilailla ilmoitettiin enemmän maligniteetteja etenkin keuhkojen, pään ja kaulan alueella kuin verrokeipotilailla. Kaikki potilaat olivat aiemmin tupakoineet runsaasti. Tämän vuoksi varovaisuutta on noudatettava, kun keuhkoastmapotilaita hoidetaan millä tahansa TNF-antagonistilla, samoin kuin potilailla joiden maligniteettiriski on suurentunut runsaan tupakoinnin vuoksi.

Verenkuvamuutokset

Pansytopeniaa mukaanlukien aplastista anemiamia on ilmoitettu harvinaisissa tapauksissa TNF-salpaajien käytön yhteydessä. Hematologiseen järjestelmään kohdistuvia haittavaikutuksia, kuten lääketieteellisesti merkitsevää sytopeniaa (esim. trombositopenia, leukopenia) on ilmoitettu Trudexa-hoidon yhteydessä melko harvoin. Kaikkia potilaita tulee kehottaa hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon, jos heille kehittyy Trudexa-hoidon aikana verenkuvamuutoksiin viittaavia merkkejä ja oireita (esim. sitkeä kuume, mustelmanmuodostus, verenvuoto, kalpeus). Trudexa-hoidon keskeyttämistä tulee harkita, jos potilaalla todetaan merkitseviä hematologisia poikkeavuuksia.

Rokotukset

Kun 226 aikuista nivelreumapotilasta sai adalimumabi- tai lumelääkehoitoa, havaitut vasta-ainevasteet tavanomaiselle 23-valentille pneumokokkrokotteelle ja trivalentille influenssavirusrokotteelle olivat samankaltaiset. Elävien rokotteiden aiheuttamista infektioiden sekundaarisista siirtymistä ei ole tietoa Trudexa-hoitoa saaneilla potilailla. Potilaille voidaan antaa rokotuksia Trudexa-hoidon aikana eläviä rokotteita lukuun ottamatta.

Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta

Erästä toista TNF-salpaajaa koskevassa kliinisessä tutkimuksessa havaittiin kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan pahenemista ja kongestiivisesta sydämen vajaatoiminnasta johtuvan kuolleisuuden lisääntymistä. Myös Trudexa-hoidon aikana on raportoitu kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan pahenemista. Trudexan käytössä on noudatettava varovaisuutta potilailla, joilla on lievä sydämen vajaatoiminta (NYHA I/II). Keskivaikea ja vaikea sydämen vajaatoiminta ovat Trudexan käytön vasta-

aiheita (ks. kohta 4.3). Trudexa-hoito tulee keskeyttää, jos potilaalle tulee kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan oireita tai jos oireet pahenevat.

Autoimmuuniprosessit

Trudexa-hoito voi johtaa autovasta-aineiden muodostukseen. Pitkäaikaisen Trudexa-hoidon vaikutusta autoimmuunisairauksien kehittymiseen ei tunneta. Jos potilaalle kehittyy lupuksen kaltaiseen oireyhtymään viittaavia oireita Trudexa-hoidon jälkeen ja hänellä todetaan vasta-aineita kaksijuosteiselle DNA:lle, Trudexa-hoitoa ei tule jatkaa (ks. kohta 4.8).

Samanaikainen TNF α -salpaajan ja anakinran antaminen

Kliinisissä tutkimuksissa anakinran ja toisen TNF α salpaajan, etanerseptin, yhteiskäytössä on todettu vakavia infektiota, eikä yhteiskäytöstä ollut lisääntynyttä kliinistä hyötyä verrattuna etanerseptin antamiseen yksinään. Samantyyppiset haittavaikutukset ovat mahdollisia anakinran ja adalimumabin yhteiskäytössä. Siksi adalimumabin ja anakinran yhteiskäyttöä ei suositella.

Leikkaus

Turvallisuustiedot Trudexalla hoidettujen potilaiden leikkaushoidoista ovat rajalliset. Leikkausta suunniteltaessa on otettava huomioon adalimumabin pitkä puoliintumisaika. Leikkaushoitoa vaatineen Trudexa potilaan infektiota on tarkkaan seurattava ja asianmukaisiin toimenpiteisiin on tarvittaessa ryhdyttävä. Turvallisuustiedot atroplastiahoitoa vaativien Trudexa potilaiden hoidosta ovat rajalliset.

Ohutsuolitukos

Jos Crohnin tauti ei reagoi hoitoon, potilaalla saattaa olla kiinteä fibroottinen striktuura, joka saattaa vaatia leikkaushoitoa. Nykyisten tietojen perusteella Trudexa ei pahenna striktuuroita eikä aiheuta niitä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Trudexaa on tutkittu nivelreumapotilailla sekä yksinään että metotreksaattiin yhdistettynä. Vasta-ainemuodostus oli vähäisempää metotreksaatin kanssa annettuna kuin yksinään. Trudexan käyttö ilman metotreksaattia lisäsi vasta-ainemuodostusta ja tehosti adalimumabin puhdistumaa ja heikensi sen tehoa (ks. kohta 5.1).

4.6 Raskaus ja imetys

Trudexan käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole kliinistä tietoa.

Apinoilla tehdyssä sikiökehityksen toksisuustutkimuksessa ei havaittu merkkejä emoon eikä alkioon kohdistuvasta toksisuudesta eikä teratogeenisuudesta. Adalimumabin postnataalitoksisuudesta ja vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole tietoa (ks. kohta 5.3).

Koska adalimumabi estää TNF α :aa, sen antaminen raskausaikana voi vaikuttaa vastasyntyneen normaaliin immuunivasteeseen. Trudexan käyttöä raskausaikana ei suositella. Hedelmällisessä iässä olevien naisten on erittäin suositeltava huolehtia raskauden ehkäisystä Trudexa-hoidon aikana ja vähintään viiden kuukauden ajan viimeisen Trudexa-annoksen jälkeen.

Käyttö imetyksen aikana

Ei tiedetä, erittyykö adalimumabi äidinmaitoon tai imeytyykö se imeväiseen systeemisesti.

Koska ihmisen immunoglobuliinit kuitenkin erittyvät äidinmaitoon, imettämisestä tulee pidättäytyä vähintään viisi kuukautta viimeisen Trudexa-annoksen jälkeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Kliiniset tutkimukset

Trudexaa on tutkittu kontrolloiduissa ja avoimissa tutkimuksissa 5 239 potilaalla 60 kuukauden ajan. Näihin tutkimuksiin osallistui nivelreumapotilaita, joiden tauti oli kestänyt lyhyen tai pitkän aikaa, sekä nivelpsoriaasi- ja selkärankareumapotilaita ja Crohnin tautia sairastavia potilaita. Taulukossa I esitetyt tiedot perustuvat kontrolloituihin tutkimuksiin (I–IX, CLASSIC I, GAIN ja CHARM) (kuvattu kohdassa 5.1), joissa 3 271 potilasta sai Trudexaa ja 1 809 potilasta sai plaseboa tai vaikuttavaa vertailuvalmistetta kontrolloidun vaiheen aikana.

Kontrolloiduissa kaksoissokkotutkimuksissa (I–IX, CLASSIC I, GAIN ja CHARM) hoidon keskeytti haittatapahtumien vuoksi 5,7% Trudexaa ja 5,3% vertailuhoitoa saaneista potilaista.

Alla olevassa taulukossa I on lueteltu kliiniset ja laboratoriokokeissa havaitut haittatapahtumat, joiden syy-yhteys adalimumabiin tutkimuksissa I–IX, CLASSIC I, GAIN ja CHARM oli vähintään mahdollinen, elinryhmittäin ja esiintyvyyden perusteella (hyvin yleiset > 1/10; yleiset $\geq 1/100 \leq 1/10$; melko harvinaiset $\geq 1/1\,000 < 1/100$ sekä harvinaiset < 1/1 000). Kunkin yleisyysluokan haittavaikutukset on esitetty vakavuuden mukaisessa järjestyksessä vakavimmasta haittavaikutuksesta alkaen.

Taulukko 1
Kliinisissä tutkimuksissa esiintyneet haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Infektiot	Yleiset	Alahengitystieinfektiot (esim. keuhkokuume, keuhkoputkentulehdus), virusinfektiot (esim. influenssa, herpesinfektiot), kandidiaasi, bakteeri-infektiot (esim. virtsatieinfektiot), ylähengitystieinfektiot
	Melko harvinaiset	Sepsis, opportunistiset infektiot (esim. tuberkuloosi, histoplasmoosi), paise, nivelinfektio, haavainfektio, ihoinfektio (esim. selluliitti ja märkärupi), pinnalliset sieninfektiot (mm. ihon, kynsien ja jalkojen sieninfektiot)
	Harvinaiset	Nekrotisoiva faskiitti, opportunistiset infektiot (mm. tuberkuloosi, histoplasmoosi), virusperäinen meningiitti, divertikuliitti
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Melko harvinaiset	Ihon papilloomat
	Harvinaiset	Lymfoomat, kiinteät kasvaimet (mm. rinta-, munasarja- ja kiveskasvaimet), ihon levyepiteelisyöpä
Veri ja imukudos	Yleiset	Lymfopenia
	Melko	Neutropenia (esim. agranulosytoosi),

	harvinaiset	leukopenia, trombosytopenia, anemia, lymfadenopatia, leukosytoosi
	Harvinaiset	Pansytopenia, idiopaattinen trombosytopenia, purppura
Immuunijärjestelmä	Melko harvinaiset	Angioedeema, lääkeyliherkkyys, kausiluonteinen allergia
	Harvinaiset	Lupus erythematosus disseminatus, seerumitauti
Umpieritys	Harvinaiset	Kilpirauhashäiriöt (esim. struuma)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Melko harvinaiset	Hypokalemia, kohonneet lipidiarvot, syömishäiriöt (esim. anoreksia), hyperurikemia
	Harvinaiset	Hyperkalsemia
Psyykkiset häiriöt	Melko harvinaiset	Mielialahäiriöt, ahdistuneisuus (mukaan lukien hermostuneisuus ja kiihtymys)
Hermosto	Yleiset	Huimaus (myös kiertohuimaus), päänsärky, neurologiset tuntohäiriöt (esim. parestesiat)
	Melko harvinaiset	Synkopee, migreeni, vapina, unihäiriöt
	Harvinaiset	MS-tauti
Silmäsairaudet	Yleiset	Silmän infektio, ärsytys tai imflammaatio
	Melko harvinaiset	Näköhäiriöt, silmän tuntohäiriöt
	Harvinaiset	Panoftalmiitti, värikalvotulehdus, glaukooma
Kuulo ja tasapainoelin	Melko harvinaiset	Korvien soiminen, korvan alueen haitat (mm. kipu ja turvotus)
	Harvinaiset	Kuulon häviäminen
Sydän	Melko harvinaiset	Sydämen rytmihäiriöt, takykardia, sydämentykytys
	Harvinaiset	Sydänpysähdys, sepelvaltimoiden toiminnanvajausta, angina pectoris, perikardiaalinen effuusio
Verisuonisto	Melko harvinaiset	Hypertensio, punastelu, hematooma
	Harvinaiset	Verisuonitukos, aorttaläpän stenoosi, tromboflebiitti, aortan aneurysma
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleiset	Yskä, nenänielun kipu
	Melko	Astma, hengenahdistus, dysfonia, nenän

	harvinaiset	tukkoisuus
	Harvinaiset	Keuhkoödeema, nieluturvotus, pleuraneste, keuhkopussitulehdus
Ruoansulatuselimistö	Yleiset	Ripuli, vatsakipu, suutulehdus, suun haavaumat, pahoinvointi
	Melko harvinaiset	Verenvuoto peräaukosta, gastriitti, oksentelu, dyspepsia, vatsan turvotus, ummetus
	Harvinaiset	Suolen ahtauma, koliitti, enteriitti, esofagiitti
Maksa ja sappi	Yleiset	Kohonneet maksaentsyymiarvot
	Harvinaiset	Maksanekroosi, hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudos	Yleiset	Ihottuma, dermatiitti ja ekseema, kutina, hiustenlähtö
	Melko harvinaiset	Nokkosihottuma, psoriaasi, mustelmat ja lisääntynyt mustelmanmuodostus, purppura
	Harvinaiset	Erythema multiforme, pannikuliitti (ihonalaisen rasvakudoksen tulehdus)
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleiset	Luu- ja lihaskipu
	Harvinaiset	Rabdomolyysi
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinaiset	Hematuria, munuaistoiminnan häiriöt, rakon ja virtsaputken oireet
	Harvinaiset	Proteinuria, munuaiskipu
Sukupuolielimet ja rinnat	Melko harvinaiset	Kuukautiskierron ja kohtuvuodon häiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleiset	Pistoskohdan reaktio (esim. kipu, turvotus, punoitus tai kutina)
	Yleiset	Kuume, väsymys (esim. voimattomuus ja huonovointisuus)
	Melko harvinaiset	Rintakipu, turvotus, influenssan kaltaiset oireet
Tutkimukset	Melko harvinaiset	Veren kreatiniinifosfokinaasiarvon suureneminen, aktivoituneen osittaisen tromboplastiiniajan piteneminen, autovasta-aineiden esiintyminen
Vammat ja myrkytykset	Melko harvinaiset	Tapaturmat, huonontunut paraneminen

Pistoskohdan reaktiot

Kahdessatoista kontrolloidussa tutkimuksessa pistoskohdan reaktioita (punoitus ja/tai kutina, verenvuoto, kipu tai turvotus) ilmeni 16%:lla Trudexaa ja 10%:lla plaseboa tai vaikuttavaa vertailuvalmistetta saaneista potilaista. Pistoskohdan reaktioiden yhteydessä ei lääkityksen keskeyttäminen yleensä ollut tarpeen.

Infektiot

Kahdessatoista kontrolloidussa tutkimuksessa infektioiden esiintyvyys oli Trudexaa saaneilla 1,49 tapausta ja plaseboa tai vaikuttavaa vertailuvalmistetta saaneilla 1,42 tapausta potilasvuotta kohti. Valtaosa infektiosta oli ylähengitystieinfektioita, keuhkoputkentulehduksia ja virtsatieinfektioita. Useimmat potilaat jatkoivat Trudexa-lääkitystä infektion parannuttua.

Vakavien infektioiden esiintyvyys oli Trudexaa saaneilla 0,03 tapausta ja plaseboa tai vaikuttavaa vertailuvalmistetta saaneilla 0,03 tapausta potilasvuotta kohti.

Trudexalla tehdyissä kontrolloiduissa ja avoimissa tutkimuksissa on ilmoitettu vakavia infektiota (myös kuolemaan johtaneita infektiota, joita esiintyi harvoin), esim. tuberkuloosia (esim. miliaarituberkuloosia ja keuhkojen ulkopuolella esiintyvää tuberkuloosia) ja invasiivisia opportunistisia infektiota (esim. disseminoitunutta histoplasmoosia, *pneumocystis carinii* -keuhkokuumetta, aspergilloosia ja listerioosia). Valtaosa tuberkuloositapauksista kehittyi kahdeksan kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta, mikä saattaa viitata latentin sairauden uudelleen aktivoitumista.

Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset häiriöt

Kymmeneen vähintään 12 viikkoa kestäneeseen Trudexa-tutkimukseen (I-IX ja CHARM) osallistui potilaita, joilla oli keskivaikea tai vaikea aktiivinen nivelreuma, nivelpsoriaasi, selkärankareuma tai Crohnin tauti. Näiden tutkimusten kontrolloiduissa osissa 2 887 Trudexa-hoitoa saaneella potilaalla havaittiin 5,7 maligniteettia (lukuun ottamatta lymfoomia ja muita ihosyöpiä kuin melanoomia) 1 000 potilasvuotta kohti (95% luottamusväli 3,3–10,1), kun taas 1 570 verrokkipotilaalla todettiin 4,1 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti (95% luottamusväli 1,5–10,9). Hoidon mediaanikesto oli 5,7 kk Trudexa-ryhmässä ja 5,5 kk verrokkipotilailla. Muiden ihosyöpien kuin melanooman esiintymistiheys (95% luottamusväli) oli Trudexa-hoitoa saaneilla potilailla 7,6 tapausta (4,7–12,4) 1 000 potilasvuotta kohti ja verrokkipotilailla 2,0 tapausta (0,5–8,2) 1 000 potilasvuotta kohti. Näistä ihosyöivistä levyepiteelikarsinoomien esiintymistiheys (95% luottamusväli) oli Trudexa-hoitoa saaneilla potilailla 2,4 tapausta (1,0–5,7) 1 000 potilasvuotta kohti ja verrokkipotilailla 0 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti. Lymfoomien esiintymistiheys (95% luottamusväli) oli Trudexa-hoitoa saaneilla potilailla 1,0 tapausta (0,2–3,8) 1 000 potilasvuotta kohti ja verrokkiryhmässä 1,0 tapausta (0,1–7,3) 1 000 potilasvuotta kohti.

Kymmenen tutkimuksen (I-IX ja CHARM) kontrolloitujen osien ja parhaillaan tehtävien avointen jatkotutkimusten mediaanikesto oli noin 2 vuotta, ja niihin osallistui 4 843 potilasta yhteensä yli 13 000 potilashoitovuoden ajan. Kun näiden tutkimusten tulokset yhdistetään, havaittujen maligniteettien esiintymistiheydeksi saadaan noin 13,6 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti (lymfoomia ja muita ihosyöpiä kuin melanoomaa lukuun ottamatta). Muiden ihosyöpien kuin melanooman havaittu esiintymistiheys on noin 9,0 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti, ja lymfoomien havaittu esiintymistiheys noin 1,2 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti.

Markkinoille tulon jälkeen tammikuusta 2003 alkaen pääasiassa nivelreumapotilailla ilmoitettujen maligniteettien esiintymistiheys (lymfoomia ja muita ihosyöpiä kuin melanoomaa lukuun ottamatta) on noin 1,7 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti. Muiden ihosyöpien kuin melanooman ilmoitettu esiintymistiheys on noin 0,2 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti ja lymfoomien ilmoitettu esiintymistiheys noin 0,4 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti (ks. kohta 4.4).

Autovasta-aineet

Potilaiden seeruminäytteistä määritettiin nivelreumatutkimuksissa I–V autovasta-aineet useana ajankohtana. Näissä tutkimuksissa 11,9%:lla Trudexaa ja 8,1%:lla plaseboa tai vaikuttavaa vertailuvalmistetta saaneista potilaista lähtötason negatiivinen tumavasta-ainetitteri muuttui positiiviseksi viikolla 24. Kaikissa nivelreuma- ja nivelpsoriaasitutkimuksissa kahdella 3 441:stä Trudexaa saaneesta potilaasta havaittiin kliinisiä merkkejä lupuksen kaltaisen oireiston kehittymisestä. Tila korjaantui hoidon keskeyttämisen jälkeen. Yhdellekään potilaalle ei kuitenkaan tullut lupuksesta johtuvaa nefriittia eikä keskushermosto-oireita.

Maksaentsyymiarvojen nousu

Kliiniset nivelreumatutkimukset: kontrolloiduissa kliinisissä nivelreumatutkimuksissa (tutkimukset I–IV) ALAT-arvojen nousut olivat adalimumabia ja plaseboa saaneilla potilailla samankaltaiset. Potilailla, joilla oli varhaisvaiheen nivelreuma (taudin kesto alle 3 vuotta) (tutkimus V) ALAT-arvojen nousut olivat yleisempiä yhdistelmähoitoa (Trudexa/metotreksaatti) saaneilla kuin pelkkää metotreksaattia tai pelkkää Trudexaa saaneilla potilailla.

Kliiniset nivelpsoriaasitutkimukset: ALAT-arvojen nousut olivat yleisempiä nivelpsoriaasipotilailla (tutkimukset VI–VII) kuin kliinisiin nivelreumatutkimuksiin osallistuneilla potilailla.

Kaikissa tutkimuksissa (I–VII) potilaat, joiden ALAT-arvot olivat koholla, olivat oireettomia, ja useimmissa tapauksissa ALAT-arvojen nousut olivat ohimeneviä ja korjaantuivat hoidon jatkuessa.

Kliiniset Crohnin taudin tutkimukset: kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ALAT-arvojen kohoamista esiintyi samassa määrin sekä adalimumabia että lumelääkettä saaneilla potilailla.

Haittavaikutusten seuranta markkinoilletulon jälkeen tai faasi IV kliinisistä tutkimuksista

Taulukossa 2 lueteltuja ylimääräisiä haittavaikutuksia on ilmoitettu markkinoilletulon jälkeen tai faasi IV kliinisissä tutkimuksissa:

Taulukko 2
Markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa ja faasi IV kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus
Maksa ja sappi	B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen
Hermosto	Demyelinisoiva sairaus (esim. optinen neuriitti)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Interstitiaalinen keuhkosairaus, esim. keuhkofibroosi
Iho ja ihonalainen kudος	Ihovaskuliitti
Immuunijärjestelmä	Anafylaksia

4.9 Yliannostus

Annosta rajoittavaa toksisuutta ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa. Suurin tutkittu annos on 10 mg/kg laskimonsisäisesti useana annoksena.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Selektiiviset immunosuppressiiviset lääkeaineet

ATC-koodi: L04AA17

Vaikutusmekanismi

Adalimumabi sitoutuu spesifisesti tuumorinekroositekijään (TNF) ja neutraloi TNF:n biologisen toiminnan estämällä sen vaikutuksen solukalvon TNF-reseptoreihin (p55 ja p75).

Adalimumabi säätelee myös TNF:n indusoimia tai säätelemiä biologisia vasteita, mm. leukosyyttien migraatiosta vastaavien adheesiomolekyylien määrän muutoksia (ELAM-1, VCAM-1 ja ICAM-1, joilla IC_{50} on $1-2 \times 10^{-10}$ M).

Farmakodynaamiset vaikutukset

Trudexa-hoidon jälkeen todettiin, että nivelreumapotilailla tulehduksen akuutin vaiheen osoittajien (C-reaktiivinen proteiini ja lasko) ja seerumin sytokiinin (IL-6) määrät pienenevät lähtötasoon verrattuna nopeasti. Myös rustotuhoa aiheuttavaa kudosten uudismuodostusta tuottavien matriksin metalloproteiinaasientsyymien (MMP-1 ja MMP-3) pitoisuudet seerumissa pienenevät Trudexan antamisen jälkeen. Trudexaa saaneilla potilailla havaittiin usein kroonisen tulehduksen hematologisten merkkien parantumista.

Crohnin tautia sairastavilla havaittiin myös CRP-arvojen nopeaa alenemista.

Kliiniset tutkimukset

Nivelreuma

Trudexaa on kliinisissä tutkimuksissa arvioitu yhteensä yli 3 000:lla nivelreumapotilaalla. Osa potilaista sai hoitoa 60 kuukauden ajan. Trudexan tehokkuutta ja turvallisuutta nivelreuman hoidossa on arvioitu viidessä satunnaistetussa, hyvin kontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa.

Tutkimuksessa I arvioitiin 271 vähintään 18-vuotiasta kohtalaisen aktiivista tai hyvin aktiivista nivelreumaa sairastavaa potilasta, joilla hoito vähintään yhdellä taudin kulkuun vaikuttavalla reumalääkkeillä oli epäonnistunut ja joilla metotreksaatti ei ollut riittävän tehokas annostasolla 12,5 – 25 mg/vko (10 mg/vko jos potilas ei siedä metotreksaattia) annoksen pysyessä vakiona 10 - 25 mg/vko. Trudexaa tai plaseboa annettiin 20, 40 tai 80 mg:n annoksina joka toinen viikko 24 viikon ajan.

Tutkimuksessa II arvioitiin 544 vähintään 18-vuotiasta kohtalaisen aktiivista tai hyvin aktiivista nivelreumaa sairastavaa potilasta, joilla hoito vähintään yhdellä taudin kulkuun vaikuttavalla reumalääkkeellä oli epäonnistunut. Trudexaa annettiin ihonalaisina injektioina 20 tai 40 mg annoksina siten, että Trudexaa annettiin yksinään joko viikoittain tai vuoroviikoin plasebon kanssa 26 viikon ajan; plaseboa annettiin viikoittain samanmittaisen ajanjakson verran. Muiden taudin kulkuun vaikuttavien reumalääkkeiden käyttö ei ollut sallittua.

Tutkimuksessa III arvioitiin 619 vähintään 18-vuotiasta kohtalaisen aktiivista tai hyvin aktiivista nivelreumaa sairastavaa potilasta, joilla metotreksaatti ei ollut riittävän tehokas annostasolla 12,5 – 25 mg/vko (10 mg/vko, jos potilas ei siedä metotreksaattia) annoksen pysyessä vakiona 12,5 – 25 mg/vko. Tutkimuksessa oli kolme ryhmää. Ensimmäinen ryhmä sai plaseboa viikoittain pistoksena 52 viikon ajan. Toinen ryhmä sai 20 mg Trudexaa viikoittain 52 viikon ajan. Kolmas ryhmä sai vuoroviikoin 40 mg Trudexaa ja vuoroviikoin plaseboa. Tämän jälkeen potilaat siirrettiin avoimeen jatkovaiheeseen, jossa Trudexaa annettiin 40 mg joka toinen viikko 60 kuukauden ajan.

Tutkimuksessa IV arvioitiin lähinnä turvallisuutta 636 vähintään 18-vuotiaalla kohtalaisen aktiivista tai hyvin aktiivista nivelreumaa sairastavalla potilaalla. Potilailla ei ollut aikaisempaa reumalääkitystä tai he saivat jatkaa nykyistä reumalääkitystään, kunhan hoito pysyi samana vähintään 28 päivän ajan. Lääkitys oli metotreksaatti, leflunomidi, hydroksiklorokiini, sulfasalatsiini ja/tai kultasuolat. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko 40 mg Trudexaa tai plaseboa joka toinen viikko 24 viikon ajan.

Tutkimuksessa V arvioitiin 799 aikuispotilasta, joilla oli keskivaikea tai vaikea aktiivinen varhaisvaiheen nivelreuma (taudin kesto keskimäärin alle 9 kuukautta) ja jotka eivät olleet saaneet

aiemmin metotreksaattihoitoa. Tässä tutkimuksessa arvioitiin Trudexa 40 mg joka toinen viikko/ metotreksaatti kombinaatiohoitoa, Trudexa 40 mg joka toinen viikko monoterapiaa sekä metotreksaatti monoterapiaa nivelreuman oireiden ja löydösten sekä nivelvaurioiden etenemisen estämisen suhteen nivelreumapotilailla 104 viikon ajan.

Ensisijainen päätetapahtuma tutkimuksissa I, II ja III ja toissijainen päätetapahtuma tutkimuksessa IV oli niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, jotka saavuttivat ACR 20-vasteen viikolla 24 tai 26. Ensisijainen päätetapahtuma tutkimuksessa V oli niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, jotka saavuttivat ACR 50-vasteen viikolla 52. Ensisijaisena päätetapahtumana tutkimuksissa III ja V oli lisäksi taudin etenemisen hidastuminen (röntgentutkimuksella todettuna) viikolla 52. Ensisijaisena päätetapahtumana tutkimuksessa III oli lisäksi elämänlaadussa tapahtunut muutos.

ACR-vaste

Prosentuaaliset osuudet niistä Trudexaa saaneista potilasta, jotka saavuttivat ACR 20, 50 ja 70 -vasteet, olivat yhdenmukaiset tutkimuksissa I, II ja III. Yhteenveto annostasolla 40 mg joka toinen viikko saaduista tuloksista on esitetty Taulukossa 3.

Taulukko 3: ACR-vasteet plasebokontrolloiduissa tutkimuksissa (prosentuaalinen osuus potilaista)

Vaste	Tutkimus I ^{a**}		Tutkimus II ^{a**}		Tutkimus III ^{a**}	
	Plasebo/ MTX ^c n=60	Trudexa ^b / MTX ^c n=63	Plasebo n=110	Trudexa ^b n=113	Plasebo/ MTX ^c n=200	Trudexa ^b / MTX ^c n=207
ACR 20						
6 kk kuluttua	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 kk kuluttua	NA	NA	NA	NA	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 kk kuluttua	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 kk kuluttua	NA	NA	NA	NA	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 kk kuluttua	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 kk kuluttua	NA	NA	NA	NA	4,5%	23,2%

^a Tutkimus I viikolla 24, tutkimus II viikolla 26 ja tutkimus III viikoilla 24 & 52

^b 40 mg Trudexaa joka toinen viikko

^c MTX = metotreksaatti

** p<0,01, Trudexa vs. plasebo

Tutkimuksissa I-IV viikon 24 tai 26 kohdalla mitattu paraneminen kaikkien yksittäisten ACR-vastekriteerien osalta [aristavien ja turvonneiden nivelten lukumäärä, lääkärin ja potilaan arvio sairauden aktiivisuudesta ja kivusta, toimintakyky-indeksi (HAQ) pisteet ja CRP (mg/dl)] oli huomattavampaa kuin plaseboryhmässä. Tutkimuksessa III tulokset säilyivät koko 52 viikon jakson ajan. Lisäksi ACR-vaste säilyi enemmistössä potilaita joita seurattiin avoimessa jatkotutkimuksessa viikkoon 104 saakka. 114 potilasta 207 potilaasta jatkoivat Trudexaa 40 mg joka toinen viikko 60 kuukauden ajan. Näistä potilaista 86, 72 ja 41 potilasta saavuttivat ACR vasteen 20/50/70 60 kuukaudessa.

Tutkimuksessa IV Trudexaa ja standardihoitoa saaneiden potilaiden ACR 20-vaste oli tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin plaseboa ja standardihoitoa saaneiden (p<0,001).

Tutkimuksissa I–IV Trudexaa saaneet potilaat saavuttivat plaseboon verrattuna tilastollisesti merkitsevät ACR 20 ja 50-vasteet jopa 1-2 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta.

Tutkimuksessa V potilailla, joilla oli varhaisvaiheen nivelreuma ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet metotreksaattihoitoa, Trudexan ja metotreksaatin yhdistelmä sai aikaan nopeamman ja merkitsevästi paremman ACR-vasteen viikolla 52 kuin pelkkä metotreksaatti tai pelkkä Trudexa, ja vaste säilyi viikkoon 104 saakka (ks. taulukko 4).

**Taulukko 4: ACR-vasteet tutkimuksessa V
(potilaiden prosentuaalinen osuus)**

Vaste	MTX n=257	Trudexa n=274	Trudexa/MTX X n=268	p-arvo ^a	p-arvo ^b	p-arvo ^c
ACR 20						
Viikko 52	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	<0,001	0,043
Viikko 104	56,0%	49,3%	69,4%	0,002	<0,001	0,140
ACR 50						
Viikko 52	45,9%	41,2%	61,6%	<0,001	<0,001	0,317
Viikko 104	42,8%	36,9%	59,0%	<0,001	<0,001	0,162
ACR 70						
Viikko 52	27,2%	25,9%	45,5%	<0,001	<0,001	0,656
Viikko 104	28,4%	28,1%	46,6%	<0,001	<0,001	0,864
a. p-arvo on saatu metotreksaattimonoterapian ja Trudexa/metotreksaattiyhdistelmähoidon parivertailusta (Mann-Whitney U -testillä). b. p-arvo on saatu Trudexa-monoterapian ja Trudexa/metotreksaattiyhdistelmähoidon parivertailusta (Mann-Whitney U -testillä). p-arvo on saatu Trudexa-monoterapian ja metotreksaattimonoterapian parivertailusta (Mann-Whitney U -testillä)						

Viikolla 52 Trudexa/metotreksaattiyhdistelmähoidoa saaneista potilaista 42,9%:llä saavutettiin kliininen remissio (DAS28 < 2,6), kun vastaava luku oli pelkkää metotreksaattia saaneilla 20,6% ja pelkkää Trudexaa saaneilla 23,4%. Trudexa/metotreksaattiyhdistelmähoido oli kliinisesti ja tilastollisesti parempi kuin pelkkä metotreksaatti (p<0,001) tai pelkkä Trudexa (p<0,001) taudin lievittämisessä potilailla, joilla oli äskettäin diagnosoitu keskivaikea tai vaikea nivelreuma. Monoterapiaryhmissä vasteet olivat samankaltaiset (p=0,447).

Radiologinen vaste

Tutkimuksessa III, jossa Trudexaa saavilla potilailla oli ollut nivelreuma noin 11 vuotta, rakenteelliset nivelvauriot arvioitiin röntgenkuvista ja ilmaistiin muutoksina modifioituissa Sharpin kokonaispisteissä ja sen komponenteissa, eroosiopisteissä ja nivelraon madaltumispisteissä. Trudexa/metotreksaattipotilailla todettiin 6 ja 12 kuukauden kohdalla merkitsevästi vähemmän etenemistä kuin pelkkää metotreksaattia saavilla potilailla (ks taulukko 5). Avoimen jatkotutkimuksen tiedot osoittavat, että rakenteellisten vaurioiden etenemisnopeuden hidastuminen säilyy 60 kuukautta osalla potilaista. 113 potilasta 207 potilaasta jotka alun perin hoidettiin Trudexalla 40 mg joka toinen viikko arvioitiin röntgenkuvista 5 vuoden kohdalla. 66 potilaalla näistä ei havaittu rakenteellisten vaurioiden etenemistä määriteltäessä TSS arvon muutoksien ollessa nolla tai vähemmän.

Taulukko 5: Radiologiset keskiarvomuutokset 12 kuukauden aikana tutkimuksessa III

	Plasebo/ MTX ^a	TRUDEXA/MTX 40 mg joka toinen viikko	Plasebo/MTX- TRUDEXA/MTX (95% luottamusväli ^b)	P-arvo

TSS	2.7	0.1	2.6 (1.4, 3.8)	<0.001 ^c
Eroosioaste	1.6	0.0	1.6 (0.9, 2.2)	<0.001
Nivelraon madaltuma	1.0	0.1	0.9 (0.3, 1.4)	0.002

^a metotreksaatti

^b 95% luottamusväli muutosasteen eroissa metotreksaatin ja Trudexan välillä.

^c Perustuu ranking analyysiin

Tutkimuksessa V rakenteelliset nivelvauriot arvioitiin röntgenkuvista ja ilmaistiin muutoksina modifioituissa Sharpin kokonaispisteissä (ks. taulukko 6).

Taulukko 6: Radiologiset keskiarvomutokset viikolla 52 tutkimuksessa V

	MTX n=257 (95% luottamusväli)	Trudexa n=274 (95% luottamusväli)	Trudexa/MT X n=268 (95% luottamusväli)	p-arvo ^a	p-arvo ^b	p-arvo ^c
TSS	5.7 (4.2-7.3)	3.0 (1.7-4.3)	1.3 (0.5-2.1)	<0.001	0.0020	<0.001
Eroosioaste	3.7 (2.7-4.7)	1.7 (1.0-2.4)	0.8 (0.4-1.2)	<0.001	0.0082	<0.001
Nivelraon madaltuma	2.0 (1.2-2.8)	1.3 (0.5-2.1)	0.5 (0-1.0)	<0.001	0.0037	0.151

- p-arvo on saatu metotreksaattimonoterapian ja Trudexa/metotreksaattiyhdistelmähoidon parivertailusta (Mann-Whitney U -testillä).
- p-arvo on saatu Trudexa-monoterapian ja Trudexa/metotreksaattiyhdistelmähoidon parivertailusta (Mann-Whitney U -testillä).
- p-arvo on saatu Trudexa-monoterapian ja metotreksaattimonoterapian parivertailusta (Mann-Whitney U -testillä).

52 ja 104 viikon hoidon jälkeen niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, joilla tauti ei ollut edennyt (muutos lähtötilanteesta modifioituissa Sharpin kokonaispisteissä $\leq 0,5$) oli merkitsevästi suurempi potilailla, jotka olivat saaneet Trudexa/metotreksaattiyhdistelmähoidoa (63,8% ja 61,2%) kuin potilailla, jotka olivat saaneet pelkkää metotreksaattia (37,4% ja 33,5%) tai pelkkää Trudexaa (50,7%, $p<0,002$ ja 44,5%, $p<0,001$).

Elämänlaatu ja fyysinen toimintakyky

Terveysteen liittyvää elämänlaatua ja fyysistä toimintakykyä arvioitiin kaikissa neljässä asianmukaisessa ja hyvin kontrolloidussa tutkimuksessa toimintakyky-indeksillä (HAQ), joka oli tutkimuksessa III ennaltamääriteltä ensisijainen päätetapahtuma viikolla 52. Kaikki Trudexa-annokset/annostusohjelmat kaikissa neljässä tutkimuksessa osoittivat, että paraneminen mitattuna HAQ toimintakyky-indeksillä lähtötasolta kuukaudelle 6 oli plaseboon verrattuna tilastollisesti merkitsevästi parempaa, ja tutkimuksessa III havaittiin samaa viikolla 52. Short Form Health Survey (SF 36) –kyselyn tulokset Trudexan kaikkien annosten/annostusohjelmien osalta tukevat näitä löydöksiä (mm. PCS-pisteet ja kipu- ja vitaliteettiosuuden pisteet annokselle 40 mg joka toinen viikko olivat tilastollisesti merkitseviä). FACIT-pisteet osoittavat, että väsymys väheni tilastollisesti merkitsevästi kaikissa niissä kolmessa tutkimuksessa, joissa sitä arvioitiin (tutkimukset I, II, III).

Tutkimuksessa III fyysisessä toimintakyvyssä havaitut paranemiset olivat nähtävissä vielä avoimen tutkimuksen viikolla 260 (60 kuukautta). Elämänlaadun paraneminen mitattiin viikolle 156 (36 kuukautta) asti. Elämänlaadun paraneminen pysyi samalla tasolla koko tämän ajan.

Tutkimuksessa V toimintakyky-indeksin (HAQ) ja SF 36 -kyselyn fyysisen komponentin paraneminen oli merkittävämpää ($p<0,001$) Trudexa/metotreksaattiyhdistelmähoidon kuin pelkän metotreksaattihoidon tai pelkän Trudexa-hoidon yhteydessä viikolla 52, ja vaikutus säilyi viikolle 104.

Nivelpsoriaasi

Trudexaa (40 mg joka toinen viikko) tutkittiin kahdessa plasebokontrolloidussa tutkimuksessa (tutkimukset VI ja VII) potilailla, joilla oli keskivaikea tai vaikea aktiivinen nivelpsoriaasi. Tutkimus VI kesti 24 viikkoa, ja siihen osallistui 313 aikuispotilasta, joilla steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet eivät olleet saaneet aikaan tyydyttävää vastetta. Noin 50 % näistä potilaista käytti metotreksaattia. Tutkimus VII kesti 12 viikkoa, ja siihen osallistui 100 potilasta, joilla DMARD-hoito ei ollut saanut aikaan tyydyttävää vastetta.

Trudexan tehokkuudesta ei ole riittävästi näyttöä potilailla, joilla on selkärankareuman kaltainen psoriaattinen artropatia, sillä tutkittujen potilaiden lukumäärä on pieni (ks. taulukko 7).

Taulukko 7: ACR-vaste plasebokontrolloiduissa nivelpsoriaasitutkimuksissa (potilaiden prosentuaalinen osuus)

Vaste	Tutkimus VI		Tutkimus VII	
	Plasebo N=162	Trudexa N=151	Plasebo N=49	Trudexa N=51
ACR 20				
Viikko 12	14%	58%***	16%	39%*
Viikko 24	15%	57%***	N/A	N/A
ACR 50				
Viikko 12	4%	36%***	2%	25%***
Viikko 24	6%	39%***	N/A	N/A
ACR 70				
Viikko 12	1%	20%***	0%	14%*
Viikko 24	1%	23%***	N/A	N/A

*** $p<0,001$ kaikissa Trudexa/plasebovertailuissa

* $p<0,05$ kaikissa Trudexa/plasebovertailuissa

N/A ei käytettävissä

Tutkimuksessa VI ACR-vasteet olivat samankaltaiset riippumatta siitä, saivatko potilaat samanaikaisesti metotreksaattihoidoa vai eivät.

Trudexaa saaneiden potilaiden fyysinen toimintakyky parani HAQ-indeksillä ja SF 36 -kyselyllä (Short Form Health Survey) arvioituna lähtötilanteesta viikolle 24.

Selkärankareuma

Trudexaa (40 mg joka toinen viikko) arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, 24 viikkoa kestäneessä, kaksoissokkoutetussa plasebokontrolloidussa tutkimuksessa 393 potilaalla, joilla oli aktiivinen selkärankareuma (taudin aktiivisuutta kuvaavat pisteet [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] olivat lähtötilanteessa 6,3 kaikissa ryhmissä) ja joiden vaste tavanomaisille hoidoille oli ollut riittämätön. 79 potilasta (20,1%) sai samanaikaisesti DMARD-hoitoa ja 37 potilasta (9,4%) glukokortikoidihoitoa. Sokkoutettua vaihetta seurasi avoin vaihe, jonka aikana potilaat saivat Trudexaa 40 mg ihon alle joka toinen viikko vielä enintään 28 viikon ajan. Potilaat, joilla ASAS 20 jäi saavuttamatta viikkojen 12, 16 tai 20 kohdalla ($n=215$; 54,7%), siirtyvät avoimelle adalimumabi 40 mg ihon alle joka toinen viikko hoidolle. Näitä potilaita pidettiin tämän jälkeen hoidolle vasteettomina potilaina kaksoissokkoutetuissa tilastollisissa analyyseissä.

Suuremmassa tutkimuksessa (VIII), johon osallistui 315 potilasta, Trudexaa saaneiden potilaiden selkärankareuman merkeissä ja oireissa todettiin merkitsevää paranemista plaseboa saaneisiin

potilaisiin verrattuna. Merkitsevä vaste havaittiin viikon 2 kohdalla, ja se säilyi viikolle 24 asti (taulukko 8).

Taulukko 8: Tehokkuusvaste plasebokontrolloidussa selkärankareumatutkimuksessa (tutkimus VIII)
Merkkien ja oireiden väheneminen

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

***, ** Tilastollisesti merkitsevä $p < 0,001$; $< 0,01$ kaikissa Trudexa/plasebovertailuissa viikkojen 2, 12 ja 24 kohdalla

^a Assessments in Ankylosing Spondylitis

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Trudexa-hoitoa saaneilla potilailla oli merkitsevästi paremmat vasteet viikon 12 kohdalla, ja ne säilyivät viikolle 24 asti sekä SF36-kyselyllä että selkärankareumaa koskevalla elämänlaatukyselyllä (ASQoL) mitattuna.

Samantyyppiset vasteet nähtiin pienemmässä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa plasebokontrolloidussa tutkimuksessa (IX), johon osallistui 82 aktiivista selkärankareumaa sairastavaa aikuispotilasta (mutta ne eivät aina olleet tilastollisesti merkitseviä).

Crohnin tauti

Trudexan tehoa ja turvallisuutta arvioitiin satunnaistetuissa, kaksoissokkoutetuissa ja lume-kontrolloiduissa tutkimuksissa yli 1 400 potilaalla, joilla oli keskivaikea tai vaikea aktiivinen Crohnin tauti (pisteet taudin aktiivisuutta mittaavalla CDAI-indeksillä ≥ 220 ja ≤ 450). Tutkimuksiin otetuista potilaista 478:lla (32%) katsottiin olevan käyttöaiheessa määriteltyä populaatiota vastaava vaikea Crohnin tauti (CDAI-pisteet > 300 ja samanaikainen kortikosteroidihoito ja/tai immunosuppressantti-hoito) (ks. kohta 4.1). Aminosalisylaattit, kortikosteroidit ja/tai immunomodulaattorit muuttumattomina annoksina olivat tutkimuksen aikana sallittuja, ja 79% potilaista sai ainakin yhtä näistä lääkityksistä.

Kliinisen remission (määritelmän mukaan CDAI < 150) induktiota arvioitiin CLASSIC I- ja GAIN-tutkimuksissa. CLASSIC I -tutkimuksessa 299 potilasta, jotka eivät olleet aiemmin saaneet TNF-salpaajia, satunnaistettiin johonkin neljästä tutkimusryhmästä. Ryhmille annettiin joko lumelääkettä viikoilla 0 ja 2, 160 mg Trudexaa viikolla 0 ja 80 mg Trudexaa viikolla 2, 80 mg Trudexaa viikolla 0 ja 40 mg Trudexaa viikolla 2, tai 40 mg Trudexaa viikolla 0 ja 20 mg Trudexaa viikolla 2. GAIN-tutkimukseen otettiin 325 potilasta, jotka olivat joko menettäneet hoitovasteensa tai eivät sietäneet infliksimabia. Heidät satunnaistettiin saamaan joko 160 mg Trudexaa viikolla 0 ja 80 mg Trudexaa

viikolla 2 tai lumelääkettä viikoilla 0 ja 2. Potilaat, joilla ei saavutettu primaarista hoitovastetta, suljettiin pois tutkimuksista, eikä heitä arvioitu pidempään.

CHARM-tutkimuksessa arvioitiin kliinisen remission pysyvyyttä. CHARM-tutkimuksessa 854 potilasta sai avoimesti 80 mg Trudexaa viikolla 0 ja 40 mg Trudexaa viikolla 2. Viikolla 4 potilaat satunnaistettiin saamaan joko 40 mg Trudexaa joka toinen viikko, 40 mg Trudexaa kerran viikossa tai lumelääkettä. Tutkimuksen kokonaiskesto oli 56 viikkoa. Potilaat, joilla todettiin kliininen hoitovaste (CDAI-pisteiden väheneminen ≥ 70 :lla) viikolla 4, stratifioitiin ja analysoitiin erillään potilaista, joilla ei saavutettu kliinistä hoitovastetta viikkoon 4 mennessä. Kortikosteroidiannoksen pienentäminen sallittiin viikon 8 jälkeen.

CLASSIC I- ja GAIN-tutkimuksissa saavutetut remissio- ja vaste prosentit on esitetty taulukossa 9.

**Taulukko 9: kliininen remissio ja vasteet
(% potilaista)**

	CLASSIC I: potilaat, jotka eivät olleet aiemmin saaneet infliksimabia			GAIN: aiemmin infliksimabia saaneet potilaat	
	Lumelääke N=74	Trudexa 80/40 mg N = 75	Trudexa 160/80 mg N=76	Lumelääke N=166	Trudexa 160/80 mg N=159
Viikko 4					
Kliininen remissio	12%	24%	36%*	7%	21%*
Kliininen vaste (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Kaikki p-arvot on saatu Trudexan ja lumelääkkeen osuukien parivertailuista.

* p < 0,001

** p < 0,01

Remissioprosentit olivat viikon 8 kohdalla samankaltaiset riippumatta siitä, saivatko potilaat hoidon alussa 160/80 mg vai 80/40 mg Trudexaa, mutta 160/80 mg saaneilla potilailla haittatapahtumien esiintymistiheys oli suurempi.

CHARM-tutkimuksessa 58%:lla potilaista (499/854) todettiin kliininen vaste viikolla 4, ja nämä potilaat otettiin mukaan päävasteanalyysiin. Viikkoon 4 mennessä kliinisen hoitovasteen saavuttaneista potilaista 48% oli saanut aiemmin jotain muuta TNF-salpaajahoitoa. Remission ja vasteiden pysyvyys on esitetty taulukossa 10. Kliinisen remission ylläpidon suhteen tulokset pysyivät melko muuttumattomina aiemmista TNF-salpaajahoidoista riippumatta.

**Taulukko 10: kliinisen remission ja vasteiden ylläpito
(% potilaista)**

	Lumelääke	40 mg Trudexaa joka toinen viikko	40 mg Trudexaa kerran viikossa
Viikko 26	N=170	N=172	N=157
Kliininen remissio	17%	40%*	47%*
Kliininen vaste (CR-100)	27%	52%*	52%*
Potilaat, joiden remissio ilman steroideja kesti ≥ 90 päivää ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Viikko 56	N=170	N=172	N=157
Kliininen remissio	12%	36%*	41%*
Kliininen vaste (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Potilaat, joiden remissio ilman steroideja kesti ≥ 90 päivää ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* p < 0,001 saatu Trudexan ja lumelääkkeen osuukien parivertailuista

** p < 0,02 saatu Trudexan ja lumelääkkeen osuukien parivertailuista

^a Potilaista, jotka käyttivät lähtötilanteessa kortikosteroideja

Potilaista, joilla ei todettu hoitovastetta viikolla 4, 43% Trudexaa ylläpitohoitona saaneista ja 30% lumelääkettä ylläpitohoitona saaneista potilaista saavuttivat hoitovasteen viikkoon 12 mennessä. Näiden tulosten perusteella ylläpito-hoidon jatkamisesta viikolle 12 voi olla hyötyä joillekin potilaille, joilla ei saavuteta hoitovastetta viikkoon 4 mennessä. Hoidon jatkaminen yli 12 viikon ajan ei lisännyt merkittävästi vasteen saaneita (ks. kohta 4.2).

Elämänlaatu

CLASSIC I- ja GAIN-tutkimuksissa potilailla, jotka oli satunnaistettu saamaan Trudexaa joko annoksena 80/40 mg tai 160/80 mg, todettiin lumelääkettä saaneisiin potilaisiin verrattuna tilastollisesti merkitsevää paranemista tulehduksellisia suolistosairauksia spesifisesti arvioivan IBDQ-kyselylomakkeen kokonaispisteissä viikolla 4. Samansuuntaista paranemista todettiin myös CHARM-tutkimuksessa viikolla 26 ja viikolla 56 adalimumabia saaneissa hoitoryhmissä lumelääkkeeseen verrattuna.

Immunogeenisuus

Adalimumabivasta-aineiden muodostus tehostaa adalimumabin puhdistumaa ja heikentää sen tehoa. Adalimumabivasta-aineiden muodostuksen ja haittatapahtumien välillä ei ole mitään selkeää yhteyttä.

Tutkimuksissa I, II, ja III potilailta mitattiin adalimumabivasta-aineet 6–12 kuukauden aikana useana ajankohtana. Pivotaalisissa tutkimuksissa adalimumabivasta-aineita todettiin 58:lla 1053:sta adalimumabia saaneesta potilaasta (5,5%) ja kahdella 370:sta plaseboa saaneesta potilaasta (0,5%). Insidenssi oli 12,4% potilailla, jotka eivät saaneet samanaikaisesti metotreksaattia, ja 0,6% potilailla, jotka saivat adalimumabia metotreksaattihoidon lisänä.

Adalimumabivasta-aineita todettiin 38:lla 376:sta adalimumabia saaneesta nivelpsoriaasipotilaasta (10%). Insidenssi oli 13,5% (24/178) potilailla, jotka eivät saaneet samanaikaisesti metotreksaattia, ja 7% (14/198) potilailla, jotka saivat adalimumabia metotreksaattihoidon lisänä.

Adalimumabivasta-aineita todettiin 7:llä 269:stä Crohnin tautia sairastavasta potilaasta, jotka olivat saaneet adalimumabihoitoa (2,6%).

Adalimumabivasta-aineita todettiin 17:llä 204:sta adalimumabia saaneesta selkärankareumapotilaasta (8,3%). Insidenssi oli 8,6% (16/185) potilailla, jotka eivät saaneet samanaikaisesti metotreksaattia, ja 5,3% (1/19) potilailla, jotka saivat adalimumabia metotreksaattihoidon lisänä.

Koska immunogeenisuusanalyysit ovat valmistekohtaisia, ei niitä voi verrata muita valmisteita koskeviin vasta-ainemuodostuslukuihin.

5.2 Farmakokinetiikka

Ihonalaisen 40 mg:n kerta-annoksen jälkeen adalimumabin imeytyminen ja jakautuminen oli hidasta, huippupitoisuus seerumissa saavutettiin n. 5 päivän kuluttua lääkkeen antamisesta. Kolmesta tutkimuksesta saatujen tulosten perusteella adalimumabin absoluuttisen biologisen hyötyosuuden arvioidaan olevan keskimäärin 64% 40 mg:n ihonalaisen kerta-annoksen jälkeen. Laskimonsisäisten kerta-annosten (0,25 - 10 mg/kg) jälkeen pitoisuudet olivat annoksesta riippuvaisia. Puhdistuma 0,5 mg/kg:n annosten (~40 mg) jälkeen oli 11-15 ml/h, jakautumistilavuus (V_{ss}) vaihteli välillä 5-6 litraa, ja terminaalivaiheen puoliintumisaajan keskiarvo oli noin kaksi viikkoa. Useilla niveleruumapotilailla adalimumabin pitoisuudet nivelnesteessä olivat 31–96% seerumista mitattaviin pitoisuuksiin verrattuna.

Ihonalaisen 40 mg:n kerta-annoksen jälkeen vakaan tilan pienin pitoisuus niveleruumapotilailla oli keskimäärin n. 5 µg/ml (jos samanaikaisesti ei käytetty metotreksaattia) tai 8–9 µg/ml (jos samanaikaisesti käytettiin metotreksaattia). Vakaassa tilassa seerumin pienin adalimumabipitoisuus suureni lähes annoksesta riippuvaisesti, kun valmistetta annettiin ihonalaisesti 20, 40 ja 80 mg joka toinen viikko tai viikoittain.

Kun Crohnin tautia sairastaville potilaille annettiin 80 mg:n latausannos Trudexaa viikolla 0 ja sen jälkeen 40 mg viikolla 2, seerumin pienimmät adalimumabipitoisuudet olivat hoidon aloitusvaiheen aikana noin 5,5 µg/ml. Kun potilaille annettiin 160 mg:n latausannos Trudexaa viikolla 0 ja sen jälkeen 80 mg viikolla 2, seerumin pienimmät adalimumabipitoisuudet olivat hoidon aloitusvaiheen aikana noin 12 µg/ml. Vakaassa tilassa pienimmät pitoisuudet Crohnin tautia sairastavilla potilailla olivat keskimäärin noin 7 µg/ml, kun potilaat saivat 40 mg Trudexaa ylläpitoannoksena joka toinen viikko.

Farmakokineettisissä yli 1 300 nivelreumapotilasta käsittävissä väestötutkimuksissa havaittiin adalimumabin näennäisen puhdistuman lisääntyvän ruumiinpainon mukaan. Kun tulokset vakioitiin painoerojen suhteen, havaittiin sukupuolella ja iällä olevan ainoastaan minimaalinen vaikutus adalimumabin puhdistumaan. Vapaan adalimumabin (adalimumabin, joka ei ole sitoutunut adalimumabin vasta-aineisiin) pitoisuudet seerumissa todettiin pienemmiksi niillä potilailla, joilla oli mitattavissa olevat määrät adalimumabin vasta-aineita. Trudexaa ei ole tutkittu lapsilla eikä potilailla, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Non-kliiniset tiedot kerta-annosten ja toistuvaisannosten toksisuutta ja genotoksisuutta koskevista tutkimuksista eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan ihmisillä käytettäessä. Makakiapinoilla tehdyssä alkion/sikiön kehitykseen kohdistuvaa toksisuutta/postnataalia kehitystä koskevassa tutkimuksessa ei havaittu adalimumabin aiheuttavan haittaa sikiölle annostasolla 0,30 ja 100 mg/kg (9-17 apinaa/ryhmä). Adalimumabilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia eikä fertiliteettiä tai postnataalitoksisuutta koskevia standardiarviointeja, koska ei ole saatavilla sopivia malleja, joissa vasta-aine reagoisi rajoitetusti ristiin jyräjän TNF:n kanssa, ja koska jyräjöissä kehittyvät neutraloivia vasta-aineita.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli
Sitruunahappomonohydraatti
Natriumsitraatti
Natriumvetyfosfaattidihydraatti
Dinatriumfosfaattidihydraatti
Natriumkloridi
Polysorbaatti 80
Natriumhydroksidi
Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

18 kuukautta

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C). Säilytä ruisku alkuperäispakkauksessa. Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Trudexa 40 mg injektioneste, liuos esitötettyssä kertakäyttöruskussa (tyypin I lasi) potilaan käyttöön:

Pakkaukset:

- 1 esitötetty ruisku (0,8 ml steriiliä liuosta) ja 1 puhdistuslappu läpipainopakkauksessa.
- 2 esitötettyä ruiskua (0,8 ml steriiliä liuosta) ja 2 puhdistuslappua läpipainopakkauksessa.
- 4 esitötettyä ruiskua (0,8 ml steriiliä liuosta) ja 4 puhdistuslappua läpipainopakkauksessa.
- 6 esitötettyä ruiskua (0,8 ml steriiliä liuosta) ja 6 puhdistuslappua läpipainopakkauksessa.

Kaikkia pakkaukokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämättä jäänyt valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaan.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/257/002
EU/1/03/257/003
EU/1/03/257/004
EU/1/03/257/005

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

8 Syyskuu 2003

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

{KK/VVVV}

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trudexa 40 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa, jossa neulansuojus

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi esitäytetty 0,8 ml:n kerta-annosruisku sisältää 40 mg adalimumabia.

Adalimumabi on rekombinantti ihmisen monoklonaalinen vasta-aine, joka on tuotettu kiinanhamsterin munasarjasoluissa (CHO).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos esitäytetyssä kerta-annosruiskussa, jossa neulansuojus

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nivelreuma

Trudexan ja metotreksaatin yhdistelmä on tarkoitettu:

- keskivaikeaa tai vaikeaa, aktiivista nivelreumaa sairastavien aikuispotilaiden hoitoon silloin, kun varsinaisilla taudin kulkuun vaikuttavilla reumalääkkeillä (DMARD = disease-modifying anti-rheumatic drugs), kuten metotreksaatilla, ei ole saatu riittävää vastetta.
- vaikean, aktiivisen ja progressiivisen nivelreuman hoitoon aikuisilla, jotka eivät ole aiemmin saaneet metotreksaattihoitoa.

Trudexaa voidaan antaa myös yksinään, jos potilas ei siedä metotreksaattia tai metotreksaattihoiton jatkaminen ei ole tarkoituksenmukaista.

Trudexan on metotreksaattiin yhdistettynä osoitettu vähentävän nivelvaurion etenemistä röntgenkuvista mitattuna ja parantavan fyysistä toimintakykyä.

Nivelpsoriaasi

Trudexa on tarkoitettu aktiivisen ja progressiivisen nivelpsoriaasin hoitoon aikuisilla, kun potilaan vaste aiemmalle DMARD-hoidolle on ollut riittämätön.

Selkärankareuma

Trudexa on tarkoitettu vaikean aktiivisen selkärankareuman hoitoon aikuisilla, kun potilaan vaste tavanomaisille hoidoille on ollut riittämätön.

Crohnin tauti

Trudexa on tarkoitettu vaikean aktiivisen Crohnin taudin hoitoon potilaille, joilla täysimääräinen ja riittävä kortikosteroidihoito ja/tai immunosuppressiohoito ei ole saanut aikaan hoitovastetta, sekä potilaille, jotka eivät siedä tällaisia hoitoja tai joilla on tällaisille hoidoille jokin lääketieteellinen vasta-aihe.

Hoidon aloitusvaiheessa Trudexa pitäisi antaa yhdessä kortikosteroidien kanssa. Trudexaa voidaan käyttää myös monoterapiana, jos potilas ei siedä kortikosteroideja tai jos kortikosteroidihoidon jatkaminen on epätarkoituksenmukaista (ks. kohta 4.2).

4.2 Annostus ja antotapa

Trudexa-hoito tulee toteuttaa nivelreuman, nivelpsoriaasin, selkärankareuman tai Crohnin taudin diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen lääkärin aloittamana ja valvonnassa. Trudexa-hoitoa saaville potilaille tulee antaa erityinen potilaskortti.

Kun potilas hallitsee pistämistekniikan kunnolla, hän voi pistää Trudexa-annoksensa itse, jos lääkäri pitää tätä soveliaana ja seuraa tarvittaessa potilaan tilaa.

Muut samanaikaiset hoidot (esim. kortikosteroidit ja/tai immunomoduloivat hoidot) tulee optimoida Trudexa-hoidon aikana.

Aikuiset

Nivelreuma

Trudexan annossuositus aikuisille nivelreumapotilaille on 40 mg adalimumabia kerta-annoksena joka toinen viikko pistoksena ihon alle. Metotreksaattihoitoa tulee jatkaa Trudexa-hoidon aikana.

Glukokortikoidien, salisylaattien, steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden tai kipulääkkeiden käyttöä voidaan jatkaa Trudexa-hoidon aikana. Yhdistäminen muihin taudin kulkuun vaikuttaviin lääkkeisiin metotreksaattia lukuun ottamatta, ks. kohdat 4.4 ja 5.1.

Jos vaste Trudexalle heikkenee monoterapiahoidon aikana, voi antotiheyden lisääminen tasolle 40 mg adalimumabia kerran viikossa hyödyttää osaa potilaista.

Nivelpsoriaasi ja selkärankareuma

Trudexan suositusannos nivelpsoriaasia tai selkärankareumaa sairastaville potilaille on 40 mg adalimumabia kerta-annoksena joka toinen viikko pistoksena ihon alle.

Saatavilla olevien tietojen perusteella hoitovaste saavutetaan kaikissa yllä mainituissa käyttöaiheissa yleensä 12 viikon kuluessa. Jos hoitovastetta ei saavuteta tämän ajan kuluessa, hoidon jatkamista tulee harkita huolellisesti uudelleen.

Crohnin tauti

Vaikeaa Crohnin tautia sairastavien aikuispotilaiden Trudexa-hoito tulisi aloittaa annostuksella 80 mg viikolla 0 ja 40 mg viikolla 2. Jos hoitovaste on saavutettava nopeammin, voidaan hoito aloittaa antamalla potilaalle 160 mg Trudexaa viikolla 0 (joko neljä injeksiota samana päivänä tai kaksi injeksiota päivässä kahtena peräkkäisenä päivänä) ja 80 mg viikolla 2. Haittatapahtumariskin suureneminen hoidon aloitusvaiheessa on kuitenkin otettava huomioon.

Aloitustahdon jälkeen suositusannos on 40 mg injektiona ihon alle joka toinen viikko. Mikäli potilas on keskeyttänyt Trudexa-hoidon ja taudin merkit ja oireet uusiutuvat Trudexa voidaan aloittaa uudelleen. Hoidon uudelleenaloittamisesta tilanteesta, jossa edellisen annoksen antamisesta on kulunut yli 8 viikkoa, on vain vähän kokemusta.

Kortikosteroidiannosta voidaan pienentää ylläpitohoidon aikana hoitosuositusten mukaisesti.

Trudexa-annosvälin tihentämisestä 40 milligrammaan kerran viikossa voi olla hyötyä joillekin potilaille, joiden hoitovaste osoittaa heikkenemisen merkkejä.

Myös sellaiset potilaat, jotka eivät ole saaneet vastetta viikkoon 4 mennessä, voivat hyötyä ylläpidon jatkamisesta 12 viikkoon asti. Hoidon jatkamista on harkittava huolellisesti uudelleen, jos potilaalla ei saavuteta 12 viikossa hoitovastetta.

Vanhuspotilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Lapset ja nuoret

Valmisteen käytöstä lapsilla ei ole kokemusta.

Munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta

Trudexaa ei ole tutkittu näissä potilasryhmissä. Annossuosituksia ei voida antaa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin apuaineelle.

Aktiivinen tuberkuloosi tai jokin muu vakava infektio, kuten sepsis, sekä opportunistiset infektiot (ks. kohta 4.4).

Keskivaikea tai vaikea sydämen vajaatoiminta (NYHA III/IV) (ks. kohta 4.4)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Infektiot

Potilaita tulee seurata huolellisesti infektioiden (myös tuberkuloosin) varalta ennen Trudexa-hoidon aloittamista, hoidon aikana ja sen jälkeen. Koska adalimumabin eliminoituminen voi viedä viisi kuukautta, seuranta tulee jatkaa siihen saakka.

Trudexa-hoitoa ei tule aloittaa potilailla, joilla on aktiivinen infektio (krooninen tai paikallinen), ennen kuin infektio on hallinnassa.

Potilaita, joille kehittyy uusi infektio Trudexa-hoidon aikana, tulee seurata huolellisesti. Jos potilaalle kehittyy uusi, vakava infektio, tulee Trudexan antaminen keskeyttää välittömästi, kunnes infektio saadaan hallintaan. Lääkärin tulee noudattaa varovaisuutta harkitessaan Trudexan käyttöä potilailla, joilla on ollut toistuvia infektiota tai perussairaus, joka voi altistaa infektiolle mukaan lukien samanaikainen immunosuppressiivisen lääkityksen käyttö.

Trudexan käytön yhteydessä on ilmoitettu vakavista, myös kuolemaan johtaneista infektiosta, sepsiksestä, tuberkuloosista sekä muista opportunistisista infektiosta.

Vakavat infektiot:

Kliinisissä tutkimuksissa vakavien infektioiden riski oli suurempi Trudexa-hoitoa saaneilla potilailla, ja valmisteen markkinoille tulon jälkeiset ilmoitukset tukevat tätä löydöstä. Pneumonian, pyelonefriitin, septisen niveltulehduksen ja sepsiksen kaltaiset infektiot ovat erityisen tärkeässä asemassa.

Tuberkuloosi:

Trudexa-hoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu tuberkuloosia. Tulee ottaa huomioon, että valtaosassa näistä tapauksista kyseessä oli keuhkojen ulkopuolinen eli disseminoitunut tuberkuloosi.

Ennen Trudexa-hoidon aloittamista tulee kaikki potilaat tutkia aktiivisen tai inaktiivisen (latentin) tuberkuloosin varalta. Tähän tutkimukseen tulee kuulua huolellinen esitietojen otto, jotta saadaan selville potilaan aikaisemmin sairastama tuberkuloosi ja aiemmat kontaktit aktiivista tuberkuloosia sairastavan henkilön kanssa sekä aikaisemmat ja/tai käynnissä olevat immunosuppressiiviset hoidot. Asianmukaisia seulontatestejä (tuberkuliinikoe ja keuhkoröntgen) voidaan joutua tekemään kaikille potilaille (paikallisten vaatimusten mukaisesti). Nämä kokeet tulee merkitä potilaskorttiin. Lääkärinä muistutetaan, että tuberkuliinikokeessa saatetaan saada väärä negatiivinen tulos etenkin, jos kyseessä on vaikeasti sairas tai immuunivajavuudesta kärsivä potilas.

Jos todetaan aktiivinen tuberkuloosi, Trudexa-hoitoa ei saa aloittaa (ks. kohta 4.3)

Jos todetaan latentti tuberkuloosi, tulee ennen Trudexa-hoidon käynnistämistä aloittaa paikallisten vaatimusten mukainen tuberkuloosin estolääkitys. Tässä tilanteessa tulee Trudexa-hoidon riski/hyötysuhde punnita erittäin huolella.

Potilaita tulee myös kehottaa kääntymään lääkärin puoleen, jos heillä esiintyy tuberkuloosi-infektioon viittaavia merkkejä/oireita (esim. sitkeää yskää, laihtumista/painon laskua, lämpöilyä) Trudexa-hoidon aikana tai sen jälkeen.

Muut opportunistiset infektiot:

Trudexa-hoidon yhteydessä on ilmoitettu vakavia ja vaikeita opportunistisia infektioita, esimerkiksi *Pneumocystis carinii* -pneumoniaa, disseminoitunutta histoplasmoosia, listerioosia ja aspergilloosia.

Jos Trudexa-hoitoa saavalla potilaalla havaitaan pitkittyneitä/epätyypillisiä infektion merkkejä tai oireita tai yleistilan huononemista, opportunististen infektioiden mahdollisuus on otettava huomioon.

B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen

B-hepatiittiviruksen kantajilla on todettu B-hepatiitin uudelleenaktivoitumista TNF-salpaajahoidon (myös Trudexa-hoidon) aikana. Jotkut tapaukset ovat johtaneet kuolemaan. Riskipotilaat on tutkittava aiempaan HBV-tartuntaan viittaavien merkkien varalta ennen TNF-salpaajahoidon (myös Trudexa-hoidon) aloittamista. Jos HBV-kantaja tarvitsee ehdottomasti Trudexa-hoitoa, häntä on seurattava tarkasti aktiiviseen HBV-infektioon viittaavien merkkien ja oireiden varalta koko hoitojakson ajan ja useita kuukausia hoidon päättymisen jälkeen. TNF-salpaajahoidon saavien HBV-kantajien hoitamisesta samanaikaisesti viruslääkkeillä B-hepatiitin uudelleenaktivoitumisen estämiseksi ei ole riittävästi tietoa. Jos potilaan B-hepatiitti aktivoituu uudelleen, on Trudexa-hoito lopetettava ja tehokas viruslääkitys ja asianmukainen tukihoido aloitettava.

Neurologiset tapahtumat

Kuten muihinkin TNF-salpaajiin myös Trudexaan on harvinaisissa tapauksissa liittynyt demyelinisoivan sairauden kliinisten oireiden ja/tai röntgenlöydösten ilmeneminen tai paheneminen. Siksi tulee noudattaa varovaisuutta määrättäessä Trudexaa potilaille, joilla on aiemmin tai hiljattain alkanut keskushermoston myeliinikatoa aiheuttava sairaus.

Allergiset reaktiot

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole ilmoitettu yhdestäkään ihonalaisesti annetun Trudexan aiheuttamasta vakavasta allergisesta haitallisesta reaktiosta. Trudexaan liitetty lievät allergiset reaktiot olivat kliinisissä tutkimuksissa epätavallisia. Markkinoilletulon jälkeen on Trudexa annon yhteydessä raportoitu hyvin harvoin allergisia reaktioita, mukaanlukien anafylaksia. Jos anafylaktinen tai muu vakava allerginen reaktio ilmenee, tulee Trudexan antaminen keskeyttää välittömästi ja aloittaa asianmukainen hoito.

Ruiskun neulansuojus sisältää luonnonkumia (lateksia). Se voi aiheuttaa vaikeita allergisia reaktioita potilaille, joilla on lateksiallergia.

Immunosuppressio

Tutkimuksessa, jossa 64 nivelreumapotilasta sai Trudexa-hoitoa, ei havaittu viivästyneen yliherkkyysreaktion heikkenemistä, immunoglobuliinipitoisuuden pienenemistä eikä muutoksia efektori T- tai B-solujen, luonnollisten tappajasolujen, monosyyttien/makrofagien eikä neutrofiilien määrässä.

Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset häiriöt

TNF-antagonisteilla tehtyjen kliinisten tutkimusten kontrolloiduissa osioissa TNF-antagonistia saaneilla potilailla on havaittu enemmän maligniteetteja, mukaanlukien lymfoomia, kuin verrokeilla. Niitä esiintyi kuitenkin harvoin. Lisäksi lymfooman taustariski on suurentunut nivelreumapotilailla, joilla on hyvin aktiivinen, pitkään kestänyt tulehduksellinen tauti, mikä vaikeuttaa riskin arviointia. Tämänhetkisten tietojen perusteella lymfoomien tai muiden maligniteettien kehittymisriskiä ei voida sulkea pois TNF-antagonistihoidosta saavien potilaiden kohdalla.

Tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on ollut jokin maligniteetti ennen Trudexa-hoitoa, tai joiden hoitoa olisi jatkettu huolimatta maligniteetin kehittymisestä Trudexa-hoidon aikana. Siksi erityistä varovaisuutta tulee noudattaa harkittaessa Trudexa-hoitoa näille potilaille (ks. kohta 4.8).

Eksploraatiivisessa kliinisessä tutkimuksessa, jossa arvioitiin erään toisen TNF-antagonistin, infliksimabin, käyttöä potilailla, joilla oli keskivaikea tai vaikea keuhkohtaumatauti, infliksimabihoitoa saaneilla potilailla ilmoitettiin enemmän maligniteetteja etenkin keuhkojen, pään ja kaulan alueella kuin verrokipotilailla. Kaikki potilaat olivat aiemmin tupakoineet runsaasti. Tämän vuoksi varovaisuutta on noudatettava, kun keuhkohtaumatautipotilaita hoidetaan millä tahansa TNF-antagonistilla, samoin kun potilaiden joiden maligniteettiriski on suurentunut runsaan tupakoinnin vuoksi.

Verenkuvamuutokset

Pansytopeniaa mukaanlukien aplastista anemiasia on ilmoitettu harvinaisissa tapauksissa TNF-salpaajien käytön yhteydessä. Hematologiseen järjestelmään kohdistuvia haittavaikutuksia, kuten lääketieteellisesti merkitsevää sytopeniaa (esim. trombositopenia, leukopenia) on ilmoitettu Trudexa-hoidon yhteydessä melko harvoin. Kaikkia potilaita tulee kehottaa hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon, jos heille kehittyy Trudexa-hoidon aikana verenkuvamuutoksiin viittaavia merkkejä ja oireita (esim. sitkeä kuume, mustelmanmuodostus, verenvuoto, kalpeus). Trudexa-hoidon keskeyttämistä tulee harkita, jos potilaalla todetaan merkitseviä hematologisia poikkeavuuksia.

Rokotukset

Kun 226 aikuista nivelreumapotilasta sai adalimumabi- tai lumelääkehoitoa, havaitut vasta-ainevasteet tavanomaiselle 23-valentille pneumokokkrokotteelle ja trivalentille influenssavirusrokotteelle olivat samankaltaiset. Elävien rokotteiden aiheuttamista infektioiden sekundaarisista siirtymisistä ei ole tietoa Trudexa-hoitoa saaneilla potilailla. Potilaille voidaan antaa rokotuksia Trudexa-hoidon aikana eläviä rokotteita lukuun ottamatta.

Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta

Erästä toista TNF-salpaajaa koskevassa kliinisessä tutkimuksessa havaittiin kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan pahenemista ja kongestiivisesta sydämen vajaatoiminnasta johtuvan kuolleisuuden lisääntymistä. Myös Trudexa-hoidon aikana on raportoitu kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan pahenemista. Trudexan käytössä on noudatettava varovaisuutta potilailla, joilla on lievä sydämen vajaatoiminta (NYHA I/II). Keskivaikea ja vaikea sydämen vajaatoiminta ovat Trudexan käytön vasta-aiheita (ks. kohta 4.3). Trudexa-hoito tulee keskeyttää, jos potilaalle tulee kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan oireita tai jos oireet pahenevat.

Autoimmuuniprosessit

Trudexa-hoito voi johtaa autovasta-aineiden muodostukseen. Pitkäaikaisen Trudexa-hoidon vaikutusta autoimmuunisairauksien kehittymiseen ei tunneta. Jos potilaalle kehittyy lupuksen kaltaiseen oireyhtymään viittaavia oireita Trudexa-hoidon jälkeen ja hänellä todetaan vasta-aineita kaksijuosteiselle DNA:lle, Trudexa-hoitoa ei tule jatkaa (ks. kohta 4.8).

Samanaikainen TNF α -salpaajan ja anakinran antaminen

Kliinisissä tutkimuksissa anakinran ja toisen TNF α salpaajan, etanerseptin, yhteiskäytössä on todettu vakavia infektoita, eikä yhteiskäytöstä ollut lisääntynyttä kliinistä hyötyä verrattuna etanerseptin antamiseen yksinään. Samantyyppiset haittavaikutukset ovat mahdollisia anakinran ja adalimumabin yhteiskäytössä. Siksi adalimumabin ja anakinran yhteiskäyttöä ei suositella.

Leikkaus

Turvallisuustiedot Trudexalla hoidettujen potilaiden leikkaushoidoista ovat rajalliset. Leikkausta suunniteltaessa on otettava huomioon adalimumabin pitkä puoliintumisaika. Leikkaushoitoa vaatineen Trudexa potilaan infektoita on tarkkaan seurattava ja asianmukaisiin toimenpiteisiin on tarvittaessa ryhdyttävä. Turvallisuustiedot atroplastiahoitoa vaativien Trudexa potilaiden hoidosta ovat rajalliset.

Ohutsuolitukos

Jos Crohnin tauti ei reagoi hoitoon, potilaalla saattaa olla kiinteä fibroottinen striktuura, joka saattaa vaatia leikkaushoitoa. Nykyisten tietojen perusteella Trudexa ei pahenna striktuureita eikä aiheuta niitä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Trudexaa on tutkittu nivelreumapotilailla ja nivelpsoriaasipotilailla sekä yksinään että metotreksaattiin yhdistettynä. Vasta-ainemuodostus oli vähäisempää (<1%) metotreksaatin kanssa annettuna kuin yksinään. Trudexan käyttö ilman metotreksaattia lisäsi vasta-ainemuodostusta, tehosti adalimumabin puhdistumaa ja heikensi sen tehoa (ks. kohta 5.1).

4.6 Raskaus ja imetys

Trudexan käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole kliinistä tietoa.

Apinoilla tehdyssä sikiökehityksen toksisuustutkimuksessa ei havaittu merkkejä emoon eikä alkioon kohdistuvasta toksisuudesta eikä teratogeenisuudesta. Adalimumabin postnataalitoksisuudesta ja vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole tietoa (ks. kohta 5.3).

Koska adalimumabi estää TNF α :aa, sen antaminen raskausaikana voi vaikuttaa vastasyntyneen normaaliin immuunivasteeseen. Trudexan käyttöä raskausaikana ei suositella. Hedelmällisessä iässä olevien naisten on erittäin suositeltava huolehtia raskauden ehkäisystä Trudexa-hoidon aikana ja vähintään viiden kuukauden ajan viimeisen Trudexa-annoksen jälkeen.

Käyttö imetyksen aikana

Ei tiedetä, erittyykö adalimumabi äidinmaitoon tai imeytyykö se imeväiseen systeemisesti.

Koska ihmisen immunoglobuliinit kuitenkin erittyvät äidinmaitoon, imettämisestä tulee pidättäytyä vähintään viisi kuukautta viimeisen Trudexa-annoksen jälkeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Kliiniset tutkimukset

Trudexaa on tutkittu kontrolloiduissa ja avoimissa tutkimuksissa 5 293 potilaalla 60 kuukauden ajan. Näihin tutkimuksiin osallistui nivelreumapotilaita, joiden tauti oli kestänyt lyhyen tai pitkän aikaa, sekä nivelpsoriaasi- ja selkärankareumapotilaita ja Crohnin tautia sairastavia potilaita. Taulukossa I esitetyt tiedot perustuvat kontrolloituihin tutkimuksiin (I-IX, CLASSIC I, GAIN ja CHARM) (kuvattu kohdassa 5.1), joissa 3 271 potilasta sai Trudexaa ja 1 809 potilasta sai plaseboa tai vaikuttavaa vertailuvalmistetta kontrolloidun vaiheen aikana.

Kontrolloiduissa kaksoissokkotutkimuksissa (I-IX, CLASSIC I, GAIN ja CHARM) hoidon keskeytti haittatapahtumien vuoksi 5,7% Trudexaa ja 5,3% vertailuhoitoa saaneista potilaista.

Alla olevassa taulukossa I on lueteltu kliiniset ja laboratoriokokeissa havaitut haittatapahtumat, joiden syy-yhteys adalimumabiin tutkimuksissa I-IX, CLASSIC I, GAIN ja CHARM oli vähintään mahdollinen, elinryhmittäin ja esiintyvyyden perusteella (hyvin yleiset $>1/10$; yleiset $\geq 1/100 < 1/10$; melko harvinaiset $\geq 1/1000 < 1/100$ sekä harvinaiset $< 1/1000$). Kunkin yleisyysluokan haittavaikutukset on esitetty vakavuuden mukaisessa järjestyksessä vakavimmasta haittavaikutuksesta alkaen.

Taulukko 1
Kliinisissä tutkimuksissa esiintyneet haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Infektiot	Yleiset	Alahengitystieinfektiot (esim. keuhkokuume, keuhkoputkentulehdus), virusinfektiot (esim. influenssa, herpesinfektiot), kandidiaasi, bakteeri-infektiot (esim. virtsatieinfektiot), ylähengitystieinfektiot
	Melko harvinaiset	Sepsis, opportunistiset infektiot (esim. tuberkuloosi, histoplasmoosi), paise, nivelinfektio, haavainfektio, ihoinfektio (esim. selluliitti ja märkärupi), pinnalliset sieninfektiot (mm. ihon, kynsien ja jalkojen sieninfektiot)
	Harvinaiset	Nekrotisoiva faskiitti, opportunistiset infektiot (mm. tuberkuloosi, histoplasmoosi), virusperäinen meningiitti, divertikuliitti
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Melko harvinaiset	Ihon papilloomat
	Harvinaiset	Lymfoomat, kiinteät kasvaimet (mm. rinta-, munasarja- ja kiveskasvaimet), ihon levyepiteelisyöpä
Veri ja imukudos	Yleiset	Lymfopenia
	Melko harvinaiset	Neutropenia (esim. agranulosytoosi), leukopenia, trombosytopenia, anemia, lymfadenopatia, leukosytoosi

	Harvinaiset	Pansytopenia, idiopaattinen trombosytopenia, purppura
Immuunijärjestelmä	Melko harvinaiset	Angioedeema, lääkeyliherkkyys, kausiluonteinen allergia
	Harvinaiset	Lupus erythematosus disseminatus, seerumitauti
Umpieritys	Harvinaiset	Kilpirauhashäiriöt (esim. struuma)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Melko harvinaiset	Hypokalemia, kohonneet lipidiarvot, syömishäiriöt (esim. anoreksia), hyperurikemia
	Harvinaiset	Hyperkalsemia
Psyykkiset häiriöt	Melko harvinaiset	Mielialahäiriöt, ahdistuneisuus (mukaan lukien hermostuneisuus ja kiihtymys)
Hermosto	Yleiset	Huimaus (myös kiertohuimaus), päänsärky, neurologiset tuntohäiriöt (esim. parestesiat)
	Melko harvinaiset	Synkopee, migreeni, vapina, unihäiriöt
	Harvinaiset	MS-tauti
Silmät	Yleiset	Silmän infektio, ärsytys tai inflammaatio
	Melko harvinaiset	Näköhäiriöt, silmän tuntohäiriöt
	Harvinaiset	Panoftalmiitti, värikalvotulehdus, glaukooma
Kuulo ja tasapainoelin	Melko harvinaiset	Korvien soiminen, korvan alueen haitat (mm. kipu ja turvotus)
	Harvinaiset	Kuulon häviäminen
Sydän	Melko harvinaiset	Sydämen rytmihäiriöt, takykardia, sydämentykytys
	Harvinaiset	Sydänpysähdys, sepelvaltimoiden toiminnanvajausta, angina pectoris, perikardiaalinen effuusio
Verisuonisto	Melko harvinaiset	Hypertensio, punastelu, hematooma
	Harvinaiset	Verisuonitukos, aorttaläpän stenoosi, tromboflebiitti, aortan aneurysma
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleiset	Yskä, nenänielun kipu
	Melko harvinaiset	Astma, hengenahdistus, dysfonia, nenän tukkoisuus
	Harvinaiset	Keuhkoödeema, nieluturvotus, pleuraneste,

		keuhkopussitulehdus
Ruoansulatuselimistö	Yleiset	Ripuli, vatsakipu, suutulehdus, suun haavaumat, pahoinvointi
	Melko harvinaiset	Verenvuoto peräaukosta, gastriitti, oksentelu, dyspepsia, vatsan turvotus, ummetus
	Harvinaiset	Suolen ahtauma, koliitti, enteriitti, esofagiitti
Maksa ja sappi	Yleiset	Kohonneet maksaentsyymiarvot
	Harvinaiset	Maksanekroosi, hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudος	Yleiset	Ihottuma, dermatiitti ja ekseema, kutina, hiustenlähtö
	Melko harvinaiset	Nokkosihottuma, psoriaasi, mustelmat ja lisääntynyt mustelmanmuodostus, purppura
	Harvinaiset	Erythema multiforme, pannikuliitti (ihonalaisen rasvakudoksen tulehdus)
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleiset	Luu- ja lihaskipu
	Harvinaiset	Rabdomyolyyysi
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinaiset	Hematuria, munuaistoiminnan häiriöt, rakon ja virtsaputken oireet
	Harvinaiset	Proteinuria, munuaiskipu
Sukupuolielimet ja rinnat	Melko harvinaiset	Kuukautiskierron ja kohtuvuodon häiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleiset	Pistoskohdan reaktio (esim. kipu, turvotus, punoitus tai kutina)
	Yleiset	Kuume, väsymys (esim. voimattomuus ja huonovointisuus)
	Melko harvinaiset	Rintakipu, turvotus, influenssan kaltaiset oireet
Tutkimukset	Melko harvinaiset	Veren kreatiniinifosfokinaasiarvon suureneminen, aktivoituneen osittaisen tromboplastiiniajan piteneminen, autovasta-aineiden esiintyminen
Vammat ja myrkytykset	Melko harvinaiset	Tapaturmat, huonontunut paraneminen

Pistoskohdan reaktiot

Kahdessatoista kontrolloidussa tutkimuksessa pistoskohdan reaktioita (punoitus ja/tai kutina, verenvuoto, kipu tai turvotus) ilmeni 16 %:lla Trudexaa ja 10 %:lla plaseboa tai vaikuttavaa vertailuvalmistetta saaneista potilaista. Pistoskohdan reaktioiden yhteydessä ei lääkityksen keskeyttäminen yleensä ollut tarpeen.

Infektiot

Kahdessatoista kontrolloidussa tutkimuksessa infektioiden esiintyvyys oli Trudexaa saaneilla 1,49 tapausta ja plaseboa tai vaikuttavaa vertailuvalmistetta saaneilla 1,42 tapausta potilasvuotta kohti. Valtaosa infektiosta oli ylähengitystieinfektioita, keuhkoputkentulehduksia ja virtsatieinfektioita. Useimmat potilaat jatkoivat Trudexa-lääkitystä infektion parannuttua.

Vakavien infektioiden esiintyvyys oli Trudexaa saaneilla 0,03 tapausta ja plaseboa tai vaikuttavaa vertailuvalmistetta saaneilla 0,03 tapausta potilasvuotta kohti.

Trudexalla tehdyissä kontrolloiduissa ja avoimissa tutkimuksissa on ilmoitettu vakavia infektiota (myös kuolemaan johtaneita infektiota, joita esiintyi harvoin), esim. tuberkuloosia (esim. miliaarituberkuloosia ja keuhkojen ulkopuolella esiintyvää tuberkuloosia) ja invasiivisia opportunistisia infektiota (esim. disseminoitunutta histoplasmoosia, *pneumocystis carinii* -keuhkokuumetta, aspergilloosia ja listerioosia). Valtaosa tuberkuloositapauksista kehittyi kahdeksan kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta, mikä saattaa viitata latentin sairauden uudelleen aktivoitumista.

Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset häiriöt

Kymmeneen vähintään 12 viikkoa kestäneeseen Trudexa-tutkimukseen (I–IX ja CHARM) osallistui potilaita, joilla oli keskivaikea tai vaikea aktiivinen nivelreuma, nivelpsoriaasi, selkärankareuma tai Crohnin tauti. Näiden tutkimusten kontrolloiduissa osissa 2 887 Trudexa-hoitoa saaneella potilaalla havaittiin 5,7 maligniteettia (lukuun ottamatta lymfoomia ja muita ihosyöpiä kuin melanoomia) 1 000 potilasvuotta kohti (95% luottamusväli 3,3–10,1), kun taas 1 570 verrokkipotilaalla todettiin 4,1 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti (95% luottamusväli 1,5–10,9). Hoidon mediaanikesto oli 5,7 kk Trudexa-ryhmässä ja 5,5 kk verrokkipotilailla. Muiden ihosyöpien kuin melanooman esiintymistiheys (95% luottamusväli) oli Trudexa-hoitoa saaneilla potilailla 7,6 tapausta (4,7–12,4) 1 000 potilasvuotta kohti ja verrokkipotilailla 2,0 tapausta (0,5–8,2) 1 000 potilasvuotta kohti. Näistä ihosyöivistä levyepiteelikarsinoomien esiintymistiheys (95% luottamusväli) oli Trudexa-hoitoa saaneilla potilailla 2,4 tapausta (1,0–5,7) 1 000 potilasvuotta kohti ja verrokkipotilailla 0 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti. Lymfoomien esiintymistiheys (95% luottamusväli) oli Trudexa-hoitoa saaneilla potilailla 1,0 tapausta (0,2–3,8) 1 000 potilasvuotta kohti ja verrokkiryhmässä 1,0 tapausta (0,1–7,3) 1 000 potilasvuotta kohti.

Kymmenen tutkimusten (I–IX ja CHARM) kontrolloitujen osien ja parhaillaan tehtävien avointen jatkotutkimusten mediaanikesto oli noin 2 vuotta, ja niihin osallistui 4 843 potilasta yhteensä yli 13 000 potilashoitovuoden ajan. Kun näiden tutkimusten tulokset yhdistetään, havaittujen maligniteettien esiintymistiheydeksi saadaan noin 13,6 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti (lymfoomia ja muita ihosyöpiä kuin melanoomaa lukuun ottamatta). Muiden ihosyöpien kuin melanooman havaittu esiintymistiheys on noin 9,0 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti, ja lymfoomien havaittu esiintymistiheys noin 1,2 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti.

Markkinoille tulon jälkeen tammikuusta 2003 alkaen pääasiassa nivelreumapotilailla ilmoitettujen maligniteettien esiintymistiheys (lymfoomia ja muita ihosyöpiä kuin melanoomaa lukuun ottamatta) on noin 1,7 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti. Muiden ihosyöpien kuin melanooman ilmoitettu esiintymistiheys on noin 0,2 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti ja lymfoomien ilmoitettu esiintymistiheys noin 0,4 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti (ks. kohta 4.4).

Autovasta-aineet

Potilaiden seeruminäytteistä määritettiin nivelreumatutkimuksissa I–V autovasta-aineet useana ajankohtana. Näissä tutkimuksissa 11,9%:lla Trudexaa ja 8,1%:lla plaseboa tai vaikuttavaa vertailuvalmistetta saaneista potilaista lähtötason negatiivinen tumavasta-ainetitteri muuttui positiiviseksi viikolla 24. Kaikissa nivelreuma- ja nivelpsoriaasitutkimuksissa kahdella 3 441:stä Trudexaa saaneesta potilaasta havaittiin kliinisiä merkkejä lupuksen kaltaisen oireiston kehittymisestä. Tila korjaantui hoidon keskeyttämisen jälkeen. Yhdellekään potilaalle ei kuitenkaan tullut lupuksesta johtuvaa nefriittiä eikä keskushermosto-oireita.

Maksaentsyymiarvojen nousu

Kliiniset nivelreumatutkimukset: kontrolloiduissa kliinisissä nivelreumatutkimuksissa (tutkimukset I–IV) ALAT-arvojen nousut olivat adalimumabia ja plaseboa saaneilla potilailla samankaltaiset. Potilailla, joilla oli varhaisvaiheen nivelreuma (taudin kesto alle 3 vuotta) (tutkimus V) ALAT-arvojen nousut olivat yleisempiä yhdistelmähoitoa (Trudexa/metotreksaatti) saaneilla kuin pelkkää metotreksaattia tai pelkkää Trudexaa saaneilla potilailla.

Kliiniset nivelpsoriaasitutkimukset: ALAT-arvojen nousut olivat yleisempiä nivelpsoriaasipotilailla (tutkimukset VI–VII) kuin kliinisiin nivelreumatutkimuksiin osallistuneilla potilailla.

Kliiniset Crohnin taudin tutkimukset: kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ALAT-arvojen kohoamista esiintyi samassa määrin sekä adalimumabia että lumelääkettä saaneilla potilailla.

Kaikissa tutkimuksissa (I–VII) potilaat, joiden ALAT-arvot olivat koholla, olivat oireettomia, ja useimmissa tapauksissa ALAT-arvojen nousut olivat ohimeneviä ja korjaantuivat hoidon jatkuessa.

Haittavaikutusten seuranta markkinoilletulon jälkeen tai faasi IV kliinisistä tutkimuksista

Taulukossa 2 lueteltuja ylimääräisiä haittavaikutuksia on ilmoitettu markkinoilletulon jälkeen tai faasi IV kliinisissä tutkimuksissa:

Taulukko 2
Markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa ja faasi IV kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus
Maksa ja sappi	B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen
Hermosto	Demyelinisoiva sairaus (esim. optinen neuriitti)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Interstitiaalinen keuhkosairaus, esim. keuhkofibroosi
Iho ja ihonalainen kudος	Ihovaskuliitti
Immuunijärjestelmä	Anafylaksia

4.9 Yliannostus

Annosta rajoittavaa toksisuutta ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa. Suurin tutkittu annos on 10 mg/kg laskimonsisäisesti useana annoksena.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Selektiiviset immunosuppressiiviset lääkeaineet

ATC-koodi: L04AA17

Vaikutusmekanismi

Adalimumabi sitoutuu spesifisesti tuumorinekroositekijään (TNF) ja neutraloi TNF:n biologisen toiminnan estämällä sen vaikutuksen solukalvon TNF-reseptoreihin (p55 ja p75).

Adalimumabi säätelee myös TNF:n indusoimia tai säätelemiä biologisia vasteita, mm. leukosyyttien migraatiosta vastaavien adheesiomolekyylien määrän muutoksia (ELAM-1, VCAM-1 ja ICAM-1, joilla IC_{50} on $1-2 \times 10^{-10}$ M).

Farmakodynaamiset vaikutukset

Trudexa-hoidon jälkeen todettiin, että nivelreumapotilailla tulehduksen akuutin vaiheen osoittajien (C-reaktiivinen proteiini ja lasko) ja seerumin sytokiinin (IL-6) määrät pienenevät lähtötasoon verrattuna nopeasti. Myös rustotuhoa aiheuttavaa kudosten uudismuodostusta tuottavien matriksin metalloproteiinaasientsyymien (MMP-1 ja MMP-3) pitoisuudet seerumissa pienenevät Trudexan antamisen jälkeen. Trudexaa saaneilla potilailla havaittiin usein kroonisen tulehduksen hematologisten merkkien parantumista.

Crohnin tautia sairastavilla havaittiin myös CRP-arvojen nopeaa alenemista.

Kliiniset tutkimukset

Nivelreuma

Trudexaa on kliinisissä tutkimuksissa arvioitu yhteensä yli 3 000:lla nivelreumapotilaalla. Osa potilaista sai hoitoa 60 kuukauden ajan. Trudexan tehokkuutta ja turvallisuutta nivelreuman hoidossa on arvioitu viidessä satunnaistetussa, hyvin kontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa.

Tutkimuksessa I arvioitiin 271 vähintään 18-vuotiaasta kohtalaisen aktiivista tai hyvin aktiivista nivelreumaa sairastavaa potilasta, joilla hoito vähintään yhdellä taudin kulkuun vaikuttavalla reumalääkkeillä oli epäonnistunut ja joilla metotreksaatti ei ollut riittävän tehokas annostasolla 12,5 - 25 mg/vko (10 mg/vko jos potilas ei siedä metotreksaattia) annoksen pysyessä vakiona 10 - 25 mg/vko. Trudexaa tai plaseboa annettiin 20, 40 tai 80 mg:n annoksina joka toinen viikko 24 viikon ajan.

Tutkimuksessa II arvioitiin 544 vähintään 18-vuotiaasta kohtalaisen aktiivista tai hyvin aktiivista nivelreumaa sairastavaa potilasta, joilla hoito vähintään yhdellä taudin kulkuun vaikuttavalla reumalääkkeellä oli epäonnistunut. Trudexaa annettiin ihonalaisina injektioina 20 tai 40 mg annoksina siten, että Trudexaa annettiin yksinään joko viikoittain tai vuoroviikoin plasebon kanssa 26 viikon ajan; plaseboa annettiin viikoittain samanmittaisen ajanjakson verran. Muiden taudin kulkuun vaikuttavien reumalääkkeiden käyttö ei ollut sallittua.

Tutkimuksessa III arvioitiin 619 vähintään 18-vuotiaasta kohtalaisen aktiivista tai hyvin aktiivista nivelreumaa sairastavaa potilasta, joilla metotreksaatti ei ollut riittävän tehokas annostasolla 12,5 - 25 mg/vko (10 mg/vko, jos potilas ei siedä metotreksaattia) annoksen pysyessä vakiona 12,5 - 25 mg/vko. Tutkimuksessa oli kolme ryhmää. Ensimmäinen ryhmä sai plaseboa viikoittain pistoksena 52 viikon ajan. Toinen ryhmä sai 20 mg Trudexaa viikoittain 52 viikon ajan. Kolmas ryhmä sai vuoroviikoin 40 mg Trudexaa ja vuoroviikoin plaseboa. Tämän jälkeen potilaat siirrettiin avoimeen jatkovaiheeseen, jossa Trudexaa annettiin 40 mg joka toinen viikko 60 kuukauden ajan.

Tutkimuksessa IV arvioitiin lähinnä turvallisuutta 636 vähintään 18-vuotiaalla kohtalaisen aktiivista tai hyvin aktiivista nivelreumaa sairastavalla potilaalla. Potilailla ei ollut aikaisempaa reumalääkitystä tai he saivat jatkaa nykyistä reumalääkitystään, kunhan hoito pysyi samana vähintään 28 päivän ajan. Lääkitys oli metotreksaatti, leflunomidi, hydroksiklorokiini, sulfasalatsiini ja/tai kultasuolat. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko 40 mg Trudexaa tai plaseboa joka toinen viikko 24 viikon ajan.

Tutkimuksessa V arvioitiin 799 aikuispotilasta, joilla oli keskivaikea tai vaikea aktiivinen varhaisvaiheen nivelreuma (taudin kesto keskimäärin alle 9 kuukautta) ja jotka eivät olleet saaneet

aiemmin metotreksaattihoitoa. Tässä tutkimuksessa arvioitiin Trudexa 40 mg joka toinen viikko/ metotreksaatti kombinaatiohoitoa, Trudexa 40 mg joka toinen viikko monoterapiaa sekä metotreksaatti monoterapiaa nivelreuman oireiden ja löydösten sekä nivelvaurioiden etenemisen estämisen suhteen nivelreumapotilailla 104 viikon ajan.

Ensisijainen päätetapahtuma tutkimuksissa I, II ja III ja toissijainen päätetapahtuma tutkimuksessa IV oli niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, jotka saavuttivat ACR 20-vasteen viikolla 24 tai 26. Ensisijainen päätetapahtuma tutkimuksessa V oli niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, jotka saavuttivat ACR 50-vasteen viikolla 52. Ensisijaisena päätetapahtumana tutkimuksissa III ja V oli lisäksi taudin etenemisen hidastuminen (röntgentutkimuksella todettuna) viikolla 52. Ensisijaisena päätetapahtumana tutkimuksessa III oli lisäksi elämänlaadussa tapahtunut muutos.

ACR-vaste

Prosentuaaliset osuudet niistä Trudexaa saaneista potilasta, jotka saavuttivat ACR 20, 50 ja 70 -vasteet, olivat yhdenmukaiset tutkimuksissa I, II ja III. Yhteenveto annostasolla 40 mg joka toinen viikko saaduista tuloksista on esitetty Taulukossa 3.

Taulukko 3: ACR-vasteet plasebokontrolloiduissa tutkimuksissa (prosentuaalinen osuus potilaista)

Vaste	Tutkimus I ^{a**}		Tutkimus II ^{a**}		Tutkimus III ^{a**}	
	Plasebo/ MTX ^c n=60	Trudexa ^b / MTX ^c n=63	Plasebo n=110	Trudexa ^b n=113	Plasebo/ MTX ^c n=200	Trudexa ^b / MTX ^c n=207
ACR 20						
6 kk kuluttua	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 kk kuluttua	NA	NA	NA	NA	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 kk kuluttua	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 kk kuluttua	NA	NA	NA	NA	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 kk kuluttua	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 kk kuluttua	NA	NA	NA	NA	4,5%	23,2%

^a Tutkimus I viikolla 24, tutkimus II viikolla 26 ja tutkimus III viikoilla 24 & 52

^b 40 mg Trudexaa joka toinen viikko

^c MTX = metotreksaatti

** p<0,01, Trudexa vs. plasebo

Tutkimuksissa I-IV viikon 24 tai 26 kohdalla mitattu paraneminen kaikkien yksittäisten ACR-vastekriteerien osalta [aristavien ja turvonneiden nivelten lukumäärä, lääkärin ja potilaan arvio sairauden aktiivisuudesta ja kivusta, toimintakyky-indeksi (HAQ) pisteet ja CRP (mg/dl)] oli huomattavampaa kuin plaseboryhmässä. Tutkimuksessa III tulokset säilyivät koko 52 viikon jakson ajan. Lisäksi ACR-vaste säilyi enemmistössä potilaita joita seurattiin avoimessa jatkotutkimuksessa viikkoon 104 saakka. 114 potilasta 207 potilaasta jatkoivat Trudexaa 40 mg joka toinen viikko 60 kuukauden ajan. Näistä potilaista 86, 72 ja 41 potilasta saavuttivat ACR vasteen 20/50/70 60 kuukaudessa.

Tutkimuksessa IV Trudexaa ja standardihoitoa saaneiden potilaiden ACR 20-vaste oli tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin plaseboa ja standardihoitoa saaneiden (p<0,001).

Tutkimuksissa I–IV Trudexaa saaneet potilaat saavuttivat plaseboon verrattuna tilastollisesti merkitsevät ACR 20 ja 50-vasteet jopa 1-2 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta.

Tutkimuksessa V potilailla, joilla oli varhaisvaiheen nivelreuma ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet metotreksaattihoitoa, Trudexan ja metotreksaatin yhdistelmä sai aikaan nopeamman ja merkitsevästi paremman ACR-vasteen viikolla 52 kuin pelkkä metotreksaatti tai pelkkä Trudexa, ja vaste säilyi viikkoon 104 saakka (ks. taulukko 4).

**Taulukko 4: ACR-vasteet tutkimuksessa V
(potilaiden prosentuaalinen osuus)**

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

- p-arvo on saatu metotreksaattimonoterapian ja Trudexa/metotreksaattiyhdistelmähoidon parivertailusta (Mann-Whitney U -testillä).
- p-arvo on saatu Trudexa-monoterapian ja Trudexa/metotreksaattiyhdistelmähoidon parivertailusta (Mann-Whitney U -testillä).
- p-arvo on saatu Trudexa-monoterapian ja metotreksaattimonoterapian parivertailusta (Mann-Whitney U -testillä).

Viikolla 52 Trudexa/metotreksaattiyhdistelmähoidon saaneista potilaista 42,9%:llä saavutettiin kliininen remissio (DAS28 < 2,6), kun vastaava luku oli pelkkää metotreksaattia saaneilla 20,6% ja pelkkää Trudexaa saaneilla 23,4%. Trudexa/metotreksaattiyhdistelmähoidon oli kliinisesti ja tilastollisesti parempi kuin pelkkä metotreksaatti (p<0,001) tai pelkkä Trudexa (p<0,001) taudin lievittämisessä potilailla, joilla oli äskettäin diagnosoitu keskivaikea tai vaikea nivelreuma. Monoterapiaryhmissä vasteet olivat samankaltaiset (p=0,447).

Radiologinen vaste

Tutkimuksessa III, jossa Trudexaa saavilla potilailla oli ollut nivelreuma noin 11 vuotta, rakenteelliset nivelvauriot arvioitiin röntgenkuvista ja ilmaistiin muutoksina modifioituissa Sharpin kokonaispisteissä ja sen komponenteissa, eroosiopisteissä ja nivelraon madaltumispisteissä. Trudexa/metotreksaattipotilailla todettiin 6 ja 12 kuukauden kohdalla merkitsevästi vähemmän etenemistä kuin pelkkää metotreksaattia saavilla potilailla (ks taulukko 5). Avoimen jatkotutkimuksen tiedot osoittavat, että rakenteellisten vaurioiden etenemisnopeuden hidastuminen säilyy 60 kuukautta osalla potilaista. 113 potilasta 207 potilaasta jotka alunperin hoidettiin Trudexalla 40 mg joka toinen viikko arvioitiin röntgenkuvista 5 vuoden kohdalla. 66 potilaalla näistä ei havaittu rakenteellisten vaurioiden etenemistä määriteltäessä TSS arvon muutoksien ollessa nolla tai vähemmän.

Taulukko 5: Radiologiset keskiarvomuutokset 12 kuukauden aikana tutkimuksessa III

	Plasebo/ MTX ^a	TRUDEXA/MTX 40 mg joka toinen viikko	Plasebo/MTX- TRUDEXA/MTX (95% luottamusväli ^b)	P-arvo

TSS	2.7	0.1	2.6 (1.4, 3.8)	<0.001 ^c
Eroosioaste	1.6	0.0	1.6 (0.9, 2.2)	<0.001
Nivelraon madaltuma	1.0	0.1	0.9 (0.3, 1.4)	0.002

^a metotreksaatti

^b 95% luottamusväli muutosasteen eroissa metotreksaatin ja Trudexan välillä.

^c Perustuu ranking analyysiin

Tutkimuksessa V rakenteelliset nivelvauriot arvioitiin röntgenkuvista ja ilmaistiin muutoksina modifioituissa Sharpin kokonaispisteissä (ks. taulukko 6).

Taulukko 6: Radiologiset keskiarvomutokset viikolla 52 tutkimuksessa V

	MTX n=257 (95% luottamusväli)	Trudexa n=274 (95% luottamusväli)	Trudexa/MT X n=268 (95% luottamusväli)	p-arvo ^a	p-arvo ^b	p-arvo ^c
TSS	5.7 (4.2-7.3)	3.0 (1.7-4.3)	1.3 (0.5-2.1)	<0.001	0.0020	<0.001
Eroosioaste	3.7 (2.7-4.7)	1.7 (1.0-2.4)	0.8 (0.4-1.2)	<0.001	0.0082	<0.001
Nivelraon madaltuma	2.0 (1.2-2.8)	1.3 (0.5-2.1)	0.5 (0-1.0)	<0.001	0.0037	0.151

- p-arvo on saatu metotreksaattimonoterapian ja Trudexa/metotreksaattiyhdistelmähoidon parivertailusta (Mann-Whitney U -testillä).
- p-arvo on saatu Trudexa-monoterapian ja Trudexa/metotreksaattiyhdistelmähoidon parivertailusta (Mann-Whitney U -testillä).
- p-arvo on saatu Trudexa-monoterapian ja metotreksaattimonoterapian parivertailusta (Mann-Whitney U -testillä).

52 ja 104 viikon hoidon jälkeen niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, joilla tauti ei ollut edennyt (muutos lähtötilanteesta modifioituissa Sharpin kokonaispisteissä $\leq 0,5$) oli merkitsevästi suurempi potilailla, jotka olivat saaneet Trudexa/metotreksaattiyhdistelmähoidon (63,8% ja 61,2%) kuin potilailla, jotka olivat saaneet pelkkää metotreksaattia (37,4% ja 33,5%) tai pelkkää Trudexaa (50,7%, $p<0,002$ ja 44,5%, $p<0,001$).

Elämänlaatu ja fyysinen toimintakyky

Terveysteen liittyvää elämänlaatua ja fyysistä toimintakykyä arvioitiin kaikissa neljässä asianmukaisessa ja hyvin kontrolloidussa tutkimuksessa toimintakyky-indeksillä (HAQ), joka oli tutkimuksessa III ennaltamääritely ensisijainen päätetapahtuma viikolla 52. Kaikki Trudexa-annokset/annostusohjelmat kaikissa neljässä tutkimuksessa osoittivat, että paraneminen mitattuna HAQ toimintakyky-indeksillä lähtötasolta kuukaudelle 6 oli plaseboon verrattuna tilastollisesti merkitsevästi parempaa, ja tutkimuksessa III havaittiin samaa viikolla 52. Short Form Health Survey (SF 36) –kyselyn tulokset Trudexan kaikkien annosten/annostusohjelmien osalta tukevat näitä löydöksiä (mm. PCS-pisteet ja kipu- ja vitaliteettiosuuden pisteet annokselle 40 mg joka toinen viikko olivat tilastollisesti merkitseviä). FACIT-pisteet osoittavat, että väsymys väheni tilastollisesti merkitsevästi kaikissa niissä kolmessa tutkimuksessa, joissa sitä arvioitiin (tutkimukset I, II, III).

Tutkimuksessa III fyysisessä toimintakyvyssä havaitut paranemiset olivat nähtävissä vielä avoimen tutkimuksen viikolla 260 (60 kuukautta). Elämänlaadun paraneminen mitattiin viikolle 156 (36 kuukautta) asti. Elämänlaadun paraneminen pysyi samalla tasolla koko tämän ajan.

Tutkimuksessa V toimitakyky-indeksin (HAQ) ja SF 36 -kyselyn fyysisen komponentin paraneminen oli merkittävämpää ($p<0,001$) Trudexa/metotreksaattiyhdistelmähoidon kuin pelkän metotreksaattihoidon tai pelkän Trudexa-hoidon yhteydessä viikolla 52, ja vaikutus säilyi viikolle 104.

Nivelpsoriaasi

Trudexaa (40 mg joka toinen viikko) tutkittiin kahdessa plasebokontrolloidussa tutkimuksessa (tutkimukset VI ja VII) potilailla, joilla oli keskivaikea tai vaikea aktiivinen nivelpsoriaasi. Tutkimus VI kesti 24 viikkoa, ja siihen osallistui 313 aikuispotilasta, joilla steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet eivät olleet saaneet aikaan tyydyttävää vastetta. Noin 50% näistä potilaista käytti metotreksaattia. Tutkimus VII kesti 12 viikkoa, ja siihen osallistui 100 potilasta, joilla DMARD-hoito ei ollut saanut aikaan tyydyttävää vastetta.

Trudexan tehokkuudesta ei ole riittävästi näyttöä potilailla, joilla on selkärankareuman kaltainen psoriaattinen artropatia, sillä tutkittujen potilaiden lukumäärä on pieni (ks. taulukko 7).

Taulukko 7: ACR-vaste plasebokontrolloiduissa nivelpsoriaasitutkimuksissa (potilaiden prosentuaalinen osuus)

Vaste	Tutkimus VI		Tutkimus VII	
	Plasebo N=162	Trudexa N=151	Plasebo N=49	Trudexa N=51
ACR 20				
Viikko 12	14%	58%***	16%	39%*
Viikko 24	15%	57%***	N/A	N/A
ACR 50				
Viikko 12	4%	36%***	2%	25%***
Viikko 24	6%	39%***	N/A	N/A
ACR 70				
Viikko 12	1%	20%***	0%	14%*
Viikko 24	1%	23%***	N/A	N/A

*** $p<0,001$ kaikissa Trudexa/plasebovertailuissa

* $p<0,05$ kaikissa Trudexa/plasebovertailuissa

N/A ei käytettävissä

Tutkimuksessa VI ACR-vasteet olivat samankaltaiset riippumatta siitä, saivatko potilaat samanaikaisesti metotreksaattihoidoa vai eivät.

Trudexaa saaneiden potilaiden fyysinen toimintakyky parani HAQ-indeksillä ja SF 36 -kyselyllä (Short Form Health Survey) arvioituna lähtötilanteesta viikolle 24.

Selkärankareuma

Trudexaa (40 mg joka toinen viikko) arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, 24 viikkoa kestäneessä, kaksoissokkoutetussa plasebokontrolloidussa tutkimuksessa 393 potilaalla, joilla oli aktiivinen selkärankareuma (taudin aktiivisuutta kuvaavat pisteet [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] olivat lähtötilanteessa 6,3 kaikissa ryhmissä) ja joiden vaste tavanomaisille hoidoille oli ollut riittämätön. 79 potilasta (20,1%) sai samanaikaisesti DMARD-hoitoa ja 37 potilasta (9,4%) glukokortikoidihoitoa. Sokkoutettua vaihetta seurasi avoin vaihe, jonka aikana potilaat saivat Trudexaa 40 mg ihon alle joka toinen viikko vielä enintään 28 viikon ajan. Potilaat, joilla ASAS 20 jäi saavuttamatta viikkojen 12, 16 tai 20 kohdalla ($n=215$; 54,7%), siirtyivät avoimelle adalimumabi 40 mg ihon alle joka toinen viikko hoidolle. Näitä potilaita pidettiin tämän jälkeen hoidolle vasteettomina potilaina kaksoissokkoutetuissa tilastollisissa analyyseissä.

Suuremmassa tutkimuksessa (VIII), johon osallistui 315 potilasta, Trudexaa saaneiden potilaiden selkärankareuman merkeissä ja oireissa todettiin merkitsevää paranemista plaseboa saaneisiin

potilaisiin verrattuna. Merkitsevä vaste havaittiin viikon 2 kohdalla, ja se säilyi viikolle 24 asti (taulukko 8).

Taulukko 8: Tehokkuusvaste plasebokontrolloidussa selkärankareumatutkimuksessa (tutkimus VIII)
Merkkien ja oireiden väheneminen

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

***, ** Tilastollisesti merkitsevä $p < 0,001$; $< 0,01$ kaikissa Trudexa/plasebovertailuissa viikkojen 2, 12 ja 24 kohdalla

^a Assessments in Ankylosing Spondylitis

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Trudexa-hoitoa saaneilla potilailla oli merkitsevästi paremmat vasteet viikon 12 kohdalla, ja ne säilyivät viikolle 24 asti sekä SF 36-kyselyllä että selkärankareumaa koskevalla elämänlaatukyselyllä (ASQoL) mitattuna.

Samantyyppiset vasteet nähtiin pienemmässä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa plasebokontrolloidussa tutkimuksessa (IX), johon osallistui 82 aktiivista selkärankareumaa sairastavaa aikuispotilasta, (mutta ne eivät aina olleet tilastollisesti merkitseviä).

Crohnin tauti

Trudexan tehoa ja turvallisuutta arvioitiin satunnaistetuissa, kaksoissokkoutetuissa ja lume-kontrolloiduissa tutkimuksissa yli 1 400 potilaalla, joilla oli keskivaikea tai vaikea aktiivinen Crohnin tauti (pisteet taudin aktiivisuutta mittaavalla CDAI-indeksillä ≥ 220 ja ≤ 450). Tutkimuksiin otetuista potilaista 478:lla (32%) katsottiin olevan käyttöaiheessa määriteltyä populaatiota vastaava vaikea Crohnin tauti (CDAI-pisteet > 300 ja samanaikainen kortikosteroidihoito ja/tai immunosuppressanttihoito) (ks. kohta 4.1). Aminosalisylaattit, kortikosteroidit ja/tai immunomodulaattorit muuttumattomina annoksina olivat tutkimuksen aikana sallittuja, ja 79% potilaista sai ainakin yhtä näistä lääkityksistä.

Kliinisen remission (määritelmän mukaan CDAI < 150) induktiota arvioitiin CLASSIC I- ja GAIN-tutkimuksissa. CLASSIC I -tutkimuksessa 299 potilasta, jotka eivät olleet aiemmin saaneet TNF-salpaajia, satunnaistettiin johonkin neljästä tutkimusryhmästä. Ryhmille annettiin joko lumelääkettä viikoilla 0 ja 2, 160 mg Trudexaa viikolla 0 ja 80 mg Trudexaa viikolla 2, 80 mg Trudexaa viikolla 0 ja 40 mg Trudexaa viikolla 2, tai 40 mg Trudexaa viikolla 0 ja 20 mg Trudexaa viikolla 2. GAIN-tutkimukseen otettiin 325 potilasta, jotka olivat joko menettäneet hoitovasteensa tai eivät sietäneet

infliksimabia. Heidät satunnaistettiin saamaan joko 160 mg Trudexaa viikolla 0 ja 80 mg Trudexaa viikolla 2 tai lumelääkettä viikoilla 0 ja 2. Potilaat, joilla ei saavutettu primaarista hoitovastetta, suljettiin pois tutkimuksista, eikä heitä arvioitu pidempään.

CHARM-tutkimuksessa arvioitiin kliinisen remission pysyvyyttä. CHARM-tutkimuksessa 854 potilasta sai avoimesti 80 mg Trudexaa viikolla 0 ja 40 mg Trudexaa viikolla 2. Viikolla 4 potilaat satunnaistettiin saamaan joko 40 mg Trudexaa joka toinen viikko, 40 mg Trudexaa kerran viikossa tai lumelääkettä. Tutkimuksen kokonaiskesto oli 56 viikkoa. Potilaat, joilla todettiin kliininen hoitovaste (CDAI-pisteiden väheneminen ≥ 70 :lla) viikolla 4, stratifioitiin ja analysoitiin erillään potilaista, joilla ei saavutettu kliinistä hoitovastetta viikkoon 4 mennessä. Kortikosteroidiannoksen pienentäminen sallittiin viikon 8 jälkeen.

CLASSIC I- ja GAIN-tutkimuksissa saavutetut remissio- ja vaste prosentit on esitetty taulukossa 9.

**Taulukko 9: kliininen remissio ja vasteet
(% potilaista)**

	CLASSIC I: potilaat, jotka eivät olleet aiemmin saaneet infliksimabia			GAIN: aiemmin infliksimabia saaneet potilaat	
	Lumelääke N=74	Trudexa 80/40 mg N = 75	Trudexa 160/80 mg N=76	Lumelääke N=166	Trudexa 160/80 mg N=159
Viikko 4					
Kliininen remissio	12%	24%	36%*	7%	21%*
Kliininen vaste (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Kaikki p-arvot on saatu Trudexan ja lumelääkkeen osuuksien parivertailuista.

* p < 0,001

** p < 0,01

Remissioprosentit olivat viikon 8 kohdalla samankaltaiset riippumatta siitä, saivatko potilaat hoidon alussa 160/80 mg vai 80/40 mg Trudexaa, mutta 160/80 mg saaneilla potilailla haittatapahtumien esiintymistiheys oli suurempi.

CHARM-tutkimuksessa 58%:lla potilaista (499/854) todettiin kliininen vaste viikolla 4, ja nämä potilaat otettiin mukaan päävasteanalyysiin. Viikkoon 4 mennessä kliinisen hoitovasteen saavuttaneista potilaista 48% oli saanut aiemmin jotain muuta TNF-salpaajahoitoa. Remission ja vasteiden pysyvyys on esitetty taulukossa 10. Kliinisen remission ylläpidon suhteen tulokset pysyivät melko muuttumattomina aiemmista TNF-salpaajahoidoista riippumatta.

**Taulukko 10: kliinisen remission ja vasteiden ylläpito
(% potilaista)**

	Lumelääke	40 mg Trudexaa joka toinen viikko	40 mg Trudexaa kerran viikossa
Viikko 26	N=170	N=172	N=157
Kliininen remissio	17%	40%*	47%*
Kliininen vaste (CR-100)	27%	52%*	52%*
Potilaat, joiden remissio ilman steroideja kesti ≥ 90 päivää ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Viikko 56	N=170	N=172	N=157
Kliininen remissio	12%	36%*	41%*
Kliininen vaste (CR-100)	17%	41%*	48%*
Potilaat, joiden remissio ilman steroideja kesti ≥ 90 päivää ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* p < 0,001 saatu Trudexan ja lumelääkkeen osuuksien parivertailuista

** p < 0,02 saatu Trudexan ja lumelääkkeen osuuksien parivertailuista

^a Potilaista, jotka käyttivät lähtötilanteessa kortikosteroideja

Potilaista, joilla ei todettu hoitovastetta viikolla 4, 43% Trudexaa ylläpitohoitona saaneista ja 30% lumelääkettä ylläpitohoitona saaneista potilaista saavuttivat hoitovasteen viikkoon 12 mennessä. Näiden tulosten perusteella ylläpito-hoidon jatkamisesta viikolle 12 voi olla hyötyä joillekin potilaille, joilla ei saavuteta hoitovastetta viikkoon 4 mennessä. Hoidon jatkaminen yli 12 viikon ajan ei lisännyt merkittävästi vasteen saaneita (ks. kohta 4.2).

Elämänlaatu

CLASSIC I- ja GAIN-tutkimuksissa potilailla, jotka oli satunnaistettu saamaan Trudexaa joko annoksena 80/40 mg tai 160/80 mg, todettiin lumelääkettä saaneisiin potilaisiin verrattuna tilastollisesti merkitsevää paranemista tulehduksellisia suolistosairauksia spesifisesti arvioivan IBDQ-kyselylomakkeen kokonaispisteissä viikolla 4. Samansuuntaista paranemista todettiin myös CHARM-tutkimuksessa viikolla 26 ja viikolla 56 adalimumabia saaneissa hoitoryhmissä lumelääkkeeseen verrattuna.

Immunogeenisuus

Adalimumabivasta-aineiden muodostus tehostaa adalimumabin puhdistumaa ja heikentää sen tehoa. Adalimumabivasta-aineiden muodostuksen ja haittatapahtumien välillä ei ole mitään selkeää yhteyttä.

Tutkimuksissa I, II, ja III potilailta mitattiin adalimumabivasta-aineet 6–12 kuukauden aikana useana ajankohtana. Pivotaalisissa tutkimuksissa adalimumabivasta-aineita todettiin 58:lla 1 053:sta adalimumabia saaneesta potilaasta (5,5%) ja kahdella 370:sta plaseboa saaneesta potilaasta (0,5%). Insidenssi oli 12,4% potilailla, jotka eivät saaneet samanaikaisesti metotreksaattia, ja 0,6% potilailla, jotka saivat adalimumabia metotreksaattihoidon lisänä.

Adalimumabivasta-aineita todettiin 38:lla 376:sta adalimumabia saaneesta nivelpsoriaasipotilaasta (10%). Insidenssi oli 13,5% (24/178) potilailla, jotka eivät saaneet samanaikaisesti metotreksaattia, ja 7% (14/198) potilailla, jotka saivat adalimumabia metotreksaattihoidon lisänä.

Adalimumabivasta-aineita todettiin 17:llä 204:sta adalimumabia saaneesta selkärankareumapotilaasta (8,3%). Insidenssi oli 8,6% (16/185) potilailla, jotka eivät saaneet samanaikaisesti metotreksaattia, ja 5,3% (1/19) potilailla, jotka saivat adalimumabia metotreksaattihoidon lisänä.

Adalimumabivasta-aineita todettiin 7:llä 269:stä Crohnin tautia sairastavasta potilaasta, jotka olivat saaneet adalimumabihoitoa (2,6%).

Koska immunogeenisuusanalyysit ovat valmistekohtaisia, ei niitä voi verrata muita valmisteita koskeviin vasta-ainemuodostuslukuuihin.

5.2 Farmakokinetiikka

Ihonalaisen 40 mg:n kerta-annoksen jälkeen adalimumabin imeytyminen ja jakautuminen oli hidasta, huippupitoisuus seerumissa saavutettiin n. 5 päivän kuluttua lääkkeen antamisesta. Kolmesta tutkimuksesta saatujen tulosten perusteella adalimumabin absoluuttisen biologisen hyötösuuden arvioidaan olevan keskimäärin 64% 40 mg:n ihonalaisen kerta-annoksen jälkeen. Laskimonsisäisten kerta-annosten (0,25 - 10 mg/kg) jälkeen pitoisuudet olivat annoksesta riippuvaisia. Puhdistuma 0,5 mg/kg:n annosten (~40 mg) jälkeen oli 11-15 ml/h, jakautumistilavuus (V_{ss}) vaihteli välillä 5-6 litraa, ja terminaalivaiheen puoliintumisajan keskiarvo oli noin kaksi viikkoa. Useilla nivelreumapotilailla adalimumabin pitoisuudet nivelnesteessä olivat 31–96% seerumista mitattaviin pitoisuuksiin verrattuna.

Ihonalaisen 40 mg:n kerta-annoksen jälkeen vakaan tilan pienin pitoisuus nivelreumapotilailla oli keskimäärin n. 5 µg/ml (jos samanaikaisesti ei käytetty metotreksaattia) tai 8–9 µg/ml (jos samanaikaisesti käytettiin metotreksaattia). Vakaassa tilassa seerumin pienin adalimumabipitoisuus suureni lähes annoksesta riippuvaisesti, kun valmistetta annettiin ihonalaista 20, 40 ja 80 mg joka toinen viikko tai viikoittain.

Kun Crohnin tautia sairastaville potilaille annettiin 80 mg:n latausannos Trudexaa viikolla 0 ja sen jälkeen 40 mg viikolla 2, seerumin pienimmät adalimumabipitoisuudet olivat hoidon aloitusvaiheen aikana noin 5,5 µg/ml. Kun potilaille annettiin 160 mg:n latausannos Trudexaa viikolla 0 ja sen jälkeen 80 mg viikolla 2, seerumin pienimmät adalimumabipitoisuudet olivat hoidon aloitusvaiheen aikana noin 12 µg/ml. Vakaassa tilassa pienimmät pitoisuudet Crohnin tautia sairastavilla potilailla olivat keskimäärin noin 7 µg/ml, kun potilaat saivat 40 mg Trudexaa ylläpitoannoksena joka toinen viikko.

Farmakokineettisissä yli 1 300 nivelreumapotilasta käsittävissä väestötutkimuksissa havaittiin adalimumabin näennäisen puhdistuman lisääntyvän ruumiinpainon mukaan. Kun tulokset vakioitiin painoerojen suhteen, havaittiin sukupuolella ja iällä olevan ainoastaan minimaalinen vaikutus adalimumabin puhdistumaan. Vapaan adalimumabin (adalimumabin, joka ei ole sitoutunut adalimumabin vasta-aineisiin) pitoisuudet seerumissa todettiin pienemmiksi niillä potilailla, joilla oli mitattavissa olevat määrät adalimumabin vasta-aineita. Trudexaa ei ole tutkittu lapsilla eikä potilailla, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Non-kliiniset tiedot kerta-annosten ja toistuvaisannosten toksisuutta ja genotoksisuutta koskevista tutkimuksista eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan ihmisillä käytettäessä. Makakiapinoilla tehdyssä alkion/sikiön kehitykseen kohdistuvaa toksisuutta/postnataalia kehitystä koskevassa tutkimuksessa ei havaittu adalimumabin aiheuttavan haittaa sikiölle annostasolla 0,30 ja 100 mg/kg (9-17 apinaa/ryhmä). Adalimumabilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia eikä fertiliteettiä tai postnataalitoksisuutta koskevia standardiarviointeja, koska ei ole saatavilla sopivia malleja, joissa vasta-aine reagoisi rajoitetusti ristiin jyrksijän TNF:n kanssa, ja koska jyrksijöissä kehittyy neutraloivia vasta-aineita.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli
Sitruunahappomonohydraatti
Natriumsitraatti
Natriumvetyfosfaattidihydraatti
Dinatriumfosfaattidihydraatti
Natriumkloridi
Polysorbaatti 80
Natriumhydroksidi
Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

18 kuukautta

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C). Säilytä ruisku alkuperäispakkauksessa. Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Trudexa 40 mg injektioneste, liuos esitäftetyssä kertakäyttöruiskussa (tyypin I lasia), jossa neulansuojus (sairaalakäyttöön tai hoitohenkilökunnalle):

Pakkaukset:

1 esitäftetty ruisku (0,8 ml steriiliä liuosta), jossa neulansuojus, sekä 1 puhdistuslappu läpipainopakkauksessa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämättä jäänyt valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaan.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/257/006

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

8 Syyskuu 2003

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

{KK/VVVV}

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trudexa 40 mg injektioneste, liuos esitäftetyssä kynässä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi esitäftetty 0,8 ml:n kerta-annoskynä sisältää 40 mg adalimumabia.

Adalimumabi on rekombinantti ihmisen monoklonaalinen vasta-aine, joka on tuotettu kiinanhamsterin munasarjasoluissa (CHO).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos esitäftetyssä kynässä

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nivelreuma

Trudexan ja metotreksaatin yhdistelmä on tarkoitettu:

- keskivaikeaa tai vaikeaa, aktiivista nivelreumaa sairastavien aikuispotilaiden hoitoon silloin, kun varsinaisilla taudin kulkuun vaikuttavilla reumalääkkeillä (DMARD = disease-modifying anti-rheumatic drugs), kuten metotreksaatilla, ei ole saatu riittävää vastetta.
- vaikean, aktiivisen ja progressiivisen nivelreuman hoitoon aikuisilla, jotka eivät ole aiemmin saaneet metotreksaattihoitoa.

Trudexaa voidaan antaa myös yksinään, jos potilas ei siedä metotreksaattia tai metotreksaattihoidon jatkaminen ei ole tarkoituksenmukaista.

Trudexan on metotreksaattiin yhdistettynä osoitettu vähentävän nivelvaurion etenemistä röntgenkuvista mitattuna ja parantavan fyysistä toimintakykyä.

Nivelpsoriaasi

Trudexa on tarkoitettu aktiivisen ja progressiivisen nivelpsoriaasin hoitoon aikuisilla, kun potilaan vaste aiemmalle DMARD-hoidolle on ollut riittämätön.

Selkärankareuma

Trudexa on tarkoitettu vaikean aktiivisen selkärankareuman hoitoon aikuisilla, kun potilaan vaste tavanomaisille hoidoille on ollut riittämätön.

Crohnin tauti

Trudexa on tarkoitettu vaikean aktiivisen Crohnin taudin hoitoon potilaille, joilla täysimääräinen ja riittävä kortikosteroidihoito ja/tai immunosuppressiohoito ei ole saanut aikaan hoitovastetta, sekä potilaille, jotka eivät siedä tällaisia hoitoja tai joilla on tällaisille hoidoille jokin lääketieteellinen vasta-aihe.

Hoidon aloitusvaiheessa Trudexa pitäisi antaa yhdessä kortikosteroidien kanssa. Trudexaa voidaan käyttää myös monoterapiana, jos potilas ei siedä kortikosteroideja tai jos kortikosteroidihoidon jatkaminen on epätarkoituksenmukaista (ks. kohta 4.2).

4.2 Annostus ja antotapa

Trudexa-hoito tulee toteuttaa nivelreuman, nivelpsoriaasin, selkärankareuman tai Crohnin taudin diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen lääkärin aloittamana ja valvonnassa. Trudexa-hoitoa saaville potilaille tulee antaa erityinen potilaskortti.

Kun potilas hallitsee pistämistekniikan kunnolla, hän voi pistää Trudexa-annoksensa itse, jos lääkäri pitää tätä soveliaana ja seuraa tarvittaessa potilaan tilaa.

Muut samanaikaiset hoidot (esim. kortikosteroidit ja/tai immunomoduloivat hoidot) tulee optimoida Trudexa-hoidon aikana.

Aikuiset

Nivelreuma

Trudexan annossuositus aikuisille nivelreumapotilaille on 40 mg adalimumabia kerta-annoksena joka toinen viikko pistoksena ihon alle. Metotreksaattihoitoa tulee jatkaa Trudexa-hoidon aikana.

Glukokortikoidien, salisylaattien, steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden tai kipulääkkeiden käyttöä voidaan jatkaa Trudexa-hoidon aikana. Yhdistäminen muihin taudin kulkuun vaikuttaviin lääkkeisiin metotreksaattia lukuun ottamatta, ks. kohdat 4.4 ja 5.1.

Jos vaste Trudexalle heikkenee monoterapiahoidon aikana, voi antotiheyden lisääminen tasolle 40 mg adalimumabia kerran viikossa hyödyttää osaa potilaista.

Nivelpsoriaasi ja selkärankareuma

Trudexan suositusannos nivelpsoriaasia tai selkärankareumaa sairastaville potilaille on 40 mg adalimumabia kerta-annoksena joka toinen viikko pistoksena ihon alle.

Saatavilla olevien tietojen perusteella hoitovaste saavutetaan kaikissa yllä mainituissa käyttöaiheissa yleensä 12 viikon kuluessa. Jos hoitovastetta ei saavuteta tämän ajan kuluessa, hoidon jatkamista tulee harkita huolellisesti uudelleen.

Crohnin tauti

Vaikeaa Crohnin tautia sairastavien aikuispotilaiden Trudexa-hoito tulisi aloittaa annostuksella 80 mg viikolla 0 ja 40 mg viikolla 2. Jos hoitovaste on saavutettava nopeammin, voidaan hoito aloittaa antamalla potilaalle 160 mg Trudexaa viikolla 0 (joko neljä injektiota samana päivänä tai kaksi injektiota päivässä kahtena peräkkäisenä päivänä) ja 80 mg viikolla 2. Haittatapahtumariskin suureneminen hoidon aloitusvaiheessa on kuitenkin otettava huomioon.

Aloitustapaa jälkeen suositusannos on 40 mg injektiona ihon alle joka toinen viikko. Mikäli potilas on keskeyttänyt Trudexa-hoidon ja taudin merkit ja oireet uusiutuvat Trudexa voidaan aloittaa uudelleen. Hoidon uudelleenaloittamisesta tilanteesta, jossa edellisen annoksen antamisesta on kulunut yli 8 viikkoa, on vain vähän kokemusta.

Kortikosteroidiannosta voidaan pienentää ylläpitohoidon aikana hoitosuositusten mukaisesti.

Trudexa-annosvälin tihentämisestä 40 milligrammaan kerran viikossa voi olla hyötyä joillekin potilaille, joiden hoitovaste osoittaa heikkenemisen merkkejä.

Myös sellaiset potilaat, jotka eivät ole saaneet vastetta viikkoon 4 mennessä, voivat hyötyä ylläpito-hoidon jatkamisesta 12 viikkoon asti. Hoidon jatkamista on harkittava huolellisesti uudelleen, jos potilaalla ei saavuteta 12 viikossa hoitovastetta.

Vanhuspotilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Lapset ja nuoret

Valmisteen käytöstä lapsilla ei ole kokemusta.

Munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta

Trudexaa ei ole tutkittu näissä potilasryhmissä. Annossuosituksia ei voida antaa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin apuaineelle.

Aktiivinen tuberkuloosi tai jokin muu vakava infektio, kuten sepsis, sekä opportunistiset infektiot (ks. kohta 4.4).

Keskivaikea tai vaikea sydämen vajaatoiminta (NYHA III/IV) (ks. kohta 4.4)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Infektiot

Potilaita tulee seurata huolellisesti infektioiden (mm. tuberkuloosin) varalta ennen Trudexa-hoidon aloittamista, hoidon aikana ja sen jälkeen. Koska adalimumabin eliminoituminen voi viedä viisi kuukautta, seuranta tulee jatkaa siihen saakka.

Trudexa-hoitoa ei tule aloittaa potilailla, joilla on aktiivinen infektio (krooninen tai paikallinen), ennen kuin infektio on hallinnassa.

Potilaita, joille kehittyy uusi infektio Trudexa-hoidon aikana, tulee seurata huolellisesti. Jos potilaalle kehittyy uusi, vakava infektio, tulee Trudexan antaminen keskeyttää välittömästi, kunnes infektio saadaan hallintaan. Lääkärin tulee noudattaa varovaisuutta harkitessaan Trudexan käyttöä potilailla, joilla on ollut toistuvia infektiota tai perussairaus, joka voi altistaa infektiolle mukaan lukien samanaikainen immunosuppressiivisen lääkityksen käyttö.

Trudexan käytön yhteydessä on ilmoitettu vakavista, myös kuolemaan johtaneista infektiosta, sepsiksestä, tuberkuloosista sekä muista opportunistisista infektiosta.

Vakavat infektiot:

Kliinisissä tutkimuksissa vakavien infektioiden riski oli suurempi Trudexa-hoitoa saaneilla potilailla, ja valmisteen markkinoille tulon jälkeiset ilmoitukset tukevat tätä löydöstä. Pneumonian, pyelonefriitin, septisen niveltulehduksen ja sepsiksen kaltaiset infektiot ovat erityisen tärkeässä asemassa.

Tuberkuloosi:

Trudexa-hoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu tuberkuloosia. Tulee ottaa huomioon, että valtaosassa näistä tapauksista kyseessä oli keuhkojen ulkopuolinen eli disseminoitunut tuberkuloosi.

Ennen Trudexa-hoidon aloittamista tulee kaikki potilaat tutkia aktiivisen tai inaktiivisen (latentin) tuberkuloosin varalta. Tähän tutkimukseen tulee kuulua huolellinen esitietojen otto, jotta saadaan selville potilaan aikaisemmin sairastama tuberkuloosi ja aiemmat kontaktit aktiivista tuberkuloosia sairastavan henkilön kanssa sekä aikaisemmat ja/tai käynnissä olevat immunosuppressiiviset hoidot. Asianmukaisia seulontatestejä (tuberkuliinikoe ja keuhkoröntgen) voidaan joutua tekemään kaikille potilaille (paikallisten vaatimusten mukaisesti). Nämä kokeet tulee merkitä potilaskorttiin. Lääkärinä muistutetaan, että tuberkuliinikokeessa saatetaan saada väärä negatiivinen tulos, jos kyseessä on vakavasti sairas tai immuunivajavuudesta kärsivä potilas.

Jos todetaan aktiivinen tuberkuloosi, Trudexa-hoitoa ei saa aloittaa (ks. kohta 4.3)

Jos todetaan latentti tuberkuloosi, tulee ennen Trudexa-hoidon käynnistämistä aloittaa paikallisten vaatimusten mukainen tuberkuloosin estolääkitys. Tässä tilanteessa tulee Trudexa-hoidon riski/hyötysuhde punnita erittäin huolella.

Potilaita tulee myös kehottaa kääntymään lääkärin puoleen, jos heillä esiintyy tuberkuloosi-infektioon viittaavia merkkejä/oireita (esim. sitkeää yskää, laihtumista/painon laskua, lämpöilyä) Trudexa-hoidon aikana tai sen jälkeen.

Muut opportunistiset infektiot:

Trudexa-hoidon yhteydessä on ilmoitettu vakavia ja vaikeita opportunistisia infektioita, esimerkiksi *Pneumocystis carinii* -pneumoniaa, disseminoitunutta histoplasmoosia, listerioosia ja aspergilloosia.

Jos Trudexa-hoitoa saavalla potilaalla havaitaan pitkittyneitä/epätyypillisiä infektion merkkejä tai oireita tai yleistilan huononemista, opportunististen infektioiden mahdollisuus on otettava huomioon.

B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen

B-hepatiittiviruksen kantajilla on todettu B-hepatiitin uudelleenaktivoitumista TNF-salpaajahoidon (myös Trudexa-hoidon) aikana. Jotkut tapaukset ovat johtaneet kuolemaan. Riskipotilaat on tutkittava aiempaan HBV-tartuntaan viittaavien merkkien varalta ennen TNF-salpaajahoidon (myös Trudexa-hoidon) aloittamista. Jos HBV-kantaja tarvitsee ehdottomasti Trudexa-hoitoa, häntä on seurattava tarkasti aktiiviseen HBV-infektioon viittaavien merkkien ja oireiden varalta koko hoitojakson ajan ja useita kuukausia hoidon päättymisen jälkeen. TNF-salpaajahoidon saavien HBV-kantajien hoitamisesta samanaikaisesti viruslääkkeillä B-hepatiitin uudelleenaktivoitumisen estämiseksi ei ole riittävästi tietoa. Jos potilaan B-hepatiitti aktivoituu uudelleen, on Trudexa-hoito lopetettava ja tehokas viruslääkitys ja asianmukainen tukihoido aloitettava.

Neurologiset tapahtumat

Kuten muihinkin TNF-salpaajiin myös Trudexaan on harvinaisissa tapauksissa liittynyt demyelinisoivan sairauden kliinisten oireiden ja/tai röntgenlöydösten ilmeneminen tai paheneminen. Siksi tulee noudattaa varovaisuutta määrättäessä Trudexaa potilaille, joilla on aiemmin tai hiljattain alkanut keskushermoston myeliinikatoa aiheuttava sairaus.

Allergiset reaktiot

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole ilmoitettu yhdestäkään ihonalaisesti annetun Trudexan aiheuttamasta vakavasta allergisesta haitallisesta reaktiosta. Trudexaan liitetty lievät allergiset reaktiot olivat kliinisissä tutkimuksissa epätavallisia. Markkinoilletulon jälkeen on Trudexa annon yhteydessä raportoitu hyvin harvoin allergisia reaktioita, mukaanlukien anafylaksia. Jos anafylaktinen tai muu vakava allerginen reaktio ilmenee, tulee Trudexan antaminen keskeyttää välittömästi ja aloittaa asianmukainen hoito.

Ruiskun neulansuojus sisältää luonnonkumia (lateksia). Se voi aiheuttaa vaikeita allergisia reaktioita potilaille, joilla on lateksiallergia.

Immunosuppressio

Tutkimuksessa, jossa 64 nivelreumapotilasta sai Trudexa-hoitoa, ei havaittu viivästyneen yliherkkyyssreaktion heikkenemistä, immunoglobuliinipitoisuuden pienenemistä eikä muutoksia efektori T- tai B-solujen, luonnollisten tappajasolujen, monosyyttien/makrofagien eikä neutrofiilien määrässä.

Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset häiriöt

TNF-antagonisteilla tehtyjen kliinisten tutkimusten kontrolloiduissa osioissa TNF-antagonistia saaneilla potilailla on havaittu enemmän maligniteetteja, mukaanlukien lymfoomia, kuin verrokeilla. Niitä esiintyi kuitenkin harvoin. Lisäksi lymfooman taustariski on suurentunut nivelreumapotilailla, joilla on hyvin aktiivinen, pitkään kestänyt tulehduksellinen tauti, mikä vaikeuttaa riskin arviointia. Tämänhetkisten tietojen perusteella lymfoomien tai muiden maligniteettien kehittymisriskiä ei voida sulkea pois TNF-antagonistihoidosta saavien potilaiden kohdalla.

Tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on ollut jokin maligniteetti ennen Trudexa-hoitoa, tai joiden hoitoa olisi jatkettu huolimatta maligniteetin kehittymisestä Trudexa-hoidon aikana. Siksi erityistä varovaisuutta tulee noudattaa harkittaessa Trudexa-hoitoa näille potilaille (ks. kohta 4.8).

Eksploratiivisessa kliinisessä tutkimuksessa, jossa arvioitiin erään toisen TNF-antagonistin, infliksimabin, käyttöä potilailla, joilla oli keskivaikea tai vaikea keuhkoastma, infliksimabihoitoa saaneilla potilailla ilmoitettiin enemmän maligniteetteja etenkin keuhkojen, pään ja kaulan alueella kuin verrokeipotilailla. Kaikki potilaat olivat aiemmin tupakoineet runsaasti. Tämän vuoksi varovaisuutta on noudatettava, kun keuhkoastmapotilaita hoidetaan millä tahansa TNF-antagonistilla, samoin kuin potilailla joiden maligniteettiriski on suurentunut runsaan tupakoinnin vuoksi.

Verenkuvamuutokset

Pansytopeniaa mukaanlukien aplastista anemiam on ilmoitettu harvinaisissa tapauksissa TNF-salpaajien käytön yhteydessä. Hematologiseen järjestelmään kohdistuvia haittavaikutuksia, kuten lääketieteellisesti merkitsevää sytopeniaa (esim. trombositopenia, leukopenia) on ilmoitettu Trudexa-hoidon yhteydessä melko harvoin. Kaikkia potilaita tulee kehottaa hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon, jos heille kehittyy Trudexa-hoidon aikana verenkuvamuutoksiin viittaavia merkkejä ja oireita (esim. sitkeä kuume, mustelmanmuodostus, verenvuoto, kalpeus). Trudexa-hoidon keskeyttämistä tulee harkita, jos potilaalla todetaan merkitseviä hematologisia poikkeavuuksia.

Rokotukset

Kun 226 aikuista nivelreumapotilasta sai adalimumabi- tai lumelääkehoitoa, havaitut vasta-ainevasteet tavanomaiselle 23-valentille pneumokokkrokotteelle ja trivalentille influenssavirusrokotteelle olivat samankaltaiset. Elävien rokotteiden aiheuttamista infektioiden sekundaarisista siirtymisistä ei ole tietoa Trudexa-hoitoa saaneilla potilailla. Potilaille voidaan antaa rokotuksia Trudexa-hoidon aikana eläviä rokotteita lukuun ottamatta.

Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta

Erästä toista TNF-salpaajaa koskevassa kliinisessä tutkimuksessa havaittiin kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan pahenemista ja kongestiivisesta sydämen vajaatoiminnasta johtuvan kuolleisuuden lisääntymistä. Myös Trudexa-hoidon aikana on raportoitu kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan pahenemista. Trudexan käytössä on noudatettava varovaisuutta potilailla, joilla on lievä sydämen vajaatoiminta (NYHA I/II). Keskivaikea ja vaikea sydämen vajaatoiminta ovat Trudexan käytön vasta-aiheita (ks. kohta 4.3). Trudexa-hoito tulee keskeyttää, jos potilaalle tulee kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan oireita tai jos oireet pahenevat.

Autoimmuuniprosessit

Trudexa-hoito voi johtaa autovasta-aineiden muodostukseen. Pitkäaikaisen Trudexa-hoidon vaikutusta autoimmuunisairauksien kehittymiseen ei tunneta. Jos potilaalle kehittyy lupuksen kaltaiseen oireyhtymään viittaavia oireita Trudexa-hoidon jälkeen ja hänellä todetaan vasta-aineita kaksijuosteiselle DNA:lle, Trudexa-hoitoa ei tule jatkaa (ks. kohta 4.8).

Samanaikainen TNF α -salpaajan ja anakinran antaminen

Kliinisissä tutkimuksissa anakinran ja toisen TNF α salpaajan, etanerseptin, yhteiskäytössä on todettu vakavia infektoita, eikä yhteiskäytöstä ollut lisääntynyttä kliinistä hyötyä verrattuna etanerseptin antamiseen yksinään. Samantyyppiset haittavaikutukset ovat mahdollisia anakinran ja adalimumabin yhteiskäytössä. Siksi adalimumabin ja anakinran yhteiskäyttöä ei suositella.

Leikkaus

Turvallisuustiedot Trudexalla hoidettujen potilaiden leikkaushoidoista ovat rajalliset. Leikkausta suunniteltaessa on otettava huomioon adalimumabin pitkä puoliintumisaika. Leikkaushoitoa vaatineen Trudexa potilaan infektoita on tarkkaan seurattava ja asianmukaisiin toimenpiteisiin on tarvittaessa ryhdyttävä. Turvallisuustiedot atroplastiahoitoa vaativien Trudexa potilaiden hoidosta ovat rajalliset.

Ohutsuolitukos

Jos Crohnin tauti ei reagoi hoitoon, potilaalla saattaa olla kiinteä fibroottinen striktuura, joka saattaa vaatia leikkaushoitoa. Nykyisten tietojen perusteella Trudexa ei pahenna striktuureita eikä aiheuta niitä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Trudexaa on tutkittu niveltreumapotilailla ja nivelpsoriaasipotilailla sekä yksinään että metotreksaattiin yhdistettynä. Vasta-ainemuodostus oli vähäisempää (<1%) metotreksaatin kanssa annettuna kuin yksinään. Trudexan käyttö ilman metotreksaattia lisäsi vasta-ainemuodostusta, tehosti adalimumabin puhdistumaa ja heikensi sen tehoa (ks. kohta 5.1).

4.6 Raskaus ja imetys

Trudexan käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole kliinistä tietoa.

Apinoilla tehdyssä sikiökehityksen toksisuustutkimuksessa ei havaittu merkkejä emoon eikä alkioon kohdistuvasta toksisuudesta eikä teratogeenisuudesta. Adalimumabin postnataalitoksisuudesta ja vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole tietoa (ks. kohta 5.3).

Koska adalimumabi estää TNF α :aa, sen antaminen raskausaikana voi vaikuttaa vastasyntyneen normaaliin immuunivasteeseen. Trudexan käyttöä raskausaikana ei suositella. Hedelmällisessä iässä olevien naisten on erittäin suositeltava huolehtia raskauden ehkäisystä Trudexa-hoidon aikana ja vähintään viiden kuukauden ajan viimeisen Trudexa-annoksen jälkeen.

Käyttö imetyksen aikana

Ei tiedetä, erittyykö adalimumabi äidinmaitoon tai imeytyykö se imeväiseen systeemisesti.

Koska ihmisen immunoglobuliinit kuitenkin erittyvät äidinmaitoon, imettämisenä tulee pidättäytyä vähintään viisi kuukautta viimeisen Trudexa-annoksen jälkeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Kliiniset tutkimukset

Trudexaa on tutkittu kontrolloiduissa ja avoimissa tutkimuksissa 5 293 potilaalla 60 kuukauden ajan. Näihin tutkimuksiin osallistui nivelreumapotilaita, joiden tauti oli kestänyt lyhyen tai pitkän aikaa, sekä nivelpsoriaasi- ja selkärankareumapotilaita ja Crohnin tautia sairastavia potilaita. Taulukossa I esitetyt tiedot perustuvat kontrolloituihin tutkimuksiin (I-IX, CLASSIC I, GAIN ja CHARM) (kuvattu kohdassa 5.1), joissa 3 271 potilasta sai Trudexaa ja 1 809 potilasta sai plaseboa tai vaikuttavaa vertailuvalmistetta kontrolloidun vaiheen aikana.

Kontrolloiduissa kaksoissokkotutkimuksissa (I-IX, CLASSIC I, GAIN ja CHARM) hoidon keskeytti haittatapahtumien vuoksi 5,7% Trudexaa ja 5,3% vertailuhoitoa saaneista potilaista.

Alla olevassa taulukossa I on lueteltu kliiniset ja laboratoriokokeissa havaitut haittatapahtumat, joiden syy-yhteys adalimumabiin tutkimuksissa I-IX, CLASSIC I, GAIN ja CHARM oli vähintään mahdollinen, elinryhmittäin ja esiintyvyyden perusteella (hyvin yleiset $>1/10$; yleiset $\geq 1/100 < 1/10$; melko harvinaiset $\geq 1/1\,000 < 1/100$ sekä harvinaiset $< 1/1\,000$). Kunkin yleisyysluokan haittavaikutukset on esitetty vakavuuden mukaisessa järjestyksessä vakavimmasta haittavaikutuksesta alkaen.

Taulukko 1
Kliinisissä tutkimuksissa esiintyneet haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Infektiot	Yleiset	Alahengitystieinfektiot (esim. keuhkokuume, keuhkoputkentulehdus), virusinfektiot (esim. influenssa, herpesinfektiot), kandidiaasi, bakteeri-infektiot (esim. virtsatieinfektiot), ylähengitystieinfektiot
	Melko harvinaiset	Sepsis, opportunistiset infektiot (esim. tuberkuloosi, histoplasmoosi), paise, nivelinfektio, haavainfektio, ihoinfektio (esim. selluliitti ja märkärupi), pinnalliset sieninfektiot (mm. ihon, kynsien ja jalkojen sieninfektiot)
	Harvinaiset	Nekrotisoiva faskiitti, opportunistiset infektiot (mm. tuberkuloosi, histoplasmoosi), virusperäinen meningiitti, divertikuliitti
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Melko harvinaiset	Ihon papilloomat
	Harvinaiset	Lymfoomat, kiinteät kasvaimet (mm. rinta-, munasarja- ja kiveskasvaimet), ihon levyepiteelisyöpä
Veri jaimukudos	Yleiset	Lymfopenia
	Melko harvinaiset	Neutropenia (esim. agranulosytoosi), leukopenia, trombosytopenia, anemia, lymfadenopatia, leukosytoosi

	Harvinaiset	Pansytopenia, idiopaattinen trombositopenia, purppura
Immuunijärjestelmä	Melko harvinaiset	Angioedeema, lääkeyliherkkyys, kausiluonteinen allergia
	Harvinaiset	Lupus erythematosus disseminatus, seerumitauti
Umpieritys	Harvinaiset	Kilpirauhashäiriöt (esim. struuma)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Melko harvinaiset	Hypokalemia, kohonneet lipidiarvot, syömishäiriöt (esim. anoreksia), hyperurikemia
	Harvinaiset	Hyperkalsemia
Psyykkiset häiriöt	Melko harvinaiset	Mielialahäiriöt, ahdistuneisuus (mukaan lukien hermostuneisuus ja kiihtymys)
Hermosto	Yleiset	Huimaus (myös kiertohuimaus), päänsärky, neurologiset tuntohäiriöt (esim. parestesiat)
	Melko harvinaiset	Synkopee, migreeni, vapina, unihäiriöt
	Harvinaiset	MS-tauti
Silmät	Yleiset	Silmän infektio, ärsytys tai inflammaatio
	Melko harvinaiset	Näköhäiriöt, silmän tuntohäiriöt
	Harvinaiset	Panoftalmiitti, värikalvotulehdus, glaukooma
Kuulo ja tasapainoelin	Melko harvinaiset	Korvien soiminen, korvan alueen haitat (mm. kipu ja turvotus)
	Harvinaiset	Kuulon häviäminen
Sydän	Melko harvinaiset	Sydämen rytmihäiriöt, takykardia, sydämentykytys
	Harvinaiset	Sydänpysähdys, sepelvaltimoiden toiminnanvajausta, angina pectoris, perikardiaalinen effuusio
Verisuonisto	Melko harvinaiset	Hypertensio, punastelu, hematooma
	Harvinaiset	Verisuonitukos, aorttaläpän stenoosi, tromboflebiitti, aortan aneurysma
Hengityselimet-, rintakehä ja välikarsina	Yleiset	Yskä, nenänielun kipu
	Melko harvinaiset	Astma, hengenahdistus, dysfonia, nenän tukkoisuus

	Harvinaiset	Keuhkoödeema, nieluturvotus, pleuraneste, keuhkopussitulehdus
Ruoansulatuselimistö	Yleiset	Ripuli, vatsakipu, suutulehdus, suun haavaumat, pahoinvointi
	Melko harvinaiset	Verenvuoto peräaukosta, gastriitti, oksentelu, dyspepsia, vatsan turvotus, ummetus
	Harvinaiset	Suolen ahtauma, koliitti, enteriitti, esofagiitti
Maksa ja sappi	Yleiset	Kohonneet maksaentsyymiarvot
	Harvinaiset	Maksanekroosi, hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudος	Yleiset	Ihottuma, dermatiitti ja ekseema, kutina, hiustenlähtö
	Melko harvinaiset	Nokkosihottuma, psoriaasi, mustelmat ja lisääntynyt mustelmanmuodostus, purppura
	Harvinaiset	Erythema multiforme, pannikuliitti (ihonalaisen rasvakudoksen tulehdus)
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleiset	Luu- ja lihaskipu
	Harvinaiset	Rabdomyolyysi
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinaiset	Hematuria, munuaistoiminnan häiriöt, rakon ja virtsaputken oireet
	Harvinaiset	Proteinuria, munuaiskipu
Sukupuolielimet ja rinnat	Melko harvinaiset	Kuukautiskierron ja kohtuvuodon häiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleiset	Pistoskohdan reaktio (esim. kipu, turvotus, punoitus tai kutina)
	Yleiset	Kuume, väsymys (esim. voimattomuus ja huonovointisuus)
	Melko harvinaiset	Rintakipu, turvotus, influenssan kaltaiset oireet
Tutkimukset	Melko harvinaiset	Veren kreatiniinifosfokinaasiarvojen suureneminen, aktivoituneen osittaisen tromboplastiiniajan piteneminen, autovasta-aineiden esiintyminen
Vammat ja myrkytykset	Melko harvinaiset	Tapaturmat, huonontunut paraneminen

Pistoskohdan reaktiot

Kahdessatoista kontrolloidussa tutkimuksessa pistoskohdan reaktioita (punoitus ja/tai kutina, verenvuoto, kipu tai turvotus) ilmeni 16%:lla Trudexaa ja 10%:lla plaseboa tai vaikuttavaa vertailuvalmistetta saaneista potilaista. Pistoskohdan reaktioiden yhteydessä ei lääkityksen keskeyttäminen yleensä ollut tarpeen.

Infektiot

Kahdessatoista kontrolloidussa tutkimuksessa infektioiden esiintyvyys oli Trudexaa saaneilla 1,49 tapausta ja plaseboa tai vaikuttavaa vertailuvalmistetta saaneilla 1,42 tapausta potilasvuotta kohti. Valtaosa infektiosta oli ylähengitystieinfektioita, keuhkoputkentulehduksia ja virtsatieinfektioita. Useimmat potilaat jatkoivat Trudexa-lääkitystä infektion parannuttua.

Vakavien infektioiden esiintyvyys oli Trudexaa saaneilla 0,03 tapausta ja plaseboa tai vaikuttavaa vertailuvalmistetta saaneilla 0,03 tapausta potilasvuotta kohti.

Trudexalla tehdyissä kontrolloiduissa ja avoimissa tutkimuksissa on ilmoitettu vakavia infektiota (myös kuolemaan johtaneita infektiota, joita esiintyi harvoin), esim. tuberkuloosia (esim. miliaarituberkuloosia ja keuhkojen ulkopuolella esiintyvää tuberkuloosia) ja invasiivisia opportunistisia infektiota (esim. disseminoitunutta histoplasmoosia, *pneumocystis carinii* -keuhkokuumetta, aspergilloosia ja listerioosia). Valtaosa tuberkuloositapauksista kehittyi kahdeksan kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta, mikä saattaa viitata latentin sairauden uudelleen aktivoitumista.

Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset häiriöt

Kymmeneen vähintään 12 viikkoa kestäneeseen Trudexa-tutkimukseen (I–IX ja CHARM) osallistui potilaita, joilla oli keskivaikea tai vaikea aktiivinen nivelreuma, nivelpsoriaasi, selkärankareuma tai Crohnin tauti. Näiden tutkimusten kontrolloiduissa osissa 2 887 Trudexa-hoitoa saaneella potilaalla havaittiin 5,7 maligniteettia (lukuun ottamatta lymfoomia ja muita ihosyöpiä kuin melanoomia) 1 000 potilasvuotta kohti (95% luottamusväli 3,3–10,1), kun taas 1 309 verrokkipotilaalla todettiin 4,1 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti (95% luottamusväli 1,5–10,9). Hoidon mediaanikesto oli 5,7 kk Trudexa-ryhmässä ja 5,5 kk verrokkipotilailla. Muiden ihosyöpien kuin melanooman esiintymistiheys (95% luottamusväli) oli Trudexa-hoitoa saaneilla potilailla 7,6 tapausta (4,7–12,4) 1 000 potilasvuotta kohti ja verrokkipotilailla 2,0 tapausta (0,5–8,2) 1 000 potilasvuotta kohti. Näistä ihosyöivistä levyepiteelikarsinoomien esiintymistiheys (95% luottamusväli) oli Trudexa-hoitoa saaneilla potilailla 2,4 tapausta (1,0–5,7) 1 000 potilasvuotta kohti ja verrokkipotilailla 0 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti. Lymfoomien esiintymistiheys (95% luottamusväli) oli Trudexa-hoitoa saaneilla potilailla 1,0 tapausta (0,2–3,8) 1 000 potilasvuotta kohti ja verrokkiryhmässä 1,0 tapausta (0,1–7,3) 1 000 potilasvuotta kohti.

Kymmenen tutkimuksen (I–IX ja CHARM) kontrolloitujen osien ja parhaillaan tehtävien avointen jatkotutkimusten mediaanikesto oli noin 2 vuotta, ja niihin osallistui 4 843 potilasta yhteensä yli 13 000 potilashoitovuoden ajan. Kun näiden tutkimusten tulokset yhdistetään, havaittujen maligniteettien esiintymistiheydeksi saadaan noin 13,6 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti (lymfoomia ja muita ihosyöpiä kuin melanoomaa lukuun ottamatta). Muiden ihosyöpien kuin melanooman havaittu esiintymistiheys on noin 9,0 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti, ja lymfoomien havaittu esiintymistiheys noin 1,2 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti.

Markkinoille tulon jälkeen tammikuusta 2003 alkaen pääasiassa nivelreumapotilailla ilmoitettujen maligniteettien esiintymistiheys (lymfoomia ja muita ihosyöpiä kuin melanoomaa lukuun ottamatta) on noin 1,7 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti. Muiden ihosyöpien kuin melanooman ilmoitettu esiintymistiheys on noin 0,2 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti ja lymfoomien ilmoitettu esiintymistiheys noin 0,4 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti (ks. kohta 4.4).

Autovasta-aineet

Potilaiden seeruminäytteistä määritettiin nivelreumatutkimuksissa I–V autovasta-aineet useana ajankohtana. Näissä tutkimuksissa 11,9%:lla Trudexaa ja 8,1%:lla plaseboa tai vaikuttavaa vertailuvalmistetta saaneista potilaista lähtötason negatiivinen tumavasta-ainetitteri muuttui positiiviseksi viikolla 24. Kaikissa nivelreuma- ja nivelpsoriaasitutkimuksissa kahdella 3 441:stä Trudexaa saaneesta potilaasta havaittiin kliinisiä merkkejä lupuksen kaltaisen oireiston kehittymisestä. Tila korjaantui hoidon keskeyttämisen jälkeen. Yhdellekään potilaalle ei kuitenkaan tullut lupuksesta johtuvaa nefriittia eikä keskushermosto-oireita.

Maksaentsyymiarvojen nousu

Kliiniset nivelreumatutkimukset: kontrolloiduissa kliinisissä nivelreumatutkimuksissa (tutkimukset I–IV) ALAT-arvojen nousut olivat adalimumabia ja plaseboa saaneilla potilailla samankaltaiset. Potilailla, joilla oli varhaisvaiheen nivelreuma (taudin kesto alle 3 vuotta) (tutkimus V) ALAT-arvojen nousut olivat yleisempiä yhdistelmähoitoa (Trudexa/metotreksaatti) saaneilla kuin pelkkää metotreksaattia tai pelkkää Trudexaa saaneilla potilailla.

Kliiniset nivelpsoriaasitutkimukset: ALAT-arvojen nousut olivat yleisempiä nivelpsoriaasipotilailla (tutkimukset VI–VII) kuin kliinisiin nivelreumatutkimuksiin osallistuneilla potilailla.

Kliiniset Crohnin taudin tutkimukset: kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ALAT-arvojen kohoamista esiintyi samassa määrin sekä adalimumabia että lumelääkettä saaneilla potilailla.

Kaikissa tutkimuksissa (I–VII) potilaat, joiden ALAT-arvot olivat koholla, olivat oireettomia, ja useimmissa tapauksissa ALAT-arvojen nousut olivat ohimeneviä ja korjaantuivat hoidon jatkuessa.

Haittavaikutusten seuranta markkinoilletulon jälkeen tai faasi IV kliinisistä tutkimuksista

Taulukossa 2 lueteltuja ylimääräisiä haittavaikutuksia on ilmoitettu markkinoilletulon jälkeen tai faasi IV kliinisissä tutkimuksissa:

Taulukko 2
Markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa ja faasi IV kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus
Maksa ja sappi	B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen
Hermosto	Demyelinisoiva sairaus (esim. optinen neuriitti)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Interstitiaalinen keuhkosairaus, esim. keuhkofibroosi
Iho ja ihonalainen kudος	Ihovaskuliitti
Immuunijärjestelmä	Anafylaksia

4.9 Yliannostus

Annosta rajoittavaa toksisuutta ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa. Suurin tutkittu annos on 10 mg/kg laskimonsisäisesti useana annoksena.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Selektiiviset immunosuppressiiviset lääkeaineet

ATC-koodi: L04AA17

Vaikutusmekanismi

Adalimumabi sitoutuu spesifisesti tuumorinekroositekijään (TNF) ja neutraloi TNF:n biologisen toiminnan estämällä sen vaikutuksen solukalvon TNF-reseptoreihin (p55 ja p75).

Adalimumabi säätelee myös TNF:n indusoimia tai säätelemiä biologisia vasteita, mm. leukosyyttien migraatiosta vastaavien adheesiomolekyylien määrän muutoksia (ELAM-1, VCAM-1 ja ICAM-1, joilla IC_{50} on $1-2 \times 10^{-10}$ M).

Farmakodynaamiset vaikutukset

Trudexa-hoidon jälkeen todettiin, että nivelreumapotilailla tulehduksen akuutin vaiheen osoittajien (C-reaktiivinen proteiini ja lasko) ja seerumin sytokiinien (IL-6) määrät pienenevät lähtötasoon verrattuna nopeasti. Myös rustotuhoa aiheuttavaa kudosten uudismuodostusta tuottavien matriksin metalloproteiinaasientsyymien (MMP-1 ja MMP-3) pitoisuudet seerumissa pienenevät Trudexan antamisen jälkeen. Trudexaa saaneilla potilailla havaittiin usein kroonisen tulehduksen hematologisten merkkien parantumista.

Crohnin tautia sairastavilla havaittiin myös CRP-arvojen nopeaa alenemista.

Kliiniset tutkimukset

Nivelreuma

Trudexaa on kliinisissä tutkimuksissa arvioitu yhteensä yli 3 000:lla nivelreumapotilaalla. Osa potilaista sai hoitoa 60 kuukauden ajan. Trudexan tehokkuutta ja turvallisuutta nivelreuman hoidossa on arvioitu viidessä satunnaistetussa, hyvin kontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa.

Tutkimuksessa I arvioitiin 271 vähintään 18-vuotiasta kohtalaisen aktiivista tai hyvin aktiivista nivelreumaa sairastavaa potilasta, joilla hoito vähintään yhdellä taudin kulkuun vaikuttavalla reumalääkkeillä oli epäonnistunut ja joilla metotreksaatti ei ollut riittävän tehokas annostasolla 12,5 - 25 mg/vko (10 mg/vko jos potilas ei siedä metotreksaattia) annoksen pysyessä vakiona 10 - 25 mg/vko. Trudexaa tai plaseboa annettiin 20, 40 tai 80 mg:n annoksina joka toinen viikko 24 viikon ajan.

Tutkimuksessa II arvioitiin 544 vähintään 18-vuotiasta kohtalaisen aktiivista tai hyvin aktiivista nivelreumaa sairastavaa potilasta, joilla hoito vähintään yhdellä taudin kulkuun vaikuttavalla reumalääkkeellä oli epäonnistunut. Trudexaa annettiin ihonalaisina injektioina 20 tai 40 mg annoksina siten, että Trudexaa annettiin yksinään joko viikoittain tai vuoroviikoin plasebon kanssa 26 viikon ajan; plaseboa annettiin viikoittain samanmittaisen ajanjakson verran. Muiden taudin kulkuun vaikuttavien reumalääkkeiden käyttö ei ollut sallittua.

Tutkimuksessa III arvioitiin 619 vähintään 18-vuotiasta kohtalaisen aktiivista tai hyvin aktiivista nivelreumaa sairastavaa potilasta, joilla metotreksaatti ei ollut riittävän tehokas annostasolla 12,5 - 25 mg/vko (10 mg/vko, jos potilas ei siedä metotreksaattia) annoksen pysyessä vakiona 12,5 - 25 mg/vko. Tutkimuksessa oli kolme ryhmää. Ensimmäinen ryhmä sai plaseboa viikoittain pistoksena 52 viikon ajan. Toinen ryhmä sai 20 mg Trudexaa viikoittain 52 viikon ajan. Kolmas ryhmä sai vuoroviikoin 40 mg Trudexaa ja vuoroviikoin plaseboa. Tämän jälkeen potilaat siirrettiin avoimeen jatkovaiheeseen, jossa Trudexaa annettiin 40 mg joka toinen viikko 60 kuukauden ajan.

Tutkimuksessa IV arvioitiin lähinnä turvallisuutta 636 vähintään 18-vuotiaalla kohtalaisen aktiivista tai hyvin aktiivista nivelreumaa sairastavalla potilaalla. Potilailla ei ollut aikaisempaa reumalääkitystä tai he saivat jatkaa nykyistä reumalääkitystään, kunhan hoito pysyi samana vähintään 28 päivän ajan. Lääkitys oli metotreksaatti, leflunomidi, hydroksiklorokiini, sulfasalatsiini ja/tai kultasuolat. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko 40 mg Trudexaa tai plaseboa joka toinen viikko 24 viikon ajan.

Tutkimuksessa V arvioitiin 799 aikuispotilasta, joilla oli keskivaikea tai vaikea aktiivinen varhaisvaiheen nivelreuma (taudin kesto keskimäärin alle 9 kuukautta) ja jotka eivät olleet saaneet

aiemmin metotreksaattihoitoa. Tässä tutkimuksessa arvioitiin Trudexa 40 mg joka toinen viikko/ metotreksaatti kombinaatiohoitoa, Trudexa 40 mg joka toinen viikko monoterapiaa sekä metotreksaatti monoterapiaa nivelreuman oireiden ja löydösten sekä nivelvaurioiden etenemisen estämisen suhteen nivelreumapotilailla 104 viikon ajan.

Ensisijainen päätetapahtuma tutkimuksissa I, II ja III ja toissijainen päätetapahtuma tutkimuksessa IV oli niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, jotka saavuttivat ACR 20-vasteen viikolla 24 tai 26. Ensisijainen päätetapahtuma tutkimuksessa V oli niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, jotka saavuttivat ACR 50-vasteen viikolla 52. Ensisijaisena päätetapahtumana tutkimuksissa III ja V oli lisäksi taudin etenemisen hidastuminen (röntgentutkimuksella todettuna) viikolla 52. Ensisijaisena päätetapahtumana tutkimuksessa III oli lisäksi elämänlaadussa tapahtunut muutos.

ACR-vaste

Prosentuaaliset osuudet niistä Trudexaa saaneista potilasta, jotka saavuttivat ACR 20, 50 ja 70 -vasteet, olivat yhdenmukaiset tutkimuksissa I, II ja III. Yhteenveto annostasolla 40 mg joka toinen viikko saaduista tuloksista on esitetty Taulukossa 3.

Taulukko 3: ACR-vasteet plasebokontrolloiduissa tutkimuksissa (prosentuaalinen osuus potilaista)

Vaste	Tutkimus I ^{a**}		Tutkimus II ^{a**}		Tutkimus III ^{a**}	
	Plasebo/ MTX ^c n=60	Trudexa ^b / MTX ^c n=63	Plasebo n=110	Trudexa ^b n=113	Plasebo/ MTX ^c n=200	Trudexa ^b / MTX ^c n=207
ACR 20						
6 kk kuluttua	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 kk kuluttua	NA	NA	NA	NA	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 kk kuluttua	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 kk kuluttua	NA	NA	NA	NA	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 kk kuluttua	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 kk kuluttua	NA	NA	NA	NA	4,5%	23,2%

^a Tutkimus I viikolla 24, tutkimus II viikolla 26 ja tutkimus III viikoilla 24 & 52

^b 40 mg Trudexaa joka toinen viikko

^c MTX = metotreksaatti

** p<0,01, Trudexa vs. plasebo

Tutkimuksissa I-IV viikon 24 tai 26 kohdalla mitattu paraneminen kaikkien yksittäisten ACR-vastekriteerien osalta [aristavien ja turvonneiden nivelten lukumäärä, lääkärin ja potilaan arvio sairauden aktiivisuudesta ja kivusta, toimintakyky-indeksi (HAQ) pisteet ja CRP (mg/dl)] oli huomattavampaa kuin plaseboryhmässä. Tutkimuksessa III tulokset säilyivät koko 52 viikon jakson ajan. Lisäksi ACR-vaste säilyi enemmistössä potilaita joita seurattiin avoimessa jatkotutkimuksessa viikkoon 104 saakka. 114 potilasta 207 potilaasta jatkoivat Trudexaa 40 mg joka toinen viikko 60 kuukauden ajan. Näistä potilaista 86, 72 ja 41 potilasta saavuttivat ACR vasteen 20/50/70 60 kuukaudessa.

Tutkimuksessa IV Trudexaa ja standardihoitoa saaneiden potilaiden ACR 20-vaste oli tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin plaseboa ja standardihoitoa saaneiden (p<0,001).

Tutkimuksissa I–IV Trudexaa saaneet potilaat saavuttivat plaseboon verrattuna tilastollisesti merkitsevät ACR 20 ja 50-vasteet jopa 1-2 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta.

Tutkimuksessa V potilailla, joilla oli varhaisvaiheen nivelreuma ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet metotreksaattihoitoa, Trudexan ja metotreksaatin yhdistelmä sai aikaan nopeamman ja merkitsevästi paremman ACR-vasteen viikolla 52 kuin pelkkä metotreksaatti tai pelkkä Trudexa, ja vaste säilyi viikkoon 104 saakka (ks. taulukko 4).

**Taulukko 4: ACR-vasteet tutkimuksessa V
(potilaiden prosentuaalinen osuus)**

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

- p-arvo on saatu metotreksaattimonoterapian ja Trudexa/metotreksaattiyhdistelmähoidon parivertailusta (Mann-Whitney U -testillä).
- p-arvo on saatu Trudexa-monoterapian ja Trudexa/metotreksaattiyhdistelmähoidon parivertailusta (Mann-Whitney U -testillä).
- p-arvo on saatu Trudexa-monoterapian ja metotreksaattimonoterapian parivertailusta (Mann-Whitney U -testillä).

Viikolla 52 Trudexa/metotreksaattiyhdistelmähoidon saaneista potilaista 42,9%:llä saavutettiin kliininen remissio (DAS28 < 2,6), kun vastaava luku oli pelkkää metotreksaattia saaneilla 20,6% ja pelkkää Trudexaa saaneilla 23,4%. Trudexa/metotreksaattiyhdistelmähoidon oli kliinisesti ja tilastollisesti parempi kuin pelkkä metotreksaatti (p<0,001) tai pelkkä Trudexa (p<0,001) taudin lievittämisessä potilailla, joilla oli äskettäin diagnosoitu keskivaikea tai vaikea nivelreuma. Monoterapiaryhmissä vasteet olivat samankaltaiset (p=0,447).

Radiologinen vaste

Tutkimuksessa III, jossa Trudexaa saavilla potilailla oli ollut nivelreuma noin 11 vuotta, rakenteelliset nivelvauriot arvioitiin röntgenkuvista ja ilmaistiin muutoksina modifioituissa Sharpin kokonaispisteissä ja sen komponenteissa, eroosiopisteissä ja nivelraon madaltumispisteissä. Trudexa/metotreksaattipotilailla todettiin 6 ja 12 kuukauden kohdalla merkitsevästi vähemmän etenemistä kuin pelkkää metotreksaattia saavilla potilailla (ks. taulukko 5). Avoimen jatkotutkimuksen tiedot osoittavat, että rakenteellisten vaurioiden etenemisnopeuden hidastuminen säilyy 60 kuukautta osalla potilasta. 113 potilasta 207 potilaasta jotka alun perin hoidettiin Trudexalla 40 mg joka toinen viikko arvioitiin röntgenkuvista 5 vuoden kohdalla. 66 potilaalla näistä ei havaittu rakenteellisten vaurioiden etenemistä määriteltäessä TSS arvon muutoksien ollessa nolla tai vähemmän.

Taulukko 5: Radiologiset keskiarvomuutokset 12 kuukauden aikana tutkimuksessa III				
	Plasebo/ MTX ^a	TRUDEXA/MTX 40 mg joka toinen viikko	Plasebo/MTX- TRUDEXA/MTX (95% luottamusväli ^b)	P-arvo
TSS	2.7	0.1	2.6 (1.4, 3.8)	<0.001 ^c

Eroosioaste	1.6	0.0	1.6 (0.9, 2.2)	<0.001
Nivelraon madaltuma	1.0	0.1	0.9 (0.3, 1.4)	0.002

^a metotreksaatti

^b 95% luottamusväli muutosasteen eroissa metotreksaatin ja Trudexan välillä.

^c Perustuu ranking analyysiin

Tutkimuksessa V rakenteelliset nivelvauriot arvioitiin röntgenkuvista ja ilmaistiin muutoksina modifioituissa Sharpin kokonaispisteissä (ks. taulukko 6).

Taulukko 6: Radiologiset keskiarvomuutokset viikolla 52 tutkimuksessa V

	MTX n=257 (95% luottamusväli)	Trudexa n=274 (95% luottamusväli)	Trudexa/MT X n=268 (95% luottamusväli)	p-arvo ^a	p-arvo ^b	p-arvo ^c
TSS	5.7 (4.2-7.3)	3.0 (1.7-4.3)	1.3 (0.5-2.1)	<0.001	0.0020	<0.001
Eroosioaste	3.7 (2.7-4.7)	1.7 (1.0-2.4)	0.8 (0.4-1.2)	<0.001	0.0082	<0.001
Nivelraon madaltuma	2.0 (1.2-2.8)	1.3 (0.5-2.1)	0.5 (0-1.0)	<0.001	0.0037	0.151

- p-arvo on saatu metotreksaattimonoterapian ja Trudexa/metotreksaattiyhdistelmähoidon parivertailusta (Mann-Whitney U -testillä).
- p-arvo on saatu Trudexa-monoterapian ja Trudexa/metotreksaattiyhdistelmähoidon parivertailusta (Mann-Whitney U -testillä).
- p-arvo on saatu Trudexa-monoterapian ja metotreksaattimonoterapian parivertailusta (Mann-Whitney U -testillä).

52 ja 104 viikon hoidon jälkeen niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, joilla tauti ei ollut edennyt (muutos lähtötilanteesta modifioituissa Sharpin kokonaispisteissä $\leq 0,5$) oli merkitsevästi suurempi potilailla, jotka olivat saaneet Trudexa/metotreksaattiyhdistelmähoidon (63,8% ja 61,2%) kuin potilailla, jotka olivat saaneet pelkkää metotreksaattia (37,4% ja 33,5%) tai pelkkää Trudexaa (50,7%, $p<0,002$ ja 44,5%, $p<0,001$).

Elämänlaatu ja fyysinen toimintakyky

Terveysteen liittyvää elämänlaatua ja fyysistä toimintakykyä arvioitiin kaikissa neljässä asianmukaisessa ja hyvin kontrolloidussa tutkimuksessa toimintakyky-indeksillä (HAQ), joka oli tutkimuksessa III ennaltamääritetty ensisijainen päätapahtuma viikolla 52. Kaikki Trudexa-annokset/annostusohjelmat kaikissa neljässä tutkimuksessa osoittivat, että paraneminen mitattuna HAQ toimintakyky-indeksillä lähtötasolta kuukaudelle 6 oli plaseboon verrattuna tilastollisesti merkitsevästi parempaa, ja tutkimuksessa III havaittiin samaa viikolla 52. Short Form Health Survey (SF 36) –kyselyn tulokset Trudexan kaikkien annosten/annostusohjelmien osalta tukevat näitä löydöksiä (mm. PCS-pisteet ja kipu- ja vitaliteettiosuuden pisteet annokselle 40 mg joka toinen viikko olivat tilastollisesti merkitseviä). FACIT-pisteet osoittavat, että väsymys väheni tilastollisesti merkitsevästi kaikissa niissä kolmessa tutkimuksessa, joissa sitä arvioitiin (tutkimukset I, II, III).

Tutkimuksessa III fyysisessä toimintakyvyssä havaitut paranemiset olivat nähtävissä vielä avoimen tutkimuksen viikolla 260 (60 kuukautta). Elämänlaadun paraneminen mitattiin viikolle 156 (36 kuukautta) asti. Elämänlaadun paraneminen pysyi samalla tasolla koko tämän ajan.

Tutkimuksessa V toimintakyky-indeksin (HAQ) ja SF 36 -kyselyn fyysisen komponentin paraneminen oli merkittävämpää ($p<0,001$) Trudexa/metotreksaattiyhdistelmähoidon kuin pelkän metotreksaattihoidon tai pelkän Trudexa-hoidon yhteydessä viikolla 52, ja vaikutus säilyi viikolle 104.

Nivelpsoriaasi

Trudexaa (40 mg joka toinen viikko) tutkittiin kahdessa plasebokontrolloidussa tutkimuksessa (tutkimukset VI ja VII) potilailla, joilla oli keskivaikea tai vaikea aktiivinen nivelpsoriaasi. Tutkimus VI kesti 24 viikkoa, ja siihen osallistui 313 aikuispotilasta, joilla steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet eivät olleet saaneet aikaan tyydyttävää vastetta. Noin 50% näistä potilaista käytti metotreksaattia. Tutkimus VII kesti 12 viikkoa, ja siihen osallistui 100 potilasta, joilla DMARD-hoito ei ollut saanut aikaan tyydyttävää vastetta.

Trudexan tehokkuudesta ei ole riittävästi näyttöä potilailla, joilla on selkärankareuman kaltainen psoriaattinen artropatia, sillä tutkittujen potilaiden lukumäärä on pieni (ks. taulukko 7).

Taulukko 7: ACR-vaste plasebokontrolloiduissa nivelpsoriaasitutkimuksissa (potilaiden prosentuaalinen osuus)

Vaste	Tutkimus VI		Tutkimus VII	
	Plasebo N=162	Trudexa N=151	Plasebo N=49	Trudexa N=51
ACR 20				
Viikko 12	14%	58%***	16%	39%*
Viikko 24	15%	57%***	N/A	N/A
ACR 50				
Viikko 12	4%	36%***	2%	25%***
Viikko 24	6%	39%***	N/A	N/A
ACR 70				
Viikko 12	1%	20%***	0%	14%*
Viikko 24	1%	23%***	N/A	N/A

*** p<0,001 kaikissa Trudexa/plasebovertailuissa

* p<0,05 kaikissa Trudexa/plasebovertailuissa

N/A ei käytettävissä

Tutkimuksessa VI ACR-vasteet olivat samankaltaiset riippumatta siitä, saivatko potilaat samanaikaisesti metotreksaattihoitoa vai eivät.

Trudexaa saaneiden potilaiden fyysinen toimintakyky parani HAQ-indeksillä ja SF 36 -kyselyllä (Short Form Health Survey) arvioituna lähtötilanteesta viikolle 24.

Selkärankareuma

Trudexaa (40 mg joka toinen viikko) arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, 24 viikkoa kestäneessä, kaksoissokkoutetussa plasebokontrolloidussa tutkimuksessa 393 potilaalla, joilla oli aktiivinen selkärankareuma (taudin aktiivisuutta kuvaavat pisteet [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] olivat lähtötilanteessa 6,3 kaikissa ryhmissä) ja joiden vaste tavanomaisille hoidoille oli ollut riittämätön. 79 potilasta (20,1%) sai samanaikaisesti DMARD-hoitoa ja 37 potilasta (9,4%) glukokortikoidihoitoa. Sokkoutettua vaihetta seurasi avoin vaihe, jonka aikana potilaat saivat Trudexaa 40 mg ihon alle joka toinen viikko vielä enintään 28 viikon ajan. Potilaat, joilla ASAS 20 jäi saavuttamatta viikkojen 12, 16 tai 20 kohdalla (n=215; 54,7%), siirtyvät avoimelle adalimumabi 40 mg ihon alle joka toinen viikko hoidolle. Näitä potilaita pidettiin tämän jälkeen hoidolle vasteettomina potilaina kaksoissokkoutetuissa tilastollisissa analyyseissä.

Suuremmassa tutkimuksessa (VIII), johon osallistui 315 potilasta, Trudexaa saaneiden potilaiden selkärankareuman merkeissä ja oireissa todettiin merkitsevää paranemista plaseboa saaneisiin potilaisiin verrattuna. Merkitsevä vaste havaittiin viikon 2 kohdalla, ja se säilyi viikolle 24 asti (taulukko 8).

Taulukko 8: Tehokkuusvaste plasebokontrolloidussa selkärankareumatutkimuksessa (tutkimus VIII)
Merkkien ja oireiden väheneminen

Vaste	Plasebo n=107	Trudexa n=208
ASAS ^a 20		
Viikko 2	16%	42%***
Viikko 12	21%	58%***
Viikko 24	19%	51%***
ASAS 50		
Viikko 2	3%	16%***
Viikko 12	10%	38%***
Viikko 24	11%	35%***
ASAS 70		
Viikko 2	0%	7%**
Viikko 12	5%	23%***
Viikko 24	8%	24%***
BASDAI ^b 50		
Viikko 2	4%	20%***
Viikko 12	16%	45%***
Viikko 24	15%	42%***
***, ** Tilastollisesti merkitsevä p<0,001; <0,01 kaikissa Trudexa/ plasebovertailuissa viikkojen 2, 12 ja 24 kohdalla ^a Assessments in Ankylosing Spondylitis ^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index		

Trudexa-hoitoa saaneilla potilailla oli merkitsevästi paremmat vasteet viikon 12 kohdalla, ja ne säilyivät viikolle 24 asti sekä SF 36-kyselyllä että selkärankareumaa koskevalla elämänlaatukyselyllä (ASQoL) mitattuna.

Samantyyppiset vasteet nähtiin pienemmässä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa plasebokontrolloidussa tutkimuksessa (IX), johon osallistui 82 aktiivista selkärankareumaa sairastavaa aikuispotilasta (mutta ne eivät aina olleet tilastollisesti merkitseviä).

Crohnin tauti

Trudexan tehoa ja turvallisuutta arvioitiin satunnaistetuissa, kaksoissokkoutetuissa ja lume-kontrolloiduissa tutkimuksissa yli 1 400 potilaalla, joilla oli keskivaikea tai vaikea aktiivinen Crohnin tauti (pisteet taudin aktiivisuutta mittaavalla CDAI-indeksillä ≥ 220 ja ≤ 450). Tutkimuksiin otetuista potilaista 478:lla (32%) katsottiin olevan käyttöaiheessa määriteltä populaatiota vastaava vaikea Crohnin tauti (CDAI-pisteet > 300 ja samanaikainen kortikosteroidihoito ja/tai immunosuppressanttihoito) (ks. kohta 4.1). Aminosalisylaattit, kortikosteroidit ja/tai immunomodulaattorit muuttumattomina annoksina olivat tutkimuksen aikana sallittuja, ja 79% potilaista sai ainakin yhtä näistä lääkityksistä.

Kliinisen remission (määritelmän mukaan CDAI < 150) induktiota arvioitiin CLASSIC I- ja GAIN-tutkimuksissa. CLASSIC I -tutkimuksessa 299 potilasta, jotka eivät olleet aiemmin saaneet TNF-salpaajia, satunnaistettiin johonkin neljästä tutkimusryhmästä. Ryhmille annettiin joko lumelääkettä viikoilla 0 ja 2, 160 mg Trudexaa viikolla 0 ja 80 mg Trudexaa viikolla 2, 80 mg Trudexaa viikolla 0 ja 40 mg Trudexaa viikolla 2, tai 40 mg Trudexaa viikolla 0 ja 20 mg Trudexaa viikolla 2. GAIN-tutkimukseen otettiin 325 potilasta, jotka olivat joko menettäneet hoitovasteensa tai eivät sietäneet infliksimabia. Heidät satunnaistettiin saamaan joko 160 mg Trudexaa viikolla 0 ja 80 mg Trudexaa viikolla 2 tai lumelääkettä viikoilla 0 ja 2. Potilaat, joilla ei saavutettu primaarista hoitovastetta, suljettiin pois tutkimuksista, eikä heitä arvioitu pidempään.

CHARM-tutkimuksessa arvioitiin kliinisen remission pysyvyyttä. CHARM-tutkimuksessa 854 potilasta sai avoimesti 80 mg Trudexaa viikolla 0 ja 40 mg Trudexaa viikolla 2. Viikolla 4 potilaat satunnaistettiin saamaan joko 40 mg Trudexaa joka toinen viikko, 40 mg Trudexaa kerran viikossa tai

lumelääkettä. Tutkimuksen kokonaiskesto oli 56 viikkoa. Potilaat, joilla todettiin kliininen hoitovaste (CDAI-pisteiden väheneminen ≥ 70 :lla) viikolla 4, stratifioitiin ja analysoitiin erillään potilaista, joilla ei saavutettu kliinistä hoitovastetta viikkoon 4 mennessä. Kortikosteroidiannoksen pienentäminen sallittiin viikon 8 jälkeen.

CLASSIC I- ja GAIN-tutkimuksissa todetut remissio- ja vaste prosentit on esitetty taulukossa 9.

**Taulukko 9: kliininen remissio ja vasteet
(% potilaista)**

	CLASSIC I: potilaat, jotka eivät olleet aiemmin saaneet infliksimabia			GAIN: aiemmin infliksimabia saaneet potilaat	
	Lumelääke N=74	Trudexa 80/40 mg N = 75	Trudexa 160/80 mg N=76	Lumelääke N=166	Trudexa 160/80 mg N=159
Viikko 4					
Kliininen remissio	12%	24%	36%*	7%	21%*
Kliininen vaste (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Kaikki p-arvot on saatu Trudexan ja lumelääkkeen osuuskien parivertailuista.

* p < 0,001

** p < 0,01

Remissioprosentit olivat viikon 8 kohdalla samankaltaiset riippumatta siitä, saivatko potilaat hoidon alussa 160/80 mg vai 80/40 mg Trudexaa, mutta 160/80 mg saaneilla potilailla haattapahtumien esiintymistiheys oli suurempi.

CHARM-tutkimuksessa 58%:lla potilaista (499/854) todettiin kliininen vaste viikolla 4, ja nämä potilaat otettiin mukaan päävasteanalyysiin. Viikkoon 4 mennessä kliinisen hoitovasteen saavuttaneista potilaista 48% oli saanut aiemmin jotain muuta TNF-salpaajahoidoa. Remission ja vasteiden pysyvyys on esitetty taulukossa 10. Kliinisen remission ylläpidon suhteen tulokset pysyivät melko muuttumattomina aiemmista TNF-salpaajahoidoista riippumatta.

**Taulukko 10: kliinisen remission ja vasteiden ylläpito
(% potilaista)**

	Lumelääke	40 mg Trudexaa joka toinen viikko	40 mg Trudexaa kerran viikossa
Viikko 26	N=170	N=172	N=157
Kliininen remissio	17%	40%*	47%*
Kliininen vaste (CR-100)	27%	52%*	52%*
Potilaat, joiden remissio ilman steroideja kesti ≥ 90 päivää ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Viikko 56	N=170	N=172	N=157
Kliininen remissio	12%	36%*	41%*
Kliininen vaste (CR-100)	17%	41%*	48%*
Potilaat, joiden remissio ilman steroideja kesti ≥ 90 päivää ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* p < 0,001 saatu Trudexan ja lumelääkkeen osuuskien parivertailuista

** p < 0,02 saatu Trudexan ja lumelääkkeen osuuskien parivertailuista

^a Potilaista, jotka käyttivät lähtötilanteessa kortikosteroideja

Potilaista, joilla ei todettu hoitovastetta viikolla 4, 43% Trudexaa ylläpitohoitona saaneista ja 30% lumelääkettä ylläpitohoitona saaneista potilaista saavuttivat hoitovasteen viikkoon 12 mennessä. Näiden tulosten perusteella ylläpito hoidon jatkamisesta viikolle 12 voi olla hyötyä joillekin potilaille, joilla ei saavuteta hoitovastetta viikkoon 4 mennessä. Hoidon jatkaminen yli 12 viikon ajan ei lisännyt merkitsevästi vasteen saaneita (ks. kohta 4.2).

Elämänlaatu

CLASSIC I- ja GAIN-tutkimuksissa potilailla, jotka oli satunnaistettu saamaan Trudexaa joko annoksena 80/40 mg tai 160/80 mg, todettiin lumelääkettä saaneisiin potilaisiin verrattuna tilastollisesti merkitsevää paranemista tulehduksellisia suolistosairauksia spesifisesti arvioivan IBDQ-kyselylomakkeen kokonaispisteissä viikolla 4. Samansuuntaista paranemista todettiin myös CHARM-tutkimuksessa viikolla 26 ja viikolla 56 adalimumabia saaneissa hoitoryhmissä lumelääkkeeseen verrattuna.

Immunogeenisuus

Adalimumabivasta-aineiden muodostus tehostaa adalimumabin puhdistumaa ja heikentää sen tehoa. Adalimumabivasta-aineiden muodostuksen ja hättätapahtumien välillä ei ole mitään selkeää yhteyttä.

Tutkimuksissa I, II, ja III potilailta mitattiin adalimumabivasta-aineet 6–12 kuukauden aikana useana ajankohtana. Pivotaalisissa tutkimuksissa adalimumabivasta-aineita todettiin 58:lla 1053:sta adalimumabia saaneesta potilaasta (5,5%) ja kahdella 370:sta plaseboa saaneesta potilaasta (0,5%). Insidenssi oli 12,4% potilailla, jotka eivät saaneet samanaikaisesti metotreksaattia, ja 0,6% potilailla, jotka saivat adalimumabia metotreksaattihoidon lisänä.

Adalimumabivasta-aineita todettiin 38:lla 376:sta adalimumabia saaneesta nivelpsoriaasipotilaasta (10%). Insidenssi oli 13,5% (24/178) potilailla, jotka eivät saaneet samanaikaisesti metotreksaattia, ja 7% (14/198) potilailla, jotka saivat adalimumabia metotreksaattihoidon lisänä.

Adalimumabivasta-aineita todettiin 17:llä 204:sta adalimumabia saaneesta selkärankareumapotilaasta (8,3%). Insidenssi oli 8,6% (16/185) potilailla, jotka eivät saaneet samanaikaisesti metotreksaattia, ja 5,3% (1/19) potilailla, jotka saivat adalimumabia metotreksaattihoidon lisänä.

Adalimumabivasta-aineita todettiin 7:llä 269:stä Crohnin tautia sairastavasta potilaasta, jotka olivat saaneet adalimumabihoitoa (2,6%).

Koska immunogeenisuusanalyysit ovat valmistekohtaisia, ei niitä voi verrata muita valmisteita koskeviin vasta-ainemuodostuslukuihin.

5.2 Farmakokinetiikka

Ihonalaisen 40 mg:n kerta-annoksen jälkeen adalimumabin imeytyminen ja jakautuminen oli hidasta, huippupitoisuus seerumissa saavutettiin n. 5 päivän kuluttua lääkkeen antamisesta. Kolmesta tutkimuksesta saatujen tulosten perusteella adalimumabin absoluuttisen biologisen hyötyosuuden arvioidaan olevan keskimäärin 64% 40 mg:n ihonalaisen kerta-annoksen jälkeen. Laskimonsisäisten kerta-annosten (0,25 - 10 mg/kg) jälkeen pitoisuudet olivat annoksesta riippuvaisia. Puhdistuma 0,5 mg/kg:n annosten (~40 mg) jälkeen oli 11-15 ml/h, jakautumistilavuus (V_{ss}) vaihteli välillä 5-6 litraa, ja terminaalivaiheen puoliintumisaajan keskiarvo oli noin kaksi viikkoa. Useilla nivelreumapotilailla adalimumabin pitoisuudet nivelnesteessä olivat 31–96% seerumista mitattaviin pitoisuuksiin verrattuna.

Ihonalaisen 40 mg:n kerta-annoksen jälkeen vakaan tilan pienin pitoisuus nivelreumapotilailla oli keskimäärin n. 5 µg/ml (jos samanaikaisesti ei käytetty metotreksaattia) tai 8–9 µg/ml (jos samanaikaisesti käytettiin metotreksaattia). Vakaassa tilassa seerumin pienin adalimumabipitoisuus suureni lähes annoksesta riippuvaisesti, kun valmistetta annettiin ihonalaisesti 20, 40 ja 80 mg joka toinen viikko tai viikoittain.

Kun Crohnin tautia sairastaville potilaille annettiin 80 mg:n latausannos Trudexaa viikolla 0 ja sen jälkeen 40 mg viikolla 2, seerumin pienimmät adalimumabipitoisuudet olivat hoidon aloitusvaiheen aikana noin 5,5 µg/ml. Kun potilaille annettiin 160 mg:n latausannos Trudexaa viikolla 0 ja sen jälkeen 80 mg viikolla 2, seerumin pienimmät adalimumabipitoisuudet olivat hoidon aloitusvaiheen aikana noin 12 µg/ml. Vakaassa tilassa pienimmät pitoisuudet Crohnin tautia sairastavilla potilailla

olivat keskimäärin noin 7 µg/ml, kun potilaat saivat 40 mg Trudexaa ylläpitoannoksena joka toinen viikko.

Farmakokineettisissä yli 1 300 nivelreumapotilasta käsittävissä väestötutkimuksissa havaittiin adalimumabin näennäisen puhdistuman lisääntyvän ruumiinpainon mukaan. Kun tulokset vakioitiin painoerojen suhteen, havaittiin sukupuolella ja iällä olevan ainoastaan minimaalinen vaikutus adalimumabin puhdistumaan. Vapaan adalimumabin (adalimumabin, joka ei ole sitoutunut adalimumabin vasta-aineisiin) pitoisuudet seerumissa todettiin pienemmiksi niillä potilailla, joilla oli mitattavissa olevat määrät adalimumabin vasta-aineita. Trudexaa ei ole tutkittu lapsilla eikä potilailla, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Non-kliniiset tiedot kerta-annosten ja toistuvaisannosten toksisuutta ja genotoksisuutta koskevista tutkimuksista eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan ihmisillä käytettäessä. Makakiapinoilla tehdyssä alkion/sikiön kehitykseen kohdistuvaa toksisuutta/postnataalia kehitystä koskevassa tutkimuksessa ei havaittu adalimumabin aiheuttavan haittaa sikiölle annostasolla 0,30 ja 100 mg/kg (9-17 apinaa/ryhmä). Adalimumabilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia eikä fertilitettä tai postnataalitoksisuutta koskevia standardiarviointeja, koska ei ole saatavilla sopivia malleja, joissa vasta-aine reagoisi rajoitetusti ristiin jyräjän TNF:n kanssa, ja koska jyräjöissä kehittyi neutraloivia vasta-aineita.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli
Sitruunahappomonohydraatti
Natriumsitraatti
Natriumvetyfosfaattidihydraatti
Dinatriumfosfaattidihydraatti
Natriumkloridi
Polysorbaatti 80
Natriumhydroksidi
Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

18 kuukautta

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C). Säilytä kynä alkuperäispakkauksessa. Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Trudexa 40 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä kertakäyttökynässä potilaan käyttöön:

Pakkaukset:

1 esitäytetty kynä ja 1 puhdistuslappu läpipainopakkauksessa.

2 esitäytettyä kynää ja 2 puhdistuslappua läpipainopakkauksessa.

4 esitäytettyä kynää ja 4 puhdistuslappua läpipainopakkauksessa.
6 esitäytettyä kynää ja 6 puhdistuslappua läpipainopakkauksessa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämättä jäänyt valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaan.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/257/007
EU/1/03/257/008
EU/1/03/257/009
EU/1/03/257/010

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

8 Syyskuu 2003

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

{KK/VVVV}

LIITE II

- A. VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN
VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTUSLUVAN
HALTIJA**
- B. MYYNTELUPAAN LIITTYVÄT EHDOT**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTUSLUVAN HALTIJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

Abbott Bioresearch Center
100 Research Drive
Worcester
MA 01605
Yhdysvallat

ja

Abbott Biotechnology Ltd.
Road No. 2, Km. 59.2
Barceloneta
Puerto Rico 00617
Yhdysvallat

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Abbott Biotechnology Deutschland GmbH
Max-Planck-Ring 2
D-65205 Wiesbaden
Saksa

B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT

- **MYYNTILUVAN HALTIJAA KOSKEVAT TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Rajoitettu lääkemääräys (ks. Liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

- **EHDOT JA RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT KYSEISEN LÄÄKKEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

Ei oleellinen.

- **MUUT EHDOT**

Myyntiluvan haltija sitoutuu tekemään tutkimukset ja lääketurvatoiminnot jotka ovat yksilöity lääketurvaohjelmassa.

CHMP:n ohjeiden mukainen (CHMP guideline on the risk management systems for medicinal products for human use) päivitetty riskienhallinta ohjelma on toimitettava

Myyntiluvan haltijan on:

1. Toimitettava määräaikaista turvallisuuskatsauksia 6 kk välein, ellei CHMP toisin määrää.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Trudexa 40 mg injektioneste, liuos
Adalimumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 0,8 ml:n injektiopullo sisältää 40 mg adalimumabia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, sitruunahappomonohydraatti, natriumsitraatti, natriumdivetyfosfaattidihydraatti, dinatriumfosfaattidihydraatti, natriumkloridi, polysorbaatti 80, natriumhydroksidi ja injektionesteisiin käytettävä vesi. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

1 injektiopullo sisältää 40 mg adalimumabia
1 steriili injektioruisku kiinteällä neulalla
2 puhdistuslappua

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim. {KK/VVVV}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Säilytä injektiopullo alkuperäispakkauksessa.
Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/257/001

13. ERÄNUMERO

LOT:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Trudexa 40 mg

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LEVYTEKSTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trudexa 40 mg injektioneste, liuos
Adalimumabi

Säilytä jääkaapissa.

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Abbott Laboratories Ltd

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP {KK/VVVV}

4. ERÄNUMERO

LOT:

5. MUUTA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Trudexa 40 mg injektioneste, liuos
Ihon alle

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP {KK/VVVV}

4. ERÄNUMERO

LOT:

5. MÄÄRÄ

40 mg/0,8 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Trudexa 40 mg injektioneste, liuos esitötettyssä ruiskussa
Adalimumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 0,8 ml:n esitötetty ruisku sisältää 40 mg adalimumabia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, sitruunahappomonohydraatti, natriumsitraatti, natriumdivetyfosfaattidihydraatti, dinatriumfosfaattidihydraatti, natriumkloridi, polysorbaatti 80, natriumhydroksidi ja injektionesteisiin käytettävä vesi. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

1 esitötetty ruisku sisältää 40 mg adalimumabia
1 puhdistuslappu

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim. {KK/VVVV}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Säilytä ruisku alkuperäispakkauksessa.
Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T) MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/257/002

13. ERÄNUMERO

LOT:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Trudexa 40 mg

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trudexa 40 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa
Adalimumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 0,8 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 40 mg adalimumabia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, sitruunahappomonohydraatti, natriumsitraatti, natriumdivetyfosfaattidihydraatti, dinatriumfosfaattidihydraatti, natriumkloridi, polysorbaatti 80, natriumhydroksidi ja injektionesteisiin käytettävä vesi. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

2 esitäytettyä ruiskua joista jokainen sisältää 40 mg adalimumabia
2 puhdistuslappua

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim. {KK/VVVV}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Säilytä ruisku alkuperäispakkauksessa.
Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/257/003

13. ERÄNUMERO

LOT:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Trudexa 40 mg

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trudexa 40 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa
Adalimumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 0,8 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 40 mg adalimumabia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, sitruunahappomonohydraatti, natriumsitraatti, natriumdivetyfosfaattidihydraatti, dinatriumfosfaattidihydraatti, natriumkloridi, polysorbaatti 80, natriumhydroksidi ja injektionesteisiin käytettävä vesi. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

4 esitäytettyä ruiskua, joista jokainen sisältää 40 mg adalimumabia
4 puhdistuslappua

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim. {KK/VVVV}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.. Säilytä ruisku alkuperäispakkauksessa.
Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/257/004

13. ERÄNUMERO

LOT:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Trudexa 40 mg

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trudexa 40 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa
Adalimumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 0,8 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 40 mg adalimumabia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, sitruunahappomonohydraatti, natriumsitraatti, natriumdivetyfosfaattidihydraatti, dinatriumfosfaattidihydraatti, natriumkloridi, polysorbaatti 80, natriumhydroksidi ja injektionesteisiin käytettävä vesi. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

6 esitäytettyä ruiskua, joista jokainen sisältää 40 mg adalimumabia
6 puhdistuslappua

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim. {KK/VVVV}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Säilytä ruisku alkuperäispakkauksessa.
Ei saa jäätä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/257/005

13. ERÄNUMERO

LOT:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Trudexa 40 mg

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LEVYTEKSTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trudexa 40 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa
Adalimumabi

Säilytä jääkaapissa.

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Abbott Laboratories Ltd

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP {KK/VVVV}

4. ERÄNUMERO

LOT:

5. MUUTA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
RUISKUETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Trudexa 40 mg injektioneste, liuos

Ihon alle

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP {KK/VVVV}

4. ERÄNUMERO

LOT:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

40 mg/0,8 ml

6. MUUTA

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trudexa 40 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa neulasuojuksella
Adalimumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 0,8 ml:n esitäytetty ruisku neulasuojuksella sisältää 40 mg adalimumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, sitruunahappomonohydraatti, natriumsitraatti, natriumdivetyfosfaattidihydraatti, dinatriumfosfaattidihydraatti, natriumkloridi, polysorbaatti 80, natriumhydroksidi ja injektionesteisiin käytettävä vesi. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

1 esitäytetty ruisku sisältää 40 mg adalimumabia
1 puhdistuslappu

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim. {KK/VVVV}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Säilytä ruiskua alkuperäispakkauksessa
Ei saa jäätä.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/257/006

13. ERÄNUMERO

LOT:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Trudexa 40 mg

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LEVYTEKSTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trudexa 40 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa neulasuojuksella
Adalimumabi

Säilytä jääkaapissa.

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Abbott Laboratories Ltd

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP {KK/VVVV}

4. ERÄNUMERO

LOT:

5. MUUTA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
RUISKUETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Trudexa 40 mg injektioneste, liuos

Ihon alle

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP {KK/VVVV}

4. ERÄNUMERO

LOT:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

40 mg/0,8 ml

6. MUUTA

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trudexa 40 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä kynässä
Adalimumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 0,8 ml:n esitäytetty kynä sisältää 40 mg adalimumabia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, sitruunahappomonohydraatti, natriumsitraatti, natriumdivetyfosfaattidihydraatti, dinatriumfosfaattidihydraatti, natriumkloridi, polysorbaatti 80, natriumhydroksidi ja injektionesteisiin käytettävä vesi. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

1 esitäytetty kynä sisältää 40 mg adalimumabia
1 puhdistuslappu

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim. {KK/VVVV}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Säilytä esitäytetty kynä alkuperäispakkauksessa.
Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/257/007

13. ERÄNUMERO

LOT:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Trudexa 40 mg

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trudexa 40 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä kynässä
Adalimumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 0,8 ml:n esitäytetty kynä sisältää 40 mg adalimumabia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, sitruunahappomonohydraatti, natriumsitraatti, natriumdivetyfosfaattidihydraatti, dinatriumfosfaattidihydraatti, natriumkloridi, polysorbaatti 80, natriumhydroksidi ja injektionesteisiin käytettävä vesi. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

2 esitäytettyä kynää, joista jokainen sisältää 40 mg adalimumabia
2 puhdistuslappua

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim. {KK/VVVV}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Säilytä esitäytetty kynä alkuperäispakkauksessa.
Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/257/008

13. ERÄNUMERO

LOT:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Trudexa 40 mg

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trudexa 40 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä kynässä
Adalimumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 0,8 ml:n esitäytetty kynä sisältää 40 mg adalimumabia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, sitruunahappomonohydraatti, natriumsitraatti, natriumdivetyfosfaattidihydraatti, dinatriumfosfaattidihydraatti, natriumkloridi, polysorbaatti 80, natriumhydroksidi ja injektionesteisiin käytettävä vesi. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

4 esitäytettyä kynää, joista jokainen sisältää 40 mg adalimumabia
4 puhdistuslappua

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim. {KK/VVVV}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Säilytä esitäytetty kynä alkuperäispakkauksessa.
Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/257/009

13. ERÄNUMERO

LOT:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Trudexa 40 mg

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trudexa 40 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä kynässä
Adalimumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 0,8 ml:n esitäytetty kynä sisältää 40 mg adalimumabia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, sitruunahappomonohydraatti, natriumsitraatti, natriumdivetyfosfaattidihydraatti, dinatriumfosfaattidihydraatti, natriumkloridi, polysorbaatti 80, natriumhydroksidi ja injektionesteisiin käytettävä vesi. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

6 esitäytettyä kynää, joista jokainen sisältää 40 mg adalimumabia
6 puhdistuslappua

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim. {KK/VVVV}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Säilytä esitötetty kynä alkuperäispakkauksessa.
Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/257/010

13. ERÄNUMERO

LOT:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Trudexa 40 mg

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LEVYTEKSTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trudexa 40 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä kynässä
Adalimumabi

Säilytä jääkaapissa.

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Abbott Laboratories Ltd

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP {KK/VVVV}

4. ERÄNUMERO

LOT:

5. MUUTA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
KYNÄETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Trudexa 40 mg injektioneste, liuos

Ihon alle

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP {KK/VVVV}

4. ERÄNUMERO

LOT:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

40 mg/0,8 ml

6. MUUTA

MUISTUTUSTARRA (pakkauksessa)

Trudexa

Merkitse kalenteriisi muistutus seuraavan annoksen ottamisesta oheisella tarralla.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

POTILASKORTTI (ei sisälly pakkaukseen eikä pakkausselosteeseen)

<u>Trudexa potilaskortti</u>	<u>Sydämen vajaatoiminta</u>
Tässä potilaskortissa esitellään turvallisuusohjeet, jotka sinun tulee huomioida ennen Trudexa-hoidon aloittamista ja hoidon aikana. - Näytä tämä kortti sinua hoitavalle lääkärille. <u>Infektiot</u> Trudexa lisää infektioriskiä. Infektiot voivat edetä nopeammin ja olla vakavampia, mm. tuberkuloosi. <i>Ennen Trudexa-hoidon aloittamista:</i> - Älä käytä Trudexaa, jos sinulla on jokin vakava infektio. - Sinun on käytävä tutkimuksissa, joissa etsitään mahdollista tuberkuloosia. Aiemmasta tuberkuloosista ja läheisistä kontakteista tuberkuloosia sairastavien kanssa on erityisen tärkeä mainita lääkärille. Merkitse edellisten kokeiden päivämäärät alla oleville riveille: Tuberkuliinikoe: _____ Keuhkoröntgen: _____ <i>Trudexa-hoidon aikana:</i> - Jos sinulle tulee infektiioon viittaavia oireita, kuten kuumetta, sitkeää yskää, painon laskua tai voimattomuutta, hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon.	<i>Ennen Trudexa-hoidon aloittamista:</i> - Älä käytä Trudexaa, jos sinulla on keskivaikea tai vaikea sydämen vajaatoiminta. <i>Trudexa-hoidon aikana:</i> - Jos sinulle tulee sydämen vajaatoiminnan oireita (hengenhdistus, jalkojen turvotus), hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon. <u>Trudexa-pistosten antamispäivämäärät:</u> 1. pistos: _____ Seuraavat pistokset: _____ _____ _____ _____ - Lisätietoa Trudexan pakkausselosteesta. - Pidä mukanasasi lista muista käyttämistäsi lääkkeistä aina käydessäsi lääkärin vastaanotolla. Potilaan nimi: _____ Lääkärin nimi: _____ Lääkärin puhelinnumero: _____ - Säilytä tämä kortti viimeisen Trudexa-annoksen jälkeen vielä ainakin 5 kuukautta, sillä haittavaikutuksia voi ilmetä viimeisen Trudexa-annoksen jälkeen vielä pitkänkin ajan kuluttua.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

B. PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE

Trudexa 40 mg injektioneste, liuos
Adalimumabi

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Lääkärisi antaa sinulle Potilaskortin, jossa kerrotaan ennen hoidon aloittamista ja Trudexa-hoidon aikana huomioitavat turvallisuusohjeet. Säilytä tämä Potilaskortti pakkausselosteen kanssa samassa paikassa.
- Jos sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oirensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos kokemasi haittavaikutus on vakava tai havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä Trudexa on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät Trudexaa
3. Miten Trudexaa käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Trudexan säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ TRUDEXA ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Trudexa on tarkoitettu nivelreuman, nivelpsoriaasin ja selkärankareuman hoitoon. Lääke hillitsee näihin tauteihin liittyvää tulehdusprosessia. Sen vaikuttava aine, adalimumabi, on humaanin monoklonaalinen vasta-aine, joka on tuotettu soluviljelmässä. Monoklonaaliset vasta-aineet ovat proteiineja, jotka tunnistavat tiettyjä toisia proteiineja ja sitoutuvat niihin. Adalimumabi sitoutuu spesifisesti tiettyyn proteiiniin (tuumorinekroositekijä TNF α). TNF α :n pitoisuudet nousevat potilailla, joilla on tiettyjä tulehduksellisia sairauksia kuten nivelreuma, nivelpsoriaasi tai selkärankareuma.

Nivelreuma

Nivelreuma on tulehduksellinen nivelsairaus. Jos sinulla on keskivaikea tai vaikea, aktiivinen nivelreuma, sinulle voidaan määrätä aluksi muita tähän tautiin vaikuttavia lääkkeitä, kuten metotreksaattia. Jos näillä lääkkeillä ei saada riittävää vastetta, sinulle voidaan määrätä nivelreuman hoitoon Trudexaa.

Trudexaa voidaan käyttää vaikean, aktiivisen ja etenevän nivelreuman hoitoon myös ilman aiempaa metotreksaattihoitoa.

Trudexan on osoitettu hidastavan taudin aiheuttamaa nivelten luu- ja rustovaurioiden etenemistä ja edistävän fyysistä toimintakykyä.

Trudexaa käytetään yleensä yhdessä metotreksaatin kanssa. Jos lääkärisi pitää metotreksaattia epätarkoituksenmukaisena, Trudexaa voidaan antaa yksinään.

Nivelpsoriaasi

Nivelpsoriaasi on tulehduksellinen niveltauti, joka liittyy psoriaasiin.

Selkärankareuma

Selkärankareuma on selkärangan tulehduksellinen sairaus. Jos sinulla on selkärankareuma, saat ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Trudexa-hoitoa sairautesi merkkien ja oireiden vähentämiseen.

Crohnin tauti

Crohnin tauti on tulehduksellinen suolistosairaus. Jos sairastat Crohnin tautia, saat ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Trudexaa sairautesi lievittämiseksi.

2. ENNEN KUIN KÄYTÄT TRUDEXAA

Älä käytä Trudexaa

- Jos olet allerginen (yliherkkä) adalimumabille tai jollekin Trudexan apuaineelle.
- Jos sinulla on jokin vakava tulehdus, mukaan lukien aktiivinen tuberkuloosi (ks. Ole erityisen varovainen Trudexan suhteen). On tärkeää, että kerrot lääkärillesi jos sinulla on tulehduksen oireita kuten esim. kuumetta, haavoja, väsymystä tai hampaisiin liittyviä ongelmia.
- Jos sinulla on keskivaikea tai vaikea sydämen vajaatoiminta tai jos sinulla on tai on ollut jokin vakava sydänsairaus, on erityisen tärkeää, että kerrot asiasta lääkärille (ks. ”Ole erityisen varovainen Trudexan suhteen”).

Ole erityisen varovainen Trudexan suhteen

- Jos sinulla esiintyy allergisia reaktioita, kuten hengenahdistusta, hengityksen vinkunaa, huimausta, turvotusta tai ihottumaa, lopeta Trudexan käyttö ja ota heti yhteys lääkäriisi.
- Ruiskun neulansuojus sisältää luonnonkumia (lateksia). Se voi aiheuttaa vaikeita allergisia reaktioita potilaille, joilla on lateksiallergia. Potilaiden, joilla on tiedossa oleva lateksiallergia, on neuvottava välttämään sisäsuojuksen koskettamista.
- Jos sinulla on jokin tulehdus, kuten pitkäaikainen tai paikallinen tulehdus (esim. säärihaava), neuvottele lääkärisi kanssa ennen kuin aloitat Trudexan käytön. Mikäli olet epävarma, käänny lääkärin puoleen.
- Trudexa saattaa lisätä tulehdusalttiutta (mukaanlukien vakavat infektiot, tuberkuloosi, opportunistiset infektiot ja verenmyrkytys, jotka voivat harvinaisissa tapauksissa olla hengenvaarallisia). Jos sinulla esiintyy oireita, kuten kuumetta, haavoja, väsymystä tai hampaisiin liittyviä ongelmia, on tärkeää, että kerrot niistä lääkärillesi.
- Ennen Trudexa-hoidon aloittamista lääkärisi tutkii sinut tuberkuloosin merkkien ja oireiden varalta, koska Trudexaa saavilla potilailla on raportoitu tuberkuloosia. Tarkastukseen kuuluu huolellinen aikaisempien sairauksien kartoitus, keuhkojen röntgenkuvaus ja tuberkuliinikoe. Nämä tiedot tulee kirjata potilaskorttiin. Jos sinulla on aikaisemmin ollut tuberkuloosi tai jos olet ollut tekemisissä sellaisen henkilön kanssa, jolla on ollut tuberkuloosi, on erityisen tärkeää, että kerrot siitä lääkärillesi. Jos havaitset hoidon aikana tai sen jälkeen tuberkuloosin (pitkittynyt yskä, painon lasku, voimattomuus, lievä kuume) tai jonkin muun tulehduksen oireita, käänny välittömästi lääkärin puoleen.
- Jos sinulla on esiintynyt toistuvia tulehduksia tai muita tulehdusriskiä lisääviä tiloja, kerro niistä lääkärillesi.
- Kerro lääkärillesi, jos olet B-hepatiittiviruksen (HBV) kantaja, jos sinulla on aktiivinen HBV-infektio, tai jos epäilet, että HBV-tartunta on kohdallasi mahdollinen. Trudexan kaltaiset TNF-

salpaajat saattavat aiheuttaa HBV-infektion uudelleenaktivoitumisen tämän viruksen kantajilla. HBV-infektion uudelleenaktivoituminen voi joskus harvoin olla hengenvaarallista, etenkin jos käytät muita immuunijärjestelmän toimintaa hillitseviä lääkkeitä.

- Ilmoita lääkärillesi käyttäväsi Trudexaa mikäli joudut leikkaukseen tai hammashoitoon.
- Jos sinulla on MS-tauti lääkärisi päättää, soveltuuko Trudexa sinulle.
- Tiettyjä rokotteita ei saa antaa Trudexan käytön aikana. Kysy neuvoa lääkäriltäsi, ennen minkään rokotuksen ottamista.
- Jos sinulla on lievä sydämen vajaatoiminta ja käytät Trudexaa, on lääkärisi seurattava sydämen vajaatoiminnan tilaa tarkoin. On tärkeää, että kerrot lääkärillesi mikäli sinulla on tai on ollut vakava sydänvaiva. Mikäli huomaat uusia sydänvaivoja tai aikaisemmat pahenevat (esim. hengenahdistusta tai jalkojen turvotusta) on sinun otettava välittömästi yhteyttä lääkäriisi.
- Joidenkin potilaiden elimistö ei ehkä pysty tuottamaan riittävästi verisoluja, jotka auttavat elimistöäsi torjumaan infektioita ja pysäyttämään verenvuodon. Jos sinulla esiintyy pitkittynyttä kuumeilua, saat helposti mustelmia tai verenvuotoja, tai olet hyvin kalpea, ota välittömästi yhteyttä lääkäriisi. Lääkärisi saattaa päättää keskeyttää hoidon.
- Trudexaa tai muita TNF-salpaajia käyttäneille potilaille on kehittynyt harvinaisissa tapauksissa tiettyntyyppisiä syöpiä. Potilailla, joilla on vakavampi ja pitkään kestänyt nivelreuma, saattaa olla keskimääräistä suurempi imukudossyövän eli lymfooman riski. Jos käytät Trudexaa, tämä riski saattaa suurentua. Lisäksi Trudexa-hoitoa saavilla potilailla on harvinaisissa tapauksissa havaittu muita ihosyöpiä kuin melanoomia.
- Keuhkohtaumatautipotilailla, joita on hoidettu eräällä toisella TNF-salpaajalla, on ilmoitettu muita syöpiä kuin lymfoomia. Jos sinulla on keuhkohtaumatauti tai tupakoit paljon, keskustele lääkärisi kanssa siitä, sopiiko TNF-salpaajahoido sinulle.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Trudexaa voidaan käyttää samanaikaisesti metotreksaatin tai tiettyjen tautia hillitsevien reumalääkkeiden (sulfasalatsiini, hydroksiklorokiini, leflunomidi tai pistoksina annettavat kuitalliset) sekä steroidien tai kipulääkkeiden, kuten steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden, kanssa.

Ilmoita lääkärillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita saa reseptivapaasti.

Älä käytä Trudexaa anakinraa sisältävien lääkkeiden kanssa. Jos sinulla on kysyttävää, ota yhteyttä lääkäriisi.

Trudexan käyttö ruoan ja juoman kanssa

Trudexa annetaan ihon alle, joten ruokailun ja juomisen ei pitäisi vaikuttaa Trudexaan.

Raskaus ja imetys

Trudexan vaikutuksia raskaana oleville naisille ei tunneta, joten Trudexan käyttöä raskauden aikana ei suositella. Trudexa-hoidon aikana sekä vähintään 5 kuukauden ajan viimeisen Trudexa-annoksen jälkeen on suositeltavaa välttää raskautta ja huolehdittava riittävästä ehkäisystä.

Ei tiedetä erittykö adalimumabi äidinmaitoon.

Jos imetät, sinun tulee lopettaa imetys Trudexan käytön ajaksi sekä ainakin 5 kuukaudeksi viimeisen annoksen jälkeen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Trudexan ei pitäisi vaikuttaa ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita.

Tärkeää tietoa Trudexan sisältämistä aineista

Tämä lääkevalmiste sisältää vähemmän kuin 1 mmol Natriumia (23 mg) annosta kohti, toisin sanoen 'natriumvapaa'.

3. MITEN TRUDEXAA KÄYTETÄÄN

Käytä Trudexaa juuri niin kuin lääkärisi on määrännyt.. Tarkista lääkäriltäsi tai apteekistasi, mikäli et ole varma..

Trudexa pistetään ihon alle (subkutaanisesti). Tavanomainen annos nivelreumaa, nivelpsoriaasia tai selkärankareumaa sairastaville aikuisille on 40 mg:n kerta-annos adalimumabia joka toinen viikko. Crohnin tautia hoidettaessa tavanomainen annostus on 80 mg viikolla 0 ja sen jälkeen 40 mg joka toinen viikko viikosta 2 alkaen. Jos nopeampi vaste on tarpeen, lääkärisi voi määrätä sinulle 160 mg annoksen viikolla 0 (4 injektiota yhden vuorokauden aikana tai 2 injektiota vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä), 80 mg (2 injektiota) viikolla 2 ja sen jälkeen 40 mg (1 injektio) joka toinen viikko. Lääkäri voi suurentaa annosta tasolle 40 mg joka viikko vasteestasi riippuen. Trudexan käyttöä tulee jatkaa niin kauan, kun lääkärisi on määrännyt.

Nivelreumapotilailla metotreksaattilääkitystä jatketaan Trudexan käytön aikana. Jos lääkärisi pitää metotreksaattia epätarkoituksenmukaisena, Trudexaa voidaan antaa yksinään.

Jos sinulla on nivelreuma etkä saa Trudexan lisäksi metotreksaattia, lääkärisi saattaa päättää antaa 40 mg Trudexaa viikottain.

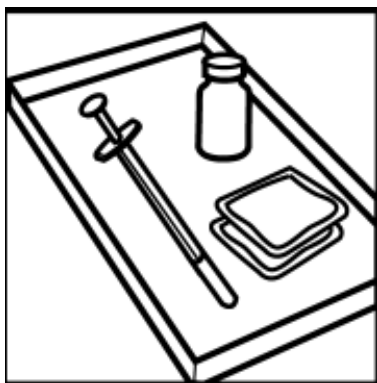
Trudexa-pistoksen valmistelu- ja anto-ohjeet:

Seuraavissa ohjeissa neuvotaan kuinka Trudexan pistäminen tapahtuu. Lue ohjeet huolellisesti ja noudata niitä vaihe vaiheelta. Lääkäri tai hoitaja neuvo sinulle pistämistekniikan. Älä yritä pistää itse ennen kuin varmasti osaat valmistaa ja antaa pistoksen. Oikean pistämistekniikan omaksumisen jälkeen voi pistoksen antaa itse tai sen voi antaa joku toinen henkilö, kuten perheenjäsen tai ystävä.

Tätä injektiota ei saa sekoittaa muiden lääkkeiden kanssa samassa ruiskussa tai injektiopullossa.

1) Valmistelu

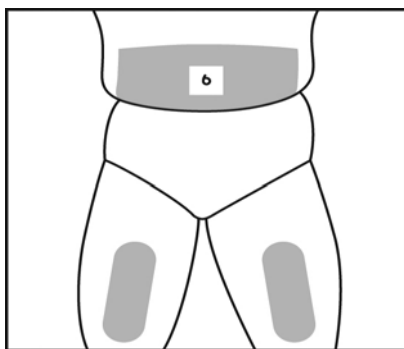
- Pese kädet huolellisesti
- Aseta seuraavat välineet puhtaalle alustalle
 - Yksi Trudexa-injektionestepullo
 - Yksi ruisku kiinteällä neulalla
 - 2 puhdistuslappua



- Tarkista injektiopullon viimeinen käyttöpäivämäärä. Älä käytä valmistetta ruiskuun merkityn viimeisen käyttökuukauden ja vuoden jälkeen.

2) Pistokohdan valinta ja valmistelu

- Valitse pistokohta reideltä tai vatsalta



- Jokainen uusi pistos tulee antaa vähintään 3 cm päähän aikaisemmasta pistokohdasta.
 - Älä pistä iholle kohtaan, jossa on punoitusta, mustelmia tai kovettuma. Tämä voi olla merkki tulehduksesta.
 - Puhdista pistokohta pyörivin liikkein pakkauksessa olevalla puhdistuslapulla.
 - Älä koske puhdistettuun kohtaan ennen pistämistä.

3) Trudexan pistäminen

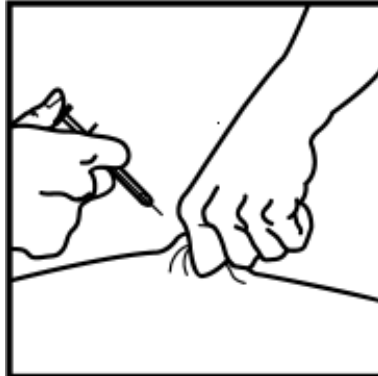
Trudexa-injektion valmistelu

- ÄLÄ ravista pulloa
- Poista Trudexa-injektiopullostas muovikorkki. ÄLÄ poista harmaata tulppaa, äläkä alumiinireunusta injektiopullon päältä.
- Ota uusi puhdistuslappu ja pyyhi harmaata tulppaa. Älä koske tulppaan pyyhkimisen jälkeen.
- Poista neulan suojuus. Älä koske neulaan ja varo, ettei neula osu mihinkään pintoihin.
- Tarkista, että ruiskun mäntä on täysin sisällä. Pidä pullo pystyasennossa, esim. pöydällä, työnnä neula suoraan harmaan tulpan keskusympyrän läpi. Jos neula on linjassa sinun tulisi tuntea pientä vastusta ja kuulla ”pop” äänen, kun neula menee tulpan läpi. Katso näkyykö neulan kärki tulpan ikkunassa. Jos neula ei ole linjassa tulpan keskustan kanssa tunnet jatkuvaa vastusta, kun painat neulan tulpan keskustan läpi eikä kuulu ”pop” ääntä. Neula voi silloin olla väärässä kulmassa ja voi taipua, katketa tai estää injektiopullon tyhjentymisen. Jos näin tapahtuu, älä käytä injektiopulloa eikä ruiskua.
- Neulan vielä ollessa injektiopullossa, käännä injektiopullo ylösalaisin silmäkorkeudella. Tarkista, että neula on liuoksen pinnan alapuolella. Vedä ruiskun mäntää hitaasti taaksepäin niin, että liuos siirtyy ruiskuun.

- Neulan vielä ollessa injektiopullossa, tarkista mahdolliset ilmakuplat ruiskussa. Naputa varovasti ruiskua niin, että mahdolliset ilmakuplat nousevat pintaan lähelle neulaa. Paina varovasti mäntää sisään niin, että ilmakuplat siirtyvät ruiskusta injektiopulloon. Jos näin tehdessä injektionestettä menee vahingossa takaisin pulloon, vedä mäntä hitaasti takaisin niin että kaikki injektioneste menee takaisin ruiskuun.
- Vedä neula täysin pois injektiopullost, **ÄLÄ** koske neulaan ja varo, ettei neula osu mihinkään pintoihin.

Trudexan pistäminen

- Tartu varovasti toisella kädellä puhdistettuun ihoalueeseen ja säilytä luja ote.
- Pidä toisella kädellä ruiskua 45-asteen kulmassa iholta lovettu puoli ylöspäin.



- Työnnä neula yhdellä nopealla, lyhyellä liikkeellä kokonaan ihon sisään.
- Päästä toisella kädellä ihosta irti.
- Paina mäntä sisään – ruiskun tyhjeneminen vie 2–5 sekuntia.
- Kun ruisku on tyhjä, vedä neula ihosta. Huolehdi siitä, että vedät neulan ulos samassa kulmassa kuin missä se meni sisään.
- Paina pistokohtaa peukalolla tai harsotaitoksella 10 sekunnin ajan. Vähäistä verenvuotoa saattaa esiintyä. Älä hiero pistokohtaa. Siihen voi halutessa laittaa laastarin.

4) Tarvikkeiden hävittäminen

- Älä **KOSKAAN** käytä Trudexa-ruiskua uudelleen. Älä **KOSKAAN** laita neulansuojusta takaisin.
- Hävitä käytetty ruisku välittömästi pistämisen jälkeen lääkärin, sairaanhoitajan tai apteekkihenkilökunnan ohjeiden mukaan erityissäiliöön.
- Pidä tämä säiliö poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.

Jos käytät enemmän Trudexaa kuin sinun pitäisi

Jos pistät Trudexaa vahingossa useammin kuin lääkärisi on neuvonut, ota yhteys lääkäriisi ja kerro hänelle, että olet ottanut enemmän kuin sinun piti. Ota lääkkeen ulkopakkaus aina mukaasi, vaikka se olisi tyhjä.

Jos unohtat Trudexa-pistoksen

Jos unohtat annoksen, pistä seuraava Trudexa-annos heti kun muistat. Pistä seuraava annos alkuperäisen aikataulun mukaisesti ikään kuin et olisi unohtanutkaan annosta.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, myös Trudexa voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan saa niitä. Useimmat haittavaikutukset ovat lieviä tai kohtalaisia. Jotkut voivat kuitenkin olla vakavia ja hoitoa vaativia. Haittavaikutuksia voi ilmetä ainakin vielä 5 kuukauden päästä viimeisen annoksen jälkeen.

Käänny lääkärin puoleen välittömästi, jos havaitset jotain seuraavista:

- Vaikeaa ihottumaa, nokkosihottumaa tai muita allergisen reaktion merkkejä
- Kasvojen, käsien, jalkojen turvotusta
- Hengitys- ja nielemisvaikeuksia
- Hengenahdistusta rasituksessa tai makuulla tai jalkojen turvotusta
- Verenkuvaanhäiriöihin viittaavia merkkejä ja oireita, kuten pitkittynyttä kuumeilua, mustelmataipumusta, verenvuotoa, kalpeutta

Käänny lääkärin puoleen niin pian kuin mahdollista, jos havaitset jotain seuraavista:

- Infektion merkkejä, kuten kuumetta, sairaudentunnetta, haavaumia, hammasongelmia, kirvelyä virtsatessa
- Heikkouden tai väsymyksen tunnetta
- Yskää
- Pistelyä
- Tunnottomuutta
- Kaksoiskuvia
- Käsien tai jalkojen heikkoutta

Yllä kuvatut oireet voivat olla alla mainittujen Trudexa-hoidon yhteydessä esiintyneiden haittavaikutusten merkkejä.

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$ potilaalla):

- pistoskohdan reaktiot (esim. kipu, turvotus, punoitus tai kutina).

Yleiset ($\geq 1/100$ ja $< 1/10$ potilaalla):

- alahengitystieinfektiot (esim. keuhkoputkentulehdus, keuhkokuume);
- ylähengitystieinfektiot (esim. vilustuminen, nenän vuotaminen, sivuontelotulehdus);
- virtsatieinfektio, yskänrokko, yöruusu;
- huimaus (myös kiertohuimaus), päänsärky;
- silmätulehdus;
- yskä, kurkkukipu;
- pahoinvointi, ripuli, vatsakipu, suun haavaumat;
- maksaentsyymiarvojen suureneminen;
- ihottuma, kutina, hiustenlähtö;
- väsymys;
- kuume.

Melko harvinaiset ($\geq 1/1000$ ja $< 1/100$ potilaalla):

- Vakavat infektiot (esim. sepsis eli verenmyrkytys), niveltulehdus, sieni-infektiot;
- syylät;
- anemia, valkosolujen mataluus;
- allergiset reaktiot;
- veren rasva-arvojen suureneminen, ruokahalun muutokset;
- ahdistuneisuus, masennus, unisuus ja univaikeudet;
- hermoston häiriöt (esim. MS-tauti ja näköhermon tulehdus), makuhäiriöt;
- näköhäiriöt;
- korvan alueen haitat;
- sydämen nopealyöntisyys, korkea verenpaine;
- astma, hengenahdistus;

- vatsaoireet (esim. oksentelu, ruoansulatushäiriöt, ummetus), verenvuoto peräaukosta;
- iho-oireet (esim. psoriaasi, ekseema tai infektiot), kutiava ihottuma, haavojen hidas paraneminen;
- lihasheikkous;
- virtsaamishäiriöt (esim. verivirtsaisuus, tihentynyt virtsaamistarve);
- lisääntynyt kuukautisvuoto
- flunssankaltaiset oireet, rintakipu, jalkojen turvotus.

Harvinaiset (<1/1 000 potilaalla):

- Glaukooma;
- ihosyöpä;
- kilpirauhashäiriöt;
- valkuaisvirtsaisuus.

Muita Trudexaa saaneilla potilailla havaittuja haittavaikutuksia: tuberkuloosi ja muut opportunistiset infektiot (jotka kehittyvät, kun elimistön immuunipuolustus heikkenee); keuhkosairaudet.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

5. TRUDEXAN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP:) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2°C–8°C). Säilytä injektiopullo ulkopakkauksessa. Ei saa jäätyä.

6. MUUTA TIETOA

Trudexa 40 mg injektioneste on steriili liuos, joka sisältää 40 mg adalimumabia 0,8 ml:ssa liuosta.

Mitä Trudexa sisältää

Vaikuttava aine on adalimumabi.

Muut aineet ovat mannitoli, sitruunahappomonohydraatti, natriumsitraatti, natriumvetyfosfaattidihydraatti, dinatriumfosfaattidihydraatti, natriumkloridi, polysorbaatti 80 natriumhydroksidi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteiden kuvaus ja pakkauskoko (koot)

Trudexa-injektiopullo on lasinen injektiopullo, jossa on adalimumabiliuosta. Pakkauksessa on 1 injektiopullo, tyhjä steriili injektioruisku sekä 2 puhdistuslappua.

Trudexaa on saatavilla myös esitäytetyissä ruiskuissa ja esitäytetyissä kynissä.

Myyntiluvan haltija

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL

Iso-Britannia

Valmistaja

Abbott Biotechnology Deutschland GmbH
Max-Planck-Ring 2
D – 65205 Wiesbaden
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

Abbott SA
Parc Scientifique
Rue du Bosquet, 2
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve
Tél/Tel: + 32 10 475311

Luxembourg/Luxemburg

Abbott SA
Parc Scientifique
Rue du Bosquet, 2
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 10 475311

България

Т.П. Абот Лабораторис С.А.
ул. Оборище № 45
София 1504
Тел.: + 359 2 846 8429

Magyarország

Abbott Laboratories (Magyarország) Kft.
Teve u. 1/a-c.
H-1139 Budapest
Tel.: + 36 1 465 2100

Česká republika

Abbott Laboratories s. r. o.
Hadovka Office Park
Evropská 2590/33d
CZ-160 00 Praha 6
Tel: + 420 267 292 111

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
79, Simpson Street,
Marsa HMR 14,
Malta.
Tel: + 356 22983201

Danmark

Abbott Laboratories A/S
Smakkedalen 6
DK-2820 Gentofte
Tlf: + 45 39 77-00-00

Nederland

Abbott BV
Siriusdreef 51
NL-2132 WT Hoofddorp
Tel: + 31 (0) 23 5544400

Deutschland

Abbott GmbH & Co. KG
Max-Planck-Ring 2
D-65205 Wiesbaden
Tel: + 49 (0) 6122 58-0

Norge

Abbott Norge AS
PO Box 1, N-1330 Fornebu
Martin Linges vei 25, N-1367 Snarøya
Tlf: + 47 81 55 99 20

Eesti

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Riia
Läti
Tel: + 371 7605580

Österreich

Abbott Ges.m.b.H.
Perfektastrasse 84A
A-1230 Wien
Tel: + 43 1 891-22

Ελλάδα

Abbott Laboratories (ΕΛΛΑΣ) Α.Β.Ε.Ε.
Λεωφόρος Βουλιαγμένης 512
GR-174 56 Άλιμος, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 0 9985-222

Polska

Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 41
PL-02-672 Warszawa
Tel.: + 48 22 606-10-50

España

Abbott Laboratories, S.A.
Avenida de Burgos, 91
E-28050 Madrid
Tel: + 34 9 1 337-5200

France

Abbott France
10, rue d'Arcueil
BP 90233
F-94528 Rungis Cedex
Tél: + 33 (0) 1 45 60 25 00

Ireland

Abbott Laboratories, Ireland, Ltd
4051 Kingswood Drive
Citywest Business Campus
IRL–Dublin 24,
Tel: + 353 (0) 1 469-1500

Ísland

Vistor hf.
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Tel: + 354 535 7000

Italia

Abbott SpA
I-04010 Campoverde di Aprilia
(Latina)
Tel: + 39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Θεοτόκη 4B
1055 Λευκωσία
Τηλ.: + 357 22 34 74 40

Latvija

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Rīga
Tel: + 371 7605580

Lietuva

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Rīga
Latvia
Tel: + 371 7605580

Portugal

Abbott Laboratórios, Lda.
Estrada de Alfragide, nº 67
Alfrapark, Edifício D,
P-2610-008 Amadora
Tel: + 351 (0) 21 472 7100

România

Abbott Laboratories S.A.
Bucharest Business Park
Șos. București-Ploiești 1A
Corp B, etaj 3, sector 1
013681 București
Tel: +40 21 529 30 00

Slovenija

Abbott Laboratories d.o.o.
Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 (1) 43 22 322

Slovenská republika

Abbott Laboratories Slovakia s.r.o.
Trnavská cesta 70
SK-821 02 Bratislava 2
Tel: + 421 (0) 2 4445 4176

Suomi/Finland

Abbott OY
Pihatörmä 1B/Gårdsbrinken 1B
FIN-02240 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358 (0) 9 7518 4120

Sverige

Abbott Scandinavia AB
Box 509/Gårdsvägen 8
S-169 29 Solna/S-169 70 Solna
Tel: + 46 (0) 8 5465 67 00

United Kingdom

Abbott Laboratories Ltd
Abbott House
Unit 2, Vanwall Road
Vanwall Business Park
Maidenhead
Berkshire SL6 4XE - UK
Tel: + 44 (0) 1628 773355

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi {KK/VVVV}

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

PAKKAUSSELOSTE

Trudexa 40 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa
Adalimumabi

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Lääkärisi antaa sinulle Potilaskortin, jossa kerrotaan ennen hoidon aloittamista ja Trudexa-hoidon aikana huomioitavat turvallisuusohjeet. Säilytä tämä Potilaskortti pakkausselosteen kanssa samassa paikassa.
- Jos sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oirensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos kokemasi haittavaikutus on vakava tai havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä Trudexa on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät Trudexaa
3. Miten Trudexaa käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Trudexan säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ TRUDEXA ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Trudexa on tarkoitettu nivelreuman, nivelpsoriaasin ja selkärankareuman hoitoon. Lääke hillitsee näihin tauteihin liittyvää tulehdusprosessia. Sen vaikuttava aine, adalimumabi, on humaanin monoklonaalinen vasta-aine, joka on tuotettu soluviljelmässä. Monoklonaaliset vasta-aineet ovat proteiineja, jotka tunnistavat tiettyjä toisia proteiineja ja sitoutuvat niihin. Adalimumabi sitoutuu spesifisesti tiettyyn proteiiniin (tuumorinekroositekijä TNF α). TNF α :n pitoisuudet nousevat potilailla, joilla on tiettyjä tulehduksellisia sairauksia kuten nivelreuma, nivelpsoriaasi tai selkärankareuma.

Nivelreuma

Nivelreuma on tulehduksellinen nivelsairaus. Jos sinulla on keskivaikea tai vaikea, aktiivinen nivelreuma, sinulle voidaan määrätä aluksi muita tähän tautiin vaikuttavia lääkkeitä, kuten metotreksaattia. Jos näillä lääkkeillä ei saada riittävää vastetta, sinulle voidaan määrätä nivelreuman hoitoon Trudexaa.

Trudexaa voidaan käyttää vaikean, aktiivisen ja etenevän nivelreuman hoitoon myös ilman aiempaa metotreksaattihoitoa.

Trudexan on osoitettu hidastavan taudin aiheuttamaa nivelten luu- ja rustovaurioiden etenemistä ja edistävän fyysistä toimintakykyä.

Trudexaa käytetään yleensä yhdessä metotreksaatin kanssa. Jos lääkärisi pitää metotreksaattia epätarkoituksenmukaisena, Trudexaa voidaan antaa yksinään.

Nivelpsoriaasi

Nivelpsoriaasi on tulehduksellinen niveltauti, joka liittyy psoriaasiin.

Selkärankareuma

Selkärankareuma on selkärangan tulehduksellinen sairaus. Jos sinulla on selkärankareuma, saat ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Trudexa-hoitoa sairautesi merkkien ja oireiden vähentämiseen.

Crohnin tauti

Crohnin tauti on tulehduksellinen suolistosairaus. Jos sairastat Crohnin tautia, saat ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Trudexaa sairautesi lievittämiseksi.

2. ENNEN KUIN KÄYTÄT TRUDEXAA

Älä käytä Trudexaa

- Jos olet allerginen (yliherkkä) adalimumabille tai jollekin Trudexan j apuaineelle.
- Jos sinulla on jokin vakava tulehdus, mukaan lukien aktiivinen tuberkuloosi (ks. Ole erityisen varovainen Trudexan suhteen). On tärkeää, että kerrot lääkärillesi jos sinulla on tulehduksen oireita kuten esim. kuumetta, haavoja, väsymystä tai hampaisiin liittyviä ongelmia.
- Jos sinulla on keskivaikea tai vaikea sydämen vajaatoiminta tai jos sinulla on tai on ollut jokin vakava sydänsairaus, on erityisen tärkeää, että kerrot asiasta lääkärille (ks. ”Ole erityisen varovainen Trudexan suhteen”).

Ole erityisen varovainen Trudexan suhteen:

- Jos sinulla esiintyy allergisia reaktioita, kuten hengenahdistusta, hengityksen vinkunaa, huimausta, turvotusta tai ihottumaa, lopeta Trudexan käyttö ja ota heti yhteys lääkäriisi.
- Ruiskun neulansuojus sisältää luonnonkumia (lateksia). Se voi aiheuttaa vaikeita allergisia reaktioita potilaille, joilla on lateksiallergia. Potilaiden, joilla on tiedossa oleva lateksiallergia, on neuvottava välttämään sisäsuojuksen koskettamista.
- Jos sinulla on jokin tulehdus, kuten pitkäaikainen tai paikallinen tulehdus (esim. säärihaava), neuvottele lääkärisi kanssa ennen kuin aloitat Trudexan käytön. Mikäli olet epävarma, käänny lääkärin puoleen.
- Trudexa saattaa lisätä tulehdusalttiutta (mukaanlukien vakavat infektiot, tuberkuloosi, opportunistiset infektiot ja verenmyrkytys, jotka voivat harvinaisissa tapauksissa olla hengenvaarallisia). Jos sinulla esiintyy oireita, kuten kuumetta, haavoja, väsymystä tai hampaisiin liittyviä ongelmia, on tärkeää, että kerrot niistä lääkärillesi.
- Ennen Trudexa-hoidon aloittamista lääkärisi tutkii sinut tuberkuloosin merkkien ja oireiden varalta, koska Trudexaa saavilla potilailla on raportoitu tuberkuloosia. Tarkastukseen kuuluu huolellinen aikaisempien sairauksien kartoitus, keuhkojen röntgenkuvaus ja tuberkuliinikoe. Nämä tiedot tulee merkitä potilaskorttiisi. Jos sinulla on aikaisemmin ollut tuberkuloosi tai jos olet ollut tekemisissä sellaisen henkilön kanssa, jolla on ollut tuberkuloosi, on erityisen tärkeää, että kerrot siitä lääkärillesi. Jos havaitset hoidon aikana tai sen jälkeen tuberkuloosin (pitkittynyt yskä, painon lasku, voimattomuus, lievä kuume) tai jonkin muun tulehduksen oireita, käänny välittömästi lääkärin puoleen.
- Jos sinulla on esiintynyt toistuvia tulehduksia tai muita tulehdusriskiä lisääviä tiloja, kerro niistä lääkärillesi.
- Kerro lääkärillesi, jos olet B-hepatiittiviruksen (HBV) kantaja, jos sinulla on aktiivinen HBV-infektio, tai jos epäilet, että HBV-tartunta on kohdallasi mahdollinen. Trudexan kaltaiset TNF-

salpaajat saattavat aiheuttaa HBV-infektion uudelleenaktivoitumisen tämän viruksen kantajilla. HBV-infektion uudelleenaktivoituminen voi joskus harvoin olla hengenvaarallista, etenkin jos käytät muita immuunijärjestelmän toimintaa hillitseviä lääkkeitä.

- Ilmoita lääkärillesi käyttäväsi Trudexaa mikäli joudut leikkaukseen tai hammashoitoon.
- Jos sinulla on MS-tauti lääkärisi päättää, soveltuuko Trudexa sinulle.
- Tiettyjä rokotteita ei saa antaa Trudexan käytön aikana. Kysy neuvoa lääkäriltäsi, ennen minkään rokotuksen ottamista.
- Jos sinulla on lievä sydämen vajaatoiminta ja käytät Trudexaa, on lääkärisi seurattava sydämen vajaatoiminnan tilaa tarkoin. On tärkeää, että kerrot lääkärillesi mikäli sinulla on tai on ollut vakava sydänvaiva. Mikäli huomaat uusia sydänvaivoja tai aikaisemmat pahenevat (esim. hengenahdistusta tai jalkojen turvotusta) on sinun otettava välittömästi yhteyttä lääkäriisi.
- Joidenkin potilaiden elimistö ei ehkä pysty tuottamaan riittävästi verisoluja, jotka auttavat elimistöäsi torjumaan infektioita ja pysäyttämään verenvuodon. Jos sinulla esiintyy pitkittynyttä kuumeilua, saat helposti mustelmia tai verenvuotoja, tai olet hyvin kalpea, ota välittömästi yhteyttä lääkäriisi. Lääkärisi saattaa päättää keskeyttää hoidon.
- Trudexaa tai muita TNF-salpaajia käyttäneille potilaille on kehittynyt harvinaisissa tapauksissa tiettyntyyppisiä syöpiä. Potilailla, joilla on vakavampi ja pitkään kestänyt nivelreuma, saattaa olla keskimääräistä suurempi imukudossyövän eli lymfooman riski. Jos käytät Trudexaa, tämä riski saattaa suurentua. Lisäksi Trudexa-hoitoa saavilla potilailla on harvinaisissa tapauksissa havaittu muita ihosyöpiä kuin melanoomia.
- Keuhkohtaumatautipotilailla, joita on hoidettu eräällä toisella TNF-salpaajalla, on ilmoitettu muita syöpiä kuin lymfoomia. Jos sinulla on keuhkohtaumatauti tai tupakoit paljon, keskustele lääkärisi kanssa siitä, sopiiko TNF-salpaajahoido sinulle.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Trudexaa voidaan käyttää samanaikaisesti metotreksaatin tai tiettyjen tautia hillitsevien reumalääkkeiden (sulfasalatsiini, hydroksiklorokiini, leflunomidi tai pistoksina annettavat kuitallalääkkeet) sekä steroidien tai kipulääkkeiden, kuten steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden, kanssa.

Ilmoita lääkärillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita saa reseptivapaasti.

Älä käytä Trudexaa anakinraa sisältävien lääkkeiden kanssa. Jos sinulla on kysyttävää, ota yhteyttä lääkäriisi.

Trudexan käyttö ruoan ja juoman kanssa

Trudexa annetaan ihon alle, joten ruokailun ja juomisen ei pitäisi vaikuttaa Trudexaan.

Raskaus ja imetys

Trudexan vaikutuksia raskaana oleville naisille ei tunneta, joten Trudexan käyttöä raskauden aikana ei suositella. Trudexa-hoidon aikana sekä vähintään 5 kuukauden ajan viimeisen Trudexa-annoksen jälkeen on suositeltavaa välttää raskautta ja huolehdittava riittävästä ehkäisystä..

Ei tiedetä erittykö adalimumabi äidinmaitoon.

Jos imetät, sinun tulee lopettaa imetys Trudexan käytön ajaksi sekä ainakin 5 kuukaudeksi viimeisen annoksen jälkeen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Trudexan ei pitäisi vaikuttaa ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita.

Tärkeää tietoa Trudexan sisältämistä aineista

Tämä lääkevalmiste sisältää vähemmän kuin 1 mmol Natriumia (23 mg) annosta kohti, toisin sanoen 'natriumvapaa'.

3. MITEN TRUDEXAA KÄYTETÄÄN

Käytä Trudexaa juuri niin kuin lääkärisi on määrännyt. Tarkista lääkäriltäsi tai apteekistasi, mikäli et ole varma..

Trudexa pistetään ihon alle (subkutaanisesti). Tavanomainen annos nivelreumaa, nivelpsoriaasia tai selkärankareumaa sairastaville aikuisille on 40 mg:n kerta-annos adalimumabia joka toinen viikko. Crohnin tautia hoidettaessa tavanomainen annostus on 80 mg viikolla 0 ja sen jälkeen 40 mg joka toinen viikko viikosta 2 alkaen. Jos nopeampi vaste on tarpeen, lääkärisi voi määrätä sinulle 160 mg annoksen viikolla 0 (4 injektiota yhden vuorokauden aikana tai 2 injektiota vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä), 80 mg (2 injektiota) viikolla 2 ja sen jälkeen 40 mg (1 injektio) joka toinen viikko. Lääkäri voi suurentaa annosta tasolle 40 mg joka viikko vasteestasi riippuen. Trudexan käyttöä tulee jatkaa niin kauan, kuin sinulle on määrätty.

Nivelreumapotilailla metotreksaattilääkitystä jatketaan Trudexan käytön aikana. Jos lääkärisi pitää metotreksaattia epätarkoituksenmukaisena, Trudexaa voidaan antaa yksinään.

Jos sinulla on nivelreuma etkä saa Trudexan lisäksi metotreksaattia, lääkärisi saattaa päättää antaa 40 mg Trudexaa viikottain.

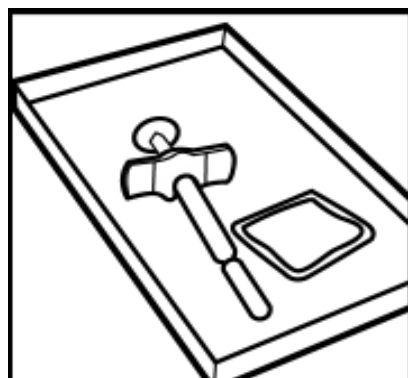
Trudexa-pistoksen valmistelu- ja anto-ohjeet:

Seuraavissa ohjeissa neuvotaan kuinka Trudexan pistäminen tapahtuu. Lue ohjeet huolellisesti ja noudata niitä vaihe vaiheelta. Lääkäri tai hoitaja neuvoa sinulle pistämistekniikan. Älä yritä pistää itse ennen kuin varmasti osaat valmistaa ja antaa pistoksen. Oikean pistämistekniikan omaksumisen jälkeen voi pistoksen antaa itse tai sen voi antaa joku toinen henkilö, kuten perheenjäsen tai ystävä.

Tätä valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkkeiden kanssa samassa ruiskussa.

1) Valmistelu

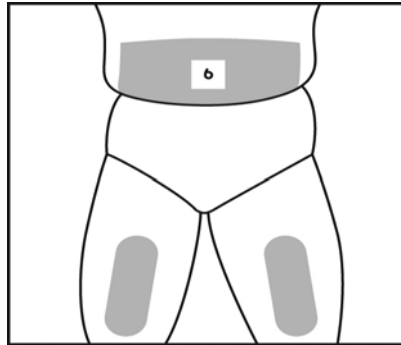
- Pese kädet huolellisesti
- Aseta seuraavat välineet puhtaalle alustalle
 - Yksi esitäytetty Trudexa injektionestettä sisältävä ruisku
 - 1 puhdistuslappu



- Tarkista ruiskun viimeinen käyttöpäivämäärä. Älä käytä valmistetta ruiskuun merkityn viimeisen käyttökuukauden ja vuoden jälkeen.

2) Pistokohdan valinta ja valmistelu

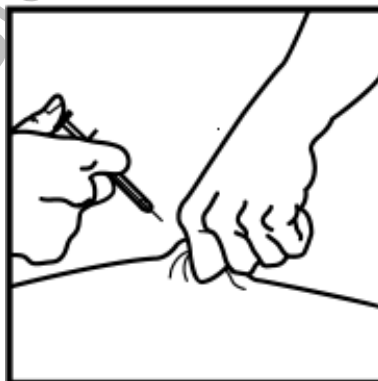
- Valitse pistokohta reideltä tai vatsalta



- Jokainen uusi pistos tulee antaa vähintään 3 cm päähän aikaisemmasta pistokohdasta.
 - Älä pistä iholla kohtaan, jossa on punoitusta, mustelmia tai kovettuma. Tämä voi olla merkki tulehduksesta.
 - Puhdista pistokohta pyörivin liikkein pakkauksessa olevalla puhdistuslapulla.
 - Älä koske puhdistettuun kohtaan ennen pistämistä.

3) Trudexan pistäminen

- ÄLÄ ravista ruiskua.
- Poista neulan suojus. Älä koske neulaan ja varo, ettei neula osu mihinkään pintoihin.
- Tartu varovasti toisella kädellä puhdistettuun ihoalueeseen ja säilytä luja ote.



- Pidä toisella kädellä ruiskua 45-asteen kulmassa iholta lovettu puoli ylöspäin.
- Työnnä neula yhdellä nopealla, lyhyellä liikkeellä kokonaan ihon sisään.
- Päästä toisella kädellä ihosta irti.
- Paina mäntä sisään – ruiskun tyhjeneminen vie 2–5 sekuntia.
- Kun ruisku on tyhjä, vedä neula ihosta. Huolehdi siitä, että vedät neulan ulos samassa kulmassa kuin missä se meni sisään.
- Paina pistokohtaa peukalolla tai harsotaitoksella 10 sekunnin ajan. Vähäistä verenvuotoa saattaa esiintyä. Älä hiero pistokohtaa. Siihen voi halutessa laittaa laastarin.

4) Tarvikkeiden hävittäminen

- Älä **KOSKAAN** käytä Trudexa-ruiskua uudelleen. Älä **KOSKAAN** laita neulansuojusta takaisin.
- Hävitä käytetty ruisku välittömästi pistämisen jälkeen lääkärin, sairaanhoitajan tai apteekkihenkilökunnan ohjeiden mukaan erityissäiliöön.
- Pidä tämä säiliö poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.

Jos käytät enemmän Trudexaa kuin sinun pitäisi

Jos pistät Trudexaa vahingossa useammin kuin lääkärisi on neuvonut, ota yhteys lääkäriisi ja kerro hänelle, että olet ottanut enemmän kuin sinun piti. Ota lääkkeen ulkopakkaus aina mukaasi, vaikka se olisi tyhjä.

Jos unohdat Trudexa-pistoksen

Jos unohdat annoksen, pistä seuraava Trudexa-annos heti kun muistat. Pistä seuraava annos alkuperäisen aikataulun mukaisesti ikään kuin et olisi unohtanutkaan annosta.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, myös Trudexa voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan saa niitä. Useimmat haittavaikutukset ovat lieviä tai kohtalaisia. Jotkut voivat kuitenkin olla vakavia ja hoitoa vaativia. Haittavaikutuksia voi ilmetä vielä viimeisen annoksen jälkeisten 5 kuukauden aikana.

Käänny lääkärin puoleen välittömästi, jos havaitset jotain seuraavista:

- Vaikeaa ihottumaa, nokkosihottumaa tai muita allergisen reaktion merkkejä
- Kasvojen, käsien, jalkojen turvotusta
- Hengitys- tai nielemisvaikeuksia
- Hengenahdistusta rasituksessa tai makuulla tai jalkojen turvotusta
- Veren kuvan häiriöihin viittaavia merkkejä ja oireita, kuten pitkittynyttä kuumeilua, mustelmataipumusta, verenvuotoa, kalpeutta

Käänny lääkärin puoleen niin pian kuin mahdollista, jos havaitset jotain seuraavista:

- Infektion merkkejä, kuten kuumetta, sairautentunnetta, haavaumia, hammasongelmia, kirvelyä virtsatessa
- Heikkouden tai väsymyksen tunnetta
- Yskää
- Pistelyä
- Tunnottomuutta
- Kaksoiskuvia
- Käsien tai jalkojen heikkoutta

Yllä kuvatut oireet voivat olla alla mainittujen Trudexa-hoidon yhteydessä esiintyneiden haittavaikutusten merkkejä.

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$ potilaalla):

- pistoskohdan reaktiot (esim. kipu, turvotus, punoitus tai kutina).

Yleiset ($> 1/100$ ja $< 1/10$ potilaalla):

- Alahengitystieinfektiot (esim. keuhkoputkentulehdus, keuhkokuume);
- ylähengitystieinfektiot (esim. vilustuminen, nenän vuotaminen, sivuontelotulehdus);

- virtsatieinfektio, yskänrokko, vyöruusu;
- huimaus (myös kiertohuimaus), päänsärky;
- silmätulehdus;
- yskä, kurkkukipu;
- pahoinvointi, ripuli, vatsakipu, suun haavaumat;
- maksaentsyymiarvojen suureneminen;
- ihottuma, kutina, hiustenlähtö;
- väsymys;
- kuume.

Melko harvinaiset (>1/1000 ja <1/100 potilaalla):

- Vakavat infektiot (esim. sepsis eli verenmyrkytys), niveltulehdus, sieni-infektiot;
- syylät;
- anemia, valkosolujen mataluus;
- allergiset reaktiot;
- veren rasva-arvojen suureneminen, ruokahalun muutokset;
- ahdistuneisuus, masennus, unisuus ja univaikeudet;
- hermoston häiriöt (esim. MS-tauti ja näköhermon tulehdus), makuhäiriöt;
- näköhäiriöt;
- korvan alueen haitat;
- sydämen nopealyöntisyys, korkea verenpaine;
- astma, hengenahdistus;
- vatsaoireet (esim. oksentelu, ruoansulatushäiriöt, ummetus), verenvuoto peräaukosta;
- iho-oireet (esim. psoriaasi, ekseema tai infektiot), kutiava ihottuma, haavojen hidas paraneminen;
- lihasheikkous;
- virtsaamishäiriöt (esim. verivirtsaisuus, tihentynyt virtsaamistarve);
- lisääntynyt kuukautisvuoto;
- flunssankaltaiset oireet, rintakipu, jalkojen turvotus.

Harvinaiset (<1/1 000 potilaalla):

- Glaukooma;
- ihosyöpä;
- kilpirauhashäiriöt;
- valkuaisvirtsaisuus.

Muita Trudexaa saaneilla potilailla havaittuja haittavaikutuksia:

- tuberkuloosi ja muut opportunistiset infektiot (jotka kehittyvät, kun elimistön vastustuskyky taudeille heikkenee);
- keuhkosairaudet.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa listattu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

5. TRUDEXAN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2°C–8°C). Säilytä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Ei saa jäätyä.

6. MUUTA TIETOA

Trudexa 40 mg injektioneste esitäftetyssä ruiskussa on steriili liuos, joka sisältää 40 mg adalimumabia 0,8 ml:ssa liuosta.

Mitä Trudexa sisältää

Vaikuttava aine on adalimumabi.

Muut aineet ovat mannitoli, sitruunahappomonohydraatti, natriumsitraatti, natriumvetyfosfaattidihydraatti, dinatriumfosfaattidihydraatti, natriumkloridi, polysorbaatti 80 natriumhydroksidi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (koot)

Trudexa esitäftetty ruisku on lasinen ruisku, jossa on adalimumabiliuosta. Pakkauksessa on 1, 2, 4 tai 6 esitäftettyä ruiskua potilaskäyttöön sekä 1, 2, 4 tai 6 puhdistuslappua.

Trudexaa on saatavilla myös injektiopulloissa ja esitäftetyissä kynissä.

Myyntiluvan haltija

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Iso-Britannia

Valmistaja

Abbott Biotechnology Deutschland GmbH
Max-Planck-Ring 2
D - 65205 Wiesbaden
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

Abbott SA
Parc Scientifique
Rue du Bosquet, 2
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve
Tél/Tel: + 32 10 475311

Luxembourg/Luxemburg

Abbott SA
Parc Scientifique
Rue du Bosquet, 2
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 10 475311

България

Т.П. Абот Лабораторис С.А.
ул. Оборище № 45
София 1504
Тел.: + 359 2 846 8429

Magyarország

Abbott Laboratories (Magyarország) Kft.
Teve u. 1/a-c.
H-1139 Budapest
Tel.: + 36 1 465 2100

Česká republika

Abbott Laboratories s. r. o.
Hašovka Office Park
Evropská 2590/33d
CZ-160 00 Praha 6
Tel: + 420 267 292 111

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
79, Simpson Street,
Marsa HMR 14,
Malta.
Tel: + 356 22983201

Danmark

Nederland

Abbott Laboratories A/S
Smakkedalen 6
DK-2820 Gentofte
Tlf: + 45 39 77-00-00

Deutschland

Abbott GmbH & Co. KG
Max-Planck-Ring 2
D-65205 Wiesbaden
Tel: + 49 (0) 6122 58-0

Eesti

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Riia
Läti
Tel: + 371 7605580

Ελλάδα

Abbott Laboratories (ΕΛΛΑΣ) A.B.E.E.
Λεωφόρος Βουλιαγμένης 512
GR-174 56 Αλιμος, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 0 9985-222

España

Abbott Laboratories, S.A.
Avenida de Burgos, 91
E-28050 Madrid
Tel: + 34 9 1 337-5200

France

Abbott France
10, rue d'Arcueil
BP 90233
F-94528 Rungis Cedex
Tél: + 33 (0) 1 45 60 25 00

Ireland

Abbott Laboratories, Ireland, Ltd
4051 Kingswood Drive
Citywest Business Campus
IRL–Dublin 24,
Tel: + 353 (0) 1 469-1500

Ísland

Vistor hf.
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Tel: + 354 535 7000

Italia

Abbott SpA
I-04010 Campoverde di Aprilia
(Latina)
Tel: + 39 06 928921

Abbott BV
Siriusdreef 51
NL-2132 WT Hoofddorp
Tel: + 31 (0) 23 5544400

Norge

Abbott Norge AS
PO Box 1, N-1330 Fornebu
Martin Linges vei 25, N-1367 Snarøya
Tlf: + 47 81 55 99 20

Österreich

Abbott Ges.m.b.H.
Perfektastrasse 84A
A-1230 Wien
Tel: + 43 1 891-22

Polska

Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 41
PL-02-672 Warszawa
Tel.: + 48 22 606-10-50

Portugal

Abbott Laboratórios, Lda.
Estrada de Alfragide, nº 67
Alfrapark, Edifício D,
P-2610-008 Amadora
Tel: + 351 (0) 21 472 7100

România

Abbott Laboratories S.A.
Bucharest Business Park
Șos. București-Ploiești 1A
Corp B, etaj 3, sector 1
013681 București
Tel: +40 21 529 30 00

Slovenija

Abbott Laboratories d.o.o.
Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 (1) 43 22 322

Slovenská republika

Abbott Laboratories Slovakia s.r.o.
Trnavská cesta 70
SK-821 02 Bratislava 2
Tel: + 421 (0) 2 4445 4176

Suomi/Finland

Abbott OY
Pihatörmä 1B/Gårdsbrinken 1B
FIN-02240 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358 (0) 9 7518 4120

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Θεοτόκη 4B
1055 Λευκωσία
Τηλ.: + 357 22 34 74 40

Latvija

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Rīga
Tel: + 371 7605580

Lietuva

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Rīga
Latvia
Tel: + 371 7605580

Sverige

Abbott Scandinavia AB
Box 509/Gårdsvägen 8
S-169 29 Solna/S-169 70 Solna
Tel: + 46 (0) 8 5465 67 00

United Kingdom

Abbott Laboratories Ltd
Abbott House
Unit 2, Vanwall Road
Vanwall Business Park
Maidenhead
Berkshire SL6 4XE - UK
Tel: + 44 (0) 1628 773355

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi {KK/VVVV}

PAKKAUSSELOSTE

Trudexa 40 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa, jossa neulasuojus
Adalimumabi

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Lääkärisi antaa sinulle Potilaskortin, jossa kerrotaan ennen hoidon aloittamista ja Trudexa-hoidon aikana huomioitavat turvallisuusohjeet. Säilytä tämä Potilaskortti pakkausselosteen kanssa samassa paikassa.
- Jos sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oirensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos kokemasi haittavaikutus on vakava tai havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä Trudexa on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät Trudexaa
3. Miten Trudexaa käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Trudexan säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ TRUDEXA ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Trudexa on tarkoitettu nivelreuman, nivelpsoriaasin ja selkärankareuman hoitoon. Lääke hillitsee näihin tauteihin liittyvää tulehdusprosessia. Sen vaikuttava aine, adalimumabi, on humaanin monoklonaalinen vasta-aine, joka on tuotettu soluviljelmässä. Monoklonaaliset vasta-aineet ovat proteiineja, jotka tunnistavat tiettyjä toisia proteiineja ja sitoutuvat niihin. Adalimumabi sitoutuu spesifisesti tiettyyn proteiiniin (tuumorinekroositekijä TNF α). TNF α :n pitoisuudet nousevat potilailla, joilla on tiettyjä tulehduksellisia sairauksia, kuten nivelreuma, nivelpsoriaasi tai selkärankareuma.

Nivelreuma

Nivelreuma on tulehduksellinen nivelsairaus. Jos sinulla on keskivaikea tai vaikea, aktiivinen nivelreuma, sinulle voidaan määrätä aluksi muita tähän tautiin vaikuttavia lääkkeitä, kuten metotreksaattia. Jos näillä lääkkeillä ei saada riittävää vastetta, sinulle voidaan määrätä nivelreuman hoitoon Trudexaa.

Trudexaa voidaan käyttää vaikean, aktiivisen ja etenevän nivelreuman hoitoon myös ilman aiempaa metotreksaattihoitoa.

Trudexan on osoitettu hidastavan taudin aiheuttamaa nivelten luu- ja rustovaurioiden etenemistä ja edistävän fyysistä toimintakykyä.

Trudexaa käytetään yleensä yhdessä metotreksaatin kanssa. Jos lääkärisi pitää metotreksaattia epätarkoituksenmukaisena, Trudexaa voidaan antaa yksinään.

Nivelpsoriaasi

Nivelpsoriaasi on tulehduksellinen niveltauti, joka liittyy psoriaasiin.

Selkärankareuma

Selkärankareuma on selkärangan tulehduksellinen sairaus. Jos sinulla on selkärankareuma, saat ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Trudexa-hoitoa sairautesi merkkien ja oireiden vähentämiseen.

Crohnin tauti

Crohnin tauti on tulehduksellinen suolistosairaus. Jos sairastat Crohnin tautia, saat ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Trudexaa sairautesi lievittämiseksi.

2. ENNEN KUIN KÄYTÄT TRUDEXAA

Älä käytä Trudexaa

- Jos olet allerginen (yliherkkä) adalimumabille tai jollekin Trudexan apuaineelle.
- Jos sinulla on jokin vakava tulehdus, mukaan lukien aktiivinen tuberkuloosi (ks. Ole erityisen varovainen Trudexan suhteen). On tärkeää, että kerrot lääkärillesi jos sinulla on tulehduksen oireita kuten esim. kuumetta, haavoja, väsymystä tai hampaisiin liittyviä ongelmia.
- Jos sinulla on keskivaikea tai vaikea sydämen vajaatoiminta tai jos sinulla on tai on ollut jokin vakava sydänsairaus, on erityisen tärkeää, että kerrot asiasta lääkärille (ks. ”Ole erityisen varovainen Trudexan suhteen”).

Ole erityisen varovainen Trudexan suhteen:

- Jos sinulla esiintyy allergisia reaktioita, kuten hengenahdistusta, hengityksen vinkunaa, huimausta, turvotusta tai ihottumaa, lopeta Trudexan pistäminen ja ota heti yhteys lääkäriisi.
- Ruiskun neulansuojus sisältää luonnonkumia (lateksia). Se voi aiheuttaa vaikeita allergisia reaktioita potilaille, joilla on lateksiallergia. Potilaiden, joilla on tiedossa oleva lateksiallergia, on neuvottava välttämään sisäsuojuksen koskettamista.
- Jos sinulla on jokin tulehdus, kuten pitkäaikainen tai paikallinen tulehdus (esim. säärihaava), neuvottele lääkärisi kanssa ennen kuin aloitat Trudexan käytön. Mikäli olet epävarma, käänny lääkärin puoleen.
- Trudexa saattaa lisätä tulehdusalttiutta (mukaanlukien vakavat infektiot, tuberkuloosi, opportunistiset infektiot ja verenmyrkytys, jotka voivat harvinaisissa tapauksissa olla hengenvaarallisia). Jos sinulla esiintyy oireita, kuten kuumetta, haavoja, väsymystä tai hampaisiin liittyviä ongelmia, on tärkeää, että kerrot niistä lääkärillesi.
- Ennen Trudexa-hoidon aloittamista lääkärisi tutkii sinut tuberkuloosin merkkien ja oireiden varalta, koska Trudexaa saavilla potilailla on raportoitu tuberkuloosia. Tarkastukseen kuuluu huolellinen aikaisempien sairauksien kartoitus, keuhkojen röntgenkuvaus ja tuberkuliinikoe. Nämä tiedot tulee kirjata potilaskorttiin. Jos sinulla on aikaisemmin ollut tuberkuloosi tai jos olet ollut tekemisissä sellaisen henkilön kanssa, jolla on ollut tuberkuloosi, on erityisen tärkeää, että kerrot siitä lääkärillesi. Jos havaitset hoidon aikana tai sen jälkeen tuberkuloosin (pitkittynyt yskä, painon lasku, voimattomuus, lievä kuume) tai jonkin muun tulehduksen oireita, käänny välittömästi lääkärin puoleen.
- Jos sinulla on esiintynyt toistuvia tulehduksia tai muita tulehdusriskiä lisääviä tiloja, kerro niistä lääkärillesi.
- Kerro lääkärillesi, jos olet B-hepatiittiviruksen (HBV) kantaja, jos sinulla on aktiivinen HBV-infektio, tai jos epäilet, että HBV-tartunta on kohdallasi mahdollinen. Trudexan kaltaiset TNF-

salpaajat saattavat aiheuttaa HBV-infektion uudelleenaktivoitumisen tämän viruksen kantajilla. HBV-infektion uudelleenaktivoituminen voi joskus harvoin olla hengenvaarallista, etenkin jos käytät muita immuunijärjestelmän toimintaa hillitseviä lääkkeitä.

- Ilmoita lääkärillesi käyttäväsi Trudexaa mikäli joudut leikkaukseen tai hammashoitoon.
- Jos sinulla on MS-tauti lääkärisi päättää, soveltuuko Trudexa sinulle.
- Tiettyjä rokotteita ei saa antaa Trudexan käytön aikana. Kysy neuvoa lääkäriltäsi, ennen minkään rokotuksen ottamista.
- Jos sinulla on lievä sydämen vajaatoiminta ja käytät Trudexaa, on lääkärisi seurattava sydämen vajaatoiminnan tilaa tarkoin. On tärkeää, että kerrot lääkärillesi mikäli sinulla on tai on ollut vakava sydänvaiva. Mikäli huomaat uusia sydänvaivoja tai aikaisemmat pahenevat (esim. hengenahdistusta tai jalkojen turvotusta) on sinun otettava välittömästi yhteyttä lääkäriisi. Lääkärisi päättää soveltuuko Trudexa sinulle.
- Joidenkin potilaiden elimistö ei ehkä pysty tuottamaan riittävästi verisoluja, jotka auttavat elimistöäsi torjumaan infektioita ja pysäyttämään verenvuodon. Jos sinulla esiintyy pitkittynyttä kuumeilua, saat helposti mustelmia tai verenvuotoja, tai olet hyvin kalpea, ota välittömästi yhteyttä lääkäriisi. Lääkärisi saattaa päättää keskeyttää hoidon.
- Trudexaa tai muita TNF-salpaajia käyttäneille potilaille on kehittynyt harvoissa tapauksissa tiettyntyyppisiä syöpiä. Potilailla, joilla on vakavampi ja pitkään kestänyt nivelreuma, saattaa olla keskimääräistä suurempi imukudossyövän eli lymfooman riski. Jos käytät Trudexaa, tämä riski saattaa suurentua. Lisäksi Trudexa-hoitoa saavilla potilailla on harvoissa tapauksissa havaittu muita ihosyöpiä kuin melanoomia.
- Keuhkohtaumatautipotilailla, joita on hoidettu eräällä toisella TNF-salpaajalla, on ilmoitettu muita syöpiä kuin lymfoomia. Jos sinulla on keuhkohtaumatauti tai tupakoit paljon, keskustele lääkärisi kanssa siitä, sopiiko TNF-salpaajahoido sinulle.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Trudexaa voidaan käyttää samanaikaisesti metotreksaatin tai tiettyjen tautia hillitsevien reumalääkkeiden (sulfasalatsiini, hydroksiklorokiini, leflunomidi tai pistoksina annettavat kuitalliset) sekä steroidien tai kipulääkkeiden, kuten steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden, kanssa.

Ilmoita lääkärillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita saa reseptivapaasti.

Älä käytä Trudexaa anakinraa sisältävien lääkkeiden kanssa. Jos sinulla on kysyttävää, ota yhteyttä lääkäriisi.

Trudexan käyttö ruoan ja juoman kanssa

Trudexa annetaan ihon alle, joten ruokailun ja juomisen ei pitäisi vaikuttaa Trudexaan.

Raskaus ja imetys

Trudexan vaikutuksia raskaana oleville naisille ei tunneta, joten Trudexan käyttöä raskauden aikana ei suositella. Trudexa-hoidon aikana sekä vähintään 5 kuukauden ajan viimeisen Trudexa-annoksen jälkeen on suositeltavaa välttää raskautta ja huolehdittava riittävästä ehkäisystä.

Ei tiedetä erittykö adalimumabi äidinmaitoon.

Jos imetät, sinun tulee lopettaa imetys Trudexan käytön ajaksi sekä ainakin 5 kuukaudeksi viimeisen annoksen jälkeen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Trudexa ei pitäisi vaikuttaa ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita.

Tärkeää tietoa Trudexan sisältämistä aineista

Tämä lääkevalmiste sisältää vähemmän kuin 1 mmol Natriumia (23 mg) annosta kohti, toisin sanoen 'natriumvapaa'.

3. MITEN TRUDEXAA KÄYTETÄÄN

Käytä Trudexaa juuri niin kuin lääkärisi on määrännyt. Tarkista lääkäriltäsi tai apteekistasi, mikäli et ole varma.

Trudexa pistetään ihon alle (subkutaanisesti). Tavanomainen annos nivelreumaa, nivelpsoriaasia tai selkärankareumaa sairastaville aikuisille on 40 mg:n kerta-annos adalimumabia joka toinen viikko. Crohnin tautia hoidettaessa tavanomainen annostus on 80 mg viikolla 0 ja sen jälkeen 40 mg joka toinen viikko viikosta 2 alkaen. Jos nopeampi vaste on tarpeen, lääkärisi voi määrätä sinulle 160 mg annoksen viikolla 0 (4 injektiota yhden vuorokauden aikana tai 2 injektiota vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä), 80 mg (2 injektiota) viikolla 2 ja sen jälkeen 40 mg (1 injektio) joka toinen viikko. Lääkäri voi suurentaa annosta tasolle 40 mg joka viikko vasteestasi riippuen. Trudexan käyttöä tulee jatkaa niin kauan, kuin lääkärisi on määrännyt.

Nivelreumapotilailla metotreksaattilääkitystä jatketaan Trudexan käytön aikana. Jos lääkärisi pitää metotreksaattia epätarkoituksenmukaisena, Trudexaa voidaan antaa yksinään.

Jos sinulla on nivelreuma etkä saa Trudexan lisäksi metotreksaattia, lääkärisi saattaa päättää antaa 40 mg Trudexaa viikottain.

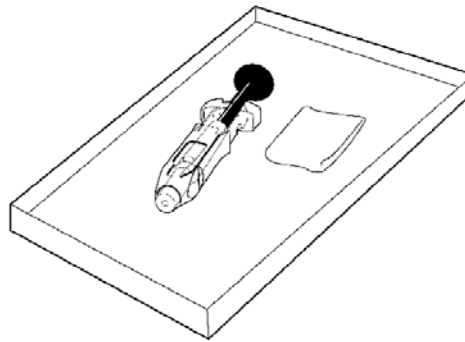
Trudexa-pistoksen valmistelu- ja anto-ohjeet:

Seuraavissa ohjeissa neuvotaan kuinka Trudexan pistäminen tapahtuu. Lue ohjeet huolellisesti ja noudata niitä vaihe vaiheelta. Lääkäri tai hoitaja neuvo sinulle pistämistekniikan. Älä yritä pistää itse ennen kuin osaat varmasti valmistaa ja antaa pistoksen. Kun lääkäri/hoitaja on neuvonut oikean pistämistekniikan, voi pistoksen antaa itse tai sen voi antaa joku toinen henkilö, kuten perheenjäsen tai ystävä.

Tätä injektiota ei saa sekoittaa muiden lääkkeiden kanssa samassa ruiskussa tai injektiopullossa.

1) Valmistelu

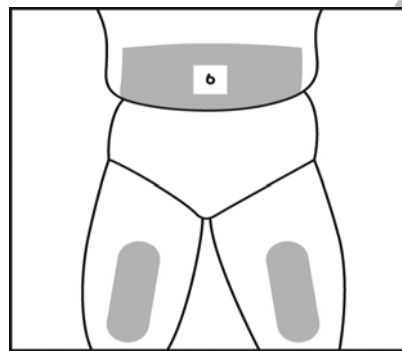
- Pese kädet huolellisesti
- Aseta seuraavat välineet puhtaalle alustalle
 - Yksi esitäytetty Trudexa injektionestettä sisältävä ruisku
 - 1 puhdistuslappu



- Tarkista ruiskun viimeinen käyttöpäivämäärä. Älä käytä valmistetta ruiskuun merkityn viimeisen käyttökuukauden ja vuoden jälkeen.

2) Pistokohdan valinta ja valmistelu

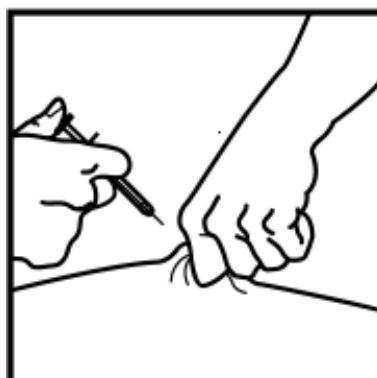
- Valitse pistokohta reideltä tai vatsalta



- Jokainen uusi pistos tulee antaa vähintään 3 cm päähän aikaisemmasta pistokohdasta.
 - Älä pistä iholle kohtaan, jossa on punoitusta, mustelmia tai kovettuma. Tämä voi olla merkki tulehduksesta.
 - Puhdista pistokohta pyörivin liikkein pakkauksessa olevalla puhdistuslapulla.
 - Älä koske puhdistettuun kohtaan ennen pistämistä.

3) Trudexan pistäminen

- ÄLÄ ravista ruiskua.
- Poista neulan suojus. Älä koske neulaan ja varo, ettei neula osu mihinkään pintoihin.
- Tartu varovasti toisella kädellä puhdistettuun ihoalueeseen ja säilytä luja ote.



- Pidä toisella kädellä ruiskua 45-asteen kulmassa iholta lovettu puoli ylöspäin.
- Työnnä neula yhdellä nopealla, lyhyellä liikkeellä kokonaan ihon sisään.
- Päästä toisella kädellä ihosta irti.
- Paina mäntä sisään – ruiskun tyhjeneminen vie 2–5 sekuntia.
- Kun ruisku on tyhjä, vedä neula ihosta. Huolehdi siitä, että vedät neulan ulos samassa kulmassa kuin missä se meni sisään.
- Paina pistokohtaa peukalolla tai harsotaitoksella 10 sekunnin ajan. Vähäistä verenvuotoa saattaa esiintyä. Älä hiero pistokohtaa. Siihen voi halutessa laittaa laastarin.

4) Tarvikkeiden hävittäminen

- Älä **KOSKAAN** käytä Trudexa-ruiskua uudelleen. Älä **KOSKAAN** laita neulansuojusta takaisin.
- Hävitä käytetty ruisku välittömästi pistämisen jälkeen lääkärin, sairaanhoitajan tai apteekkihenkilökunnan ohjeiden mukaan erityissäiliöön.
- Pidä tämä säiliö poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.

Jos käytät enemmän Trudexaa kuin sinun pitäisi

Jos pistät Trudexaa vahingossa useammin kuin lääkärisi on neuvonut, ota yhteys lääkäriisi ja kerro hänelle, että olet ottanut enemmän kuin sinun piti. Ota lääkkeen ulkopakkaus aina mukaasi, vaikka se olisi tyhjä.

Jos unohdat Trudexa-pistoksen

Jos unohdat annoksen, pistä seuraava Trudexa-annos heti kun muistat. Pistä seuraava annos alkuperäisen aikataulun mukaisesti ikään kuin et olisi unohtanutkaan annosta.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käännä lääkärisi tai apteekin puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, myös Trudexa voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan saa niitä. Useimmat haittavaikutukset ovat lieviä tai keskivaikeita. Jotkut voivat kuitenkin olla vakavia ja hoitoa vaativia. Haittavaikutuksia voi ilmetä ainakin vielä 5 kuukauden päästä viimeisen annoksen jälkeen.

Käännä lääkärin puoleen välittömästi, jos havaitset jotain seuraavista:

- Vaikeaa ihottumaa, nokkosihottumaa tai muita allergisen reaktion merkkejä
- Kasvojen, käsien, jalkojen turvotusta
- Hengitys- tai nielemisvaikeuksia
- Hengenahdistusta raskautuksessa tai makuulla tai jalkojen turvotusta
- Verenkuvaanhäiriöihin viittaavia merkkejä ja oireita, kuten pitkittynyttä kuumeilua, mustelmataipumusta, verenvuotoa, kalpeutta

Käännä lääkärin puoleen niin pian kuin mahdollista, jos havaitset jotain seuraavista:

- Infektion merkkejä, kuten kuumetta, sairautentunnetta, haavaumia, hammasongelmia tai kirvelyä virtsatessa
- Heikkouden tai väsymyksen tunnetta
- Yskää
- Pistelyä
- Tunnottomuutta
- Kaksoiskuvia
- Käsien tai jalkojen heikkoutta

Yllä kuvatut oireet voivat olla alla mainittujen Trudexa-hoidon yhteydessä esiintyneiden haittavaikutusten merkkejä.

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$ potilaalla):

- pistoskohdan reaktiot (esim. kipu, turvotus, punoitus tai kutina).

Yleiset ($\geq 1/100$ ja $< 1/10$ potilaalla):

- Alahengitystieinfektiot (esim. keuhkoputkentulehdus, keuhkokuume);
- ylähengitystieinfektiot (esim. vilustuminen, nenän vuotaminen, sivuontelotulehdus);
- virtsatieinfektio, yskänrokko, yöruusu;
- huimaus (myös kiertohuimaus), päänsärky;
- silmätulehdus;
- yskä, kurkkukipu;
- pahoinvointi, ripuli, vatsakipu, suun haavaumat;
- maksaentsyymiarvojen nousu;
- ihottuma, kutina, hiustenlähtö;
- väsymys;
- kuume.

Melko harvinaiset ($\geq 1/1000$ ja $< 1/100$ potilaalla):

- Vakavat infektiot (esim. sepsis eli verenmyrkytys), niveltulehdus, sieni-infektiot;
- syylät;
- anemia, valkosolujen mataluus;
- allergiset reaktiot;
- veren rasva-arvojen suureneminen, ruokahalun muutokset;
- ahdistuneisuus, masennus, unisuus ja univaikeudet;
- hermoston häiriöt (esim. MS-tauti ja näköhermon tulehdus), makuhäiriöt;
- näköhäiriöt;
- korvan alueen haitat;
- sydämen nopealyöntisyys, korkea verenpaine;
- astma, hengenahdistus;
- vatsaoireet (esim. oksentelu, ruoansulatushäiriöt, ummetus), verenvuoto peräaukosta;
- iho-oireet (esim. psoriaasi, ekseema tai infektiot), kutiava ihottuma, haavojen hidas paraneminen;
- lihasheikkous;
- virtsaamishäiriöt (esim. verivirtsaisuus, tihentynyt virtsaamistarve);
- lisääntynyt kuukautisvuoto
- flunssankaltaiset oireet, rintakipu, jalkojen turvotus.

Harvinaiset ($< 1/1\,000$ potilaalla):

- Glaukooma;
- ihosyöpä;
- kilpirauhashäiriöt;
- valkuaisvirtsaisuus.

Muita Trudexaa saaneilla potilailla havaittuja haittavaikutuksia:

- tuberkuloosi ja muut opportunistiset infektiot (jotka kehittyvät, kun elimistön vastustuskyky taudeilla heikkenee);
- keuhkosairaudet.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa listattu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

5. TRUDEXAN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2°C–8°C). Säilytä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Ei saa jäätyä.

6. MUUTA TIETOA

Trudexa 40 mg injektioneste esitäytetyssä ruiskussa, jossa on neulasuojus, on steriili liuos, joka sisältää 40 mg adalimumabia 0,8 ml:ssa liuosta.

Mitä Trudexa sisältää

Vaikuttava aine on adalimumabi.

Muut aineet ovat mannitoli, sitruunahappomonohydraatti, natriumsitraatti, natriumvetyfosfaattidihydraatti, dinatriumfosfaattidihydraatti, natriumkloridi, polysorbaatti 80 natriumhydroksidi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (koot)

Trudexa esitäytetty ruisku, jossa on neulasuojus, on lasinen ruisku, jossa on adalimumabiliuosta. Pakkauksissa on 1 esitäytetty ruisku neulasuojuksella sairaalassa annettavaksi tai muun hoitohenkilökunnan annettavaksi sekä 1 puhdistuslappu.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä. Trudexaa on saatavilla myös injektiopulloissa ja esitäytetyissä kynissä.

Myyntiluvan haltija

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Iso-Britannia

Valmistaja

Abbott Biotechnology Deutschland GmbH
Max-Planck-Ring 2
D-65205 Wiesbaden
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

Abbott SA
Parc Scientifique
Rue du Bosquet, 2
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve
Tél/Tel: + 32 10 475311

Luxembourg/Luxemburg

Abbott SA
Parc Scientifique
Rue du Bosquet, 2
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 10 475311

България

Т.П. Абот Лабораторис С.А.
ул. Оборище № 45

Magyarország

Abbott Laboratories (Magyarország) Kft.
Teve u. 1/a-c.

София 1504
Тел.: + 359 2 846 8429

Česká republika

Abbott Laboratories s. r. o.
Hadovka Office Park
Evropská 2590/33d
CZ-160 00 Praha 6
Tel: + 420 267 292 111

Danmark

Abbott Laboratories A/S
Smakkedalen 6
DK-2820 Gentofte
Tlf: + 45 39 77-00-00

Deutschland

Abbott GmbH & Co. KG
Max-Planck-Ring 2
D-65205 Wiesbaden
Tel: + 49 (0) 6122 58-0

Eesti

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Riia
Läti
Tel: + 371 7605580

Ελλάδα

Abbott Laboratories (ΕΛΛΑΣ)Α.Β.Ε.Ε.
Λεωφόρος Βουλιαγμένης 512
GR-174 56 Αλimos, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 0 9985-222

España

Abbott Laboratories, S.A.
Avenida de Burgos, 91
E-28050 Madrid
Tel: + 34 9 1 337-5200

France

Abbott France
10, rue d'Arcueil
BP 90233
F-94528 Rungis Cedex
Tél: + 33 (0) 1 45 60 25 00

Ireland

Abbott Laboratories, Ireland, Ltd
4051 Kingswood Drive
Citywest Business Campus
IRL–Dublin 24,
Tel: + 353 (0) 1 469-1500

H-1139 Budapest
Tel.: + 36 1 465 2100

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
79, Simpson Street,
Marsa HMR 14,
Malta.
Tel: + 356 22983201

Nederland

Abbott BV
Siriusdreef 51
NL-2132 WT Hoofddorp
Tel: + 31 (0) 23 5544400

Norge

Abbott Norge AS
PO Box 1, N-1330 Fornebu
Martin Linges vei 25,N-1367 Snarøya
Tlf: + 47 81 55 99 20

Österreich

Abbott Ges.m.b.H.
Perfektastrasse 84A
A-1230 Wien
Tel: + 43 1 891-22

Polska

Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 41
PL-02-672 Warszawa
Tel.: + 48 22 606-10-50

Portugal

Abbott Laboratórios, Lda.
Estrada de Alfragide, nº 67
Alfrapark, Edifício D,
P-2610-008 Amadora
Tel: + 351 (0) 21 472 7100

România

Abbott Laboratories S.A.
Bucharest Business Park
Șos. București-Ploiești 1A
Corp B, etaj 3, sector 1
013681 București
Tel: +40 21 529 30 00

Slovenija

Abbott Laboratories d.o.o.
Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 (1) 43 22 322

Ísland

Vistor hf.
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Tel: + 354 535 7000

Italia

Abbott SpA
I-04010 Campoverde di Aprilia
(Latina)
Tel: + 39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Θεοτόκη 4B
1055 Λευκωσία
Τηλ.: + 357 22 34 74 40

Latvija

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Rīga
Tel: + 371 7605580

Lietuva

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Rīga
Latvia
Tel: + 371 7605580

Slovenská republika

Abbott Laboratories Slovakia s.r.o.
Trnavská cesta 70
SK-821 02 Bratislava 2
Tel: + 421 (0) 2 4445 4176

Suomi/Finland

Abbott OY
Pihatörmä 1B/Gårdsbrinken 1B
FIN-02240 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358 (0) 9 7518 4120

Sverige

Abbott Scandinavia AB
Box 509/Gårdsvägen 8
S-169 29 Solna/S-169 70 Solna
Tel: + 46 (0) 8 5465 67 00

United Kingdom

Abbott Laboratories Ltd
Abbott House
Unit 2, Vanwall Road
Vanwall Business Park
Maidenhead
Berkshire SL6 4XE - UK
Tel: + 44 (0) 1628 773355

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi {KK/VVVV}

PAKKAUSSELOSTE

Trudexa 40 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä kynässä
Adalimumabi

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Lääkärisi antaa sinulle Potilaskortin, jossa kerrotaan ennen hoidon aloittamista ja Trudexa-hoidon aikana huomioitavat turvallisuusohjeet. Säilytä tämä Potilaskortti pakkausselosteen kanssa samassa paikassa.
- Jos sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos kokemasi haittavaikutus on vakava tai havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä Trudexa on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät Trudexaa
3. Miten Trudexaa käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Trudexan säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ TRUDEXA ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Trudexa on tarkoitettu nivelreuman, nivelpsoriaasin ja selkärankareuman hoitoon. Lääke hillitsee näihin tauteihin liittyvää tulehdusprosessia. Sen vaikuttava aine, adalimumabi, on humaanin monoklonaalinen vasta-aine, joka on tuotettu soluviljelmässä. Monoklonaaliset vasta-aineet ovat proteiineja, jotka tunnistavat tiettyjä toisia proteiineja ja sitoutuvat niihin. Adalimumabi sitoutuu spesifisesti tiettyyn proteiiniin (tuumorinekroositekijä TNF α). TNF α :n pitoisuudet nousevat potilailla, joilla on tiettyjä tulehduksellisia sairauksia kuten nivelreuma, nivelpsoriaasi tai selkärankareuma.

Nivelreuma

Nivelreuma on tulehduksellinen nivelsairaus. Jos sinulla on keskivaikea tai vaikea, aktiivinen nivelreuma, sinulle voidaan määrätä aluksi muita tähän tautiin vaikuttavia lääkkeitä, kuten metotreksaattia. Jos näillä lääkkeillä ei saada riittävää vastetta, sinulle voidaan määrätä nivelreuman hoitoon Trudexaa.

Trudexaa voidaan käyttää vaikean, aktiivisen ja etenevän nivelreuman hoitoon myös ilman aiempaa metotreksaattihoitoa.

Trudexan on osoitettu hidastavan taudin aiheuttamaa nivelten luu- ja rustovaurioiden etenemistä ja edistävän fyysistä toimintakykyä.

Trudexaa käytetään yleensä yhdessä metotreksaatin kanssa. Jos lääkärisi pitää metotreksaattia epätarkoituksenmukaisena, Trudexaa voidaan antaa yksinään.

Nivelpsoriaasi

Nivelpsoriaasi on tulehduksellinen niveltauti, joka liittyy psoriaasiin.

Selkärankareuma

Selkärankareuma on selkärangan tulehduksellinen sairaus. Jos sinulla on selkärankareuma, saat ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Trudexa-hoitoa sairautesi merkkien ja oireiden vähentämiseen.

Crohnin tauti

Crohnin tauti on tulehduksellinen suolistosairaus. Jos sairastat Crohnin tautia, saat ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Trudexaa sairauden oireiden ja merkkien lievittämiseksi.

2. ENNEN KUIN KÄYTÄT TRUDEXAA

Älä käytä Trudexaa

- Jos olet allerginen (yliherkkä) adalimumabille tai jollekin Trudexan apuaineelle.
- Jos sinulla on jokin vakava tulehdus, mukaan lukien aktiivinen tuberkuloosi (ks. Ole erityisen varovainen Trudexan suhteen). On tärkeää, että kerrot lääkärillesi jos sinulla on tulehduksen oireita kuten esim. kuumetta, haavoja, väsymystä tai hampaisiin liittyviä ongelmia.
- Jos sinulla on keskivaikea tai vaikea sydämen vajaatoiminta tai jos sinulla on tai on ollut jokin vakava sydänsairaus, on erityisen tärkeää, että kerrot asiasta lääkärille (ks. ”Ole erityisen varovainen Trudexan suhteen”).

Ole erityisen varovainen Trudexan suhteen:

- Jos sinulla esiintyy allergisia reaktioita, kuten hengenahdistusta, hengityksen vinkunaa, huimausta, turvotusta tai ihottumaa, lopeta Trudexan pistäminen ja ota heti yhteys lääkäriisi.
- Ruiskun neulasuojus sisältää luonnonkumia (lateksia). Se voi aiheuttaa vaikeita allergisia reaktioita potilaille, joilla on lateksiallergia. Potilaiden, joilla on tiedossa oleva lateksiallergia, on neuvottava välttämään sisäsuojuksen koskettamista.
- Jos sinulla on jokin tulehdus, kuten pitkäaikainen tai paikallinen tulehdus (esim. säärihaava), neuvottele lääkärisi kanssa ennen kuin aloitat Trudexan käytön. Mikäli olet epävarma, käänny lääkärin puoleen.
- Trudexa saattaa lisätä tulehdusalttiutta (mukaanlukien vakavat infektiot, tuberkuloosi, opportunistiset infektiot ja verenmyrkytys, jotka voivat harvinaisissa tapauksissa olla hengenvaarallisia). Jos sinulla esiintyy oireita, kuten kuumetta, haavoja, väsymystä tai hampaisiin liittyviä ongelmia, on tärkeää, että kerrot niistä lääkärillesi.
- Ennen Trudexa-hoidon aloittamista lääkärisi tutkii sinut tuberkuloosin merkkien ja oireiden varalta, koska Trudexaa saavilla potilailla on raportoitu tuberkuloosia. Tarkastukseen kuuluu huolellinen aikaisempien sairauksien kartoitus, keuhkojen röntgenkuvaus ja tuberkuliinikoe. Nämä tiedot tulee kirjata potilaskorttiin. Jos sinulla on aikaisemmin ollut tuberkuloosi tai jos olet ollut tekemisissä sellaisen henkilön kanssa, jolla on ollut tuberkuloosi, on erityisen tärkeää, että kerrot siitä lääkärillesi. Jos havaitset hoidon aikana tai sen jälkeen tuberkuloosin (pitkittynyt yskä, painon lasku, voimattomuus, lievä kuume) tai jonkin muun tulehduksen oireita, käänny välittömästi lääkärin puoleen.
- Jos sinulla on esiintynyt toistuvia tulehduksia tai muita tulehdusriskiä lisääviä tiloja, kerro niistä lääkärillesi.

- Kerro lääkärillesi, jos olet B-hepatiittiviruksen (HBV) kantaja, jos sinulla on aktiivinen HBV-infektio, tai jos epäilet, että HBV-tartunta on kohdallasi mahdollinen. Trudexan kaltaiset TNF-salpaajat saattavat aiheuttaa HBV-infektion uudelleenaktivoitumisen tämän viruksen kantajilla. HBV-infektion uudelleenaktivoituminen voi joskus harvoin olla hengenvaarallista, etenkin jos käytät muita immuunijärjestelmän toimintaa hillitseviä lääkkeitä.
- Ilmoita lääkärillesi käyttäväsi Trudexaa mikäli joudut leikkaukseen tai hammashoittoon.
- Jos sinulla on MS-tauti lääkärisi päättää, soveltuuko Trudexa sinulle.
- Tiettyjä rokotteita ei saa antaa Trudexan käytön aikana. Kysy neuvoa lääkäritäsi, ennen minkään rokotuksen ottamista.
- Jos sinulla on lievä sydämen vajaatoiminta ja käytät Trudexaa, on lääkärisi seurattava sydämen vajaatoiminnan tilaa tarkoin. On tärkeätä, että kerrot lääkärillesi mikäli sinulla on tai on ollut vakava sydänvaiva. Mikäli huomaat uusia sydänvaivoja tai aikaisemmat pahenevat (esim. hengenahdistusta tai jalkojen turvotusta) on sinun otettava välittömästi yhteyttä lääkäriisi. Lääkärisi päättää soveltuuko Trudexa sinulle.
- Joidenkin potilaiden elimistö ei ehkä pysty tuottamaan riittävästi verisoluja, jotka auttavat elimistöäsi torjumaan infektioita ja pysäyttämään verenvuodon. Jos sinulla esiintyy pitkittynyttä kuumeilua, saat helposti mustelmia tai verenvuotoja, tai olet hyvin kalpea, ota välittömästi yhteyttä lääkäriisi. Lääkärisi saattaa päättää keskeyttää hoidon.
- Trudexaa tai muita TNF-salpaajia käyttäneille potilaille on kehittynyt harvinaisissa tapauksissa tiettyntyyppisiä syöpiä. Potilailla, joilla on vakavampi ja pitkään kestänyt nivelreuma, saattaa olla keskimääräistä suurempi imukudossyövän eli lymfooman riski. Jos käytät Trudexaa, tämä riski saattaa suurentua. Lisäksi Trudexa-hoitoa saavilla potilailla on harvinaisissa tapauksissa havaittu muita ihosyöpiä kuin melanoomia.
- Keuhkohtaumatautipotilailla, joita on hoidettu eräällä toisella TNF-salpaajalla, on ilmoitettu muita syöpiä kuin lymfoomia. Jos sinulla on keuhkohtaumatauti tai tupakoit paljon, keskustele lääkärisi kanssa siitä, sopiiko TNF-salpaajahoido sinulle.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Trudexaa voidaan käyttää samanaikaisesti metotreksaatin tai tiettyjen tautia hillitsevien reumalääkkeiden (sulfasalatsiini, hydroksiklorokiini, leflunomidi tai pistoksina annettavat kultalääkkeet) sekä steroidien tai kipulääkkeiden, kuten steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden, kanssa.

Ilmoita lääkärillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita saa reseptivapaasti.

Älä käytä Trudexaa anakinraa sisältävien lääkkeiden kanssa. Jos sinulla on kysyttävää, ota yhteyttä lääkäriisi.

Trudexan käyttö ruoan ja juoman kanssa

Trudexa annetaan ihon alle, joten ruokailun ja juomisen ei pitäisi vaikuttaa Trudexaan.

Raskaus ja imetys

Trudexan vaikutuksia raskaana oleville naisille ei tunneta, joten Trudexan käyttöä raskauden aikana ei suositella. Trudexa-hoidon aikana sekä vähintään 5 kuukauden ajan viimeisen Trudexa-annoksen jälkeen on suositeltavaa välttää raskautta ja huolehdittava riittävästä ehkäisystä.

Ei tiedetä erittykö adalimumabi äidinmaitoon.

Jos imetät, sinun tulee lopettaa imetys Trudexan käytön ajaksi sekä ainakin 5 kuukaudeksi viimeisen annoksen jälkeen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Trudexan ei pitäisi vaikuttaa ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita.

Tärkeää tietoa Trudexan sisältämistä aineista

Tämä lääkevalmiste sisältää vähemmän kuin 1 mmol Natriumia (23 mg) annosta kohti, toisin sanoen 'natriumvapaa'.

3. MITEN TRUDEXAN ESITÄYTETTYÄ KYNÄÄ KÄYTETÄÄN

Käytä Trudexaa juuri niin kuin lääkärisi on määrännyt. Tarkista lääkäriltäsi tai apteekistasi, mikäli et ole varma.

Trudexa pistetään ihon alle (subkutaanisesti). Tavanomainen annos nivelreumaa, nivelpsoriaasia tai selkärankareumaa sairastaville aikuisille on 40 mg:n kerta-annos adalimumabia joka toinen viikko. Crohnin tautia hoidettaessa tavanomainen annostus on 80 mg viikolla 0 ja sen jälkeen 40 mg joka toinen viikko viikosta 2 alkaen. Jos nopeampi vaste on tarpeen, lääkärisi voi määrätä sinulle 160 mg annoksen viikolla 0 (4 injektiota yhden vuorokauden aikana tai 2 injektiota vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä), 80 mg (2 injektiota) viikolla 2 ja sen jälkeen 40 mg (1 injektio) joka toinen viikko. Lääkäri voi suurentaa annosta tasolle 40 mg joka viikko vasteestasi riippuen. Trudexan käyttöä tulee jatkaa niin kauan, kuin lääkärisi on määrännyt.

Nivelreumapotilailla metotreksaattilääkitystä jatketaan Trudexan käytön aikana. Jos lääkärisi pitää metotreksaattia epätarkoituksenmukaisena, Trudexaa voidaan antaa yksinään.

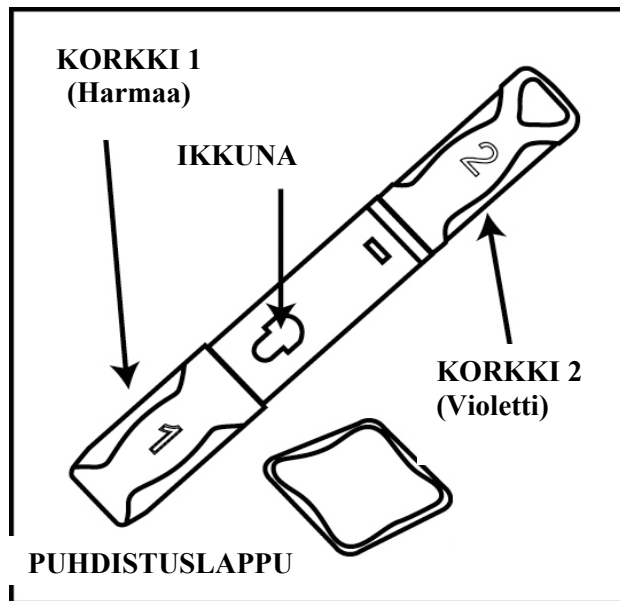
Jos sinulla on nivelreuma etkä saa Trudexan lisäksi metotreksaattia, lääkärisi saattaa päättää antaa 40 mg Trudexaa viikottain.

Mitä minun pitäisi tehdä ennen Trudexa-pistoksen antamista?

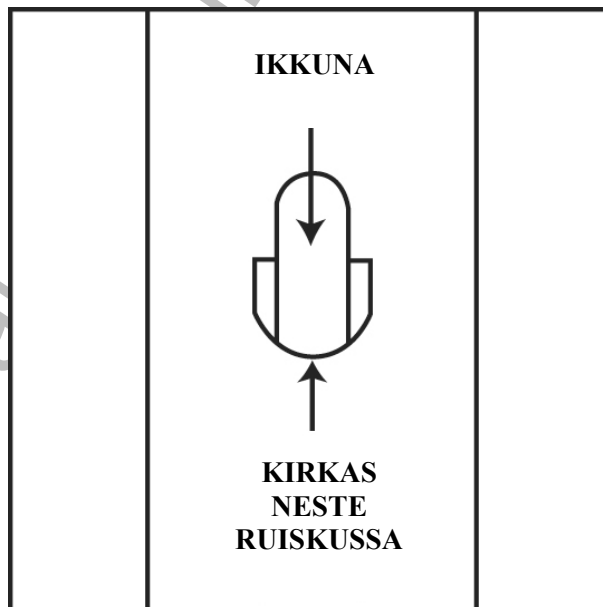
Seuraavissa ohjeissa neuvotaan, kuinka Trudexa pistetään esitäytetyn kynän avulla. Lue ohjeet huolellisesti ja noudata niitä vaihe vaiheelta. Lääkäri tai hoitaja neuvoo sinulle pistämistekniikan. Älä yritä pistää itse, ennen kuin osaat varmasti valmistella ja antaa pistoksen. Kun lääkäri/hoitaja on neuvonut oikean pistämistekniikan, voit antaa pistoksen itse tai sen voi antaa joku toinen henkilö, kuten perheenjäsen tai ystävä.

Valmistelu

1. Pese kädet huolellisesti.
2. Ota jääkaapista annospakkaus, jossa on yksi Trudexa esitäytetty kynä.
3. Älä ravista tai pudota esitäytettyä kynää.
4. Aseta seuraavat välineet puhtaalle alustalle.
 - Yksi Trudexa esitäytetty kynä
 - Yksi puhdistuslappu

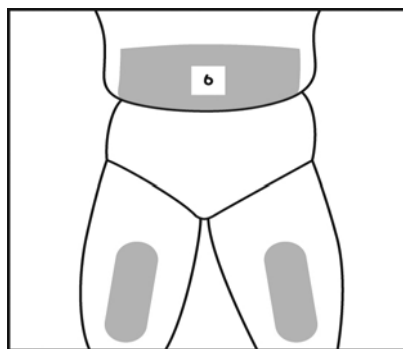


5. Tarkista kynän etiketissä oleva viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP:). Älä käytä valmistetta kynään merkityn viimeisen käyttökuukauden ja -vuoden jälkeen.
6. Pitele esitäytettyä kynää niin, että harmaa korkki (jossa merkintä '1') on ylöspäin. Tarkista Trudexa-liuoksen ulkonäkö esitäytetyn kynän sivupinnoilla olevista ikkunoista. Liuoksen on oltava kirkasta ja väritöntä. Jos liuos on sameaa tai siinä on värimuutoksia, hiutaleita tai hiukkasia, sitä ei saa käyttää. Älä käytä esitäytettyä kynää, jos se on jäänyt tai jätetty suoraan auringonvaloon.



Pistoskohdan valinta

1. Valitse pistoskohta reiden yläosasta tai vatsalta (ei navan ympäriltä).



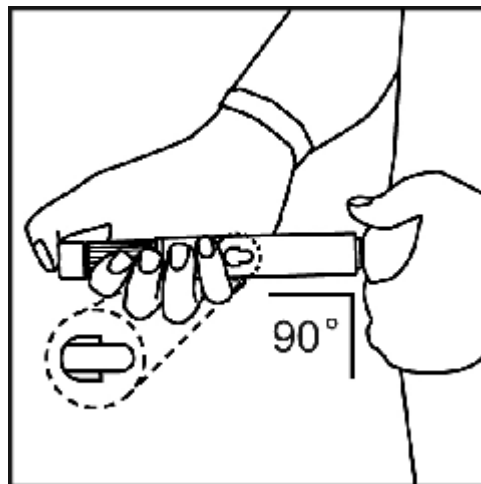
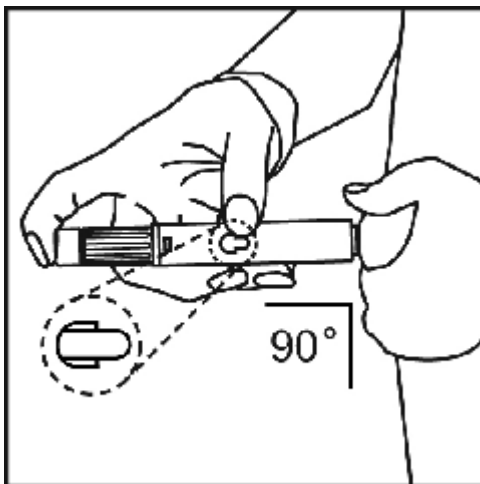
2. Vaihda pistoskohtaa joka kerta, jotta alue ei kiipeytyisi. Jokainen uusi pistos tulee antaa vähintään 3 cm päähän edellisestä pistoskohdasta.
3. Älä pistä iholle kohtaan, jossa on punoitusta, mustelmia tai kovettuma. Tämä voi olla merkki tulehduksesta.

Kuinka pistän Trudexan?

1. Puhdista iho pyörivin liikkein pakkauksessa olevalla puhdistuslapulla. Älä kosketa puhdistettua kohtaa uudelleen ennen pistämistä.
2. Pitele esitäytettyä kynää toisessa kädessäsi niin, että harmaa korkki (1) on nyt alaspäin. Poista harmaa korkki kynästä vetämällä se irti toisella kädellä ja hävitä se. Tarkista, että ruiskun neulansuojuksen pieni harmaa suojakorkki poistuu samalla. Valkoinen neulasuojus on nyt paljaana. Älä koske kynän runko-osan sisällä olevaan neulaan. **ÄLÄ LAITA KORKKIA TAKAISIN**, sillä tämä saattaa vaurioittaa neulaa.
3. Poista violetti turvakorkki (jossa merkintä '2'), jolloin kynän päässä oleva violetti pistosnappi tulee näkyviin. Esitäytetty kynä on nyt käyttövalmis. Älä paina violettiä pistosnappia ennen kuin kynä on kohdallaan, sillä napin painaminen johtaa lääkkeen antamiseen. **ÄLÄ LAITA KORKKIA TAKAISIN**, sillä tämä saattaa laukaista kynän.

Trudexan pistäminen

1. Tartu vapaalla kädelläsi puhdistettuun ihoon ja ota luja ote ihopoimusta (ks. alla).
2. Aseta esitäytetyn kynän valkoinen pää iholle suoraan kulmaan (90°) ihoa vasten niin, että ikkuna näkyy.
3. Pidä kiinni esitäytetyn kynän runko-osasta ja paina kynää kevyesti pistoskohdan ihoa vasten. Pidä kynä paikoillaan liikuttamatta sitä sivusuuntaan.
4. Kun olet valmis pistämään lääkkeen, paina kynän päässä olevaa violettiä nappia kerran etusormella tai peukalolla (ks. alla). Tällöin kynästä kuuluu naksahdus ja neula vapautuu. Ihossa tuntuu pieni pistos, kun neula painuu ihoon.
5. Pitele esitäytettyä kynää paikallaan nappia ja kynää edelleen tasaisesti painaen noin **10 sekunnin ajan, jotta koko lääkeannos pääsee kynästä ihon alle**. Älä vedä esitäytettyä kynää ihosta ennen kuin pistos on annettu kokonaan.



6. Keltainen osoitin liikkuu ikkunassa pistoksen aikana. Kun osoitin pysähtyy, pistos on annettu kokonaan.
7. Vedä esitäytetty kynä suoraan ulos pistoskohdasta. Valkoinen neulasuojus laskeutuu neulan päälle ja lukkiutuu paikalleen neulan kärjen suojaksi. Älä koske neulaan. Valkoisen neulasuojuksen tarkoituksena on suojata sinua neulalta.



8. Pistoskohdassa saattaa näkyä hiukan verta. Voit painaa pistoskohtaa vanulla tai harsotaitoksella 10 sekunnin ajan. Älä hiero pistoskohtaa. Halutessasi voit laittaa siihen laastarin.

Tarvikkeiden hävittäminen

- Älä laita esitäytetyn kynän kumpaakaan korkkia takaisin.
- Hävitä käytetty kynä välittömästi pistämisen jälkeen lääkärin, sairaanhoitajan tai apteekkihenkilökunnan ohjeiden mukaan erityissäiliöön.
- Pidä säiliö poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.
- Älä koskaan hävitä käyttämiäsi esitäytettyjä kyniä tavallisen talousjätteen mukana.
- Käytä vain yksi esitäytetty kynä kullakin pistokerralla.

Jos käytät enemmän Trudexaa kuin sinun pitäisi

Jos pistät Trudexaa vahingossa useammin kuin lääkärisi on neuvonut, ota yhteys lääkäriisi ja kerro hänelle, että olet ottanut enemmän kuin sinun piti. Ota lääkkeen ulkopakkaus tai esitäytetty kynä aina mukaasi, vaikka se olisi tyhjä.

Jos unohdat Trudexa-pistoksen

Jos unohdat annoksen, pistä seuraava Trudexa-annos heti kun muistat. Pistä seuraava annos alkuperäisen aikataulun mukaisesti ikään kuin et olisi unohtanutkaan annosta.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, myös Trudexa voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan saa niitä. Useimmat haittavaikutukset ovat lieviä tai keskivaikeita. Jotkut voivat kuitenkin olla vakavia ja hoitoa vaativia. Haittavaikutuksia voi ilmetä ainakin vielä 5 kuukauden päästä viimeisen annoksen jälkeen.

Käänny lääkärin puoleen välittömästi, jos havaitset jotain seuraavista:

- Vaikeaa ihottumaa, nokkosihottumaa tai muita allergisen reaktion merkkejä
- Kasvojen, käsien, jalkojen turvotusta
- Hengitys- tai nielemisvaikeuksia
- Hengenahdistusta rasituksessa tai makuulla tai jalkojen turvotusta
- Verenkuvaanhäiriöihin viittaavia merkkejä ja oireita, kuten pitkittynyttä kuumeilua, mustelmataipumusta, verenvuotoa, kalpeutta

Käänny lääkärin puoleen niin pian kuin mahdollista, jos havaitset jotain seuraavista:

- Infektion merkkejä, kuten kuumetta, sairautentunnetta, haavaumia, hammasongelmia tai kirvelyä virtsatessa
- Heikkouden tai väsymyksen tunnetta
- Yskää
- Pistelyä
- Tunnottomuutta
- Kaksoiskuvia
- Käsien tai jalkojen heikkoutta

Yllä kuvatut oireet voivat olla alla mainittujen Trudexa-hoidon yhteydessä esiintyneiden haittavaikutusten merkkejä.

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$ potilaalla):

- pistoskohdan reaktiot (esim. kipu, turvotus, punoitus tai kutina).

Yleiset ($\geq 1/100$ ja $< 1/10$ potilaalla):

- alahengitystieinfektiot (esim. keuhkoputkentulehdus, keuhkokuume);
- virtsatieinfektio, yskänrokko, vyöruusu;
- huimaus (myös kiertohuimaus), päänsärky;
- silmätulehdus;
- yskä, kurkkukipu;
- pahoinvointi, ripuli, vatsakipu, suun haavaumat;
- maksaentsyymiarvojen nousu;
- ihottuma, kutina, hiustenlähtö;
- väsymys;
- kuume.

Melko harvinaiset ($\geq 1/1000$ ja $< 1/100$ potilaalla):

- Vakavat infektiot (esim. sepsis eli verenmyrkytys), niveltulehdus, sieni-infektiot;
- syylät;
- anemia, valkosolujen mataluus;
- allergiset reaktiot;
- veren rasva-arvojen suureneminen, ruokahalun muutokset;
- ahdistuneisuus, masennus, unisuus ja univaikeudet;
- hermoston häiriöt (esim. MS-tauti ja näköhermon tulehdus), makuhäiriöt;
- näköhäiriöt;
- korvan alueen haitat;
- sydämen nopealyöntisyys, korkea verenpaine;
- astma, hengenahdistus;
- vatsaoireet (esim. oksentelu, ruoansulatushäiriöt, ummetus), verenvuoto peräaukosta;
- iho-oireet (esim. psoriaasi, ekseema tai infektiot), kutiava ihottuma, haavojen hidas paraneminen;
- lihasheikkous;
- virtsaamishäiriöt (esim. verivirtsaisuus, tihentynyt virtsaamistarve);
- lisäntynyt kuukautisvuoto
- flunssankaltaiset oireet, rintakipu, jalkojen turvotus.

Harvinaiset (< 1/1 000 potilaalla):

- Glaukooma;
- ihosyöpä;
- kilpirauhashäiriöt;
- valkuaisvirtsaisuus.

Muita Trudexaa saaneilla potilailla havaittuja haittavaikutuksia:

- tuberkuloosi ja muut opportunistiset infektiot (jotka kehittyvät, kun elimistön vastustuskyky taudeille heikkenee);
- keuhkosairaudet.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa listattu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

5. TRUDEXAN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP:) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2°C–8°C). Säilytä esitäytetty kynä ulkopakkauksessa. Ei saa jäätyä.

6. MUUTA TIETOA

Trudexa 40 mg injektioneste esitäytetyssä kynässä on steriili liuos, joka sisältää 40 mg adalimumabia 0,8 ml:ssa liuosta.

Mitä Trudexa sisältää

Vaikuttava aine on adalimumabi.

Muut aineet ovat mannitoli, sitruunahappomonohydraatti, natriumsitraatti, natriumvetyfosfaattidihydraatti, dinatriumfosfaattidihydraatti, natriumkloridi, polysorbaatti 80 natriumhydroksidi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (koot)

Trudexa esitötetty kynä on kertakäyttöinen harmaavioletti kynä, jossa on Trudexa-liuosta sisältävä lasinen ruisku. Kynässä on kaksi korkkia, joista toinen on harmaa ja siinä on merkintä '1' ja toinen on violetti ja siinä on merkintä '2'. Kynän kummallakin puolella on ikkuna, josta ruiskun sisältämä Trudexa-liuos näkyy.

Pakkausissa on 1, 2, 4 tai 6 esitötettyä kynää. Jokaisen kynän mukana tulee 1 puhdistuslappu. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä. Trudexaa on saatavilla myös injektiopulloissa ja esitötetyissä ruiskuissa.

Myyntiluvan haltija

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Iso-Britannia

Valmistaja

Abbott Biotechnology Deutschland GmbH
Max-Planck-Ring 2
D-65205 Wiesbaden
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

Abbott SA
Parc Scientifique
Rue du Bosquet, 2
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve
Tél/Tel: + 32 10 475311

Luxembourg/Luxemburg

Abbott SA
Parc Scientifique
Rue du Bosquet, 2
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 10 475311

България

Т.П. Абот Лабораторис С.А.
ул. Оборище № 45
София 1504
Тел.: + 359 2 846 8429

Magyarország

Abbott Laboratories (Magyarország) Kft.
Teve u. 1/a-c.
H-1139 Budapest
Tel.: + 36 1 465 2100

Česká republika

Abbott Laboratories s. r. o.
Hadovka Office Park
Evropská 2590/33d
CZ-160 00 Praha 6
Tel: + 420 267 292 111

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
79, Simpson Street,
Marsa HMR 14,
Malta.
Tel: + 356 22983201

Danmark

Abbott Laboratories A/S
Smakkedalen 6
DK-2820 Gentofte
Tlf: + 45 39 77-00-00

Nederland

Abbott BV
Siriusdreef 51
NL-2132 WT Hoofddorp
Tel: + 31 (0) 23 5544400

Deutschland

Abbott GmbH & Co. KG
Max-Planck-Ring 2
D-65205 Wiesbaden

Norge

Abbott Norge AS
PO Box 1, N-1330 Fornebu
Martin Linges vei 25, N-1367 Snarøya

Tel: + 49 (0) 6122 58-0

Eesti

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Riia
Läti
Tel: + 371 7605580

Ελλάδα

Abbott Laboratories (ΕΛΛΑΣ)Α.Β.Ε.Ε.
Λεωφόρος Βουλιαγμένης 512
GR-174 56 Αλimos, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 0 9985-222

España

Abbott Laboratories, S.A.
Avenida de Burgos, 91
E-28050 Madrid
Tel: + 34 9 1 337-5200

France

Abbott France
10, rue d'Arcueil
BP 90233
F-94528 Rungis Cedex
Tél: + 33 (0) 1 45 60 25 00

Ireland

Abbott Laboratories, Ireland, Ltd
4051 Kingswood Drive
Citywest Business Campus
IRL–Dublin 24,
Tel: + 353 (0) 1 469-1500

Ísland

Vistor hf.
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Tel: + 354 535 7000

Italia

Abbott SpA
I-04010 Campoverde di Aprilia
(Latina)
Tel: + 39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Θεοτόκη 4B
1055 Λευκωσία
Τηλ.: + 357 22 34 74 40

Latvija

Abbott Laboratories Baltics

Tlf: + 47 81 55 99 20

Österreich

Abbott Ges.m.b.H.
Perfektastrasse 84A
A-1230 Wien
Tel: + 43 1 891-22

Polska

Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 41
PL-02-672 Warszawa
Tel.: + 48 22 606-10-50

Portugal

Abbott Laboratórios, Lda.
Estrada de Alfragide, nº 67
Alfrapark, Edifício D,
P-2610-008 Amadora
Tel: + 351 (0) 21 472 7100

România

Abbott Laboratories S.A.
Bucharest Business Park
Șos. București-Ploiești 1A
Corp B, etaj 3, sector 1
013681 București
Tel: +40 21 529 30 00

Slovenija

Abbott Laboratories d.o.o.
Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 (1) 43 22 322

Slovenská republika

Abbott Laboratories Slovakia s.r.o.
Trnavská cesta 70
SK-821 02 Bratislava 2
Tel: + 421 (0) 2 4445 4176

Suomi/Finland

Abbott OY
Pihatörmä 1B/Gårdsbrinken 1B
FIN-02240 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358 (0) 9 7518 4120

Sverige

Abbott Scandinavia AB
Box 509/Gårdsvägen 8
S-169 29 Solna/S-169 70 Solna
Tel: + 46 (0) 8 5465 67 00

United Kingdom

Abbott Laboratories Ltd

Vienibas 87h
LV-1004 Rīga
Tel: + 371 7605580

Abbott House
Unit 2, Vanwall Road
Vanwall Business Park
Maidenhead
Berkshire SL6 4XE - UK
Tel: + 44 (0) 1628 773355

Lietuva
Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h
LV-1004 Rīga
Latvia
Tel: + 371 7605580

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi {KK/VVVV}

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa