

BILAG I
PRODUKTRESUME

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Trudexa, 40 mg injektionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert 0,8 ml enkeltdosis hætteglas indeholder 40 mg adalimumab.

Adalimumab er et rekombinant humant monoklonalt antistof fremstillet ved ekspresion i ovarieceller fra kinesiske hamstre.

En liste over alle hjælpestoffer er anført under punkt 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Reumatoid artrit

Trudexa i kombination med methotrexat er indiceret til:

- behandling af moderat til alvorlig aktiv reumatoid artrit hos voksne patienter, hvor responsen på sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler, herunder methotrexat, har været utilstrækkelig.
- behandling af alvorlig, aktiv og progressiv reumatoid artrit hos voksne patienter, som ikke tidligere er blevet behandlet med methotrexat.

Trudexa kan gives som monoterapi i tilfælde af intolerans over for methotrexat eller hvis fortsat behandling med methotrexat er uhensigtsmæssig.

Trudexa har vist sig at hæmme udviklingen af leddestruktion bedømt ved måling med røntgen og at forbedre den fysiske funktion, når det gives i kombination med methotrexat.

Psoriasisartrit

Trudexa er indiceret til behandling af aktiv og progressiv psoriasisartrit hos voksne patienter, hvor responset på forudgående behandling med sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler har været utilstrækkelig.

Ankyloserende spondylitis

Trudexa er indiceret til behandling af voksne med alvorlig aktiv ankyloserende spondylitis, som ikke har responderet tilstrækkeligt på konventionel behandling.

Crohns sygdom

Trudexa er indiceret til behandling af svær, aktiv Crohns sygdom hos patienter, som på trods af en adækvat behandling med glukokortikoid og/eller et andet immunosuppressivum ikke har responderet tilfredsstillende, eller som er intolerante over for eller har medicinske kontraindikationer mod sådanne behandlinger.

Til induktionsbehandling bør Trudexa gives i kombination med kortikosteroider. Trudexa kan gives som monoterapi i tilfælde af intolerance over for kortikosteroider, eller når forsat behandling med kortikosteroider er uhensigtsmæssig (se punkt 4.2).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandling med Trudexa bør initieres og overvåges af speciallæger med erfaring i diagnosticering og behandling af reumatoid arthritis, psoriasisarthritis, ankyloserende spondylitis eller Crohns sygdom.

Patienter i Trudexa-behandling bør få udleveret et særligt patientkort.

Efter passende oplæring i injektionsteknik kan patienter selv injicere Trudexa, såfremt lægen finder det hensigtsmæssigt, og med nødvendig lægelig opfølgning.

Under behandling med Trudexa, bør andre samtidige behandlinger (f.eks., kortikosteroider og/eller immunmodulerende midler) optimeres.

Voksne

Reumatoid arthritis

Den anbefalede dosis af Trudexa til voksne patienter med reumatoid arthritis er 40 mg adalimumab givet som enkeltdosis ved subkutan injektion hver anden uge. Der fortsættes med methotrexat under behandling med Trudexa.

Der kan fortsættes med glukokortikoider, salicylater, non-steroide antiinflammatoriske eller analgetiske lægemidler under behandling med Trudexa. Se punkt 4.4 og 5.1 vedrørende kombination med andre sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler end methotrexat.

Ved behandling med Trudexa alene kan det være en fordel for visse patienter, der oplever faldende respons, at øge dosis til 40 mg adalimumab hver uge.

Psoriasisarthritis og ankyloserende spondylitis

Den anbefalede dosis af Trudexa til patienter med psoriasisarthritis er 40 mg adalimumab givet som enkeltdosis subkutan injektion hver anden uge.

For alle ovenstående indikationer tyder tilgængelige data på, at det kliniske respons sædvanligvis opnås inden for 12 ugers behandling. Forsat behandling bør overvejes nøje, hvis patienten ikke responderer inden for denne periode.

Crohns sygdom

Det anbefalede Trudexa induktions-dosis-regime til voksne patienter med svær Crohns sygdom er 80 mg i uge 0 efterfulgt af 40 mg i uge 2. I tilfælde, hvor der er brug for et hurtigere respons af behandlingen, kan regimet 160 mg i uge 0 (dosis kan administreres som fire injektioner på en dag eller som to injektioner pr. dag i to på hinanden følgende dage), 80 mg i uge 2, anvendes med erkendelse af, at risikoen for bivirkninger er højere under induktionen.

Efter induktionsbehandling, er den anbefalede dosis 40 mg hver anden uge via subkutan injektion. Alternativt, kan Trudexa gen-administreres, hvis patienten er stoppet behandling med Trudexa, og tegn og symptomer på sygdommen kommer igen. Der er begrænset erfaring med gentagen administration efter mere end 8 uger efter den foregående dosis.

Under vedligeholdelsesbehandling kan kortikosteroider nedtrappes i overensstemmelse med retningslinier for klinisk praksis.

Nogle patienter, som oplever en nedgang i deres respons, kan have fordel af en stigning i dosis til 40 mg Trudexa hver uge.

Nogle patienter, som ikke har responderet ved uge 4, kan have fordel af fortsat vedligeholdelsesbehandling i 12 uger. Fortsat behandling bør nøje overvejes hos patienter, der ikke responderer inden for denne tidsperiode.

Ældre patienter

Dosisjustering er ikke nødvendig.

Børn og unge

Der er ingen erfaring med børn.

Svækket nyre- og/eller leverfunktion

Trudexa er ikke undersøgt i disse patientpopulationer, hvor dosisanbefaling ikke kan gives.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for den aktive substans eller over for ét eller flere af hjælpestofferne.

Aktiv tuberkulose eller andre alvorlige infektioner, såsom sepsis og opportunistiske infektioner (se punkt 4.4).

Moderat til alvorlig hjerteinsufficiens (NYHA, klasse III/IV) (se punkt 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Infektioner

Patienter skal monitoreres nøje for infektioner, herunder tuberkulose, før, under og efter behandling med Trudexa. Da udskillelsen af adalimumab kan vare op til fem måneder, bør monitoreringen fortsættes i hele denne periode.

Behandling med Trudexa bør ikke initieres hos patienter med aktive infektioner, herunder kroniske eller lokaliserede infektioner, før infektionerne er under kontrol.

Patienter, der udvikler en ny infektion under behandling med Trudexa, bør monitoreres nøje. Administration af Trudexa bør ophøre, hvis en patient udvikler en ny alvorlig infektion, indtil denne infektion er under kontrol. Læger bør være forsigtige, når de overvejer brug af Trudexa til patienter med anamnese af tilbagevendende infektioner eller med øvrige sygdomstilstande, som kan prædisponere patienterne for infektioner, inklusive samtidig anvendelse af immunsuppressive lægemidler.

Alvorlige infektioner, sepsis, tuberkulose og andre opportunistiske infektioner, herunder dødelige, er rapporteret ved brug af Trudexa.

Alvorlige infektioner:

I kliniske forsøg er der vist en forøget risiko for alvorlige infektioner hos patienter, der modtog Trudexa, og rapporter fra post-marketing støtter disse fund. Af særlig vigtighed er infektioner som pneumoni, pyelonefritis, septisk artrit og sepsis.

Tuberkulose:

Der har været rapporter om tuberkulose hos patienter, der modtog Trudexa. Det bør bemærkes, at i størstedelen af disse rapporter var tuberkulose ekstra-pulmonær, med andre ord dissemineret.

Før behandling med Trudexa påbegyndes, skal alle patienter undersøges for både aktiv og inaktiv (latent) tuberkuloseinfektion. Denne undersøgelse bør omfatte en detaljeret sygdomshistorie med personlig tuberkuloseanamnese eller eventuel tidligere eksponering for patienter med aktiv tuberkulose samt tidligere og/eller samtidig immunsuppressiv behandling. Passende screeningsundersøgelser, dvs. hudtest med tuberkulin og røntgen af thorax, bør foretages for alle patienter (i henhold til lokale anbefalinger). Det anbefales, at disse undersøgelser registreres på patientkortet. Den ordinerende læge bør være opmærksom på risikoen for falsk negative resultater af tuberkulinhudtest, særligt hos patienter, der er alvorligt syge eller immunkompromitterede.

Hvis der diagnosticeres aktiv tuberkulose, må Trudexa-terapi ikke påbegyndes (se punkt 4.3).

Hvis der diagnosticeres latent tuberkulose, skal passende antituberkuloseprofylakse initieres i overensstemmelse med lokale anbefalinger, før behandling med Trudexa påbegyndes. I denne situation bør balancen fordele/ulemper ved behandling med Trudexa overvejes meget nøje.

Patienter bør instrueres i at søge læge, hvis der opstår sygdomstegn/symptomer, der tyder på tuberkuloseinfektion (f.eks. vedvarende hoste, tæring/vægttab, lav temperatur), under eller efter behandling med Trudexa.

Andre opportunistiske infektioner:

Der er rapporteret om alvorlige og svære opportunistiske infektioner associeret med Trudexa behandling, for eksempel pneumocystisk carinii pneumoni, dissemineret histoplasmose, listeria og aspergillose.

Hvis en patient, der modtager Trudexa viser forlængede/atypiske symptomer/tegn på infektion eller almindelig svækkelse, skal en florerende opportunistisk infektion overvejes.

Hepatitis B-reaktivering

Der er forekommet reaktivering af hepatitis B hos patienter, der modtog TNF-antagonister inkluderende Trudexa, som er kroniske bærere af denne virus. Nogle tilfælde har haft fatalt udfald. Patienter med risiko for HBV-infektion bør undersøges for tidligere tegn på HBV-infektion inden initiering af behandling med Trudexa. Bærere af HBV, som kræver behandling med Trudexa, bør overvåges tæt for tegn og symptomer på aktiv HBV-infektion gennem behandlingen og i adskillige måneder efter afslutningen af behandlingen. Tilstrækkelige data for behandling af patienter, som er bærere af HBV med anti-viral behandling i forbindelse med TNF-antagonister til forebyggelse af HBV-reaktivering, er ikke tilgængelige. Hos patienter, der udvikler reaktivering af HBV, bør Trudexa stoppes og effektiv anti-viral behandling med passende understøttende behandling bør initieres.

Neurologiske tilfælde

TNF-antagonister, herunder Trudexa, er i sjældne tilfælde blevet forbundet med nyt udbrud eller forværring af kliniske symptomer og/eller radiografiske tegn på demyeliniserende sygdom. Lægen bør udvise forsigtighed, når behandling med Trudexa overvejes til patienter med allerede eksisterende eller nyligt opståede demyeliniserende sygdomme i centralnervesystemet.

Allergiske reaktioner

Alvorlige allergiske reaktioner er ikke rapporteret under de kliniske forsøg ved subkutan administration af Trudexa. Ikkealvorlige allergiske reaktioner relateret til Trudexa var ualmindelige under de kliniske forsøg. Postmarketing er der meget sjældent rapporteret om alvorlige allergiske reaktioner, inklusive anafylaksi, efter administration af Trudexa. Hvis der opstår en anafylaktisk reaktion eller andre alvorlige allergiske reaktioner, bør behandling med Trudexa straks ophøre og egnet behandling påbegyndes.

Kanylens beskyttelseshætte indeholder naturgummi (latex). Dette kan forårsage alvorlige allergiske reaktioner hos patienter, som er overfølsomme over for latex.

Immunsuppression

I et forsøg, hvor 64 patienter med reumatoid artrit blev behandlet med Trudexa, var der ingen tegn på nedsat forsinket hypersensitivitet, nedsatte immunglobulinniveauer eller forandring i antallet af effektor T- og B-celler, NK-celler, monocytter/makrofager og neutrofiler.

Maligniteter og lymfeproliferative sygdomme

I de kontrollerede dele af de kliniske forsøg med TNF-antagonister, blev der observeret flere tilfælde af maligniteter inklusiv lymfomer blandt de patienter, som modtog TNF-antagonister, sammenlignet med kontrol patienterne. Imidlertid, var forekomsten sjælden. Ydermere findes der en forøget baggrundsrisiko for lymfomer hos reumatoid artrit patienter med længerevarende, højaktiv, inflammatorisk sygdom, som komplicerer estimeringen af risiko. Med den nuværende viden, kan det ikke udelukkes, at der findes en mulig risiko for udvikling af lymfomer eller andre maligniteter hos patienter, der behandles med TNF-antagonister.

Der er ikke gennemført nogen forsøg med patienter, der tidligere har haft maligniteter, eller hvor behandling fortsættes af patienter, der udvikler maligniteter under behandling med Trudexa. Der bør derfor udvises ekstra forsigtighed, hvis behandling med Trudexa overvejes til sådanne patienter (se punkt 4.8).

I et eksplorativt klinisk forsøg, hvor anvendelsen af et andet anti-TNF-stof infliximab blev undersøgt hos patienter med moderat til svær kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), blev der rapporteret om flere maligniteter, primært i lunger eller hoved og hals, hos infliximab-behandlede patienter end hos kontrol-patienter. Alle patienterne havde en fortid med massiv rygning. Der bør derfor udvises forsigtighed, når der anvendes TNF-antagonister til KOL-patienter og til patienter med en forøget risiko for malignitet på grund af massiv rygning.

Hæmatologiske reaktioner

Sjældne tilfælde af pancytopeni herunder aplastisk anæmi er rapporteret efter behandling med TNF-antagonister. Hæmatologiske bivirkninger herunder klinisk signifikant cytopeni (f.eks. thrombocytopeni, leukopeni) er rapporteret i sjældne tilfælde efter behandling med Trudexa. Alle patienter bør rådes til at søge læge omgående, hvis de, under behandling med Trudexa, udvikler tegn og symptomer på bloddyskrasi (f.eks. vedvarende feber, blå mærker, blødning, bleghed). Hos patienter med bekræftede signifikante hæmatologiske abnormiteter bør det overvejes at afbryde behandlingen med Trudexa.

Vaccinationer

Der blev observeret et lignende antistof respons på den 23-valente standard pneumokok vaccine og den trivalente influenza virus vaccine i et forsøg med 226 voksne individer med reumatoid artrit, som blev behandlet med adalimumab eller placebo. Der er ingen tilgængelige data vedrørende den sekundære overførsel af infektion med levende vacciner hos patienter, der modtager Trudexa. Patienter i Trudexa behandling kan modtage samtidige vaccinationer, undtagen med levende vacciner.

Hjerteinsufficiens

I et klinisk forsøg med en anden TNF-antagonist er der observeret forværring af hjerteinsufficiens og forøget mortalitet som følge af hjerteinsufficiens. Tilfælde af forværret hjerteinsufficiens er også rapporteret for patienter i behandling med Trudexa. Trudexa bør anvendes med forsigtighed til patienter med let hjerteinsufficiens (NYHA, klasse I/II). Trudexa kontraindikerer ved moderat til

alvorlig hjerteinsufficiens (se punkt 4.3). Behandling med Trudexa skal ophøre hos patienter, som udvikler nye eller får forværrede symptomer på hjerteinsufficiens.

Autoimmune processer

Behandling med Trudexa kan medføre dannelse af autoimmune antistoffer. Det vides ikke, hvilken virkning langtidsbehandling med Trudexa har på udviklingen af autoimmune sygdomme. Hvis en patient efter behandling med Trudexa udvikler symptomer, der tyder på et lupus-lignende syndrom, og er positiv for antistoffer mod dobbelt-strengt DNA, bør der ikke gives yderligere behandling med Trudexa (se punkt 4.8).

Samtidig administration af TNF antagonister og anakinra

I kliniske forsøg er der observeret alvorlige infektioner i forbindelse med samtidig administration af anakinra og en anden TNF-antagonist, etanercept, uden yderligere klinisk virkning end ved anvendelse af etanercept alene. På grund af typen af bivirkningerne observeret ved kombinationen af etanercept og anakinra er der risiko for lignende toksicitet ved kombination af anakinra og andre TNF-antagonister. Samtidig administration af adalimumab og anakinra anbefales derfor ikke.

Kirurgi

Der er begrænset erfaring med sikkerhed efter kirurgiske indgreb hos patienter i behandling med Trudexa. Den lange halveringstid for adalimumab bør tages med i overvejelserne, når der planlægges kirurgisk indgreb. En patient, som har behov for et kirurgisk indgreb under behandling med Trudexa, bør monitoreres tæt for infektioner, og der skal tages passende forholdsregler. Der er begrænset erfaring med sikkerhed for patienter, som får artroplastik under behandling med Trudexa.

Tyndtarms-obstruktion

Manglende respons på behandling for Crohns sygdom kan være tegn på tilstedeværelse af en fikseret fibrotisk striktur, som kan kræve kirurgisk behandling. Foreliggende data tyder ikke på, at Trudexa forværrer eller forårsager forsnævninger.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Trudexa er blevet undersøgt hos patienter med reumatoid arthritis og psoriasis arthritis, der udelukkende blev behandlet med Trudexa, og hos patienter, der også samtidigt tog methotrexat. Antistofdannelsen var lavere ved Trudexa i kombination med methotrexat i forhold til ved behandling med Trudexa alene. Administration af Trudexa uden methotrexat øgede antistofdannelsen, clearance og reducerede effekten af adalimumab (se punkt 5.1).

4.6 Graviditet og amning

Der foreligger ikke kliniske data om eksponering for Trudexa under graviditet.

I et toksicitetsforsøg, hvor man undersøgte udviklinger på aber, var der ingen tegn på maternel toksicitet, embryotoksicitet eller teratogenicitet. Prækliniske data for adalimumab om postnatal toksicitet og virkning på fertilitet findes ikke (se punkt 5.3).

På grund af sin TNF α -hæmmende virkning kan adalimumab administreret under graviditet påvirke normal immunrespons hos nyfødte. Administration af adalimumab kan ikke anbefales under graviditet. Kvinder i den fertile alder anbefales kraftigt at anvende passende kontraktion for at forebygge graviditet og fortsætte med at anvende den i mindst fem måneder efter den sidste Trudexa-behandling.

Anvendelse under amning

Det vides ikke, om adalimumab udskilles i modermælken eller absorberes systemisk efter indgift.

Eftersom humane immunglobuliner udskilles i modermælken, må kvinder dog ikke amme i mindst fem måneder efter den sidste Trudexa-behandling.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af midlets indvirkning på evnen til at føre bil eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Kliniske forsøg

Trudexa blev undersøgt hos 5293 patienter i kontrollerede og åbne forsøg i op til 60 måneder. Disse forsøg omfattede både patienter med reumatoid artrit med kortere og længere sygdomsforløb og patienter med psoriasisartrit, ankyloserende spondylitis og Crohns sygdom. Data i tabel 1 er baseret på de kontrollerede forsøg (I-IX, CLASSIC I, GAIN og CHARM) (beskrevet i punkt 5.1), som omfatter 3271 patienter, der fik Trudexa, og 1809 patienter, der fik enten placebo eller aktiv kontrol i den kontrollerede behandlingsperiode.

Den del af patienterne, som ophørte med behandling på grund af bivirkninger i løbet af den dobbeltblindede, kontrollerede del af forsøg I-IX, CLASSIC I, GAIN og CHARM udgjorde 5.7 % for patienter, der fik Trudexa, og 5.3 % for kontrolbehandlede patienter.

Bivirkninger, hvor kausaliteten er mindst muligt relateret til adalimumab for forsøgene I-IX, CLASSIC I, GAIN og CHARM både klinisk og laboratoriemæssigt, er opført efter organklassesystem og hyppighed (meget almindelig $\geq 1/10$; almindelig $\geq 1/100 < 1/10$; usædvanlig $\geq 1/1.000$ til $\leq 1/100$ og sjælden $< 1/1000$) i tabel 1 nedenfor. Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

Tabel 1
Bivirkninger i kliniske forsøg

Systemorganklasser	Hyppighed	Bivirkning
Infektiøse og parasitære sygdomme	Almindelig	nedre luftvejsinfektioner (herunder pneumoni, bronkitis), virusinfektioner (herunder influenza, herpesinfektioner), candidiasis, bakterielle infektioner (herunder urinvejsinfektioner), øvre luftvejsinfektioner
	Usædvanlig	sepsis, opportunistiske infektioner (såsom tuberkulose eller histoplasmose) abscesser, ledinfektion, sårinfektion, hudinfektion (herunder cellulitis og impetigo), , superficielle svampeinfektioner (herunder i hud, negle og fødder)

	Sjælden	nekrotiserende fascitis, viral meningitis, diverticulitis
Godartede, ondartede og uspecificerede svulster (herunder cyster og polypper)	Usædvanlig	Hudpapillom
	Sjælden	lymfomer, faste organtumorer (herunder i bryst, ovarie og testikler), spinocellulært karcinom
Sygdomme i blod- og lymfesystem	Almindelig	lymfopeni
	Usædvanlig	neutropeni (herunder agranulocytosis), leukopeni, trombocytopeni, anæmi, lymfadenopati, leukocytose
	Sjælden	pancytopeni, idiopatisk trombocytopenisk purpura
Forstyrrelser i immunsystemet	Usædvanlig	systemisk lupus erythematosus, angioødem, lægemiddel-allergi, sæsonbestemt allergi
	Sjælden	Serumsyge
Endokrine sygdomme	Sjælden	thyreoideasygdom (herunder struma)
Stofskiftesygdomme og ernæringsbetingede sygdomme	Usædvanlig	hypokaliæmi, forhøjede lipider, appetitforstyrrelser (herunder anorexi), hyperuricaemia
	Sjælden	hypercalcæmi
Psyriske lidelser	Usædvanlig	humørforstyrrelser, angst (herunder nervøsitet og agitation)
Sygdomme i nervesystemet	Almindelig	omtågethed (herunder vertigo), hovedpine, forstyrrelse af nerve-følsomhed (herunder paræstesi)
	Usædvanlig	synkope, migræne, tremor, søvnforstyrrelser
	Sjælden	dissemineret sclerose
Øjensygdomme	Almindelig	infektion, irritation eller inflammation i øjet
	Usædvanlig	synsforstyrrelser, okulære føleforstyrrelser
	Sjælden	panoftalmitis, iritis, glaukom
Sygdomme i det ydre og det	Usædvanlig	tinnitus, øre-ubehag (herunder smerte og

indre øre		hævelse)
	Sjælden	høre-tab
Hjertesygdomme	Usædvanlig	arytmier, takykardi, palpitationer
	Sjælden	hertestop, koronar arteriel insufficiens, angina pectoris, pericardieekssudat
Karsygdomme	Usædvanlig	Hypertension, rødmen, hæmatom
	Sjælden	vaskulær okklusion, aortastenose, thromboflebitis, aortaaneurisme
Sygdomme i åndedrætsorganer, brysthule og mediastinum	Almindelig	hoste, nasopharyngeal smerte, nasal
	Usædvanlig	astma, dyspnø, dysfoni, nasal kongestion
	Sjælden	lungeødem, pharyngealt ødem, pleuraekssudat, pleuritis
Gastrointestinale sygdomme	Almindelig	diarré, mavesmerter, stomatitis og sår i munden, kvalme
	Usædvanlig	rektal blødning, gastritis, opkastning, dyspepsi, opsvulmet mave, konstipation,
	Sjælden	intestinal stenose, colitis, enteritis, oesophagitis
Sygdomme i lever og galdeveje	Almindelig	forhøjede leverenzzymer
	Sjælden	hepatisk nekrose, hepatitis
Sygdomme i hud og subkutant væv	Almindelig	udslæt, dermatitis og eksem, pruritus, hårtab
	Usædvanlig	urtikaria, psoriasis, ekkymose og øget tendens til blå mærker, purpura
	Sjælden	erythema multiforme, panniculitis
Sygdomme i bevægeapparatet og bindevæv	Almindelig	smerter i skeletmuskulaturen

	Sjælden	rhabdomyolysis
Sygdomme i nyre og urinveje	Usædvanlig	haematuri, nyresvækkelse, blære- og urinrørs-symptomer
	Sjælden	proteinura, nyresmerter
Lidelser i det reproduktive system og brystsygdomme	Usædvanlig	forstyrrelser i menstruationscyklus og blødning fra livmoder
Almene lidelser og reaktioner på indgivelsesstedet	Meget almindelig	reaktioner på injektionsstedet (herunder smerter, hævelser, rødme eller kløe)
	Almindelig	pyreksi, træthed (herunder asteni og utilpashed)
	Usædvanlig	brystmerter, ødem, influenzalignende sygdom
Undersøgelser	Usædvanlig	forhøjet blod-keratin-fosforkinase, forlænget aktiveret partiel thromboplastin tid, tilstedeværelse af autoantistoffer
Skader, forgiftninger	Usædvanlig	tilfældige skader, nedsat helingstendens

Reaktioner ved injektionsstedet

I de tolv kontrollerede forsøg havde 16% af de patienter, som blev behandlet med Trudexa, reaktioner ved injektionsstedet (erythem og/eller kløe, blødning, smerter eller hævelse) sammenlignet med 10% af de patienter, som fik placebo eller aktiv kontrol. Reaktioner ved injektionsstedet gjorde det normalt ikke nødvendigt at indstille behandlingen med lægemidlet.

Infektioner

I de tolv kontrollerede forsøg var infektionshyppigheden 1,49 pr. patientår hos Trudexa-behandlede patienter og 1,42 pr. patientår hos placebo- og aktiv kontrolbehandlede patienter. Infektionerne var primært øvre luftvejsinfektioner, bronchitis, og urinvejsinfektioner. De fleste patienter fortsatte med Trudexa, efter infektionen var overstået.

Incidensen af alvorlige infektioner var 0,03 pr. patientår hos Trudexa-behandlede patienter og 0,03 pr. patientår hos placebo- og aktiv kontrolbehandlede patienter.

I kontrollerede og åbne forsøg med Trudexa blev der rapporteret alvorlige infektioner (herunder dødelige infektioner, som forekom sjældent), inklusive rapporter om tuberkulose (herunder miliærtuberkulose og ekstra-pulmonær tuberkulose) og invasive opportunistiske infektioner (f.eks. histoplasmose, pneumocystis carinii pneumoni, aspergillose og nocardiose). De fleste tuberkulose tilfælde forekom inden for de første otte måneder efter behandlingens påbegyndelse og kan skyldes udbrud af latent sygdom.

Maligniteter og lymfeproliferative sygdomme

I de kontrollerede dele af ti Trudexa-forsøg af mindst 12 ugers varighed (I-IX og CHARM) hos patienter med moderat til svær aktiv reumatoid artrit, psoriasis artrit, ankyloserende spondylitis og Crohns sygdom blev der observeret maligniteter, fraset lymfomer eller ikke-melanom hudkræft, med en hyppighed (95 % konfidensinterval) på 5,7 (3,3, 10,1) pr. 1000 patient-år blandt 2887 Trudexabehandlede patienter mod en hyppighed på 4,1 (1,5, 10,9) pr. 1000 patient-år blandt 1570 kontrolpatienter (gennemsnitlig varighed af behandlingen var 5.7 måneder for Trudexa og 5.5 måneder for de kontro-lbehandlede patienter). Hyppigheden (95 % konfidensinterval) af ikke-melanom hudkræft var 7,6 (4,7, 12,4) pr. 1000 patient-år blandt Trudexa-behandlede patienter og 2,0 (0,5, 8,2) pr. 1000 patient-år blandt kontrolpatienterne. Hos disse hudkræfttilfælde forekom planocellulært karcinom med en hyppighed (95 % konfidensinterval) på 2,4 (1,0, 5,7) pr. 1000 patient-år blandt de Trudexa-behandlede patienter og 0 pr. 1000 patient-år blandt kontrolpatienterne. Hyppigheden (95 % konfidensinterval) af lymfomer var 1,0 (0,2, 3,8) pr. 1000 patient-år blandt de Trudexa-behandlede patienter og 1,0 (0,1, 7,3) pr. 1000 patient-år blandt kontrolpatienterne.

Når de kontrollerede dele af ti forsøg (I-IX og CHARM) og igangværende åbne opfølgingsforsøg kombineres med en gennemsnitlig varighed på omkring 2 år, inklusive 4843 patienter og over 13000 patient-års behandling, er den observerede hyppighed af maligniteter, fraset lymfomer og ikke-melanom hudkræft, cirka 13.6 pr. 1000 patient år. Den fundne hyppighed af ikke-melanom hudkræft er cirka 9,0 pr. 1000 patient-år og den fundne hyppighed af lymfomer er cirka 1,2 pr. 1000 patient-år.

Der er ved post-marketing erfaring fra januar 2003, hovedsageligt hos patienter med reumatoid artrit rapporteret en hyppighed af andre maligniteter end lymfomer og ikke-melanom hudkræft på cirka 1,7 pr. 1000 patient-år. Den rapporterede hyppighed af ikke-melanom hudkræft og lymfomer er henholdsvis cirka 0,2 og 0,4 pr. 1000 patient-år (se pkt. 4.4).

Autoantistoffer

Patienter fik testet serumprøver for autoantistoffer på forskellige tidspunkter i reumatoid artrit forsøgene I-V. I disse havde 11,9% af de Trudexa-behandlede patienter og 8,1% af de placebo- og aktiv kontrolbehandlede patienter med negative antinukleære antistofititers ved baseline positive titere efter 24 uger. To patienter ud af 3441, som blev behandlet med Trudexa i alle reumatoid artrit og psoriasisartrit forsøg, udviklede kliniske tegn, der tydede på et nyopstået lupuslignende syndrom. Patienternes tilstand forbedredes efter ophør med behandlingen. Ingen patienter udviklede lupus nefrit eller symptomer i centralnervesystemet.

Forhøjelse af leverenzzymer

Reumatoid artrit-forsøg: I de kontrollerede kliniske reumatoid artrit-forsøg (forsøg I-IV) var forhøjelsen i ALAT-værdierne hos patienter behandlet med adalimumab og placebo ens. Hos patienter med tidlig reumatoid artrit (sygdomsvarighed på mindre end 3 år) (forsøg 5) forekom forhøjede ALAT-værdier oftere i kombinationsarmen (Trudexa/methotrexat) end i methotrexat-monoterapiarmen eller Trudexa-monoterapiarmen.

Psoriasisartritforsøg: Forhøjede ALAT-værdier forekom oftere hos patienter med psoriasisartrit (forsøg VI-VII) end hos patienter med reumatoid artrit i kliniske forsøg.

I alle forsøg (I-VII) var patienter med forhøjede ALAT-værdier asymptomatiske, og i de fleste tilfælde var forhøjelserne forbigående og forsvandt ved fortsat behandling.

Kliniske forsøg med Crohns sygdom: i kontrollerede kliniske forsøg var forhøjelse af ALAT sammenlignelig hos patienter, der modtog adalimumab eller placebo.

Yderligere bivirkninger fra overvågning efter markedsføring og kliniske fase IV-forsøg

I tabel 2 ses de yderligere bivirkninger, som er rapporteret fra overvågning efter markedsføring eller kliniske fase IV-forsøg:

Tabel 2**Uønskede virkninger i overvågning efter markedsføring og kliniske fase IV-forsøg**

Systemorganklasse	Bivirkning
Sygdomme i lever og galdeveje	reakivering af hepatitis B
Sygdomme i nervesystemet	demyeliniserende sygdomme (f.eks. optisk neuritis)
Sygdomme i åndedrætsorganer, brysthule og mediastinum	interstitiel lungesygdom, herunder pulmonal fibrose
Sygdomme i hud og subkutan væv	kutan vaskulitis
Forstyrrelser i immunsystemet	Anafylaksi

4.9 Overdosering

Der blev ikke observeret nogen dosisbegrænsende toksicitet i kliniske undersøgelser. Det højeste dosisniveau, som er evalueret, har været adskillige intravenøse doser på 10 mg/kg.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Selektive immunsuppressive stoffer. ATC-kode: L04AA17

Virkningsmekanisme

Adalimumab binder specifikt til TNF og neutraliserer dennes biologiske funktion ved at blokere dens interaktion med celleoverflade-TNF-receptorerne p55 og p75.

Adalimumab modulerer også de biologiske responser, som induceres eller reguleres af TNF, herunder ændringer i niveauerne af de adhæsionsmolekyler, som er ansvarlige for leukocytmigrationen (ELAM-1, VCAM-1 og ICAM-1 med en IC_{50} på $1-2 \times 10^{-10}$ M).

Farmakodynamiske virkninger

Efter behandling med Trudexa blev der hos patienter med reumatoid arthritis observeret et hurtigt fald i niveauet af inflammatoriske akutfasereaktanter (C-reaktivt protein (CRP) og erythrocytsænkningshastighed (ESR)) og serumcytokiner (IL-6) sammenholdt med baseline. Serumniveauer af matrixmetalloproteinaser (MMP-1 og MMP-3), som forårsager vævsdannelse, der er ansvarlig for bruskdestruktionen, var også nedsatte efter Trudexa-administration. Hæmatologiske tegn på kronisk inflammation forbedredes sædvanligvis hos patienter behandlet med Trudexa.

Der blev også fundet et hurtigt fald i CRP hos patienter med Crohns sygdom.

Kliniske forsøg

Reumatoid arthritis

Trudexa er vurderet hos mere end 3000 patienter i de kliniske reumatoid arthritis forsøg. Nogle patienter blev behandlet i op til 60 måneder. Trudexas virkning og bivirkningsprofil ved behandling af reumatoid arthritis blev vurderet i fem randomiserede, dobbeltblindede og velkontrollerede forsøg.

Forsøg I evaluerede 271 patienter, der var ≥ 18 år, med moderat til alvorlig aktiv reumatoid artrit, hvor behandling var mislykket med mindst ét sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel, hvor methotrexat i doser på 12,5 til 25 mg (10 mg ved methotrexat-intolerans) hver uge havde haft utilstrækkelig effekt, og hvor methotrexat-dosen forblev konstant på 10 til 25 mg hver uge. Doser på 20, 40 eller 80 mg Trudexa eller placebo blev givet hver anden uge i 24 uger.

Forsøg II evaluerede 544 patienter, der var ≥ 18 år, med moderat til alvorlig aktiv reumatoid artrit, hvor behandling var mislykket med mindst ét sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel. Doser på 20 eller 40 mg Trudexa blev givet ved subkutan injektion hver anden uge med placebo i de øvrige uger eller hver uge i 26 uger; placebo blev givet hver uge i samme periode. Ingen andre sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler blev tilladt.

Forsøg III evaluerede 619 patienter, der var ≥ 18 år, med moderat til alvorlig aktiv reumatoid artrit, hvor methotrexat i doser på 12,5 til 25 mg (10 mg ved methotrexat-intolerans) hver uge havde haft utilstrækkelig effekt, og hvor methotrexat-dosen forblev konstant på 12,5 til 25 mg hver uge. Der var tre grupper i dette forsøg. Den første fik placeboinjektioner hver uge i 52 uger. Den anden fik 20 mg Trudexa hver uge i 52 uger. Den tredje gruppe fik 40 mg Trudexa hver anden uge og placeboinjektioner i de øvrige uger. Derefter blev patienterne optaget i et åbent forlængelsesforsøg hvor 40 mg Trudexa blev administreret hver anden uge i op til 60 måneder.

Forsøg IV vurderede primært sikkerheden hos 636 patienter, der var ≥ 18 år, med moderat til alvorlig aktiv reumatoid artrit. Det var tilladt for patienterne at være enten fri for sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel eller at forblive i deres allerede eksisterende reumatologiske terapi, forudsat at terapien havde været stabil i mindst 28 dage. Disse terapier omfatter methotrexat, leflunomid, hydroxychloroquine, sulfasalazin og/eller guldsalte. Patienterne blev randomiseret til 40 mg Trudexa eller placebo hver anden uge i 24 uger.

Forsøg V vurderede 799 methotrexat-naive voksne patienter med moderat til alvorlig aktiv reumatoid artrit i tidligt stadium (gennemsnitlig sygdomsvarighed på mindre end 9 måneder). Dette forsøg vurderede virkningen af Trudexa 40 mg hver anden uge/methotrexat-kombinationsterapi, Trudexa monoterapi 40 mg hver anden uge og methotrexat-monoterapi med hensyn til reduktion af tegn, symptomer og hastigheden af progressionen af ledskeer ved reumatoid artrit i 104 uger.

Det primære end-point i forsøg I, II og III og det sekundære end-point i forsøg IV var den procentdel af patienter, som fik ACR 20-respons i uge 24 eller 26. Det primære end-point i forsøg V var procentdelen af patienter, som opnåede et ACR 50 respons i uge 52. Forsøgene III og V havde yderligere primære end-points i uge 52 med forsinket sygdomsprogression (bestemt ud fra røntgenresultater). Forsøg III havde også et primært end-point, som var ændringer i livskvalitet.

ACR respons

Den procent af Trudexa-behandlede patienter, der fik ACR 20-, 50- og 70-respons, var konsistent mellem forsøg I, II og III. Resultaterne for 40 mg hver anden uge er opstillet i tabel 3.

**Tabel 3: ACR-respons i placebokontrollerede forsøg
(Procent af patienter)**

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

^a Forsøg I efter 24 uger, Forsøg II efter 26 uger og Forsøg III efter 24 og 52 uger

^b 40 mg Trudexa givet hver anden uge

^c MTX = methotrexat

**p < 0,01, Trudexa over for placebo

I forsøg I-IV forbedredes alle individuelle komponenter af ACR-responskriterierne (antal af ømme og hævede led, læge- og patientvurderinger af sygdomsaktivitet og smerter, fysisk funktionsevneindeksværdier (HAQ) og CRP (mg/dl)-værdier) efter 24 eller 26 uger sammenlignet med placebo. I forsøg III holdt disse forbedringer sig i 52 uger. I tillæg hertil blev behandlingseffekt bedømt ved ACR-respons opretholdt hos størstedelen af patienterne, som blev fulgt i det åbne forlængelsesforsøg til uge 104. Der var 114 ud af 207 patienter, som fortsatte med Trudexa 40 mg hver anden uge i 60 måneder. Blandt disse havde 86, 72 og 41 patienter ACR response på henholdsvis 20/50/70 ved 60 måneder.

I forsøg IV var ACR 20-respons for patienter behandlet med Trudexa plus standardpleje statistisk signifikant bedre end for patienter behandlet med placebo plus standardpleje (p < 0,001).

I forsøgene I-IV opnåede Trudexa-behandlede patienter statistisk signifikant ACR 20- og 50-respons sammenlignet med placebo allerede én til to uger efter behandlingsstart.

I forsøg V med patienter med reumatoid artrit på et tidligt stadium, som var methotrexat-naive, førte kombinationsbehandlingen med Trudexa og methotrexat til hurtigere og signifikant større ACR respons end methotrexat-monoterapi og Trudexa-monoterapi i uge 52, og effekten blev opretholdt i 104 uger (se tabel 4).

**Tabel 4: ACR Respons i studie V
(Procentdel af patienter)**

Respons	MTX n=257	Trudexa n=274	Trudexa/MT X n=268	p-værdi ^a	p-værdi ^b	p-værdi ^c
ACR 20						
Uge 52	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	<0,001	0,043
Uge 104	56,0%	49,3%	69,4%	0,002	<0,001	0,140
ACR 50						
Uge 52	45,9%	41,2%	61,6%	<0,001	<0,001	0,317

Uge 104	42,8%	36,9%	59,0%	<0,001	<0,001	0,162
ACR 70						
Uge 52	27,2%	25,9%	45,5%	<0,001	<0,001	0,656
Uge 104	28,4%	28,1%	46,6%	<0,001	<0,001	0,864

a. p-værdi for den parvise sammenligning af methotrexat-monoterapi og Trudexa/methotrexat-kombinationsterapi ved anvendelse af Mann-Whitney U test.

b. p-værdi for den parvise sammenligning af Trudexa-monoterapi og Trudexa/methotrexat-kombinationsterapi ved anvendelse af Mann-Whitney U test

c. p-værdi for den parvise sammenligning af Trudexa-monoterapi og methotrexat-monoterapi ved anvendelse af Mann-Whitney U test

I uge 52 opnåede 42,9% af patienterne, som fik Trudexa/methotrexat-kombinationsterapi, klinisk remission (DAS28 < 2,6) sammenlignet med 20,6 % af patienterne, som fik methotrexat-monoterapi og 23,4% af patienterne, som fik Trudexa-monoterapi. Trudexa/methotrexat-kombinationsterapi var klinisk og statistisk bedre end methotrexat-monoterapi (p<0,001) og Trudexa-monoterapi (p<0,001) i opnåelsen af lav sygdomstilstand hos patienter med nylig diagnosticeret moderat til alvorlig reumatoid artrit. Responset i de to monoterapi-arme var ens (p=0,447).

Radiografisk respons

I forsøg III, hvor de Trudexa-behandlede patienter havde haft reumatoid artrit gennemsnitlig i 11 år, blev den strukturelle ødelæggelse af leddene vurderet radiografisk og udtrykt som ændringer i den totale modificerede Sharp score og dennes delkomponenter, erosions score og ledspalteforsnævring (JSN). Der blev observeret en significant mindre radiografisk progression hos Trudexa-/methotrexat-patienter end hos patienter som alene fik methotrexat efter 6 måneder og 12 måneder (se Tabel 5). Data fra det åbne forlængelsesforsøg indikerer, at reduktionen i hastigheden af progression af strukturel ødelæggelse opretholdes i 60 måneder i en delmængde af patienterne. 133/127 patienter, der oprindeligt blev behandlet med 40 mg Trudexa hver anden uge, blev radiografisk evalueret ved 5 år. Blandt disse viste 66 patienter ingen af progression af strukturel ødelæggelse defineret som ændring af TSS på nul eller mindre.

Tabel 5: Gennemsnitlige radiografiske ændringer gennem 12 måneder i Forsøg III

	Placebo/ MTX ^a	TRUDEXA/MTX 40 mg hver anden uge	Placebo/MTX- TRUDEXA/MTX (95% konfidensinterval ^b)	P-værdi
Total Sharp-score	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 ^c
Erosion score	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
JSN ^d score	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^amethotrexat

^b95% Konfidensintervaller for forskellen i ændring af score mellem methotrexat og Trudexa.

^cBaseret på ranganalyse

^dLedspalteforsnævring

I forsøg V blev strukturel ledskaade vurderet radiografisk og udtrykt som ændringer i den modificerede totale Sharp score (se tabel 6).

Tabel 6: Gennemsnitlige radiografiske ændringer i uge 52 i forsøg V

	MTX n=257 (95% konfidens- interval)	Trudexa n=274 (95% konfidens- interval)	Trudexa/MT X n=268 (95% konfidens- interval)	p-værdi ^a	p-værdi ^b	p-værdi ^c
Total Sharp	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001

score						
Erosion score	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN score	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

- p-værdien for den parvise sammenligning af methotrexat-monoterapi og Trudexa/methotrexat-kombinationsbehandling ved anvendelse af Mann-Whitney U test.
- p-værdien for den parvise sammenligning af Trudexa monoterapi og Trudexa/methotrexat-kombinationsbehandling ved anvendelse af Mann-Whitney U test
- p-værdien for den parvise sammenligning af Trudexa monoterapi og methotrexat- monoterapi ved anvendelse af Mann-Whitney U test

Efter henholdsvis 52 ugers og 104 ugers behandling, var procentdelen af patienter uden progression (ændring fra baseline i den modificerede totale Sharp score $\leq 0,5$) signifikant højere med Trudexa/methotrexat-kombinationsterapi (henholdsvis 63,8% og 61,2%) sammenlignet med methotrexat-monoterapi (henholdsvis 37,4% og 33,5%, $p < 0,001$) og Trudexa monoterapi (henholdsvis 50,7%, $p < 0,002$ og 44,5%, $p < 0,001$).

Livskvalitet og fysisk funktion

Helbredsrelateret livskvalitet og fysisk funktion blev evalueret ud fra et fysisk funktionsevneindeks fra *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) i de fire originale adækvate og velkontrollerede forsøg, som var et allerede specificeret primært end-point ved uge 52 i forsøg III. Alle doser/skemaer for Trudexa i alle fire forsøg viste statistisk signifikant større forbedring ifølge HAQ's fysiske funktionsevneindeks fra baseline til 6. måned sammenlignet med placebo, og i forsøg III blev det samme set efter 52 uger. Resultater fra *Short Form Health Survey* (SF 36) for alle doser/skemaer for Trudexa i alle fire forsøg understøtter disse resultater med statistisk signifikant værdi for *physical component summary* (PCS) såvel som med statistisk signifikant værdi for smerte- og vitalitetsområde for 40 mg dosering hver anden uge. Et statistisk signifikant fald i værdierne for træthed, målt ved funktional vurdering af kronisk sygdomsbehandling (FACIT), blev set i alle tre forsøg (forsøg I, III, IV).

I forsøg III blev forbedringer i fysisk funktion opretholdt gennem 260 uger (60 måneder) med åben behandling. Forbedring af livskvalitet blev målt op til uge 156 (36 måneder) og forbedringen blev opretholdt gennem hele denne tidsperiode.

I forsøg V var forbedringen i HAQ funktionsevneindeks og den fysiske komponent fra SF 36 større ($p < 0,001$) for Trudexa/methotrexat-kombinationsterapi end for methotrexat-monoterapi og Trudexa-monoterapi efter 52 uger. Effekten blev opretholdt i 104 uger.

Psoriasisartrit

Trudexa givet i doser af 40 mg hver anden uge blev undersøgt hos patienter med moderat til alvorlig aktiv psoriasisartrit i to placebokontrollerede forsøg, forsøgene VI og VII. I forsøg VI blev 313 voksne patienter, som havde et utilstrækkeligt respons over for nonsteroid anti-inflammatorisk behandling, behandlet i 24 uger, af disse patienter tog ca. 50% methotrexat. I forsøg VII blev 100 patienter, som havde utilstrækkelig respons over for DMARD-terapi, behandlet i 12 uger.

Der foreligger ikke tilstrækkelig dokumentation for virkningen af Trudexa hos patienter med ankyloserende spondylitis-lignende psoriasis arthropati, da kun få patienter er blevet undersøgt (se tabel 7).

Tabel 7: ACR respons i placebokontrollerede psoriasisartrit forsøg (Procentdel af patienter)

Respons	Forsøg VI		Forsøg VII	
	Placebo N=162	Trudexa N=151	Placebo N=49	Trudexa N=51
ACR 20				
Uge 12	14%	58%***	16%	39%*

ACR 50	Uge 24	15%	57%***	N/A	N/A
	Uge 12	4%	36%***	2%	25%***
	Uge 24	6%	39%***	N/A	N/A
ACR 70	Uge 12	1%	20%***	0%	14%*
	Uge 24	1%	23%***	N/A	N/A

*** p<0,001 for alle sammenligninger mellem Trudexa og placebo

* p<0,05 for alle sammenligninger mellem Trudexa og placebo

N/A not applicable

ACR respons i forsøg VI var det samme med og uden methotrexat-kombinationsbehandling. Hos patienter behandlet med Trudexa var der signifikant større bedring ifølge HAQ's fysiske funktionsevneindeks og *Short Form Health Survey* (SF 36) fra baseline til uge 24.

Ankyloserende spondylitis

Trudexa 40 mg hver anden uge blev undersøgt i to randomiserede, 24 ugers dobbelt-blindede placebo-kontrollerede forsøg med 393 patienter med aktiv ankyloserende spondylitis (gennemsnits score ved baseline for sygdomsaktivitet [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] var 6,3 i alle grupper), som ikke havde responderet tilstrækkeligt på konventionel behandling. Nioghalvfjerds (20,1%) af patienterne blev samtidigt behandlet med sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler, og 37 (9,4 %) af patienterne med glukokortikoider. Den blindede periode blev efterfulgt af en åben periode, hvor patienterne modtog Trudexa 40 mg hver anden uge subkutant op til yderligere 28 uger. Forsøgspersoner (n=215, 54,7%), som ikke opnåede ASAS 20 ved uge 12, eller 16 eller 20 fik tidligere adgang til åben adalimumab 40 mg subkutant hver anden uge og blev efterfølgende behandlet som non-respondere i de dobbeltblindede statistiske analyser. I det største forsøg (VIII) med 315 patienter, viste resultaterne statistisk signifikant forbedring af tegn og symptomer på ankyloserende spondylitis hos patienter behandlet med Trudexa sammenlignet med placebo. Første signifikante respons blev observeret ved uge 2 og blev opretholdt frem til uge 24 (Tabel 8).

Tabel 8 - Effekt respons i placebo-kontrolleret AS forsøg – forsøg VIII
Reduktion af tegn og symptomer

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

***, ** Statistisk signifikant på <0,001, <0,01 for alle sammenligninger mellem Trudexa og placebo ved uge 2, 12 og

24

^a Assessment in Ankylosing Spondylitis

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Patienter i behandling med Trudexa havde signifikant større forbedringer ved uge 12, som blev opretholdt frem til uge 24, i både SF36 og ankyloserende spondylitis livskvalitetsspørgeskema (ASQoL).

Lignende tendenser (ikke alle statistisk signifikante) blev set i det mindre, randomiserede, dobbelt-blindede, placebokontrollerede forsøg (IX) på 82 voksne patienter med aktiv ankyloserende spondylitis.

Crohns sygdom

Sikkerhed og effekt af Trudexa er undersøgt i randomiserede, dobbelt-blindede, placebo-kontrollerede forsøg i over 1400 patienter med moderat til svær aktiv Crohns sygdom (Crohns sygdoms-aktivitetsindeks (CDAI) ≥ 220 og ≤ 450). Af de tilmeldte patienter blev 478 (32%) defineret som havende en svær sygdom (CDAI score > 300 og samtidig kortikosteroid og/eller immunosuppressiva) svarende til populationen defineret i indikationen (se pkt. 4.1). Samtidige faste doser af aminosalicylater, kortikosteroider, og/eller immunmodulerende-midler var tilladt, og 79 % af patienterne fortsatte med at modtage mindst et af disse lægemidler.

Induktion af klinisk remission (defineret som CDAI < 150) blev undersøgt i to forsøg, CLASSIC I og GAIN. In CLASSIC I, blev 299 TNF-antagonist-naive patienter randomiseret til en af fire behandlingsgrupper; placebo i uge 0 og 2, 160 mg Trudexa i uge 0 og 80 mg i uge 2, 80 mg i uge 0 og 40 mg i uge 2, og 40 mg i uge 0 og 20 mg i uge 2. I GAIN, blev 325 patienter, der ikke længere responderede eller var intolerante over for infliximab, randomiseret til at modtage enten 160 mg Trudexa i uge 0 og 80 mg i uge 2 eller placebo i uge 0 og 2. De oprindelige non-responders blev ekskluderet fra forsøgene, og derfor blev disse patienter ikke yderligere undersøgt.

Vedligeholdelse af klinisk remission blev undersøgt i CHARM. I CHARM modtog 854 patienter open-label 80 mg i uge 0 og 40 mg i uge 2. Ved uge 4 blev patienterne randomiseret til 40 mg hver anden uge, 40 mg hver uge, eller placebo gennem hele forsøgsforløbet på 56 uger. Patienter i klinisk respons (nedgang i CDAI ≥ 70) i uge 4 blev stratificeret og analyseret adskilt fra dem, som ikke havde klinisk respons ved uge 4. Nedtrapning af kortikosteroid var tilladt efter uge 8.

Tabel 9 viser rater for induktion af remission og respons i CLASSIC I og GAIN.

**Table 9: Induktion af Klinisk Remission og Respons
(Procent af Patienterne)**

	CLASSIC I: Infliximab Naive Patienter			GAIN: Infliximab Erfarne Patienter	
	Placebo N=74	Trudexa 80/40 mg N = 75	Trudexa 160/80 mg N=76	Placebo N=166	Trudexa 160/80 mg N=159
Uge 4					
Klinisk remission	12%	24%	36%*	7%	21%*
Klinisk respons (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Alle p-værdier er parvise sammenligninger af forholdet for Trudexa vs. placebo

* p<0,001

** p<0,01

Lignende remissions-rater sås for 160/80 mg og 80/40 mg induktionsregimerne ved uge 8, mens bivirkninger oftere sås i gruppen med 160/80 mg.

I CHARM var 58% (499/854) af patienterne i klinisk respons i uge 4 og blev vurderet i den primære analyse. Blandt patienter med klinisk respons i uge 4 havde 48% tidligere været eksponeret for anden anti-TNF-behandling. Vedligeholdelse af remission- og respons-raterne er vist i Tabel 10. Raterne for klinisk remission forblev forholdvis konstante uanset tidligere TNF-antagonist-eksposition.

**Tabel 10: Vedligeholdelse af Klinisk Remission og Respons
(Procent af Patienter)**

	Placebo	40 mg Trudexa hver anden uge	40 mg Trudexa hver uge
Uge 26	N=170	N=172	N=157
Klinisk remission	17%	40%*	47%*
Klinisk respons (CR-100)	27%	52%*	52%*
Patienter i steroid-fri remission i >=90 dage ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Uge 56	N=170	N=172	N=157
Klinisk remission	12%	36%*	41%*
Klinisk respons (CR-100)	17%	41%*	48%*
Patienter i steroid-fri remission i >=90 dage ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* p<0,001 for Trudexa vs. placebo parvise sammenligninger af forholdet

** p<0,02 for Trudexa vs. placebo parvise sammenligninger af forholdet

^a Af dem som modtog kortikosteroider ved baseline

Blandt de patienter, som ikke havde respons i uge 4, responderede 43 % af patienterne i Trudexa vedligeholdelsesbehandling ved uge 12 sammenlignet med 30 % af patienter i placebogruppen. Disse resultater tyder på, at nogle patienter, som ikke har responderet ved uge 4, har fordel af fortsat vedligeholdelsesbehandling til og med uge 12. Behandling længere end uge 12 resulterede ikke i signifikant flere respondere (se pkt. 4.2).

Livskvalitet

I CLASSIC I og GAIN, blev der opnået statistisk signifikante forbedringer i total score i det sygdoms-specifikke tarm-sygdoms-spørgeskema (IBDQ) ved uge 4 for patienter randomiseret til Trudexa 80/40 mg og 160/80 mg sammenlignet med placebo, og i CHARM blev det set ved uge 26 og 56, såvel som blandt den adalimumab-behandlede-grupper sammenlignet med placebo-gruppen.

Immunogenicitet

Dannelse af adalimumab-antistoffer er forbundet med øget clearance og reduceret effekt af adalimumab. Der er ikke nogen tydelig sammenhæng mellem tilstedeværelse af antistoffer og bivirkninger.

Patienterne i forsøg I, II og III blev testet på forskellige tidspunkter for antistoffer mod adalimumab fra 6. til 12. måned. I de pivotale forsøg blev der identificeret anti-adalimumab-antistoffer hos 58/1.053 (5,5%) af de patienter, der blev behandlet med adalimumab, sammenlignet med 2/370 (0,5%) af de patienter, der fik placebo. Hos patienter, som ikke fik methotrexat samtidig, var incidensen 12,4% sammenlignet med 0,6%, når adalimumab blev givet i kombination med methotrexat.

Hos patienter med psoriasis artrit blev der påvist adalimumab antistoffer hos 38/376 patienter (10 %) behandlet med adalimumab. Hos patienter, der ikke samtidig fik methotrexat, var forekomsten 13,5 %

(24/178 patienter), sammenlignet med 7 % (14 ud af 198 patienter), når adalimumab blev anvendt som tillæg til methotrexat.

Hos patienter med ankyloserende spondylitis blev der påvist antistoffer hos 17/204 patienter (8,3 %) behandlet med adalimumab. Hos patienter, der ikke samtidig fik methotrexat, var forekomsten 16/185 (8,6 %), sammenlignet med 1/19 (5,3 %), når adalimumab blev anvendt som tillæg til methotrexat.

Hos patienter med Crohns sygdom, blev der identificeret adalimumab-antistoffer hos 7/269 individer (2,6%) behandlet med adalimumab.

Eftersom immunogenicitetsanalyser er produktspecifikke, giver det ikke nogen mening at sammenligne antistofhyppigheden med andre produkter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter subkutan administration af en enkelt 40 mg dosis var absorption og distribution af adalimumab langsom, og maksimal serumkoncentration blev nået omkring 5 dage efter administration. Den gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed af adalimumab, estimeret ud fra tre forsøg efter en enkelt 40 mg subkutan dosis, var 64%. Efter enkeltvise intravenøse doser på mellem 0,25 og 10 mg/kg var koncentrationerne dosisrelaterede. Efter doser på 0,5 mg/kg (~ 40 mg) var clearance 11-15 ml/time, fordelingsvolumen (V_{ss}) var mellem 5 og 6 liter, og den gennemsnitlige terminale halveringstid var cirka to uger. Koncentrationen af adalimumab i synovialvæsken fra adskillige reumatoid artrit-patienter målt i serum var 31–96%.

Efter subkutan administration af 40 mg Trudexa hver anden uge hos patienter med reumatoid artrit (RA) var middel steady-state-koncentrationerne på henholdsvis cirka 5 µg/ml (uden kombination med methotrexat) og 8-9 µg/ml (i kombination med methotrexat). Adalimumab-niveauet i serum ved steady-state-lavpunktet blev forøget omtrent proportionalt med doser på 20, 40 og 80 mg hver anden uge og hver uge ved subkutan dosering.

Hos patienter med Crohns sygdom, blev der i induktionsperioden med induktionsregime på 80 mg Trudexa i uge 0 fulgt af 40 mg Trudexa i uge 2, opnået laveste serum-adalimumab koncentrationer på ca. 5, µg/ml. Ved et induktionsregime på 160 mg Trudexa i uge 0 fulgt af 80 mg Trudexa i uge 2 blev opnået laveste serum-adalimumab-koncentrationer på ca. 12 µg/ml i induktions-perioden.

Gennemsnitlige steady-state laveste niveauer på omtrent 7 µg/ml blev set hos patienter med Crohns sygdom, som modtog vedligeholdelsesdosis på 40 mg Trudexa hver anden uge.

Farmakokinetiske populationsanalyser med data fra flere end 1300 RA patienter viste en tendens til en tilsyneladende højere clearance af adalimumab med stigende legemsvægt. Efter justering for vægtsforskelle viste køn og alder sig kun at have minimal effekt på clearance af adalimumab.

Serumniveauet i frit adalimumab (dvs. ikke bundet til anti-adalimumab-antistoffer, AAA) blev målt til at være lavere hos patienter med målbare anti-adalimumab-antistoffer. Trudexa er ikke undersøgt hos børn eller hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De prækliniske data viser ingen særlig fare for mennesker på basis af forsøg af toksicitet efter enkelt-dosering, gentagen dosistoksicitet og genotoksicitet.

Et embryoføtal udviklingstoksicitet-/perinatalt udviklingsforsøg foretaget på cynomolgusaber med 0,30 og 100 mg/kg (9-17 aber/gruppe) viste ingen tegn på fosterskader på grund af adalimumab. Karcinogenicitetsforsøg og standardvurdering af fertilitet og postnatal toksicitet blev ikke udført med adalimumab, da der ikke findes passende modeller for et antistof med begrænset krydsreaktivitet over for gnaver-TNF og udviklingen af neutraliserende antistoffer hos gnavere.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Mannitol
Citronsyremonohydrat
Natriumcitrat
Natriumdihydrogenfosfatdihydrat
Dinatriumfosfatdihydrat
Natriumchlorid
Polysorbat 80
Natriumhydroxid
Vand til injektionsvæske.

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler..

6.3 Opbevaringstid

18 måneder

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 – 8°C). Hætteglasset opbevares i den ydre karton. Må ikke nedfryses

6.5 Emballage (art og indhold)

Trudexa, 40 mg injektionsvæske, opløsning i engangshætteglas (type 1-glas) med gummiprop, aluminiumklemmer og letaftagelig forsegling.

Pakning:

En blisterpakning indeholdende et hætteglas (0,8 ml steril opløsning), 1 tom steril injektionssprøjte i pose og 2 alkoholservietter.

6.6 Særlige forholdsregler ved bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel eller affald heraf bør bortskaffes i overensstemmelse med lokale bestemmelser.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
England

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/257/001

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

1 september 2003

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

{ MM/ÅÅÅÅ }

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Trudexa, 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldte 0,8 ml enkeltosisinjectionssprøjte indeholder 40 mg adalimumab.

Adalimumab er et rekombinant humant monoklonalt antistof fremstillet ved ekspresion i ovarieceller fra kinesiske hamstre.

En liste over alle hjælpestoffer er anført under punkt 6.1.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Reumatoid artrit

Trudexa i kombination med methotrexat er indiceret til:

- behandling af moderat til alvorlig aktiv reumatoid artrit hos voksne patienter, hvor responsen på sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler, herunder methotrexat, har været utilstrækkelig.
- behandling af alvorlig, aktiv og progressiv reumatoid artrit hos voksne patienter, som ikke tidligere er blevet behandlet med methotrexat.

Trudexa kan gives som monoterapi i tilfælde af intolerance over for methotrexat eller hvis fortsat behandling med methotrexat er uhensigtsmæssig.

Trudexa har vist sig at hæmme udviklingen af leddestruktion bedømt ved måling med røntgen og at forbedre den fysiske funktion, når det gives i kombination med methotrexat.

Psoriasisartrit

Trudexa er indiceret til behandling af aktiv og progressiv psoriasisartrit hos voksne patienter, hvor responset på forudgående behandling med sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler har været utilstrækkelig.

Ankyloserende spondylitis

Trudexa er indiceret til behandling af voksne med alvorlig aktiv ankyloserende spondylitis, som ikke har responderet tilstrækkeligt på konventionel behandling.

Crohns sygdom

Trudexa er indiceret til behandling af svær, aktiv Crohns sygdom hos patienter, som på trods af en adækvat behandling med glukokortikoid og/eller et andet immunosuppressivum ikke har responderet tilfredsstillende, eller som er intolerante over for eller har medicinske kontraindikationer mod sådanne behandlinger.

Til induktionsbehandling bør Trudexa gives i kombination med kortikosteroider. Trudexa kan gives som monoterapi i tilfælde af intolerance over for kortikosteroider, eller når fortsat behandling med kortikosteroider er uhensigtsmæssig (se punkt 4.2).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandling med Trudexa bør initieres og overvåges af speciallæger med erfaring i diagnosticering og behandling af reumatoid artrit, psoriasisartrit, ankyloserende spondylitis eller Crohns sygdom.

Patienter i Trudexa-behandling bør få udleveret et særligt patientkort.

Efter passende oplæring i injektionsteknik kan patienter selv injicere Trudexa, såfremt lægen finder det hensigtsmæssigt, og med nødvendig lægelig opfølgning.

Under behandling med Trudexa, bør andre samtidige behandlinger (f.eks., kortikosteroider og/eller immunmodulerende midler) optimeres.

Voksne

Reumatoid artrit

Den anbefalede dosis af Trudexa til voksne patienter med reumatoid artrit er 40 mg adalimumab givet som enkeltdosis ved subkutan injektion hver anden uge. Der fortsættes med methotrexat under behandling med Trudexa.

Der kan fortsættes med glukokortikoider, salicylater, non-steroide antiinflammatoriske eller analgetiske lægemidler under behandling med Trudexa. Se punkt 4.4 og 5.1 vedrørende kombination med andre sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler end methotrexat.

Ved behandling med Trudexa alene kan det være en fordel for visse patienter, der oplever faldende respons, at øge dosis til 40 mg adalimumab hver uge.

Psoriasisartrit og ankyloserende spondylitis

Den anbefalede dosis af Trudexa til patienter med psoriasis artrit er 40 mg adalimumab givet som enkeltdosis subkutan injektion hver anden uge.

For alle ovenstående indikationer tyder tilgængelige data på, at det kliniske respons sædvanligvis opnås inden for 12 ugers behandling. Fortsat behandling bør overvejes nøje, hvis patienten ikke responderer inden for denne periode.

Crohns sygdom

Det anbefalede Trudexa induktions-dosis-regime til voksne patienter med svær Crohns sygdom er 80 mg i uge 0 efterfulgt af 40 mg i uge 2. I tilfælde, hvor der er brug for et hurtigere respons af behandlingen, kan regimet 160 mg i uge 0 (dosis kan administreres som fire injektioner på en dag eller som to injektioner pr. dag i to på hinanden følgende dage), 80 mg i uge 2, anvendes med erkendelse af, at risikoen for bivirkninger er højere under induktionen.

Efter induktionsbehandling, er den anbefalede dosis 40 mg hver anden uge via subkutan injektion. Alternativt, kan Trudexa gen-administreres, hvis patienten er stoppet behandling med Trudexa, og tegn og symptomer på sygdommen kommer igen. Der er begrænset erfaring med gentagen administration efter mere end 8 uger efter den foregående dosis.

Under vedligeholdelsesbehandling kan kortikosteroider nedtrappes i overensstemmelse med retningslinier for klinisk praksis.

Nogle patienter, som oplever en nedgang i deres respons, kan have fordel af en stigning i dosis til 40 mg Trudexa hver uge.

Nogle patienter, som ikke har responderet ved uge 4, kan have fordel af fortsat vedligeholdelsesbehandling i 12 uger. Fortsat behandling bør nøje overvejes hos patienter, der ikke responderer inden for denne tidsperiode.

Ældre patienter

Dosisjustering er ikke nødvendig.

Børn og unge

Der er ingen erfaring med børn.

Svækket nyre- og/eller leverfunktion

Trudexa er ikke undersøgt i disse patientpopulationer, hvor dosisbefaling ikke kan gives.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for den aktive substans eller over for ét eller flere af hjælpestofferne.

Aktiv tuberkulose eller andre alvorlige infektioner, såsom sepsis og opportunistiske infektioner (se punkt 4.4).

Moderat til alvorlig hjerteinsufficiens (NYHA, klasse III/IV) (se punkt 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Infektioner

Patienter skal monitoreres nøje for infektioner, herunder tuberkulose, før, under og efter behandling med Trudexa. Da udskillelsen af adalimumab kan vare op til fem måneder, bør monitoreringen fortsættes i hele denne periode.

Behandling med Trudexa bør ikke initieres hos patienter med aktive infektioner, herunder kroniske eller lokaliserede infektioner, før infektionerne er under kontrol.

Patienter, der udvikler en ny infektion under behandling med Trudexa, bør monitoreres nøje. Administration af Trudexa bør ophøre, hvis en patient udvikler en ny alvorlig infektion, indtil denne infektion er under kontrol. Læger bør være forsigtige, når de overvejer brug af Trudexa til patienter med anamnese af tilbagevendende infektioner eller med øvrige sygdomstilstande, som kan prædisponere patienterne for infektioner, inklusive samtidig anvendelse af immunsuppressive lægemidler.

Alvorlige infektioner, sepsis, tuberkulose og andre opportunistiske infektioner, herunder dødelige, er rapporteret ved brug af Trudexa.

Alvorlige infektioner:

I kliniske forsøg er der vist en forøget risiko for alvorlige infektioner hos patienter, der modtog Trudexa, og rapporter fra post-marketing støtter disse fund. Af særlig vigtighed er infektioner som pneumoni, pyelonefritis, septisk artrit og sepsis.

Tuberkulose:

Der har været rapporter om tuberkulose hos patienter, der modtog Trudexa. Det bør bemærkes, at i størstedelen af disse rapporter var tuberkulose ekstra-pulmonær, med andre ord dissemineret.

Før behandling med Trudexa påbegyndes, skal alle patienter undersøges for både aktiv og inaktiv (latent) tuberkuloseinfektion. Denne undersøgelse bør omfatte en detaljeret sygdomshistorie med personlig tuberkuloseanamnese eller eventuel tidligere eksponering for patienter med aktiv tuberkulose samt tidligere og/eller samtidig immunsuppressiv behandling. Passende

screeningsundersøgelser, dvs. hudtest med tuberkulin og røntgen af thorax, bør foretages for alle patienter (i henhold til lokale anbefalinger). Det anbefales, at disse undersøgelser registreres på patientkortet. Den ordinerende læge bør være opmærksom på risikoen for falsk negative resultater af tuberkulinhudtest, særligt hos patienter, der er alvorligt syge eller immunkompromitterede.

Hvis der diagnosticeres aktiv tuberkulose, må Trudexa-terapi ikke påbegyndes (se punkt 4.3).

Hvis der diagnosticeres latent tuberkulose, skal passende antituberkuloseprofylakse initieres i overensstemmelse med lokale anbefalinger, før behandling med Trudexa påbegyndes. I denne situation bør balancen fordele/ulemper ved behandling med Trudexa overvejes meget nøje.

Patienter bør instrueres i at søge læge, hvis der opstår sygdomstegn/symptomer, der tyder på tuberkuloseinfektion (f.eks. vedvarende hoste, tæring/vægttab, lav temperatur), under eller efter behandling med Trudexa.

Andre opportunistiske infektioner:

Der er rapporteret om alvorlige og svære opportunistiske infektioner associeret med Trudexa behandling, for eksempel pneumocystisk carinii pneumoni, dissemineret histoplasmose, listeria og aspergillose.

Hvis en patient, der modtager Trudexa viser forlængede/atypiske symptomer/tegn på infektion eller almindelig svækkelse, skal en florerende opportunistisk infektion overvejes.

Hepatitis B-reakivering

Der er forekommet reaktivering af hepatitis B hos patienter, der modtog TNF-antagonister inkluderende Trudexa, som er kroniske bærere af denne virus. Nogle tilfælde har haft fatalt udfald. Patienter med risiko for HBV-infektion bør undersøges for tidligere tegn på HBV-infektion inden initiering af behandling med Trudexa. Bærere af HBV, som kræver behandling med Trudexa, bør overvåges tæt for tegn og symptomer på aktiv HBV-infektion gennem behandlingen og i adskillige måneder efter afslutningen af behandlingen. Tilstrækkelige data for behandling af patienter, som er bærere af HBV med anti-viral behandling i forbindelse med TNF-antagonister til forebyggelse af HBV-reakivering, er ikke tilgængelige. Hos patienter, der udvikler reaktivering af HBV, bør Trudexa stoppes og effektiv anti-viral behandling med passende understøttende behandling bør initieres.

Neurologiske tilfælde

TNF-antagonister, herunder Trudexa, er i sjældne tilfælde blevet forbundet med nyt udbrud eller forværring af kliniske symptomer og/eller radiografiske tegn på demyeliniserende sygdom. Lægen bør udvise forsigtighed, når behandling med Trudexa overvejes til patienter med allerede eksisterende eller nyligt opståede demyeliniserende sygdomme i centralnervesystemet.

Allergiske reaktioner

Alvorlige allergiske reaktioner er ikke rapporteret under de kliniske forsøg ved subkutan administration af Trudexa. Ikkealvorlige allergiske reaktioner relateret til Trudexa var ualmindelige under de kliniske forsøg. Postmarketing er der meget sjældent rapporteret om alvorlige allergiske reaktioner, inklusive anafylaksi, efter administration af Trudexa. Hvis der opstår en anafylaktisk reaktion eller andre alvorlige allergiske reaktioner, bør behandling med Trudexa straks ophøre og egnet behandling påbegyndes.

Kanylens beskyttelseshætte indeholder naturgummi (latex). Dette kan forårsage alvorlige allergiske reaktioner hos patienter, som er overfølsomme over for latex.

Immunsuppression

I et forsøg, hvor 64 patienter med reumatoid artrit blev behandlet med Trudexa, var der ingen tegn på nedsat forsinket hypersensitivitet, nedsatte immunglobulinniveauer eller forandring i antallet af effektor T- og B-celler, NK-celler, monocytter/makrofager og neutrofiler.

Maligniteter og lymfeproliferative sygdomme

I de kontrollerede dele af de kliniske forsøg med TNF-antagonister, blev der observeret flere tilfælde af maligniteter inklusiv lymfomer blandt de patienter, som modtog TNF-antagonister, sammenlignet med kontrol patienterne. Imidlertid, var forekomsten sjælden. Ydermere findes der en forøget baggrundsrisiko for lymfomer hos reumatoid artrit patienter med længerevarende, højaktiv, inflammatorisk sygdom, som komplicerer estimeringen af risiko. Med den nuværende viden, kan det ikke udelukkes, at der findes en mulig risiko for udvikling af lymfomer eller andre maligniteter hos patienter, der behandles med TNF-antagonister.

Der er ikke gennemført nogen forsøg med patienter, der tidligere har haft maligniteter, eller hvor behandling fortsættes af patienter, der udvikler maligniteter under behandling med Trudexa. Der bør derfor udvises ekstra forsigtighed, hvis behandling med Trudexa overvejes til sådanne patienter (se punkt 4.8).

I et eksplorativt klinisk forsøg, hvor anvendelsen af et andet anti-TNF-stof infliximab blev undersøgt hos patienter med moderat til svær kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), blev der rapporteret om flere maligniteter, primært i lunger eller hoved og hals, hos infliximab-behandlede patienter end hos kontrol-patienter. Alle patienterne havde en fortid med massiv rygning. Der bør derfor udvises forsigtighed, når der anvendes TNF-antagonister til KOL-patienter og til patienter med en forøget risiko for malignitet på grund af massiv rygning.

Hæmatologiske reaktioner

Sjældne tilfælde af pancytopeni herunder aplastisk anæmi er rapporteret efter behandling med TNF-antagonister. Hæmatologiske bivirkninger herunder klinisk signifikant cytopeni (f.eks. thrombocytopeni, leukopeni) er rapporteret i sjældne tilfælde efter behandling med Trudexa. Alle patienter bør rådes til at søge læge omgående, hvis de, under behandling med Trudexa, udvikler tegn og symptomer på blod dyskrasi (f.eks. vedvarende feber, blå mærker, blødning, bleghed). Hos patienter med bekræftede signifikante hæmatologiske abnormiteter bør det overvejes at afbryde behandlingen med Trudexa.

Vaccinationer

Der blev observeret et lignende antistof respons på den 23-valente standard pneumokok vaccine og den trivalente influenza virus vaccine i et forsøg med 226 voksne individer med reumatoid artrit, som blev behandlet med adalimumab eller placebo. Der er ingen tilgængelige data vedrørende den sekundære overførsel af infektion med levende vacciner hos patienter, der modtager Trudexa. Patienter i Trudexa behandling kan modtage samtidige vaccinationer, undtagen med levende vacciner.

Hjerteinsufficiens

I et klinisk forsøg med en anden TNF-antagonist er der observeret forværring af hjerteinsufficiens og forøget mortalitet som følge af hjerteinsufficiens. Tilfælde af forværret hjerteinsufficiens er også rapporteret for patienter i behandling med Trudexa. Trudexa bør anvendes med forsigtighed til patienter med let hjerteinsufficiens (NYHA, klasse I/II). Trudexa kontraindikerer ved moderat til alvorlig hjerteinsufficiens (se punkt 4.3). Behandling med Trudexa skal ophøre hos patienter, som udvikler nye eller får forværrede symptomer på hjerteinsufficiens.

Autoimmune processer

Behandling med Trudexa kan medføre dannelse af autoimmune antistoffer. Det vides ikke, hvilken virkning langtidsbehandling med Trudexa har på udviklingen af autoimmune sygdomme. Hvis en patient efter behandling med Trudexa udvikler symptomer, der tyder på et lupus-lignende syndrom, og er positiv for antistoffer mod dobbelt-strengt DNA, bør der ikke gives yderligere behandling med Trudexa (se punkt 4.8).

Samtidig administration af TNF-antagonister og anakinra

I kliniske forsøg er der observeret alvorlige infektioner i forbindelse med samtidig administration af anakinra og en anden TNF-antagonist, etanercept, uden yderligere klinisk virkning end ved anvendelse af etanercept alene. På grund af typen af bivirkningerne observeret ved kombinationen af etanercept og anakinra er der risiko for lignende toksicitet ved kombination af anakinra og andre TNF-antagonister. Samtidig administration af adalimumab og anakinra anbefales derfor ikke.

Kirurgi

Der er begrænset erfaring med sikkerhed efter kirurgiske indgreb hos patienter i behandling med Trudexa. Den lange halveringstid for adalimumab bør tages med i overvejelserne, når der planlægges kirurgisk indgreb. En patient, som har behov for et kirurgisk indgreb under behandling med Trudexa, bør monitoreres tæt for infektioner, og der skal tages passende forholdsregler. Der er begrænset erfaring med sikkerhed for patienter, som får artroplastik under behandling med Trudexa.

Tyndtarms-obstruktion

Manglende respons på behandling for Crohns sygdom kan være tegn på tilstedeværelse af en fikseret fibrotisk striktur, som kan kræve kirurgisk behandling. Foreliggende data tyder ikke på, at Trudexa forværrer eller forårsager forsnævninger.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Trudexa er blevet undersøgt hos patienter med reumatoid artrit og psoriasis artrit, der udelukkende blev behandlet med Trudexa, og hos patienter, der også samtidigt tog methotrexat. Antistofdannelsen var lavere ved Trudexa i kombination med methotrexat i forhold til ved behandling med Trudexa alene. Administration af Trudexa uden methotrexat øgede antistofdannelsen, clearance og reducerede effekten af adalimumab (se punkt 5.1).

4.6 Graviditet og amning

Der foreligger ikke kliniske data om eksponering for Trudexa under graviditet.

I et toksicitetsforsøg, hvor man undersøgte udviklinger på aber, var der ingen tegn på maternel toksicitet, embryotoksicitet eller teratogenicitet. Prækliniske data for adalimumab om postnatal toksicitet og virkning på fertilitet findes ikke (se punkt 5.3).

På grund af sin TNF α -hæmmende virkning kan adalimumab administreret under graviditet påvirke normal immunrespons hos nyfødte. Administration af adalimumab kan ikke anbefales under graviditet. Kvinder i den fertile alder anbefales kraftigt at anvende passende kontraktion for at forebygge graviditet og fortsætte med at anvende den i mindst fem måneder efter den sidste Trudexa-behandling.

Anvendelse under amning

Det vides ikke, om adalimumab udskilles i modermælken eller absorberes systemisk efter indgift.

Eftersom humane immunglobuliner udskilles i modermælken, må kvinder dog ikke amme i mindst fem måneder efter den sidste Trudexa-behandling.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af midlets indvirkning på evnen til at føre bil eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Kliniske forsøg

Trudexa blev undersøgt hos 5293 patienter i kontrollerede og åbne forsøg i op til 60 måneder. Disse forsøg omfattede både patienter med reumatoid artrit med kortere og længere sygdomsforløb og patienter med psoriasisartrit, ankyloserende spondylitis og Crohns sygdom. Data i tabel 1 er baseret på de kontrollerede forsøg (I-IX, CLASSIC I, GAIN og CHARM) (beskrevet i punkt 5.1), som omfatter 3271 patienter, der fik Trudexa, og 1809 patienter, der fik enten placebo eller aktiv kontrol i den kontrollerede behandlingsperiode.

Den del af patienterne, som ophørte med behandling på grund af bivirkninger i løbet af den dobbeltblindede, kontrollerede del af forsøg I-IX, CLASSIC I, GAIN og CHARM udgjorde 5.7 % for patienter, der fik Trudexa, og 5.3 % for kontrolbehandlede patienter.

Bivirkninger, hvor kausaliteten er mindst muligt relateret til adalimumab for forsøgene I-IX, CLASSIC I, GAIN og CHARM både klinisk og laboratoriemæssigt, er opført efter organklassesystem og hyppighed (meget almindelig $\geq 1/10$; almindelig $\geq 1/100 < 1/10$; usædvanlig $\geq 1/1.000$ til $\leq 1/100$ og sjælden $< 1/1000$) i tabel 1 nedenfor. Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

Tabel 1
Bivirkninger i kliniske forsøg

Systemorganklasser	Hyppighed	Bivirkning
Infektiøse og parasitære sygdomme	Almindelig	nedre luftvejsinfektioner (herunder pneumoni, bronkitis), virusinfektioner (herunder influenza, herpesinfektioner), candidiasis, bakterielle infektioner (herunder urinvejsinfektioner), øvre luftvejsinfektioner
	Usædvanlig	sepsis, opportunistiske infektioner (såsom tuberkulose eller histoplasmose) abscesser, ledinfektion, sårinfektion, hudinfektion (herunder cellulitis og impetigo), , superficielle svampeinfektioner (herunder i hud, negle og fødder)
	Sjælden	nekrotiserende fascitis, viral meningitis, diverticulitis
Godartede, ondartede og uspecificerede svulster (herunder cyster og polypper)	Usædvanlig	Hudpapillom

	Sjælden	lymfomer, faste organtumorer (herunder i bryst, ovarie og testikler), spinocellulært karcinom
Sygdomme i blod- og lymfesystem	Almindelig	lymfopeni
	Usædvanlig	neutropeni (herunder agranulocytosis), leukopeni, trombocytopeni, anæmi, lymfadenopati, leukocytose
	Sjælden	pancytopeni, idiopatisk trombocytopenisk purpura
Forstyrrelser i immunsystemet	Usædvanlig	systemisk lupus erythematosus, angioødem, lægemiddel-allergi, sæsonbestemt allergi
	Sjælden	Serumsyge
Endokrine sygdomme	Sjælden	thyreoideasygdom (herunder struma)
Stofskiftesygdomme og ernæringsbetingede sygdomme	Usædvanlig	hypokaliæmi, forhøjede lipider, appetitforstyrrelser (herunder anorexi), hyperuricaemia
	Sjælden	hypercalcaemi
Psykiske lidelser	Usædvanlig	humørforstyrrelser, angst (herunder nervøsitet og agitation)
Sygdomme i nervesystemet	Almindelig	omtågethed (herunder vertigo), hovedpine, forstyrrelse af nerve-følsomhed (herunder paræstesi)
	Usædvanlig	synkope, migræne, tremor, søvnforstyrrelser
	Sjælden	dissemineret sclerose
Øjensygdomme	Almindelig	infektion, irritation eller inflammation i øjet
	Usædvanlig	synsforstyrrelser, okulære føleforstyrrelser
	Sjælden	panoftalmitis, iritis, glaukom
Sygdomme i det ydre og det indre øre	Usædvanlig	tinnitus, øre-ubehag (herunder smerte og hævelse)
	Sjælden	høre-tab
Hjertesygdomme	Usædvanlig	arytmier, takykardi, palpitationer
	Sjælden	hjerrestop, koronar arteriel insufficiens, angina pectoris, pericardieekssudat
Karsygdomme	Usædvanlig	Hypertension, rødmen, hæmatom

	Sjælden	vaskulær okklusion, aortastenose, thromboflebitis, aortaaneurisme
Sygdomme i åndedrætsorganer, brysthule og mediastinum	Almindelig	hoste, nasopharyngeal smerte, nasal
	Usædvanlig	astma, dyspnø, dysfoni, nasal kongestion
	Sjælden	lungeødem, pharyngealt ødem, pleurækssudat, pleuritis
Gastrointestinale sygdomme	Almindelig	diarré, mavesmerter, stomatitis og sår i munden, kvalme
	Usædvanlig	rektal blødning, gastritis, opkastning, dyspepsi, opsvulmet mave, konstipation,
	Sjælden	intestinal stenose, colitis, enteritis, oesophagitis
Sygdomme i lever og galdeveje	Almindelig	forhøjede leverenzymmer
	Sjælden	hepatisk nekrose, hepatitis
Sygdomme i hud og subkutant væv	Almindelig	udslæt, dermatitis og eksem, pruritus, hårtab
	Usædvanlig	urtikaria, psoriasis, ekkymose og øget tendens til blå mærker, purpura
	Sjælden	erythema multiforme, panniculitis
Sygdomme i bevægeapparatet og bindevæv	Almindelig	smerter i skeletmuskulaturen
	Sjælden	rhabdomyolysis
Sygdomme i nyre og urinveje	Usædvanlig	haematuri, nyresvækkelse, blære- og urinrørs-symptomer
	Sjælden	proteinura, nyresmerter
Lidelser i det reproduktive system og brystsygdomme	Usædvanlig	forstyrrelser i menstruationscyklus og blødning fra livmoder
Almene lidelser og reaktioner på indgivelsesstedet	Meget almindelig	reaktioner på injektionsstedet (herunder smerter, hævelser, rødme eller kløe)

	Almindelig	pyreksi, træthed (herunder asteni og utilpashed)
	Usædvanlig	brystsmerter, ødem, influenzalignende sygdom
Undersøgelser	Usædvanlig	forhøjet blod-keratin-fosforkinase, forlænget aktiveret partiel thromboplastin tid, tilstedeværelse af autoantistoffer
Skader, forgiftninger	Usædvanlig	tilfældige skader, nedsat helingstendens

Reaktioner ved injektionsstedet

I de tolv kontrollerede forsøg havde 16% af de patienter, som blev behandlet med Trudexa, reaktioner ved injektionsstedet (erythem og/eller kløe, blødning, smerter eller hævelse) sammenlignet med 10% af de patienter, som fik placebo eller aktiv kontrol. Reaktioner ved injektionsstedet gjorde det normalt ikke nødvendigt at indstille behandlingen med lægemidlet.

Infektioner

I de tolv kontrollerede forsøg var infektionshyppigheden 1,49 pr. patientår hos Trudexa-behandlede patienter og 1,42 pr. patientår hos placebo- og aktiv kontrolbehandlede patienter. Infektionerne var primært øvre luftvejsinfektioner, bronchitis, og urinvejsinfektioner. De fleste patienter fortsatte med Trudexa, efter infektionen var overstået.

Incidensen af alvorlige infektioner var 0,03 pr. patientår hos Trudexa-behandlede patienter og 0,03 pr. patientår hos placebo- og aktiv kontrolbehandlede patienter.

I kontrollerede og åbne forsøg med Trudexa blev der rapporteret alvorlige infektioner (herunder dødelige infektioner, som forekom sjældent), inklusive rapporter om tuberkulose (herunder miliærtuberkulose og ekstra-pulmonær tuberkulose) og invasive opportunistiske infektioner (f.eks. histoplasmose, pneumocystis carinii pneumoni, aspergillose og nocardiose). De fleste tuberkulose tilfælde forekom inden for de første otte måneder efter behandlingens påbegyndelse og kan skyldes udbrud af latent sygdom.

Maligniteter og lymfeproliferative sygdomme

I de kontrollerede dele af ti Trudexa-forsøg af mindst 12 ugers varighed (I-IX og CHARM) hos patienter med moderat til svær aktiv reumatoid artrit, psoriasis artrit, ankyloserende spondylitis og Crohns sygdom blev der observeret maligniteter, fraset lymfomer eller ikke-melanom hudkræft, med en hyppighed (95 % konfidensinterval) på 5,7 (3,3, 10,1) pr. 1000 patient-år blandt 2887 Trudexa-behandlede patienter mod en hyppighed på 4,1 (1,5, 10,9) pr. 1000 patient-år blandt 1570 kontrolpatienter (gennemsnitlig varighed af behandlingen var 5,7 måneder for Trudexa og 5,5 måneder for de kontrolbehandlede patienter). Hyppigheden (95 % konfidensinterval) af ikke-melanom hudkræft var 7,6 (4,7, 12,4) pr. 1000 patient-år blandt Trudexa-behandlede patienter og 2,0 (0,5, 8,2) pr. 1000 patient-år blandt kontrolpatienterne. Hos disse hudkræfttilfælde forekom planocellulært karcinom med en hyppighed (95 % konfidensinterval) på 2,4 (1,0, 5,7) pr. 1000 patient-år blandt de Trudexa-behandlede patienter og 0 pr. 1000 patient-år blandt kontrolpatienterne. Hyppigheden (95 % konfidensinterval) af lymfomer var 1,0 (0,2, 3,8) pr. 1000 patient-år blandt de Trudexa-behandlede patienter og 1,0 (0,1, 7,3) pr. 1000 patient-år blandt kontrolpatienterne.

Når de kontrollerede dele af ti forsøg (I-IX og CHARM) og igangværende åbne opfølgingsforsøg kombineres med en gennemsnitlig varighed på omkring 2 år, inklusive 4843 patienter og over 13000

patient-års behandling, er den observerede hyppighed af maligniteter, fraset lymfomer og ikke-melanom hudkræft, cirka 13,6 pr. 1000 patient år. Den fundne hyppighed af ikke-melanom hudkræft er cirka 9,0 pr. 1000 patient-år og den fundne hyppighed af lymfomer er cirka 1,2 pr. 1000 patient-år.

Der er ved post-marketing erfaring fra januar 2003, hovedsageligt hos patienter med reumatoid artrit rapporteret en hyppighed af andre maligniteter end lymfomer og ikke-melanom hudkræft på cirka 1,7 pr. 1000 patient-år. Den rapporterede hyppighed af ikke-melanom hudkræft og lymfomer er henholdsvis cirka 0,2 og 0,4 pr. 1000 patient-år (se pkt. 4.4)..

Autoantistoffer

Patienter fik testet serumprøver for autoantistoffer på forskellige tidspunkter i reumatoid artrit forsøgene I-V. I disse havde 11,9% af de Trudexa-behandlede patienter og 8,1% af de placebo- og aktiv kontrolbehandlede patienter med negative antinukleære antistofititers ved baseline positive titere efter 24 uger. To patienter ud af 3441, som blev behandlet med Trudexa i alle reumatoid artrit og psoriasisartrit forsøg, udviklede kliniske tegn, der tydede på et nyopstået lupuslignende syndrom. Patienternes tilstand forbedredes efter ophør med behandlingen. Ingen patienter udviklede lupus nefrit eller symptomer i centralnervesystemet.

Forhøjelse af leverenzzymer

Reumatoid artrit-forsøg: I de kontrollerede kliniske reumatoid artrit-forsøg (forsøg I-IV) var forhøjelsen i ALAT-værdierne hos patienter behandlet med adalimumab og placebo ens. Hos patienter med tidlig reumatoid artrit (sygdomsvarighed på mindre end 3 år) (forsøg 5) forekom forhøjede ALAT-værdier oftere i kombinationsarmen (Trudexa/methotrexat) end i methotrexat-monoterapiarmen eller Trudexa-monoterapiarmen.

Psoriasisartritforsøg: Forhøjede ALAT-værdier forekom oftere hos patienter med psoriasisartrit (forsøg VI-VII) end hos patienter med reumatoid artrit i kliniske forsøg.

I alle forsøg (I-VII) var patienter med forhøjede ALAT-værdier asymptomatiske, og i de fleste tilfælde var forhøjelserne forbigående og forsvandt ved fortsat behandling.

Kliniske forsøg med Crohns sygdom: i kontrollerede kliniske forsøg var forhøjelse af ALAT sammenlignelig hos patienter, der modtog adalimumab eller placebo.

Yderligere bivirkninger fra overvågning efter markedsføring og kliniske fase IV-forsøg

I tabel 2 ses de yderligere bivirkninger, som er rapporteret fra overvågning efter markedsføring eller kliniske fase IV-forsøg:

Tabel 2

Uønskede virkninger i overvågning efter markedsføring og kliniske fase IV-forsøg

Systemorganklasse	Bivirkning
Sygdomme i lever og galdeveje	reakivering af hepatitis B
Sygdomme i nervesystemet	demyeliniserende sygdomme (f.eks. optisk neuritis)
Sygdomme i åndedrætsorganer, brysthule og mediastinum	interstitiel lungesygdom, herunder pulmonal fibrose
Sygdomme i hud og subkutant væv	kutan vaskulitis
Forstyrrelser i immunsystemet	Anafylaksi

4.9 Overdosering

Der blev ikke observeret nogen dosisbegrænsende toksicitet i kliniske undersøgelser. Det højeste dosisniveau, som er evalueret, har været adskillige intravenøse doser på 10 mg/kg.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Selektive immunsuppressive stoffer. ATC-kode: L04AA17

Virkningsmekanisme

Adalimumab binder specifikt til TNF og neutraliserer dennes biologiske funktion ved at blokere dens interaktion med celleoverflade-TNF-receptorerne p55 og p75.

Adalimumab modulerer også de biologiske responser, som induceres eller reguleres af TNF, herunder ændringer i niveauerne af de adhæsionsmolekyler, som er ansvarlige for leukocytmigrationen (ELAM-1, VCAM-1 og ICAM-1 med en IC_{50} på $1-2 \times 10^{-10}$ M).

Farmakodynamiske virkninger

Efter behandling med Trudexa blev der hos patienter med reumatoid artrit observeret et hurtigt fald i niveauet af inflammatoriske akutfasereaktanter (C-reaktivt protein (CRP) og erythrocytsænkningshastighed (ESR)) og serumcytokiner (IL-6) sammenholdt med baseline. Serumniveauer af matrixmetalloproteinaser (MMP-1 og MMP-3), som forårsager vævsdannelse, der er ansvarlig for bruskdestruktionen, var også nedsatte efter Trudexa-administration. Hæmatologiske tegn på kronisk inflammation forbedredes sædvanligvis hos patienter behandlet med Trudexa.

Der blev også fundet et hurtigt fald i CRP hos patienter med Crohns sygdom.

Kliniske forsøg

Reumatoid artrit

Trudexa er vurderet hos mere end 3000 patienter i de kliniske reumatoid artrit forsøg. Nogle patienter blev behandlet i op til 60 måneder. Trudexas virkning og bivirkningsprofil ved behandling af reumatoid artrit blev vurderet i fem randomiserede, dobbeltblindede og velkontrollerede forsøg.

Forsøg I evaluerede 271 patienter, der var ≥ 18 år, med moderat til alvorlig aktiv reumatoid artrit, hvor behandling var mislykket med mindst ét sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel, hvor methotrexat i doser på 12,5 til 25 mg (10 mg ved methotrexat-intolerans) hver uge havde haft utilstrækkelig effekt, og hvor methotrexat-dosen forblev konstant på 10 til 25 mg hver uge. Doser på 20, 40 eller 80 mg Trudexa eller placebo blev givet hver anden uge i 24 uger.

Forsøg II evaluerede 544 patienter, der var ≥ 18 år, med moderat til alvorlig aktiv reumatoid artrit, hvor behandling var mislykket med mindst ét sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel. Doser på 20 eller 40 mg Trudexa blev givet ved subkutan injektion hver anden uge med placebo i de øvrige uger eller hver uge i 26 uger; placebo blev givet hver uge i samme periode. Ingen andre sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler blev tilladt.

Forsøg III evaluerede 619 patienter, der var ≥ 18 år, med moderat til alvorlig aktiv reumatoid artrit, hvor methotrexat i doser på 12,5 til 25 mg (10 mg ved methotrexat-intolerans) hver uge havde haft utilstrækkelig effekt, og hvor methotrexat-dosen forblev konstant på 12,5 til 25 mg hver uge. Der var tre grupper i dette forsøg. Den første fik placeboinjektioner hver uge i 52 uger. Den anden fik 20 mg Trudexa hver uge i 52 uger. Den tredje gruppe fik 40 mg Trudexa hver anden uge og

placeboinjektioner i de øvrige uger. Derefter blev patienterne optaget i et åbent forlængelsesforsøg hvor 40 mg Trudexa blev administreret hver anden uge I op til 60 måneder.

Forsøg IV vurderede primært sikkerheden hos 636 patienter, der var ≥ 18 år, med moderat til alvorlig aktiv reumatoid artrit. Det var tilladt for patienterne at være enten fri for sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel eller at forblive i deres allerede eksisterende reumatologiske terapi, forudsat at terapien havde været stabil i mindst 28 dage. Disse terapier omfatter methotrexat, leflunomid, hydrozychloroquine, sulfasalazin og/eller guldsalte. Patienterne blev randomiseret til 40 mg Trudexa eller placebo hver anden uge i 24 uger.

Forsøg V vurderede 799 methotrexat-naive voksne patienter med moderat til alvorlig aktiv reumatoid artrit i tidligt stadium (gennemsnitlig sygdomsvarighed på mindre end 9 måneder). Dette forsøg vurderede virkningen af Trudexa 40 mg hver anden uge/methotrexat-kombinationsterapi, Trudexa monoterapi 40 mg hver anden uge og methotrexat-monoterapi med hensyn til reduktion af tegn, symptomer og hastigheden af progressionen af ledskeer ved reumatoid artrit i 104 uger.

Det primære end-point i forsøg I, II og III og det sekundære end-point i forsøg IV var den procentdel af patienter, som fik ACR 20-respons i uge 24 eller 26. Det primære end-point i forsøg V var procentdelen af patienter, som opnåede et ACR 50 respons i uge 52. Forsøgene III og V havde yderligere primære end-points i uge 52 med forsinket sygdomsprogression (bestemt ud fra røntgenresultater). Forsøg III havde også et primært end-point, som var ændringer i livskvalitet.

ACR respons

Den procent af Trudexa-behandlede patienter, der fik ACR 20-, 50- og 70-respons, var konsistent mellem forsøg I, II og III. Resultaterne for 40 mg hver anden uge er opstillet i tabel 3.

Tabel 3: ACR-respons i placebokontrollerede forsøg (Procent af patienter)

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

^a Forsøg I efter 24 uger, Forsøg II efter 26 uger og Forsøg III efter 24 og 52 uger

^b 40 mg Trudexa givet hver anden uge

^c MTX = methotrexat

**p < 0,01, Trudexa over for placebo

I forsøg I-IV forbedredes alle individuelle komponenter af ACR-responskriterierne (antal af ømme og hævede led, læge- og patientvurderinger af sygdomsaktivitet og smerter, fysisk funktionsevneindeksværdier (HAQ) og CRP (mg/dl)-værdier) efter 24 eller 26 uger sammenlignet med placebo. I forsøg III holdt disse forbedringer sig i 52 uger. I tillæg hertil blev behandlingseffekt bedømt ved ACR-respons opretholdt hos størstedelen af patienterne, som blev fulgt i det åbne

forlængelsesforsøg til uge 104. Der var 114 ud af 207 patienter, som fortsatte med Trudexa 40 mg hver anden uge i 60 måneder. Blandt disse havde 86, 72 og 41 patienter ACR response på henholdsvis 20/50/70 ved 60 måneder

I forsøg IV var ACR 20-respons for patienter behandlet med Trudexa plus standardpleje statistisk signifikant bedre end for patienter behandlet med placebo plus standardpleje ($p < 0,001$).

I forsøgene I-IV opnåede Trudexa-behandlede patienter statistisk signifikant ACR 20- og 50-respons sammenlignet med placebo allerede én til to uger efter behandlingsstart.

I forsøg V med patienter med reumatoid artrit på et tidligt stadium, som var methotrexat-naive, førte kombinationsbehandlingen med Trudexa og methotrexat til hurtigere og signifikant større ACR respons end methotrexat-monoterapi og Trudexa-monoterapi i uge 52, og effekten blev opretholdt i 104 uger (se tabel 4).

**Tabel 4: ACR Respons i studie V
(Procentdel af patienter)**

Respons	MTX n=257	Trudexa n=274	Trudexa/MT X n=268	p-værdi ^a	p-værdi ^b	p-værdi ^c
ACR 20						
Uge 52	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	<0,001	0,043
Uge 104	56,0%	49,3%	69,4%	0,002	<0,001	0,140
ACR 50						
Uge 52	45,9%	41,2%	61,6%	<0,001	<0,001	0,317
Uge 104	42,8%	36,9%	59,0%	<0,001	<0,001	0,162
ACR 70						
Uge 52	27,2%	25,9%	45,5%	<0,001	<0,001	0,656
Uge 104	28,4%	28,1%	46,6%	<0,001	<0,001	0,864
a. p-værdi for den parvise sammenligning af methotrexat-monoterapi og Trudexa/methotrexat-kombinationsterapi ved anvendelse af Mann-Whitney U test. b. p-værdi for den parvise sammenligning af Trudexa-monoterapi og Trudexa/methotrexat-kombinationsterapi ved anvendelse af Mann-Whitney U test c. p-værdi for den parvise sammenligning af Trudexa-monoterapi og methotrexat-monoterapi ved anvendelse af Mann-Whitney U test						

I uge 52 opnåede 42,9% af patienterne, som fik Trudexa/methotrexat-kombinationsterapi, klinisk remission ($DAS28 < 2,6$) sammenlignet med 20,6 % af patienterne, som fik methotrexat-monoterapi og 23,4% af patienterne, som fik Trudexa-monoterapi. Trudexa/methotrexat-kombinationsterapi var klinisk og statistisk bedre end methotrexat-monoterapi ($p < 0,001$) og Trudexa-monoterapi ($p < 0,001$) i opnåelsen af lav sygdomstilstand hos patienter med nylig diagnosticeret moderat til alvorlig reumatoid artrit. Responset i de to monoterapi-arme var ens ($p = 0,447$).

Radiografisk respons

I forsøg III, hvor de Trudexa-behandlede patienter havde haft reumatoid artrit gennemsnitlig i 11 år, blev den strukturelle ødelæggelse af leddene vurderet radiografisk og udtrykt som ændringer i den totale modificerede Sharpscore og dennes delkomponenter, erosionscore og ledspalteforsnævring (JSN). Der blev observeret en significant mindre radiografisk progression hos Trudexa-/methotrexat-patienter end hos patienter som alene fik methotrexat efter 6 måneder og 12 måneder (se Tabel 5). Data fra det åbne forlængelsesforsøg indikerer, at reduktionen i hastigheden af progression af strukturel ødelæggelse opretholdes i 60 måneder i en delmængde af patienterne. 133/127 patienter, der oprindeligt blev behandlet med 40 mg Trudexa hver anden uge, blev radiografisk evalueret ved 5 år. Blandt disse viste 66 patienter ingen af progression af strukturel ødelæggelse defineret som ændring af TSS på nul eller mindre.

Tabel 5: Gennemsnitlige radiografiske ændringer gennem 12 måneder i Forsøg III

	Placebo/ MTX ^a	TRUDEXA/MTX 40 mg hver anden uge	Placebo/MTX- TRUDEXA/MTX (95% konfidensinterval ^b)	P-værdi
Total Sharp-score	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 ^c
Erosion score	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
JSN ^d score	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^amethotrexat^b95% Konfidensintervaller for forskellen i ændring af score mellem methotrexat og Trudexa.^cBaseret på ranganalyse^dLedspalteforsnævring

I forsøg V blev strukturel ledske vurderet radiografisk og udtrykt som ændringer i den modificerede totale Sharp score (se tabel 6).

Tabel 6: Gennemsnitlige radiografiske ændringer i uge 52 i forsøg V

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

- p-værdien for den parvise sammenligning af methotrexat-monoterapi og Trudexa/methotrexat-kombinationsbehandling ved anvendelse af Mann-Whitney U test.
- p-værdien for den parvise sammenligning af Trudexa monoterapi og Trudexa/methotrexat-kombinationsbehandling ved anvendelse af Mann-Whitney U test
- p-værdien for den parvise sammenligning af Trudexa monoterapi og methotrexat- monoterapi ved anvendelse af Mann-Whitney U test

Efter henholdsvis 52 ugers og 104 ugers behandling, var procentdelen af patienter uden progression (ændring fra baseline i den modificerede totale Sharp score $\leq 0,5$) signifikant højere med Trudexa/methotrexat-kombinationsterapi (henholdsvis 63,8% og 61,2%) sammenlignet med methotrexat-monoterapi (henholdsvis 37,4% og 33,5%, $p < 0,001$) og Trudexa monoterapi (henholdsvis 50,7%, $p < 0,002$ og 44,5%, $p < 0,001$).

Livskvalitet og fysisk funktion

Helbredsrelateret livskvalitet og fysisk funktion blev evalueret ud fra et fysisk funktionsevneindeks fra *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) i de fire originale adækvate og velkontrollerede forsøg, som var et allerede specificeret primært end-point ved uge 52 i forsøg III. Alle doser/skemaer for Trudexa i alle fire forsøg viste statistisk signifikant større forbedring ifølge HAQ's fysiske funktionsevneindeks fra baseline til 6. måned sammenlignet med placebo, og i forsøg III blev det samme set efter 52 uger. Resultater fra *Short Form Health Survey* (SF 36) for alle doser/skemaer for Trudexa i alle fire forsøg understøtter disse resultater med statistisk signifikant værdi for *physical component summary* (PCS) såvel som med statistisk signifikant værdi for smerte- og vitalitetsområde for 40 mg dosering hver anden uge. Et statistisk signifikant fald i værdierne for træthed, målt ved funktionel vurdering af kronisk sygdomsbehandling (FACIT), blev set i alle tre forsøg (forsøg I, III, IV).

I forsøg III blev forbedringer i fysisk funktion opretholdt gennem 260 uger (60 måneder) med åben behandling. Forbedring af livskvalitet blev målt op til uge 156 (36 måneder) og forbedringen blev opretholdt gennem hele denne tidsperiode.

I forsøg V var forbedringen i HAQ funktionsevneindeks og den fysiske komponent fra SF 36 større ($p < 0,001$) for Trudexa/methotrexat-kombinationsterapi end for methotrexat-monoterapi og Trudexa-monoterapi efter 52 uger. Effekten blev opretholdt i 104 uger.

Psoriasisartrit

Trudexa givet i doser af 40 mg hver anden uge blev undersøgt hos patienter med moderat til alvorlig aktiv psoriasisartrit i to placebokontrollerede forsøg, forsøgene VI og VII. I forsøg VI blev 313 voksne patienter, som havde et utilstrækkeligt respons over for nonsteroid anti-inflammatorisk behandling, behandlet i 24 uger, af disse patienter tog ca. 50% methotrexat. I forsøg VII blev 100 patienter, som havde utilstrækkelig respons over for DMARD-terapi, behandlet i 12 uger.

Der foreligger ikke tilstrækkelig dokumentation for virkningen af Trudexa hos patienter med ankyloserende spondylitis-lignende psoriasis arthropati, da kun få patienter er blevet undersøgt (se tabel 7).

Tabel 7: ACR respons i placebokontrollerede psoriasisartrit forsøg (Procentdel af patienter)

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

*** $p < 0,001$ for alle sammenligninger mellem Trudexa og placebo

* $p < 0,05$ for alle sammenligninger mellem Trudexa og placebo

N/A not applicable

ACR respons i forsøg VI var det samme med og uden methotrexat-kombinationsbehandling. Hos patienter behandlet med Trudexa var der signifikant større bedring ifølge HAQ's fysiske funktionsevneindeks og *Short Form Health Survey* (SF 36) fra baseline til uge 24.

Ankyloserende spondylitis

Trudexa 40 mg hver anden uge blev undersøgt i to randomiserede, 24 ugers dobbelt-blindede placebo-kontrollerede forsøg med 393 patienter med aktiv ankyloserende spondylitis (gennemsnits score ved baseline for sygdomsaktivitet [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] var 6,3 i alle grupper), som ikke havde responderet tilstrækkeligt på konventionel behandling. Nioghalvfjerds (20,1%) af patienterne blev samtidigt behandlet med sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler, og 37 (9,4 %) af patienterne med glukokortikoider. Den blindede periode blev efterfulgt af en åben periode, hvor patienterne modtog Trudexa 40 mg hver anden uge subkutant i op til yderligere 28 uger. Forsøgspersoner ($n=215$, 54,7%), som ikke opnåede ASAS 20 ved uge 12, eller 16 eller 20 fik tidligere adgang til åben adalimumab 40 mg subkutant hver anden uge og blev efterfølgende behandlet som non-respondere i de dobbeltblindede statistiske analyser. I det største forsøg (VIII) med 315 patienter, viste resultaterne statistisk signifikant forbedring af tegn og

symptomer på ankyloserende spondylitis hos patienter behandlet med Trudexa sammenlignet med placebo. Første signifikante respons blev observeret ved uge 2 og blev opretholdt frem til uge 24 (Tabel 8).

**Tabel 8 - Effekt respons i placebo-kontrolleret AS forsøg – forsøg VIII
Reduktion af tegn og symptomer**

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

***, ** Statistisk signifikant på <0,001, <0,01 for alle sammenligning mellem Trudexa og placebo ved uge 2, 12 og 24

^a Assessment in Ankylosing Spondylitis

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Patienter i behandling med Trudexa havde signifikant større forbedringer ved uge 12, som blev opretholdt frem til uge 24, i både SF36 og ankyloserende spondylitis livskvalitetsspørgeskema (ASQoL).

Lignende tendenser (ikke alle statistisk signifikante) blev set i det mindre, randomiserede, dobbelt-blindede, placebokontrollerede forsøg (IX) på 82 voksne patienter med aktiv ankyloserende spondylitis.

Crohns sygdom

Sikkerhed og effekt af Trudexa er undersøgt i randomiserede, dobbelt-blindede, placebo-kontrollerede forsøg i over 1400 patienter med moderat til svær aktiv Crohns sygdom (Crohns sygdoms-aktivitetsindeks (CDAI) ≥ 220 og ≤ 450). Af de tilmeldte patienter blev 478 (32%) defineret som havende en svær sygdom (CDAI score > 300 og samtidig kortikosteroid og/eller immunosuppressiva) svarende til populationen defineret i indikationen (se pkt. 4.1). Samtidige faste doser af aminosalicylater, kortikosteroider, og/eller immunmodulerende-midler var tilladt, og 79 % af patienterne fortsatte med at modtage mindst et af disse lægemidler.

Induktion af klinisk remission (defineret som CDAI < 150) blev undersøgt i to forsøg, CLASSIC I og GAIN. In CLASSIC I, blev 299 TNF-antagonist-naive patienter randomiseret til en af fire behandlingsgrupper; placebo i uge 0 og 2, 160 mg Trudexa i uge 0 og 80 mg i uge 2, 80 mg i uge 0 og 40 mg i uge 2, og 40 mg i uge 0 og 20 mg i uge 2. I GAIN, blev 325 patienter, der ikke længere responderede eller var intolerante over for infliximab, randomiseret til at modtage enten 160 mg

Trudexa i uge 0 og 80 mg i uge 2 eller placebo i uge 0 og 2. De oprindelige non-responders blev ekskluderet fra forsøgene, og derfor blev disse patienter ikke yderligere undersøgt.

Vedligeholdelse af klinisk remission blev undersøgt i CHARM. I CHARM modtog 854 patienter open-label 80 mg i uge 0 og 40 mg i uge 2. Ved uge 4 blev patienterne randomiseret til 40 mg hver anden uge, 40 mg hver uge, eller placebo gennem hele forsøgsforløbet på 56 uger. Patienter i klinisk respons (nedgang i CDAI \geq 70) i uge 4 blev stratificeret og analyseret adskilt fra dem, som ikke havde klinisk respons ved uge 4. Nedtrapping af kortikosteroid var tilladt efter uge 8.

Tabel 9 viser rater for induktion af remission og respons i CLASSIC I og GAIN.

**Table 9: Induktion af Klinisk Remission og Respons
(Procent af Patienterne)**

	CLASSIC I: Infliximab Naive Patienter			GAIN: Infliximab Erfarne Patienter	
	Placebo N=74	Trudexa 80/40 mg N = 75	Trudexa 160/80 mg N=76	Placebo N=166	Trudexa 160/80 mg N=159
Uge 4					
Klinisk remission	12%	24%	36%*	7%	21%*
Klinisk respons (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Alle p-værdier er parvise sammenligninger af forholdet for Trudexa vs. placebo

* p<0,001

** p<0,01

Lignende remissions-rater sås for 160/80 mg og 80/40 mg induktionsregimerne ved uge 8, mens bivirkninger oftere sås i gruppen med 160/80 mg.

I CHARM var 58% (499/854) af patienterne i klinisk respons i uge 4 og blev vurderet i den primære analyse. Blandt patienter med klinisk respons i uge 4 havde 48% tidligere været eksponeret for anden anti-TNF-behandling. Vedligeholdelse af remission- og respons-raterne er vist i Tabel 10. Raterne for klinisk remission forblev forholdvis konstante uanset tidligere TNF-antagonist-eksposition.

**Tabel 10: Vedligeholdelse af Klinisk Remission og Respons
(Procent af Patienter)**

	Placebo	40 mg Trudexa hver anden uge	40 mg Trudexa hver uge
Uge 26	N=170	N=172	N=157
Klinisk remission	17%	40%*	47%*
Klinisk respons (CR-100)	27%	52%*	52%*
Patienter i steroid-fri remission i ≥ 90 dage ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Uge 56	N=170	N=172	N=157
Klinisk remission	12%	36%*	41%*
Klinisk respons (CR-100)	17%	41%*	48%*
Patienter i steroid-fri remission i ≥ 90 dage ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* $p < 0,001$ for Trudexa vs. placebo parvise sammenligninger af forholdet

** $p < 0,02$ for Trudexa vs. placebo parvise sammenligninger af forholdet

^a Af dem som modtog kortikosteroider ved baseline

Blandt de patienter, som ikke havde respons i uge 4, responderede 43 % af patienterne i Trudexa vedligeholdelsesbehandling ved uge 12 sammenlignet med 30 % af patienter i placebogruppen. Disse resultater tyder på, at nogle patienter, som ikke har responderet ved uge 4, har fordel af fortsat vedligeholdelsesbehandling til og med uge 12. Behandling længere end uge 12 resulterede ikke i signifikant flere respondere (se pkt. 4.2).

Livskvalitet

I CLASSIC I og GAIN, blev der opnået statistisk signifikante forbedringer i total score i det sygdoms-specifikke tarm-sygdoms-spørgeskema (IBDQ) ved uge 4 for patienter randomiseret til Trudexa 80/40 mg og 160/80 mg sammenlignet med placebo, og i CHARM blev det set ved uge 26 og 56, såvel som blandt den adalimumab-behandlede-grupper sammenlignet med placebo-gruppen.

Immunogenicitet

Dannelse af adalimumab-antistoffer er forbundet med øget clearance og reduceret effekt af adalimumab. Der er ikke nogen tydelig sammenhæng mellem tilstedeværelse af antistoffer og bivirkninger.

Patienterne i forsøg I, II og III blev testet på forskellige tidspunkter for antistoffer mod adalimumab fra 6. til 12. måned. I de pivotale forsøg blev der identificeret anti-adalimumab-antistoffer hos 58/1.053 (5,5%) af de patienter, der blev behandlet med adalimumab, sammenlignet med 2/370 (0,5%) af de patienter, der fik placebo. Hos patienter, som ikke fik methotrexat samtidig, var incidensen 12,4% sammenlignet med 0,6%, når adalimumab blev givet i kombination med methotrexat.

Hos patienter med psoriasis artrit blev der påvist adalimumab antistoffer hos 38/376 patienter (10 %) behandlet med adalimumab. Hos patienter, der ikke samtidig fik methotrexat, var forekomsten 13,5 % (24/178 patienter), sammenlignet med 7 % (14 ud af 198 patienter), når adalimumab blev anvendt som tillæg til methotrexat.

Hos patienter med ankyloserende spondylitis blev der påvist antistoffer hos 17/204 patienter (8,3 %) behandlet med adalimumab. Hos patienter, der ikke samtidig fik methotrexat, var forekomsten 16/185 (8,6%), sammenlignet med 1/19 (5,3 %), når adalimumab blev anvendt som tillæg til methotrexat.

Hos patienter med Crohns sygdom, blev der identificeret adalimumab-antistoffer hos 7/269 individer (2,6%) behandlet med adalimumab.

Eftersom immunogenicitetsanalyser er produktspecifikke, giver det ikke nogen mening at sammenligne antistofhyppigheden med andre produkter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter subkutan administration af en enkelt 40 mg dosis var absorption og distribution af adalimumab langsom, og maksimal serumkoncentration blev nået omkring 5 dage efter administration. Den gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed af adalimumab, estimeret ud fra tre forsøg efter en enkelt 40 mg subkutan dosis, var 64%. Efter enkeltvise intravenøse doser på mellem 0,25 og 10 mg/kg var koncentrationerne dosisrelaterede. Efter doser på 0,5 mg/kg (~ 40 mg) var clearance 11-15 ml/time, fordelingsvolumen (V_{ss}) var mellem 5 og 6 liter, og den gennemsnitlige terminale halveringstid var cirka to uger. Koncentrationen af adalimumab i synovialvæsken fra adskillige reumatoid artrit-patienter målt i serum var 31–96%.

Efter subkutan administration af 40 mg Trudexa hver anden uge hos patienter med reumatoid artrit (RA) var middel steady-state-koncentrationerne på henholdsvis cirka 5 µg/ml (uden kombination med methotrexat) og 8-9 µg/ml (i kombination med methotrexat). Adalimumab-niveauet i serum ved steady-state-lavpunktet blev forøget omtrent proportionalt med doser på 20, 40 og 80 mg hver anden uge og hver uge ved subkutan dosering.

Hos patienter med Crohns sygdom, blev der i induktionsperioden med induktionsregime på 80 mg Trudexa i uge 0 fulgt af 40 mg Trudexa i uge 2, opnået laveste serum-adalimumab koncentrationer på ca. 5, µg/ml. Ved et induktionsregime på 160 mg Trudexa i uge 0 fulgt af 80 mg Trudexa i uge 2 blev opnået laveste serum-adalimumab-koncentrationer på ca. 12 µg/ml i induktions-perioden.

Gennemsnitlige steady-state laveste niveauer på omtrent 7 µg/ml blev set hos patienter med Crohns sygdom, som modtog vedligeholdelsesdosis på 40 mg Trudexa hver anden uge.

Farmakokinetiske populationsanalyser med data fra flere end 1300 RA patienter viste en tendens til en tilsyneladende højere clearance af adalimumab med stigende legemsvægt. Efter justering for vægtforskelle viste køn og alder sig kun at have minimal effekt på clearance af adalimumab. Serumniveauet i frit adalimumab (dvs. ikke bundet til anti-adalimumab-antistoffer, AAA) blev målt til at være lavere hos patienter med målbare anti-adalimumab-antistoffer. Trudexa er ikke undersøgt hos børn eller hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De prækliniske data viser ingen særlig fare for mennesker på basis af forsøg af toksicitet efter enkelt-dosering, gentagen dosistoksicitet og genotoksicitet.

Et embryoføtal udviklings toksicitet-/perinatalt udviklingsforsøg foretaget på cynomolgusaber med 0,30 og 100 mg/kg (9-17 aber/gruppe) viste ingen tegn på fosterskader på grund af adalimumab. Karcinogenicitetsforsøg og standardvurdering af fertilitet og postnatal toksicitet blev ikke udført med adalimumab, da der ikke findes passende modeller for et antistof med begrænset krydsreaktivitet over for gnaver-TNF og udviklingen af neutraliserende antistoffer hos gnavere.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Mannitol
Citronsyremonohydrat
Natriumcitrat
Natriumdihydrogenfosfatdihydrat
Dinatriumfosfatdihydrat

Natriumchlorid
Polysorbat 80
Natriumhydroxid
Vand til injektionsvæske

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

18 måneder

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 – 8°C). Sprøjten opbevares i den ydre karton. Må ikke nedfryses.

6.5 Emballage (art og indhold)

Trudexa, 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt engangssprøjte (type 1-glas) til patientbrug:

Pakninger af:

- 1 fyldt injektionssprøjte (0,8 ml steril opløsning) med 1 alkoholserviet i en blisterpakning.
- 2 fyldte injektionssprøjter (0,8 ml steril opløsning) med 2 alkoholservietter i en blisterpakning.
- 4 fyldte injektionssprøjter (0,8 ml steril opløsning) med 4 alkoholservietter i en blisterpakning.
- 6 fyldte injektionssprøjter (0,8 ml steril opløsning) med 6 alkoholservietter i en blisterpakning.

Ikke alle pakningsstørrelser markedsføres alle steder.

6.6 Særlige forholdsregler ved bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel eller affald heraf bør bortskaffes i overensstemmelse med lokale bestemmelser.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
England

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

1 september 2003

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

{ MM/ÅÅÅÅ }

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Trudexa, 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte med beskyttelsehætte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldte 0,8 ml enkeltosisinjectionssprøjte indeholder 40 mg adalimumab.

Adalimumab er et rekombinant humant monoklonalt antistof fremstillet ved ekspresion i ovarieceller fra kinesiske hamstre.

En liste over alle hjælpestoffer er anført under punkt 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte med beskyttelsehætte.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Reumatoid artrit

Trudexa i kombination med methotrexat er indiceret til:

- behandling af moderat til alvorlig aktiv reumatoid artrit hos voksne patienter, hvor responsen på sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler, herunder methotrexat, har været utilstrækkelig.
- behandling af alvorlig, aktiv og progressiv reumatoid artrit hos voksne patienter, som ikke tidligere er blevet behandlet med methotrexat.

Trudexa kan gives som monoterapi i tilfælde af intolerans over for methotrexat eller hvis fortsat behandling med methotrexat er uhensigtsmæssig.

Trudexa har vist sig at hæmme udviklingen af leddestruktion bedømt ved måling med røntgen og at forbedre den fysiske funktion, når det gives i kombination med methotrexat.

Psoriasisartrit

Trudexa er indiceret til behandling af aktiv og progressiv psoriasisartrit hos voksne patienter, hvor responset på forudgående behandling med sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler har været utilstrækkelig.

Ankyloserende spondylitis

Trudexa er indiceret til behandling af voksne med alvorlig aktiv ankyloserende spondylitis, som ikke har responderet tilstrækkeligt på konventionel behandling.

Crohns sygdom

Trudexa er indiceret til behandling af svær, aktiv Crohns sygdom hos patienter, som på trods af en adækvat behandling med glukokortikoid og/eller et andet immunosuppressivum ikke har responderet tilfredsstillende, eller som er intolerante over for eller har medicinske kontraindikationer mod sådanne behandlinger.

Til induktionsbehandling bør Trudexa gives i kombination med kortikosteroider. Trudexa kan gives som monoterapi i tilfælde af intolerance over for kortikosteroider, eller når forsat behandling med kortikosteroider er uhensigtsmæssig (se punkt 4.2).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandling med Trudexa bør initieres og overvåges af speciallæger med erfaring i diagnosticering og behandling af reumatoid arthritis, psoriasisarthritis, ankyloserende spondylitis eller Crohns sygdom.

Patienter i Trudexa-behandling bør få udleveret et særligt patientkort.

Efter passende oplæring i injektionsteknik kan patienter selv injicere Trudexa, såfremt lægen finder det hensigtsmæssigt, og med nødvendig lægelig opfølgning.

Under behandling med Trudexa, bør andre samtidige behandlinger (f.eks., kortikosteroider og/eller immunmodulerende midler) optimeres.

Voksne

Reumatoid arthritis

Den anbefalede dosis af Trudexa til voksne patienter med reumatoid arthritis er 40 mg adalimumab givet som enkeltdosis ved subkutan injektion hver anden uge. Der fortsættes med methotrexat under behandling med Trudexa.

Der kan fortsættes med glukokortikoider, salicylater, non-steroide antiinflammatoriske eller analgetiske lægemidler under behandling med Trudexa. Se punkt 4.4 og 5.1 vedrørende kombination med andre sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler end methotrexat.

Ved behandling med Trudexa alene kan det være en fordel for visse patienter, der oplever faldende respons, at øge dosis til 40 mg adalimumab hver uge.

Psoriasisarthritis og ankyloserende spondylitis

Den anbefalede dosis af Trudexa til patienter med psoriasisarthritis er 40 mg adalimumab givet som enkeltdosis subkutan injektion hver anden uge.

For alle ovenstående indikationer tyder tilgængelige data på, at det kliniske respons sædvanligvis opnås inden for 12 ugers behandling. Forsat behandling bør overvejes nøje, hvis patienten ikke responderer inden for denne periode.

Crohns sygdom

Det anbefalede Trudexa induktions-dosis-regime til voksne patienter med svær Crohns sygdom er 80 mg i uge 0 efterfulgt af 40 mg i uge 2. I tilfælde, hvor der er brug for et hurtigere respons af behandlingen, kan regimet 160 mg i uge 0 (dosis kan administreres som fire injektioner på en dag eller som to injektioner pr. dag i to på hinanden følgende dage), 80 mg i uge 2, anvendes med erkendelse af, at risikoen for bivirkninger er højere under induktionen.

Efter induktionsbehandling, er den anbefalede dosis 40 mg hver anden uge via subkutan injektion. Alternativt, kan Trudexa gen-administreres, hvis patienten er stoppet behandling med Trudexa, og tegn og symptomer på sygdommen kommer igen. Der er begrænset erfaring med gentagen administration efter mere end 8 uger efter den foregående dosis.

Under vedligeholdelsesbehandling kan kortikosteroider nedtrappes i overensstemmelse med retningslinier for klinisk praksis.

Nogle patienter, som oplever en nedgang i deres respons, kan have fordel af en stigning i dosis til 40 mg Trudexa hver uge.

Nogle patienter, som ikke har responderet ved uge 4, kan have fordel af fortsat vedligeholdelsesbehandling i 12 uger. Fortsat behandling bør nøje overvejes hos patienter, der ikke responderer inden for denne tidsperiode.

Ældre patienter

Dosisjustering er ikke nødvendig.

Børn og unge

Der er ingen erfaring med børn.

Svækket nyre- og/eller leverfunktion

Trudexa er ikke undersøgt i disse patientpopulationer, hvor dosisanbefaling ikke kan gives.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for den aktive substans eller over for ét eller flere af hjælpestofferne.

Aktiv tuberkulose eller andre alvorlige infektioner, såsom sepsis og opportunistiske infektioner (se punkt 4.4).

Moderat til alvorlig hjerteinsufficiens (NYHA, klasse III/IV) (se punkt 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Infektioner

Patienter skal monitoreres nøje for infektioner, herunder tuberkulose, før, under og efter behandling med Trudexa. Da udskillelsen af adalimumab kan vare op til fem måneder, bør monitoreringen fortsættes i hele denne periode.

Behandling med Trudexa bør ikke initieres hos patienter med aktive infektioner, herunder kroniske eller lokaliserede infektioner, før infektionerne er under kontrol.

Patienter, der udvikler en ny infektion under behandling med Trudexa, bør monitoreres nøje. Administration af Trudexa bør ophøre, hvis en patient udvikler en ny alvorlig infektion, indtil denne infektion er under kontrol. Læger bør være forsigtige, når de overvejer brug af Trudexa til patienter med anamnese af tilbagevendende infektioner eller med øvrige sygdomstilstande, som kan prædisponere patienterne for infektioner, inklusive samtidig anvendelse af immunsuppressive lægemidler.

Alvorlige infektioner, sepsis, tuberkulose og andre opportunistiske infektioner, herunder dødelige, er rapporteret ved brug af Trudexa.

Alvorlige infektioner:

I kliniske forsøg er der vist en forøget risiko for alvorlige infektioner hos patienter, der modtog Trudexa, og rapporter fra post-marketing støtter disse fund. Af særlig vigtighed er infektioner som pneumoni, pyelonefritis, septisk artrit og sepsis.

Tuberkulose:

Der har været rapporter om tuberkulose hos patienter, der modtog Trudexa. Det bør bemærkes, at i størstedelen af disse rapporter var tuberkulose ekstra-pulmonær, med andre ord dissemineret.

Før behandling med Trudexa påbegyndes, skal alle patienter undersøges for både aktiv og inaktiv (latent) tuberkuloseinfektion. Denne undersøgelse bør omfatte en detaljeret sygdomshistorie med personlig tuberkuloseanamnese eller eventuel tidligere eksponering for patienter med aktiv tuberkulose samt tidligere og/eller samtidig immunsuppressiv behandling. Passende screeningsundersøgelser, dvs. hudtest med tuberkulin og røntgen af thorax, bør foretages for alle patienter (i henhold til lokale anbefalinger). Det anbefales, at disse undersøgelser registreres på patientkortet. Den ordinerende læge bør være opmærksom på risikoen for falsk negative resultater af tuberkulinhudtest, særligt hos patienter, der er alvorligt syge eller immunkompromitterede.

Hvis der diagnosticeres aktiv tuberkulose, må Trudexa-terapi ikke påbegyndes (se punkt 4.3).

Hvis der diagnosticeres latent tuberkulose, skal passende antituberkuloseprofylakse initieres i overensstemmelse med lokale anbefalinger, før behandling med Trudexa påbegyndes. I denne situation bør balancen fordele/ulemper ved behandling med Trudexa overvejes meget nøje.

Patienter bør instrueres i at søge læge, hvis der opstår sygdomstegn/symptomer, der tyder på tuberkuloseinfektion (f.eks. vedvarende hoste, tæring/vægttab, lav temperatur), under eller efter behandling med Trudexa.

Andre opportunistiske infektioner:

Der er rapporteret om alvorlige og svære opportunistiske infektioner associeret med Trudexa behandling, for eksempel pneumocystisk carinii pneumoni, dissemineret histoplasmose, listeria og aspergillose.

Hvis en patient, der modtager Trudexa viser forlængede/atypiske symptomer/tegn på infektion eller almindelig svækkelse, skal en florerende opportunistisk infektion overvejes.

Hepatitis B-reaktivering

Der er forekommet reaktivering af hepatitis B hos patienter, der modtog TNF-antagonister inkluderende Trudexa, som er kroniske bærere af denne virus. Nogle tilfælde har haft fatalt udfald. Patienter med risiko for HBV-infektion bør undersøges for tidligere tegn på HBV-infektion inden initiering af behandling med Trudexa. Bærere af HBV, som kræver behandling med Trudexa, bør overvåges tæt for tegn og symptomer på aktiv HBV-infektion gennem behandlingen og i adskillige måneder efter afslutningen af behandlingen. Tilstrækkelige data for behandling af patienter, som er bærere af HBV med anti-viral behandling i forbindelse med TNF-antagonister til forebyggelse af HBV-reaktivering, er ikke tilgængelige. Hos patienter, der udvikler reaktivering af HBV, bør Trudexa stoppes og effektiv anti-viral behandling med passende understøttende behandling bør initieres.

Neurologiske tilfælde

TNF-antagonister, herunder Trudexa, er i sjældne tilfælde blevet forbundet med nyt udbrud eller forværring af kliniske symptomer og/eller radiografiske tegn på demyeliniserende sygdom. Lægen bør udvise forsigtighed, når behandling med Trudexa overvejes til patienter med allerede eksisterende eller nyligt opståede demyeliniserende sygdomme i centralnervesystemet.

Allergiske reaktioner

Alvorlige allergiske reaktioner er ikke rapporteret under de kliniske forsøg ved subkutan administration af Trudexa. Ikkealvorlige allergiske reaktioner relateret til Trudexa var ualmindelige under de kliniske forsøg. Postmarketing er der meget sjældent rapporteret om alvorlige allergiske reaktioner, inklusive anafylaksi, efter administration af Trudexa. Hvis der opstår en anafylaktisk reaktion eller andre alvorlige allergiske reaktioner, bør behandling med Trudexa straks ophøre og egnet behandling påbegyndes.

Kanylens beskyttelseshætte indeholder naturgummi (latex). Dette kan forårsage alvorlige allergiske reaktioner hos patienter, som er overfølsomme over for latex.

Immunsuppression

I et forsøg, hvor 64 patienter med reumatoid artrit blev behandlet med Trudexa, var der ingen tegn på nedsat forsinket hypersensitivitet, nedsatte immunglobulinniveauer eller forandring i antallet af effektor T- og B-celler, NK-celler, monocytter/makrofager og neutrofiler.

Maligniteter og lymfeproliferative sygdomme

I de kontrollerede dele af de kliniske forsøg med TNF-antagonister, blev der observeret flere tilfælde af maligniteter inklusiv lymfomer blandt de patienter, som modtog TNF-antagonister, sammenlignet med kontrol patienterne. Imidlertid, var forekomsten sjælden. Ydermere findes der en forøget baggrundsrisiko for lymfomer hos reumatoid artrit patienter med længerevarende, højaktiv, inflammatorisk sygdom, som komplicerer estimeringen af risiko. Med den nuværende viden, kan det ikke udelukkes, at der findes en mulig risiko for udvikling af lymfomer eller andre maligniteter hos patienter, der behandles med TNF-antagonister.

Der er ikke gennemført nogen forsøg med patienter, der tidligere har haft maligniteter, eller hvor behandling fortsættes af patienter, der udvikler maligniteter under behandling med Trudexa. Der bør derfor udvises ekstra forsigtighed, hvis behandling med Trudexa overvejes til sådanne patienter (se punkt 4.8).

I et eksplorativt klinisk forsøg, hvor anvendelsen af et andet anti-TNF-stof infliximab blev undersøgt hos patienter med moderat til svær kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), blev der rapporteret om flere maligniteter, primært i lunger eller hoved og hals, hos infliximab-behandlede patienter end hos kontrol-patienter. Alle patienterne havde en fortid med massiv rygning. Der bør derfor udvises forsigtighed, når der anvendes TNF-antagonister til KOL-patienter og til patienter med en forøget risiko for malignitet på grund af massiv rygning.

Hæmatologiske reaktioner

Sjældne tilfælde af pancytopeni herunder aplastisk anæmi er rapporteret efter behandling med TNF-antagonister. Hæmatologiske bivirkninger herunder klinisk signifikant cytopeni (f.eks. thrombocytopeni, leukopeni) er rapporteret i sjældne tilfælde efter behandling med Trudexa. Alle patienter bør rådes til at søge læge omgående, hvis de, under behandling med Trudexa, udvikler tegn og symptomer på bloddyskrasi (f.eks. vedvarende feber, blå mærker, blødning, bleghed). Hos patienter med bekræftede signifikante hæmatologiske abnormiteter bør det overvejes at afbryde behandlingen med Trudexa.

Vaccinationer

Der blev observeret et lignende antistof respons på den 23-valente standard pneumokok vaccine og den trivalente influenza virus vaccine i et forsøg med 226 voksne individer med reumatoid artrit, som blev behandlet med adalimumab eller placebo. Der er ingen tilgængelige data vedrørende den sekundære overførsel af infektion med levende vacciner hos patienter, der modtager Trudexa. Patienter i Trudexa behandling kan modtage samtidige vaccinationer, undtagen med levende vacciner.

Hjerteinsufficiens

I et klinisk forsøg med en anden TNF-antagonist er der observeret forværring af hjerteinsufficiens og forøget mortalitet som følge af hjerteinsufficiens. Tilfælde af forværret hjerteinsufficiens er også rapporteret for patienter i behandling med Trudexa. Trudexa bør anvendes med forsigtighed til patienter med let hjerteinsufficiens (NYHA, klasse I/II). Trudexa kontraindikerer ved moderat til

alvorlig hjerteinsufficiens (se punkt 4.3). Behandling med Trudexa skal ophøre hos patienter, som udvikler nye eller får forværrede symptomer på hjerteinsufficiens.

Autoimmune processer

Behandling med Trudexa kan medføre dannelse af autoimmune antistoffer. Det vides ikke, hvilken virkning langtidsbehandling med Trudexa har på udviklingen af autoimmune sygdomme. Hvis en patient efter behandling med Trudexa udvikler symptomer, der tyder på et lupus-lignende syndrom, og er positiv for antistoffer mod dobbelt-strengt DNA, bør der ikke gives yderligere behandling med Trudexa (se punkt 4.8).

Samtidig administration af TNF antagonister og anakinra

I kliniske forsøg er der observeret alvorlige infektioner i forbindelse med samtidig administration af anakinra og en anden TNF-antagonist, etanercept, uden yderligere klinisk virkning end ved anvendelse af etanercept alene. På grund af typen af bivirkningerne observeret ved kombinationen af etanercept og anakinra er der risiko for lignende toksicitet ved kombination af anakinra og andre TNF-antagonister. Samtidig administration af adalimumab og anakinra anbefales derfor ikke.

Kirurgi

Der er begrænset erfaring med sikkerhed efter kirurgiske indgreb hos patienter i behandling med Trudexa. Den lange halveringstid for adalimumab bør tages med i overvejelserne, når der planlægges kirurgisk indgreb. En patient, som har behov for et kirurgisk indgreb under behandling med Trudexa, bør monitoreres tæt for infektioner, og der skal tages passende forholdsregler. Der er begrænset erfaring med sikkerhed for patienter, som får artroplastik under behandling med Trudexa.

Tyndtarms-obstruktion

Manglende respons på behandling for Crohns sygdom kan være tegn på tilstedeværelse af en fikseret fibrotisk striktur, som kan kræve kirurgisk behandling. Foreliggende data tyder ikke på, at Trudexa forværrer eller forårsager forsnævninger.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Trudexa er blevet undersøgt hos patienter med reumatoid arthritis og psoriasis arthritis, der udelukkende blev behandlet med Trudexa, og hos patienter, der også samtidigt tog methotrexat. Antistofdannelsen var lavere ved Trudexa i kombination med methotrexat i forhold til ved behandling med Trudexa alene. Administration af Trudexa uden methotrexat øgede antistofdannelsen, clearance og reducerede effekten af adalimumab (se punkt 5.1).

4.6 Graviditet og amning

Der foreligger ikke kliniske data om eksponering for Trudexa under graviditet.

I et toksicitetsforsøg, hvor man undersøgte udviklinger på aber, var der ingen tegn på maternel toksicitet, embryotoksicitet eller teratogenicitet. Prækliniske data for adalimumab om postnatal toksicitet og virkning på fertilitet findes ikke (se punkt 5.3).

På grund af sin TNF α -hæmmende virkning kan adalimumab administreret under graviditet påvirke normal immunrespons hos nyfødte. Administration af adalimumab kan ikke anbefales under graviditet. Kvinder i den fertile alder anbefales kraftigt at anvende passende kontraktion for at forebygge graviditet og fortsætte med at anvende den i mindst fem måneder efter den sidste Trudexa-behandling.

Anvendelse under amning

Det vides ikke, om adalimumab udskilles i modermælken eller absorberes systemisk efter indgift.

Eftersom humane immunglobuliner udskilles i modermælken, må kvinder dog ikke amme i mindst fem måneder efter den sidste Trudexa-behandling.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af midlets indvirkning på evnen til at føre bil eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Kliniske forsøg

Trudexa blev undersøgt hos 5293 patienter i kontrollerede og åbne forsøg i op til 60 måneder. Disse forsøg omfattede både patienter med reumatoid artrit med kortere og længere sygdomsforløb og patienter med psoriasisartrit, ankyloserende spondylitis og Crohns sygdom. Data i tabel 1 er baseret på de kontrollerede forsøg (I-IX, CLASSIC I, GAIN og CHARM) (beskrevet i punkt 5.1), som omfatter 3271 patienter, der fik Trudexa, og 1809 patienter, der fik enten placebo eller aktiv kontrol i den kontrollerede behandlingsperiode.

Den del af patienterne, som ophørte med behandling på grund af bivirkninger i løbet af den dobbeltblindede, kontrollerede del af forsøg I-IX, CLASSIC I, GAIN og CHARM udgjorde 5.7 % for patienter, der fik Trudexa, og 5.3 % for kontrolbehandlede patienter.

Bivirkninger, hvor kausaliteten er mindst muligt relateret til adalimumab for forsøgene I-IX, CLASSIC I, GAIN og CHARM både klinisk og laboratoriemæssigt, er opført efter organklassesystem og hyppighed (meget almindelig $\geq 1/10$; almindelig $\geq 1/100 < 1/10$; usædvanlig $\geq 1/1.000$ til $\leq 1/100$ og sjælden $< 1/1000$) i tabel 1 nedenfor. Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

Tabel 1
Bivirkninger i kliniske forsøg

Systemorganklasser	Hyppighed	Bivirkning
Infektiøse og parasitære sygdomme	Almindelig	nedre luftvejsinfektioner (herunder pneumoni, bronkitis), virusinfektioner (herunder influenza, herpesinfektioner), candidiasis, bakterielle infektioner (herunder urinvejsinfektioner), øvre luftvejsinfektioner
	Usædvanlig	sepsis, opportunistiske infektioner (såsom tuberkulose eller histoplasmose) abscesser, ledinfektion, sårinfektion, hudinfektion (herunder cellulitis og impetigo), , superficielle svampeinfektioner (herunder i hud, negle og fødder)

	Sjælden	nekrotiserende fascitis, viral meningitis, diverticulitis
Godartede, ondartede og uspecificerede svulster (herunder cyster og polypper)	Usædvanlig	Hudpapillom
	Sjælden	lymfomer, faste organtumorer (herunder i bryst, ovarie og testikler), spinocellulært karcinom
Sygdomme i blod- og lymfesystem	Almindelig	lymfopeni
	Usædvanlig	neutropeni (herunder agranulocytosis), leukopeni, trombocytopeni, anæmi, lymfadenopati, leukocytose
	Sjælden	pancytopeni, idiopatisk trombocytopenisk purpura
Forstyrrelser i immunsystemet	Usædvanlig	systemisk lupus erythematosus, angioødem, lægemiddel-allergi, sæsonbestemt allergi
	Sjælden	Serumsyge
Endokrine sygdomme	Sjælden	thyreoideasygdom (herunder struma)
Stofskiftesygdomme og ernæringsbetingede sygdomme	Usædvanlig	hypokaliæmi, forhøjede lipider, appetitforstyrrelser (herunder anorexi), hyperuricaemia
	Sjælden	hypercalcæmi
Psyriske lidelser	Usædvanlig	humørforstyrrelser, angst (herunder nervøsitet og agitation)
Sygdomme i nervesystemet	Almindelig	omtågethed (herunder vertigo), hovedpine, forstyrrelse af nerve-følsomhed (herunder paræstesi)
	Usædvanlig	synkope, migræne, tremor, søvnforstyrrelser
	Sjælden	dissemineret sclerose
Øjensygdomme	Almindelig	infektion, irritation eller inflammation i øjet
	Usædvanlig	synsforstyrrelser, okulære føleforstyrrelser
	Sjælden	panoftalmitis, iritis, glaukom
Sygdomme i det ydre og det	Usædvanlig	tinnitus, øre-ubehag (herunder smerte og

indre øre		hævelse)
	Sjælden	høre-tab
Hjertesygdomme	Usædvanlig	arytmier, takykardi, palpitationer
	Sjælden	hertestop, koronar arteriel insufficiens, angina pectoris, pericardieekssudat
Karsygdomme	Usædvanlig	Hypertension, rødmen, hæmatom
	Sjælden	vaskulær okklusion, aortastenose, thromboflebitis, aortaaneurisme
Sygdomme i åndedrætsorganer, brysthule og mediastinum	Almindelig	hoste, nasopharyngeal smerte, nasal
	Usædvanlig	astma, dyspnø, dysfoni, nasal kongestion
	Sjælden	lungeødem, pharyngealt ødem, pleuraekssudat, pleuritis
Gastrointestinale sygdomme	Almindelig	diarré, mavesmerter, stomatitis og sår i munden, kvalme
	Usædvanlig	rektal blødning, gastritis, opkastning, dyspepsi, opsvulmet mave, konstipation,
	Sjælden	intestinal stenose, colitis, enteritis, oesophagitis
Sygdomme i lever og galdeveje	Almindelig	forhøjede leverenzzymer
	Sjælden	hepatisk nekrose, hepatitis
Sygdomme i hud og subkutant væv	Almindelig	udslæt, dermatitis og eksem, pruritus, hårtab
	Usædvanlig	urtikaria, psoriasis, ekkymose og øget tendens til blå mærker, purpura
	Sjælden	erythema multiforme, panniculitis
Sygdomme i bevægeapparatet og bindevæv	Almindelig	smerter i skeletmuskulaturen

	Sjælden	rhabdomyolysis
Sygdomme i nyre og urinveje	Usædvanlig	haematuri, nyresvækkelse, blære- og urinrørs-symptomer
	Sjælden	proteinura, nyresmerter
Lidelser i det reproduktive system og brystsygdomme	Usædvanlig	forstyrrelser i menstruationscyklus og blødning fra livmoder
Almene lidelser og reaktioner på indgivelsesstedet	Meget almindelig	reaktioner på injektionsstedet (herunder smerter, hævelser, rødme eller kløe)
	Almindelig	pyreksi, træthed (herunder asteni og utilpashed)
	Usædvanlig	brystmerter, ødem, influenzalignende sygdom
Undersøgelser	Usædvanlig	forhøjet blod-keratin-fosforkinase, forlænget aktiveret partiel thromboplastin tid, tilstedeværelse af autoantistoffer
Skader, forgiftninger	Usædvanlig	tilfældige skader, nedsat helingstendens

Reaktioner ved injektionsstedet

I de tolv kontrollerede forsøg havde 16% af de patienter, som blev behandlet med Trudexa, reaktioner ved injektionsstedet (erythem og/eller kløe, blødning, smerter eller hævelse) sammenlignet med 10% af de patienter, som fik placebo eller aktiv kontrol. Reaktioner ved injektionsstedet gjorde det normalt ikke nødvendigt at indstille behandlingen med lægemidlet.

Infektioner

I de tolv kontrollerede forsøg var infektionshyppigheden 1,49 pr. patientår hos Trudexa-behandlede patienter og 1,42 pr. patientår hos placebo- og aktiv kontrolbehandlede patienter. Infektionerne var primært øvre luftvejsinfektioner, bronkitis, og urinvejsinfektioner. De fleste patienter fortsatte med Trudexa, efter infektionen var overstået.

Incidensen af alvorlige infektioner var 0,03 pr. patientår hos Trudexa-behandlede patienter og 0,03 pr. patientår hos placebo- og aktiv kontrolbehandlede patienter.

I kontrollerede og åbne forsøg med Trudexa blev der rapporteret alvorlige infektioner (herunder dødelige infektioner, som forekom sjældent), inklusive rapporter om tuberkulose (herunder miliærtuberkulose og ekstra-pulmonær tuberkulose) og invasive opportunistiske infektioner (f.eks. histoplasmose, pneumocystis carinii pneumoni, aspergillose og nocardiose). De fleste tuberkulose tilfælde forekom inden for de første otte måneder efter behandlingens påbegyndelse og kan skyldes udbrud af latent sygdom.

Maligniteter og lymfeproliferative sygdomme

I de kontrollerede dele af ti Trudexa-forsøg af mindst 12 ugers varighed (I-IX og CHARM) hos patienter med moderat til svær aktiv reumatoid artrit, psoriasis artrit, ankyloserende spondylitis og Crohns sygdom blev der observeret maligniteter, fraset lymfomer eller ikke-melanom hudkræft, med en hyppighed (95 % konfidensinterval) på 5,7 (3,3, 10,1) pr. 1000 patient-år blandt 2887 Trudexabehandlede patienter mod en hyppighed på 4,1 (1,5, 10,9) pr. 1000 patient-år blandt 1570 kontrolpatienter (gennemsnitlig varighed af behandlingen var 5.7 måneder for Trudexa og 5.5 måneder for de kontro-lbehandlede patienter). Hyppigheden (95 % konfidensinterval) af ikke-melanom hudkræft var 7,6 (4,7, 12,4) pr. 1000 patient-år blandt Trudexa-behandlede patienter og 2,0 (0,5, 8,2) pr. 1000 patient-år blandt kontrolpatienterne. Hos disse hudkræfttilfælde forekom planocellulært karcinom med en hyppighed (95 % konfidensinterval) på 2,4 (1,0, 5,7) pr. 1000 patient-år blandt de Trudexa-behandlede patienter og 0 pr. 1000 patient-år blandt kontrolpatienterne. Hyppigheden (95 % konfidensinterval) af lymfomer var 1,0 (0,2, 3,8) pr. 1000 patient-år blandt de Trudexa-behandlede patienter og 1,0 (0,1, 7,3) pr. 1000 patient-år blandt kontrolpatienterne.

Når de kontrollerede dele af ti forsøg (I-IX og CHARM) og igangværende åbne opfølgingsforsøg kombineres med en gennemsnitlig varighed på omkring 2 år, inklusive 4843 patienter og over 13000 patient-års behandling, er den observerede hyppighed af maligniteter, fraset lymfomer og ikke-melanom hudkræft, cirka 13.6 pr. 1000 patient år. Den fundne hyppighed af ikke-melanom hudkræft er cirka 9,0 pr. 1000 patient-år og den fundne hyppighed af lymfomer er cirka 1,2 pr. 1000 patient-år.

Der er ved post-marketing erfaring fra januar 2003, hovedsageligt hos patienter med reumatoid artrit rapporteret en hyppighed af andre maligniteter end lymfomer og ikke-melanom hudkræft på cirka 1,7 pr. 1000 patient-år. Den rapporterede hyppighed af ikke-melanom hudkræft og lymfomer er henholdsvis cirka 0,2 og 0,4 pr. 1000 patient-år (se pkt. 4.4).

Autoantistoffer

Patienter fik testet serumprøver for autoantistoffer på forskellige tidspunkter i reumatoid artrit forsøgene I-V. I disse havde 11,9% af de Trudexa-behandlede patienter og 8,1% af de placebo- og aktiv kontrolbehandlede patienter med negative antinukleære antistofititers ved baseline positive titere efter 24 uger. To patienter ud af 3441, som blev behandlet med Trudexa i alle reumatoid artrit og psoriasisartrit forsøg, udviklede kliniske tegn, der tydede på et nyopstået lupuslignende syndrom. Patienternes tilstand forbedredes efter ophør med behandlingen. Ingen patienter udviklede lupus nefrit eller symptomer i centralnervesystemet.

Forhøjelse af leverenzzymer

Reumatoid artrit-forsøg: I de kontrollerede kliniske reumatoid artrit-forsøg (forsøg I-IV) var forhøjelsen i ALAT-værdierne hos patienter behandlet med adalimumab og placebo ens. Hos patienter med tidlig reumatoid artrit (sygdomsvarighed på mindre end 3 år) (forsøg 5) forekom forhøjede ALAT-værdier oftere i kombinationsarmen (Trudexa/methotrexat) end i methotrexat-monoterapiarmen eller Trudexa-monoterapiarmen.

Psoriasisartritforsøg: Forhøjede ALAT-værdier forekom oftere hos patienter med psoriasisartrit (forsøg VI-VII) end hos patienter med reumatoid artrit i kliniske forsøg.

I alle forsøg (I-VII) var patienter med forhøjede ALAT-værdier asymptomatiske, og i de fleste tilfælde var forhøjelserne forbigående og forsvandt ved fortsat behandling.

Kliniske forsøg med Crohns sygdom: i kontrollerede kliniske forsøg var forhøjelse af ALAT sammenlignelig hos patienter, der modtog adalimumab eller placebo.

Yderligere bivirkninger fra overvågning efter markedsføring og kliniske fase IV-forsøg

I tabel 2 ses de yderligere bivirkninger, som er rapporteret fra overvågning efter markedsføring eller kliniske fase IV-forsøg:

Tabel 2**Uønskede virkninger i overvågning efter markedsføring og kliniske fase IV-forsøg**

Systemorganklasse	Bivirkning
Sygdomme i lever og galdeveje	reakivering af hepatitis B
Sygdomme i nervesystemet	demyeliniserende sygdomme (f.eks. optisk neuritis)
Sygdomme i åndedrætsorganer, brysthule og mediastinum	interstitiel lungesygdom, herunder pulmonal fibrose
Sygdomme i hud og subkutan væv	kutan vaskulitis
Forstyrrelser i immunsystemet	Anafylaksi

4.9 Overdosering

Der blev ikke observeret nogen dosisbegrænsende toksicitet i kliniske undersøgelser. Det højeste dosisniveau, som er evalueret, har været adskillige intravenøse doser på 10 mg/kg.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Selektive immunsuppressive stoffer. ATC-kode: L04AA17

Virkningsmekanisme

Adalimumab binder specifikt til TNF og neutraliserer dennes biologiske funktion ved at blokere dens interaktion med celleoverflade-TNF-receptorerne p55 og p75.

Adalimumab modulerer også de biologiske responser, som induceres eller reguleres af TNF, herunder ændringer i niveauerne af de adhæsionsmolekyler, som er ansvarlige for leukocytmigrationen (ELAM-1, VCAM-1 og ICAM-1 med en IC_{50} på $1-2 \times 10^{-10}$ M).

Farmakodynamiske virkninger

Efter behandling med Trudexa blev der hos patienter med reumatoid arthritis observeret et hurtigt fald i niveauet af inflammatoriske akutfasereaktanter (C-reaktivt protein (CRP) og erythrocytsænkningshastighed (ESR)) og serumcytokiner (IL-6) sammenholdt med baseline. Serumniveauer af matrixmetalloproteinaser (MMP-1 og MMP-3), som forårsager vævsdannelse, der er ansvarlig for bruskdestruktionen, var også nedsatte efter Trudexa-administration. Hæmatologiske tegn på kronisk inflammation forbedredes sædvanligvis hos patienter behandlet med Trudexa.

Der blev også fundet et hurtigt fald i CRP hos patienter med Crohns sygdom.

Kliniske forsøg

Reumatoid arthritis

Trudexa er vurderet hos mere end 3000 patienter i de kliniske reumatoid arthritis forsøg. Nogle patienter blev behandlet i op til 60 måneder. Trudexas virkning og bivirkningsprofil ved behandling af reumatoid arthritis blev vurderet i fem randomiserede, dobbeltblindede og velkontrollerede forsøg.

Forsøg I evaluerede 271 patienter, der var ≥ 18 år, med moderat til alvorlig aktiv reumatoid artrit, hvor behandling var mislykket med mindst ét sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel, hvor methotrexat i doser på 12,5 til 25 mg (10 mg ved methotrexat-intolerans) hver uge havde haft utilstrækkelig effekt, og hvor methotrexat-dosen forblev konstant på 10 til 25 mg hver uge. Doser på 20, 40 eller 80 mg Trudexa eller placebo blev givet hver anden uge i 24 uger.

Forsøg II evaluerede 544 patienter, der var ≥ 18 år, med moderat til alvorlig aktiv reumatoid artrit, hvor behandling var mislykket med mindst ét sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel. Doser på 20 eller 40 mg Trudexa blev givet ved subkutan injektion hver anden uge med placebo i de øvrige uger eller hver uge i 26 uger; placebo blev givet hver uge i samme periode. Ingen andre sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler blev tilladt.

Forsøg III evaluerede 619 patienter, der var ≥ 18 år, med moderat til alvorlig aktiv reumatoid artrit, hvor methotrexat i doser på 12,5 til 25 mg (10 mg ved methotrexat-intolerans) hver uge havde haft utilstrækkelig effekt, og hvor methotrexat-dosen forblev konstant på 12,5 til 25 mg hver uge. Der var tre grupper i dette forsøg. Den første fik placeboinjektioner hver uge i 52 uger. Den anden fik 20 mg Trudexa hver uge i 52 uger. Den tredje gruppe fik 40 mg Trudexa hver anden uge og placeboinjektioner i de øvrige uger. Derefter blev patienterne optaget i et åbent forlængelsesforsøg hvor 40 mg Trudexa blev administreret hver anden uge i op til 60 måneder.

Forsøg IV vurderede primært sikkerheden hos 636 patienter, der var ≥ 18 år, med moderat til alvorlig aktiv reumatoid artrit. Det var tilladt for patienterne at være enten fri for sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel eller at forblive i deres allerede eksisterende reumatologiske terapi, forudsat at terapien havde været stabil i mindst 28 dage. Disse terapier omfatter methotrexat, leflunomid, hydroxychloroquine, sulfasalazin og/eller guldsalte. Patienterne blev randomiseret til 40 mg Trudexa eller placebo hver anden uge i 24 uger.

Forsøg V vurderede 799 methotrexat-naive voksne patienter med moderat til alvorlig aktiv reumatoid artrit i tidligt stadium (gennemsnitlig sygdomsvarighed på mindre end 9 måneder). Dette forsøg vurderede virkningen af Trudexa 40 mg hver anden uge/methotrexat-kombinationsterapi, Trudexa monoterapi 40 mg hver anden uge og methotrexat-monoterapi med hensyn til reduktion af tegn, symptomer og hastigheden af progressionen af ledskeer ved reumatoid artrit i 104 uger.

Det primære end-point i forsøg I, II og III og det sekundære end-point i forsøg IV var den procentdel af patienter, som fik ACR 20-respons i uge 24 eller 26. Det primære end-point i forsøg V var procentdelen af patienter, som opnåede et ACR 50 respons i uge 52. Forsøgene III og V havde yderligere primære end-points i uge 52 med forsinket sygdomsprogression (bestemt ud fra røntgenresultater). Forsøg III havde også et primært end-point, som var ændringer i livskvalitet.

ACR respons

Den procent af Trudexa-behandlede patienter, der fik ACR 20-, 50- og 70-respons, var konsistent mellem forsøg I, II og III. Resultaterne for 40 mg hver anden uge er opstillet i tabel 3.

**Tabel 3: ACR-respons i placebokontrollerede forsøg
(Procent af patienter)**

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

^a Forsøg I efter 24 uger, Forsøg II efter 26 uger og Forsøg III efter 24 og 52 uger

^b 40 mg Trudexa givet hver anden uge

^c MTX = methotrexat

**p < 0,01, Trudexa over for placebo

I forsøg I-IV forbedredes alle individuelle komponenter af ACR-responskriterierne (antal af ømme og hævede led, læge- og patientvurderinger af sygdomsaktivitet og smerter, fysisk funktionsevneindeksværdier (HAQ) og CRP (mg/dl)-værdier) efter 24 eller 26 uger sammenlignet med placebo. I forsøg III holdt disse forbedringer sig i 52 uger. I tillæg hertil blev behandlingseffekt bedømt ved ACR-respons opretholdt hos størstedelen af patienterne, som blev fulgt i det åbne forlængelsesforsøg til uge 104. Der var 114 ud af 207 patienter, som fortsatte med Trudexa 40 mg hver anden uge i 60 måneder. Blandt disse havde 86, 72 og 41 patienter ACR response på henholdsvis 20/50/70 ved 60 måneder.

I forsøg IV var ACR 20-respons for patienter behandlet med Trudexa plus standardpleje statistisk signifikant bedre end for patienter behandlet med placebo plus standardpleje (p < 0,001).

I forsøgene I-IV opnåede Trudexa-behandlede patienter statistisk signifikant ACR 20- og 50-respons sammenlignet med placebo allerede én til to uger efter behandlingsstart.

I forsøg V med patienter med reumatoid artrit på et tidligt stadium, som var methotrexat-naive, førte kombinationsbehandlingen med Trudexa og methotrexat til hurtigere og signifikant større ACR respons end methotrexat-monoterapi og Trudexa-monoterapi i uge 52, og effekten blev opretholdt i 104 uger (se tabel 4).

**Tabel 4: ACR Respons i studie V
(Procentdel af patienter)**

Respons	MTX n=257	Trudexa n=274	Trudexa/MT X n=268	p-værdi ^a	p-værdi ^b	p-værdi ^c
ACR 20						
Uge 52	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	<0,001	0,043
Uge 104	56,0%	49,3%	69,4%	0,002	<0,001	0,140
ACR 50						
Uge 52	45,9%	41,2%	61,6%	<0,001	<0,001	0,317

Uge 104	42,8%	36,9%	59,0%	<0,001	<0,001	0,162
ACR 70						
Uge 52	27,2%	25,9%	45,5%	<0,001	<0,001	0,656
Uge 104	28,4%	28,1%	46,6%	<0,001	<0,001	0,864

a. p-værdi for den parvise sammenligning af methotrexat-monoterapi og Trudexa/methotrexat-kombinationsterapi ved anvendelse af Mann-Whitney U test.

b. p-værdi for den parvise sammenligning af Trudexa-monoterapi og Trudexa/methotrexat-kombinationsterapi ved anvendelse af Mann-Whitney U test

c. p-værdi for den parvise sammenligning af Trudexa-monoterapi og methotrexat-monoterapi ved anvendelse af Mann-Whitney U test

I uge 52 opnåede 42,9% af patienterne, som fik Trudexa/methotrexat-kombinationsterapi, klinisk remission (DAS28 < 2,6) sammenlignet med 20,6 % af patienterne, som fik methotrexat-monoterapi og 23,4% af patienterne, som fik Trudexa-monoterapi. Trudexa/methotrexat-kombinationsterapi var klinisk og statistisk bedre end methotrexat-monoterapi (p<0,001) og Trudexa-monoterapi (p<0,001) i opnåelsen af lav sygdomstilstand hos patienter med nylig diagnosticeret moderat til alvorlig reumatoid artrit. Responset i de to monoterapi-arme var ens (p=0,447).

Radiografisk respons

I forsøg III, hvor de Trudexa-behandlede patienter havde haft reumatoid artrit gennemsnitlig i 11 år, blev den strukturelle ødelæggelse af leddene vurderet radiografisk og udtrykt som ændringer i den totale modificerede Sharp score og dennes delkomponenter, erosions score og ledspalteforsnævring (JSN). Der blev observeret en significant mindre radiografisk progression hos Trudexa-/methotrexat-patienter end hos patienter som alene fik methotrexat efter 6 måneder og 12 måneder (se Tabel 5. Data fra det åbne forlængelsesforsøg indikerer, at reduktionen i hastigheden af progression af strukturel ødelæggelse opretholdes i 60 måneder i en delmængde af patienterne. 133/127 patienter, der oprindeligt blev behandlet med 40 mg Trudexa hver anden uge, blev radiografisk evalueret ved 5 år. Blandt disse viste 66 patienter ingen af progression af strukturel ødelæggelse defineret som ændring af TSS på nul eller mindre.

Tabel 5: Gennemsnitlige radiografiske ændringer gennem 12 måneder i Forsøg III

	Placebo/ MTX ^a	TRUDEXA/MTX 40 mg hver anden uge	Placebo/MTX- TRUDEXA/MTX (95% konfidensinterval ^b)	P-værdi
Total Sharp-score	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 ^c
Erosion score	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
JSN ^d score	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^amethotrexat

^b95% Konfidensintervaller for forskellen i ændring af score mellem methotrexat og Trudexa.

^cBaseret på ranganalyse

^dLedspalteforsnævring

I forsøg V blev strukturel ledskeade vurderet radiografisk og udtrykt som ændringer i den modificerede totale Sharp score (se tabel 6).

Tabel 6: Gennemsnitlige radiografiske ændringer i uge 52 i forsøg V

	MTX n=257 (95% konfidens- interval)	Trudexa n=274 (95% konfidens- interval)	Trudexa/MT X n=268 (95% konfidens- interval)	p-værdi ^a	p-værdi ^b	p-værdi ^c
Total Sharp	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001

score						
Erosion score	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN score	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

- p-værdien for den parvise sammenligning af methotrexat-monoterapi og Trudexa/methotrexat-kombinationsbehandling ved anvendelse af Mann-Whitney U test.
- p-værdien for den parvise sammenligning af Trudexa monoterapi og Trudexa/methotrexat-kombinationsbehandling ved anvendelse af Mann-Whitney U test
- p-værdien for den parvise sammenligning af Trudexa monoterapi og methotrexat- monoterapi ved anvendelse af Mann-Whitney U test

Efter henholdsvis 52 ugers og 104 ugers behandling, var procentdelen af patienter uden progression (ændring fra baseline i den modificerede totale Sharp score $\leq 0,5$) signifikant højere med Trudexa/methotrexat-kombinationsterapi (henholdsvis 63,8% og 61,2%) sammenlignet med methotrexat-monoterapi (henholdsvis 37,4% og 33,5%, $p < 0,001$) og Trudexa monoterapi (henholdsvis 50,7%, $p < 0,002$ og 44,5%, $p < 0,001$).

Livskvalitet og fysisk funktion

Helbredsrelateret livskvalitet og fysisk funktion blev evalueret ud fra et fysisk funktionsevneindeks fra *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) i de fire originale adækvate og velkontrollerede forsøg, som var et allerede specificeret primært end-point ved uge 52 i forsøg III. Alle doser/skemaer for Trudexa i alle fire forsøg viste statistisk signifikant større forbedring ifølge HAQ's fysiske funktionsevneindeks fra baseline til 6. måned sammenlignet med placebo, og i forsøg III blev det samme set efter 52 uger. Resultater fra *Short Form Health Survey* (SF 36) for alle doser/skemaer for Trudexa i alle fire forsøg understøtter disse resultater med statistisk signifikant værdi for *physical component summary* (PCS) såvel som med statistisk signifikant værdi for smerte- og vitalitetsområde for 40 mg dosering hver anden uge. Et statistisk signifikant fald i værdierne for træthed, målt ved funktional vurdering af kronisk sygdomsbehandling (FACIT), blev set i alle tre forsøg (forsøg I, III, IV).

I forsøg III blev forbedringer i fysisk funktion opretholdt gennem 260 uger (60 måneder) med åben behandling. Forbedring af livskvalitet blev målt op til uge 156 (36 måneder) og forbedringen blev opretholdt gennem hele denne tidsperiode.

I forsøg V var forbedringen i HAQ funktionsevneindeks og den fysiske komponent fra SF 36 større ($p < 0,001$) for Trudexa/methotrexat-kombinationsterapi end for methotrexat-monoterapi og Trudexa-monoterapi efter 52 uger. Effekten blev opretholdt i 104 uger.

Psoriasisartrit

Trudexa givet i doser af 40 mg hver anden uge blev undersøgt hos patienter med moderat til alvorlig aktiv psoriasisartrit i to placebokontrollerede forsøg, forsøgene VI og VII. I forsøg VI blev 313 voksne patienter, som havde et utilstrækkeligt respons over for nonsteroid anti-inflammatorisk behandling, behandlet i 24 uger, af disse patienter tog ca. 50% methotrexat. I forsøg VII blev 100 patienter, som havde utilstrækkelig respons over for DMARD-terapi, behandlet i 12 uger.

Der foreligger ikke tilstrækkelig dokumentation for virkningen af Trudexa hos patienter med ankyloserende spondylitis-lignende psoriasis arthropati, da kun få patienter er blevet undersøgt (se tabel 7).

Tabel 7: ACR respons i placebokontrollerede psoriasisartrit forsøg (Procentdel af patienter)

Respons	Forsøg VI		Forsøg VII	
	Placebo N=162	Trudexa N=151	Placebo N=49	Trudexa N=51
ACR 20				
Uge 12	14%	58%***	16%	39%*

ACR 50	Uge 24	15%	57%***	N/A	N/A
	Uge 12	4%	36%***	2%	25%***
	Uge 24	6%	39%***	N/A	N/A
ACR 70	Uge 12	1%	20%***	0%	14%*
	Uge 24	1%	23%***	N/A	N/A

*** p<0,001 for alle sammenligninger mellem Trudexa og placebo

* p<0,05 for alle sammenligninger mellem Trudexa og placebo

N/A not applicable

ACR respons i forsøg VI var det samme med og uden methotrexat-kombinationsbehandling. Hos patienter behandlet med Trudexa var der signifikant større bedring ifølge HAQ's fysiske funktionsevneindeks og *Short Form Health Survey* (SF 36) fra baseline til uge 24.

Ankyloserende spondylitis

Trudexa 40 mg hver anden uge blev undersøgt i to randomiserede, 24 ugers dobbelt-blindede placebo-kontrollerede forsøg med 393 patienter med aktiv ankyloserende spondylitis (gennemsnits score ved baseline for sygdomsaktivitet [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] var 6,3 i alle grupper), som ikke havde responderet tilstrækkeligt på konventionel behandling. Nioghalvfjerds (20,1%) af patienterne blev samtidigt behandlet med sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler, og 37 (9,4 %) af patienterne med glukokortikoider. Den blindede periode blev efterfulgt af en åben periode, hvor patienterne modtog Trudexa 40 mg hver anden uge subkutant op til yderligere 28 uger. Forsøgspersoner (n=215, 54,7%), som ikke opnåede ASAS 20 ved uge 12, eller 16 eller 20 fik tidligere adgang til åben adalimumab 40 mg subkutant hver anden uge og blev efterfølgende behandlet som non-respondere i de dobbeltblindede statistiske analyser. I det største forsøg (VIII) med 315 patienter, viste resultaterne statistisk signifikant forbedring af tegn og symptomer på ankyloserende spondylitis hos patienter behandlet med Trudexa sammenlignet med placebo. Første signifikante respons blev observeret ved uge 2 og blev opretholdt frem til uge 24 (Tabel 8).

Tabel 8 - Effekt respons i placebo-kontrolleret AS forsøg – forsøg VIII
Reduktion af tegn og symptomer

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

***, ** Statistisk signifikant på <0,001, <0,01 for alle sammenligninger mellem Trudexa og placebo ved uge 2, 12 og

24

^a Assessment in Ankylosing Spondylitis

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Patienter i behandling med Trudexa havde signifikant større forbedringer ved uge 12, som blev opretholdt frem til uge 24, i både SF36 og ankyloserende spondylitis livskvalitetsspørgeskema (ASQoL).

Lignende tendenser (ikke alle statistisk signifikante) blev set i det mindre, randomiserede, dobbelt-blindede, placebokontrollerede forsøg (IX) på 82 voksne patienter med aktiv ankyloserende spondylitis.

Crohns sygdom

Sikkerhed og effekt af Trudexa er undersøgt i randomiserede, dobbelt-blindede, placebo-kontrollerede forsøg i over 1400 patienter med moderat til svær aktiv Crohns sygdom (Crohns sygdoms-aktivitetsindeks (CDAI) ≥ 220 og ≤ 450). Af de tilmeldte patienter blev 478 (32%) defineret som havende en svær sygdom (CDAI score > 300 og samtidig kortikosteroid og/eller immunosuppressiva) svarende til populationen defineret i indikationen (se pkt. 4.1). Samtidige faste doser af aminosalicylater, kortikosteroider, og/eller immunmodulerende-midler var tilladt, og 79 % af patienterne fortsatte med at modtage mindst et af disse lægemidler.

Induktion af klinisk remission (defineret som CDAI < 150) blev undersøgt i to forsøg, CLASSIC I og GAIN. In CLASSIC I, blev 299 TNF-antagonist-naive patienter randomiseret til en af fire behandlingsgrupper; placebo i uge 0 og 2, 160 mg Trudexa i uge 0 og 80 mg i uge 2, 80 mg i uge 0 og 40 mg i uge 2, og 40 mg i uge 0 og 20 mg i uge 2. I GAIN, blev 325 patienter, der ikke længere responderede eller var intolerante over for infliximab, randomiseret til at modtage enten 160 mg Trudexa i uge 0 og 80 mg i uge 2 eller placebo i uge 0 og 2. De oprindelige non-responders blev ekskluderet fra forsøgene, og derfor blev disse patienter ikke yderligere undersøgt.

Vedligeholdelse af klinisk remission blev undersøgt i CHARM. I CHARM modtog 854 patienter open-label 80 mg i uge 0 og 40 mg i uge 2. Ved uge 4 blev patienterne randomiseret til 40 mg hver anden uge, 40 mg hver uge, eller placebo gennem hele forsøgsforløbet på 56 uger. Patienter i klinisk respons (nedgang i CDAI ≥ 70) i uge 4 blev stratificeret og analyseret adskilt fra dem, som ikke havde klinisk respons ved uge 4. Nedtrapning af kortikosteroid var tilladt efter uge 8.

Tabel 9 viser rater for induktion af remission og respons i CLASSIC I og GAIN.

**Table 9: Induktion af Klinisk Remission og Respons
(Procent af Patienterne)**

	CLASSIC I: Infliximab Naive Patienter			GAIN: Infliximab Erfarne Patienter	
	Placebo N=74	Trudexa 80/40 mg N = 75	Trudexa 160/80 mg N=76	Placebo N=166	Trudexa 160/80 mg N=159
Uge 4					
Klinisk remission	12%	24%	36%*	7%	21%*
Klinisk respons (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Alle p-værdier er parvise sammenligninger af forholdet for Trudexa vs. placebo

* p<0,001

** p<0,01

Lignende remissions-rater sås for 160/80 mg og 80/40 mg induktionsregimerne ved uge 8, mens bivirkninger oftere sås i gruppen med 160/80 mg.

I CHARM var 58% (499/854) af patienterne i klinisk respons i uge 4 og blev vurderet i den primære analyse. Blandt patienter med klinisk respons i uge 4 havde 48% tidligere været eksponeret for anden anti-TNF-behandling. Vedligeholdelse af remission- og respons-raterne er vist i Tabel 10. Raterne for klinisk remission forblev forholdvis konstante uanset tidligere TNF-antagonist-eksposition.

**Tabel 10: Vedligeholdelse af Klinisk Remission og Respons
(Procent af Patienter)**

	Placebo	40 mg Trudexa hver anden uge	40 mg Trudexa hver uge
Uge 26	N=170	N=172	N=157
Klinisk remission	17%	40%*	47%*
Klinisk respons (CR-100)	27%	52%*	52%*
Patienter i steroid-fri remission i ≥ 90 dage ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Uge 56	N=170	N=172	N=157
Klinisk remission	12%	36%*	41%*
Klinisk respons (CR-100)	17%	41%*	48%*
Patienter i steroid-fri remission i ≥ 90 dage ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* $p < 0,001$ for Trudexa vs. placebo parvise sammenligninger af forholdet

** $p < 0,02$ for Trudexa vs. placebo parvise sammenligninger af forholdet

^a Af dem som modtog kortikosteroider ved baseline

Blandt de patienter, som ikke havde respons i uge 4, responderede 43 % af patienterne i Trudexa vedligeholdelsesbehandling ved uge 12 sammenlignet med 30 % af patienter i placebogruppen. Disse resultater tyder på, at nogle patienter, som ikke har responderet ved uge 4, har fordel af fortsat vedligeholdelsesbehandling til og med uge 12. Behandling længere end uge 12 resulterede ikke i signifikant flere respondere (se pkt. 4.2).

Livskvalitet

I CLASSIC I og GAIN, blev der opnået statistisk signifikante forbedringer i total score i det sygdoms-specifikke tarm-sygdoms-spørgeskema (IBDQ) ved uge 4 for patienter randomiseret til Trudexa 80/40 mg og 160/80 mg sammenlignet med placebo, og i CHARM blev det set ved uge 26 og 56, såvel som blandt den adalimumab-behandlede-grupper sammenlignet med placebo-gruppen.

Immunogenicitet

Dannelse af adalimumab-antistoffer er forbundet med øget clearance og reduceret effekt af adalimumab. Der er ikke nogen tydelig sammenhæng mellem tilstedeværelse af antistoffer og bivirkninger.

Patienterne i forsøg I, II og III blev testet på forskellige tidspunkter for antistoffer mod adalimumab fra 6. til 12. måned. I de pivotale forsøg blev der identificeret anti-adalimumab-antistoffer hos 58/1.053 (5,5%) af de patienter, der blev behandlet med adalimumab, sammenlignet med 2/370 (0,5%) af de patienter, der fik placebo. Hos patienter, som ikke fik methotrexat samtidig, var incidensen 12,4% sammenlignet med 0,6%, når adalimumab blev givet i kombination med methotrexat.

Hos patienter med psoriasis artrit blev der påvist adalimumab antistoffer hos 38/376 patienter (10 %) behandlet med adalimumab. Hos patienter, der ikke samtidig fik methotrexat, var forekomsten 13,5 %

(24/178 patienter), sammenlignet med 7 % (14 ud af 198 patienter), når adalimumab blev anvendt som tillæg til methotrexat.

Hos patienter med ankyloserende spondylitis blev der påvist antistoffer hos 17/204 patienter (8,3 %) behandlet med adalimumab. Hos patienter, der ikke samtidig fik methotrexat, var forekomsten 16/185 (8,6 %), sammenlignet med 1/19 (5,3 %), når adalimumab blev anvendt som tillæg til methotrexat.

Hos patienter med Crohns sygdom, blev der identificeret adalimumab-antistoffer hos 7/269 individer (2,6%) behandlet med adalimumab.

Eftersom immunogenicitetsanalyser er produktspecifikke, giver det ikke nogen mening at sammenligne antistofhyppigheden med andre produkter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter subkutan administration af en enkelt 40 mg dosis var absorption og distribution af adalimumab langsom, og maksimal serumkoncentration blev nået omkring 5 dage efter administration. Den gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed af adalimumab, estimeret ud fra tre forsøg efter en enkelt 40 mg subkutan dosis, var 64%. Efter enkeltvise intravenøse doser på mellem 0,25 og 10 mg/kg var koncentrationerne dosisrelaterede. Efter doser på 0,5 mg/kg (~ 40 mg) var clearance 11-15 ml/time, fordelingsvolumen (V_{ss}) var mellem 5 og 6 liter, og den gennemsnitlige terminale halveringstid var cirka to uger. Koncentrationen af adalimumab i synovialvæsken fra adskillige reumatoid artrit-patienter målt i serum var 31–96%.

Efter subkutan administration af 40 mg Trudexa hver anden uge hos patienter med reumatoid artrit (RA) var middel steady-state-koncentrationerne på henholdsvis cirka 5 µg/ml (uden kombination med methotrexat) og 8-9 µg/ml (i kombination med methotrexat). Adalimumab-niveauet i serum ved steady-state-lavpunktet blev forøget omtrent proportionalt med doser på 20, 40 og 80 mg hver anden uge og hver uge ved subkutan dosering.

Hos patienter med Crohns sygdom, blev der i induktionsperioden med induktionsregime på 80 mg Trudexa i uge 0 fulgt af 40 mg Trudexa i uge 2, opnået laveste serum-adalimumab koncentrationer på ca. 5, µg/ml. Ved et induktionsregime på 160 mg Trudexa i uge 0 fulgt af 80 mg Trudexa i uge 2 blev opnået laveste serum-adalimumab-koncentrationer på ca. 12 µg/ml i induktions-perioden.

Gennemsnitlige steady-state laveste niveauer på omtrent 7 µg/ml blev set hos patienter med Crohns sygdom, som modtog vedligeholdelsesdosis på 40 mg Trudexa hver anden uge.

Farmakokinetiske populationsanalyser med data fra flere end 1300 RA patienter viste en tendens til en tilsyneladende højere clearance af adalimumab med stigende legemsvægt. Efter justering for vægtforskelle viste køn og alder sig kun at have minimal effekt på clearance af adalimumab.

Serumniveauet i frit adalimumab (dvs. ikke bundet til anti-adalimumab-antistoffer, AAA) blev målt til at være lavere hos patienter med målbare anti-adalimumab-antistoffer. Trudexa er ikke undersøgt hos børn eller hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De prækliniske data viser ingen særlig fare for mennesker på basis af forsøg af toksicitet efter enkelt-dosering, gentagen dosistoksicitet og genotoksicitet.

Et embryoføtal udviklingstoksicitet-/perinatalt udviklingsforsøg foretaget på cynomolgusaber med 0,30 og 100 mg/kg (9-17 aber/gruppe) viste ingen tegn på fosterskader på grund af adalimumab. Karcinogenicitetsforsøg og standardvurdering af fertilitet og postnatal toksicitet blev ikke udført med adalimumab, da der ikke findes passende modeller for et antistof med begrænset krydsreaktivitet over for gnaver-TNF og udviklingen af neutraliserende antistoffer hos gnavere.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Mannitol
Citronsyremonohydrat
Natriumcitrat
Natriumdihydrogenfosfatdihydrat
Dinatriumfosfatdihydrat
Natriumchlorid
Polysorbat 80
Natriumhydroxid
Vand til injektionsvæske.

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

18 måneder

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 – 8°C). Sprøjten opbevares i den ydre karton. Må ikke nedfryses.

6.5 Emballage (art og indhold)

Trudexa, 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt engangssprøjte (type 1-glas) med beskyttelseshætte til hospitals- og plejepersonalebrug:

Pakning:

1 fyldt injektionssprøjte med beskyttelseshætte (0,8 ml steril opløsning) i en blisterpakning samt en alkoholserviet.

6.6 Særlige forholdsregler ved bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel eller affald heraf bør bortskaffes i overensstemmelse med lokale bestemmelser.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
England

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/257/006

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

1. September 2003

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

{MM/ÅÅÅÅ}

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Trudexa, 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldte 0,8 ml enkeltdosis pen indeholder 40 mg adalimumab.

Adalimumab er et rekombinant humant monoklonalt antistof fremstillet ved ekspresion i ovarieceller fra kinesiske hamstre.

En liste over alle hjælpestoffer er anført under punkt 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning i fyldt pen.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Reumatoid artrit

Trudexa i kombination med methotrexat er indiceret til:

- behandling af moderat til alvorlig aktiv reumatoid artrit hos voksne patienter, hvor responsen på sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler, herunder methotrexat, har været utilstrækkelig.
- behandling af alvorlig, aktiv og progressiv reumatoid artrit hos voksne patienter, som ikke tidligere er blevet behandlet med methotrexat.

Trudexa kan gives som monoterapi i tilfælde af intolerans over for methotrexat eller hvis fortsat behandling med methotrexat er uhensigtsmæssig.

Trudexa har vist sig at hæmme udviklingen af leddestruktion bedømt ved måling med røntgen og at forbedre den fysiske funktion, når det gives i kombination med methotrexat.

Psoriasisartrit

Trudexa er indiceret til behandling af aktiv og progressiv psoriasisartrit hos voksne patienter, hvor responset på forudgående behandling med sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler har været utilstrækkelig.

Ankyloserende spondylitis

Trudexa er indiceret til behandling af voksne med alvorlig aktiv ankyloserende spondylitis, som ikke har responderet tilstrækkeligt på konventionel behandling.

Crohns sygdom

Trudexa er indiceret til behandling af svær, aktiv Crohns sygdom hos patienter, som på trods af en adækvat behandling med glukokortikoid og/eller et andet immunosuppressivum ikke har responderet tilfredsstillende, eller som er intolerante over for eller har medicinske kontraindikationer mod sådanne behandlinger.

Til induktionsbehandling bør Trudexa gives i kombination med kortikosteroider. Trudexa kan gives som monoterapi i tilfælde af intolerance over for kortikosteroider, eller når forsat behandling med kortikosteroider er uhensigtsmæssig (se punkt 4.2).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandling med Trudexa bør initieres og overvåges af speciallæger med erfaring i diagnosticering og behandling af reumatoid arthritis, psoriasisarthritis, ankyloserende spondylitis eller Crohns sygdom.

Patienter i Trudexa-behandling bør få udleveret et særligt patientkort.

Efter passende oplæring i injektionsteknik kan patienter selv injicere Trudexa, såfremt lægen finder det hensigtsmæssigt, og med nødvendig lægelig opfølgning.

Under behandling med Trudexa, bør andre samtidige behandlinger (f.eks., kortikosteroider og/eller immunmodulerende midler) optimeres.

Voksne

Reumatoid arthritis

Den anbefalede dosis af Trudexa til voksne patienter med reumatoid arthritis er 40 mg adalimumab givet som enkeltdosis ved subkutan injektion hver anden uge. Der fortsættes med methotrexat under behandling med Trudexa.

Der kan fortsættes med glukokortikoider, salicylater, non-steroide antiinflammatoriske eller analgetiske lægemidler under behandling med Trudexa. Se punkt 4.4 og 5.1 vedrørende kombination med andre sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler end methotrexat.

Ved behandling med Trudexa alene kan det være en fordel for visse patienter, der oplever faldende respons, at øge dosis til 40 mg adalimumab hver uge.

Psoriasisarthritis og ankyloserende spondylitis

Den anbefalede dosis af Trudexa til patienter med psoriasis arthritis er 40 mg adalimumab givet som enkeltdosis subkutan injektion hver anden uge.

For alle ovenstående indikationer tyder tilgængelige data på, at det kliniske respons sædvanligvis opnås inden for 12 ugers behandling. Forsat behandling bør overvejes nøje, hvis patienten ikke responderer inden for denne periode.

Crohns sygdom

Det anbefalede Trudexa induktions-dosis-regime til voksne patienter med svær Crohns sygdom er 80 mg i uge 0 efterfulgt af 40 mg i uge 2. I tilfælde, hvor der er brug for et hurtigere respons af behandlingen, kan regimet 160 mg i uge 0 (dosis kan administreres som fire injektioner på en dag eller som to injektioner pr. dag i to på hinanden følgende dage), 80 mg i uge 2, anvendes med erkendelse af, at risikoen for bivirkninger er højere under induktionen.

Efter induktionsbehandling, er den anbefalede dosis 40 mg hver anden uge via subkutan injektion. Alternativt, kan Trudexa gen-administreres, hvis patienten er stoppet behandling med Trudexa, og tegn og symptomer på sygdommen kommer igen. Der er begrænset erfaring med gentagen administration efter mere end 8 uger efter den foregående dosis.

Under vedligeholdelsesbehandling kan kortikosteroider nedtrappes i overensstemmelse med retningslinier for klinisk praksis.

Nogle patienter, som oplever en nedgang i deres respons, kan have fordel af en stigning i dosis til 40 mg Trudexa hver uge.

Nogle patienter, som ikke har responderet ved uge 4, kan have fordel af fortsat vedligeholdelsesbehandling i 12 uger. Fortsat behandling bør nøje overvejes hos patienter, der ikke responderer inden for denne tidsperiode.

Ældre patienter

Dosisjustering er ikke nødvendig.

Børn og unge

Der er ingen erfaring med børn.

Svækket nyre- og/eller leverfunktion

Trudexa er ikke undersøgt i disse patientpopulationer, hvor dosisbefaling ikke kan gives.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for den aktive substans eller over for ét eller flere af hjælpestofferne.

Aktiv tuberkulose eller andre alvorlige infektioner, såsom sepsis og opportunistiske infektioner (se punkt 4.4).

Moderat til alvorlig hjerteinsufficiens (NYHA, klasse III/IV) (se punkt 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Infektioner

Patienter skal monitoreres nøje for infektioner, herunder tuberkulose, før, under og efter behandling med Trudexa. Da udskillelsen af adalimumab kan vare op til fem måneder, bør monitoreringen fortsættes i hele denne periode.

Behandling med Trudexa bør ikke initieres hos patienter med aktive infektioner, herunder kroniske eller lokaliserede infektioner, før infektionerne er under kontrol.

Patienter, der udvikler en ny infektion under behandling med Trudexa, bør monitoreres nøje. Administration af Trudexa bør ophøre, hvis en patient udvikler en ny alvorlig infektion, indtil denne infektion er under kontrol. Læger bør være forsigtige, når de overvejer brug af Trudexa til patienter med anamnese af tilbagevendende infektioner eller med øvrige sygdomstilstande, som kan prædisponere patienterne for infektioner, inklusive samtidig anvendelse af immunsuppressive lægemidler.

Alvorlige infektioner, sepsis, tuberkulose og andre opportunistiske infektioner, herunder dødelige, er rapporteret ved brug af Trudexa.

Alvorlige infektioner:

I kliniske forsøg er der vist en forøget risiko for alvorlige infektioner hos patienter, der modtog Trudexa, og rapporter fra post-marketing støtter disse fund. Af særlig vigtighed er infektioner som pneumoni, pyelonefritis, septisk artrit og sepsis.

Tuberkulose:

Der har været rapporter om tuberkulose hos patienter, der modtog Trudexa. Det bør bemærkes, at i størstedelen af disse rapporter var tuberkulose ekstra-pulmonær, med andre ord dissemineret.

Før behandling med Trudexa påbegyndes, skal alle patienter undersøges for både aktiv og inaktiv (latent) tuberkuloseinfektion. Denne undersøgelse bør omfatte en detaljeret sygdomshistorie med personlig tuberkuloseanamnese eller eventuel tidligere eksponering for patienter med aktiv tuberkulose samt tidligere og/eller samtidig immunsuppressiv behandling. Passende screeningsundersøgelser, dvs. hudtest med tuberkulin og røntgen af thorax, bør foretages for alle patienter (i henhold til lokale anbefalinger). Det anbefales, at disse undersøgelser registreres på patientkortet. Den ordinerende læge bør være opmærksom på risikoen for falsk negative resultater af tuberkulinhudtest, særligt hos patienter, der er alvorligt syge eller immunkompromitterede.

Hvis der diagnosticeres aktiv tuberkulose, må Trudexa-terapi ikke påbegyndes (se punkt 4.3).

Hvis der diagnosticeres latent tuberkulose, skal passende antituberkuloseprofylakse initieres i overensstemmelse med lokale anbefalinger, før behandling med Trudexa påbegyndes. I denne situation bør balancen fordele/ulemper ved behandling med Trudexa overvejes meget nøje.

Patienter bør instrueres i at søge læge, hvis der opstår sygdomstegn/symptomer, der tyder på tuberkuloseinfektion (f.eks. vedvarende hoste, tæring/vægttab, lav temperatur), under eller efter behandling med Trudexa.

Andre opportunistiske infektioner:

Der er rapporteret om alvorlige og svære opportunistiske infektioner associeret med Trudexa behandling, for eksempel pneumocystisk carinii pneumoni, dissemineret histoplasmose, listeria og aspergillose.

Hvis en patient, der modtager Trudexa viser forlængede/atypiske symptomer/tegn på infektion eller almindelig svækkelse, skal en florerende opportunistisk infektion overvejes.

Hepatitis B-reaktivering

Der er forekommet reaktivering af hepatitis B hos patienter, der modtog TNF-antagonister inkluderende Trudexa, som er kroniske bærere af denne virus. Nogle tilfælde har haft fatalt udfald. Patienter med risiko for HBV-infektion bør undersøges for tidligere tegn på HBV-infektion inden initiering af behandling med Trudexa. Bærere af HBV, som kræver behandling med Trudexa, bør overvåges tæt for tegn og symptomer på aktiv HBV-infektion gennem behandlingen og i adskillige måneder efter afslutningen af behandlingen. Tilstrækkelige data for behandling af patienter, som er bærere af HBV med anti-viral behandling i forbindelse med TNF-antagonister til forebyggelse af HBV-reaktivering, er ikke tilgængelige. Hos patienter, der udvikler reaktivering af HBV, bør Trudexa stoppes og effektiv anti-viral behandling med passende understøttende behandling bør initieres.

Neurologiske tilfælde

TNF-antagonister, herunder Trudexa, er i sjældne tilfælde blevet forbundet med nyt udbrud eller forværring af kliniske symptomer og/eller radiografiske tegn på demyeliniserende sygdom. Lægen bør udvise forsigtighed, når behandling med Trudexa overvejes til patienter med allerede eksisterende eller nyligt opståede demyeliniserende sygdomme i centralnervesystemet.

Allergiske reaktioner

Alvorlige allergiske reaktioner er ikke rapporteret under de kliniske forsøg ved subkutan administration af Trudexa. Ikkealvorlige allergiske reaktioner relateret til Trudexa var ualmindelige under de kliniske forsøg. Postmarketing er der meget sjældent rapporteret om alvorlige allergiske reaktioner, inklusive anafylaksi, efter administration af Trudexa. Hvis der opstår en anafylaktisk reaktion eller andre alvorlige allergiske reaktioner, bør behandling med Trudexa straks ophøre og egnet behandling påbegyndes.

Kanylens beskyttelseshætte indeholder naturgummi (latex). Dette kan forårsage alvorlige allergiske reaktioner hos patienter, som er overfølsomme over for latex.

Immunsuppression

I et forsøg, hvor 64 patienter med reumatoid artrit blev behandlet med Trudexa, var der ingen tegn på nedsat forsinket hypersensitivitet, nedsatte immunglobulinniveauer eller forandring i antallet af effektor T- og B-celler, NK-celler, monocytter/makrofager og neutrofiler.

Maligniteter og lymfeproliferative sygdomme

I de kontrollerede dele af de kliniske forsøg med TNF-antagonister, blev der observeret flere tilfælde af maligniteter inklusiv lymfomer blandt de patienter, som modtog TNF-antagonister, sammenlignet med kontrol patienterne. Imidlertid, var forekomsten sjælden. Ydermere findes der en forøget baggrundsrisiko for lymfomer hos reumatoid artrit patienter med længerevarende, højaktiv, inflammatorisk sygdom, som komplicerer estimeringen af risiko. Med den nuværende viden, kan det ikke udelukkes, at der findes en mulig risiko for udvikling af lymfomer eller andre maligniteter hos patienter, der behandles med TNF-antagonister.

Der er ikke gennemført nogen forsøg med patienter, der tidligere har haft maligniteter, eller hvor behandling fortsættes af patienter, der udvikler maligniteter under behandling med Trudexa. Der bør derfor udvises ekstra forsigtighed, hvis behandling med Trudexa overvejes til sådanne patienter (se punkt 4.8).

I et eksplorativt klinisk forsøg, hvor anvendelsen af et andet anti-TNF-stof infliximab blev undersøgt hos patienter med moderat til svær kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), blev der rapporteret om flere maligniteter, primært i lunger eller hoved og hals, hos infliximab-behandlede patienter end hos kontrol-patienter. Alle patienterne havde en fortid med massiv rygning. Der bør derfor udvises forsigtighed, når der anvendes TNF-antagonister til KOL-patienter og til patienter med en forøget risiko for malignitet på grund af massiv rygning.

Hæmatologiske reaktioner

Sjældne tilfælde af pancytopeni herunder aplastisk anæmi er rapporteret efter behandling med TNF-antagonister. Hæmatologiske bivirkninger herunder klinisk signifikant cytopeni (f.eks. thrombocytopeni, leukopeni) er rapporteret i sjældne tilfælde efter behandling med Trudexa. Alle patienter bør rådes til at søge læge omgående, hvis de, under behandling med Trudexa, udvikler tegn og symptomer på bloddyskrasi (f.eks. vedvarende feber, blå mærker, blødning, bleghed). Hos patienter med bekræftede signifikante hæmatologiske abnormiteter bør det overvejes at afbryde behandlingen med Trudexa.

Vaccinationer

Der blev observeret et lignende antistof respons på den 23-valente standard pneumokok vaccine og den trivalente influenza virus vaccine i et forsøg med 226 voksne individer med reumatoid artrit, som blev behandlet med adalimumab eller placebo. Der er ingen tilgængelige data vedrørende den sekundære overførsel af infektion med levende vacciner hos patienter, der modtager Trudexa. Patienter i Trudexa behandling kan modtage samtidige vaccinationer, undtagen med levende vacciner.

Hjerteinsufficiens

I et klinisk forsøg med en anden TNF-antagonist er der observeret forværring af hjerteinsufficiens og forøget mortalitet som følge af hjerteinsufficiens. Tilfælde af forværret hjerteinsufficiens er også rapporteret for patienter i behandling med Trudexa. Trudexa bør anvendes med forsigtighed til patienter med let hjerteinsufficiens (NYHA, klasse I/II). Trudexa kontraindikerer ved moderat til

alvorlig hjerteinsufficiens (se punkt 4.3). Behandling med Trudexa skal ophøre hos patienter, som udvikler nye eller får forværrede symptomer på hjerteinsufficiens.

Autoimmune processer

Behandling med Trudexa kan medføre dannelse af autoimmune antistoffer. Det vides ikke, hvilken virkning langtidsbehandling med Trudexa har på udviklingen af autoimmune sygdomme. Hvis en patient efter behandling med Trudexa udvikler symptomer, der tyder på et lupus-lignende syndrom, og er positiv for antistoffer mod dobbelt-strengt DNA, bør der ikke gives yderligere behandling med Trudexa (se punkt 4.8).

Samtidig administration af TNF antagonist og anakinra

I kliniske forsøg er der observeret alvorlige infektioner i forbindelse med samtidig administration af anakinra og en anden TNF-antagonist, etanercept, uden yderligere klinisk virkning end ved anvendelse af etanercept alene. På grund af typen af bivirkningerne observeret ved kombinationen af etanercept og anakinra er der risiko for lignende toksicitet ved kombination af anakinra og andre TNF-antagonister. Samtidig administration af adalimumab og anakinra anbefales derfor ikke.

Kirurgi

Der er begrænset erfaring med sikkerhed efter kirurgiske indgreb hos patienter i behandling med Trudexa. Den lange halveringstid for adalimumab bør tages med i overvejelserne, når der planlægges kirurgisk indgreb. En patient, som har behov for et kirurgisk indgreb under behandling med Trudexa, bør monitoreres tæt for infektioner, og der skal tages passende forholdsregler. Der er begrænset erfaring med sikkerhed for patienter, som får artroplastik under behandling med Trudexa.

Tyndtarms-obstruktion

Manglende respons på behandling for Crohns sygdom kan være tegn på tilstedeværelse af en fikseret fibrotisk striktur, som kan kræve kirurgisk behandling. Foreliggende data tyder ikke på, at Trudexa forværrer eller forårsager forsnævninger.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Trudexa er blevet undersøgt hos patienter med reumatoid artrit og psoriasis artrit, der udelukkende blev behandlet med Trudexa, og hos patienter, der også samtidigt tog methotrexat. Antistofdannelsen var lavere ved Trudexa i kombination med methotrexat i forhold til ved behandling med Trudexa alene. Administration af Trudexa uden methotrexat øgede antistofdannelsen, clearance og reducerede effekten af adalimumab (se punkt 5.1).

4.6 Graviditet og amning

Der foreligger ikke kliniske data om eksponering for Trudexa under graviditet.

I et toksicitetsforsøg, hvor man undersøgte udviklinger på aber, var der ingen tegn på maternel toksicitet, embryotoksicitet eller teratogenicitet. Prækliniske data for adalimumab om postnatal toksicitet og virkning på fertilitet findes ikke (se punkt 5.3).

På grund af sin TNF α -hæmmende virkning kan adalimumab administreret under graviditet påvirke normal immunrespons hos nyfødte. Administration af adalimumab kan ikke anbefales under graviditet. Kvinder i den fertile alder anbefales kraftigt at anvende passende kontraktion for at forebygge graviditet og fortsætte med at anvende den i mindst fem måneder efter den sidste Trudexa-behandling.

Anvendelse under amning

Det vides ikke, om adalimumab udskilles i modermælken eller absorberes systemisk efter indgift.

Eftersom humane immunglobuliner udskilles i modermælken, må kvinder dog ikke amme i mindst fem måneder efter den sidste Trudexa-behandling.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af midlets indvirkning på evnen til at føre bil eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Kliniske forsøg

Trudexa blev undersøgt hos 5293 patienter i kontrollerede og åbne forsøg i op til 60 måneder. Disse forsøg omfattede både patienter med reumatoid artrit med kortere og længere sygdomsforløb og patienter med psoriasisartrit, ankyloserende spondylitis og Crohns sygdom. Data i tabel 1 er baseret på de kontrollerede forsøg (I-IX, CLASSIC I, GAIN og CHARM) (beskrevet i punkt 5.1), som omfatter 3271 patienter, der fik Trudexa, og 1809 patienter, der fik enten placebo eller aktiv kontrol i den kontrollerede behandlingsperiode.

Den del af patienterne, som ophørte med behandling på grund af bivirkninger i løbet af den dobbeltblindede, kontrollerede del af forsøg I-IX, CLASSIC I, GAIN og CHARM udgjorde 5.7 % for patienter, der fik Trudexa, og 5.3 % for kontrolbehandlede patienter.

Bivirkninger, hvor kausaliteten er mindst muligt relateret til adalimumab for forsøgene I-IX, CLASSIC I, GAIN og CHARM både klinisk og laboratoriemæssigt, er opført efter organklassesystem og hyppighed (meget almindelig $\geq 1/10$; almindelig $\geq 1/100 < 1/10$; usædvanlig $\geq 1/1.000$ til $\leq 1/100$ og sjælden $< 1/1000$) i tabel 1 nedenfor. Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

Tabel 1
Bivirkninger i kliniske forsøg

Systemorganklasser	Hyppighed	Bivirkning
Infektiøse og parasitære sygdomme	Almindelig	nedre luftvejsinfektioner (herunder pneumoni, bronkitis), virusinfektioner (herunder influenza, herpesinfektioner), candidiasis, bakterielle infektioner (herunder urinvejsinfektioner), øvre luftvejsinfektioner
	Usædvanlig	sepsis, opportunistiske infektioner (såsom tuberkulose eller histoplasmose) abscesser, ledinfektion, sårinfektion, hudinfektion (herunder cellulitis og impetigo), , superficielle svampeinfektioner (herunder i hud, negle og fødder)

	Sjælden	nekrotiserende fascitis, viral meningitis, diverticulitis
Godartede, ondartede og uspecificerede svulster (herunder cyster og polypper)	Usædvanlig	Hudpapillom
	Sjælden	lymfomer, faste organtumorer (herunder i bryst, ovarie og testikler), spinocellulært karcinom
Sygdomme i blod- og lymfesystem	Almindelig	lymfopeni
	Usædvanlig	neutropeni (herunder agranulocytosis), leukopeni, trombocytopeni, anæmi, lymfadenopati, leukocytose
	Sjælden	pancytopeni, idiopatisk trombocytopenisk purpura
Forstyrrelser i immunsystemet	Usædvanlig	systemisk lupus erythematosus, angioødem, lægemiddel-allergi, sæsonbestemt allergi
	Sjælden	Serumsyge
Endokrine sygdomme	Sjælden	thyreoideasygdom (herunder struma)
Stofskiftesygdomme og ernæringsbetingede sygdomme	Usædvanlig	hypokaliæmi, forhøjede lipider, appetitforstyrrelser (herunder anorexi), hyperuricaemia
	Sjælden	hypercalcæmi
Psykiske lidelser	Usædvanlig	humørforstyrrelser, angst (herunder nervøsitet og agitation)
Sygdomme i nervesystemet	Almindelig	omtågethed (herunder vertigo), hovedpine, forstyrrelse af nerve-følsomhed (herunder paræstesi)
	Usædvanlig	synkope, migræne, tremor, søvnforstyrrelser
	Sjælden	dissemineret sclerose
Øjensygdomme	Almindelig	infektion, irritation eller inflammation i øjet
	Usædvanlig	synsforstyrrelser, okulære føleforstyrrelser
	Sjælden	panoftalmitis, iritis, glaukom
Sygdomme i det ydre og det	Usædvanlig	tinnitus, øre-ubehag (herunder smerte og

indre øre		hævelse)
	Sjælden	høre-tab
Hjertesygdomme	Usædvanlig	arytmier, takykardi, palpitationer
	Sjælden	hjertestop, koronar arteriel insufficiens, angina pectoris, pericardieekssudat
Karsygdomme	Usædvanlig	Hypertension, rødmen, hæmatom
	Sjælden	vaskulær okklusion, aortastenose, thromboflebitis, aortaaneurisme
Sygdomme i åndedrætsorganer, brysthule og mediastinum	Almindelig	hoste, nasopharyngeal smerte, nasal
	Usædvanlig	astma, dyspnø, dysfoni, nasal kongestion
	Sjælden	lungeødem, pharyngealt ødem, pleuræekssudat, pleuritis
Gastrointestinale sygdomme	Almindelig	diarré, mavesmerter, stomatitis og sår i munden, kvalme
	Usædvanlig	rektal blødning, gastritis, opkastning, dyspepsi, opsvulmet mave, konstipation,
	Sjælden	intestinal stenose, colitis, enteritis, oesophagitis
Sygdomme i lever og galdeveje	Almindelig	forhøjede leverenzzymer
	Sjælden	hepatisk nekrose, hepatitis
Sygdomme i hud og subkutant væv	Almindelig	udslæt, dermatitis og eksem, pruritus, hårtab
	Usædvanlig	urtikaria, psoriasis, ekkymose og øget tendens til blå mærker, purpura
	Sjælden	erythema multiforme, panniculitis
Sygdomme i bevægeapparatet og bindevæv	Almindelig	smerter i skeletmuskulaturen

	Sjælden	rhabdomyolysis
Sygdomme i nyre og urinveje	Usædvanlig	haematuri, nyresvækkelse, blære- og urinrørs-symptomer
	Sjælden	proteinura, nyresmerter
Lidelser i det reproduktive system og brystsygdomme	Usædvanlig	forstyrrelser i menstruationscyklus og blødning fra livmoder
Almene lidelser og reaktioner på indgivelsesstedet	Meget almindelig	reaktioner på injektionsstedet (herunder smerter, hævelser, rødme eller kløe)
	Almindelig	pyreksi, træthed (herunder asteni og utilpashed)
	Usædvanlig	brystmerter, ødem, influenzalignende sygdom
Undersøgelser	Usædvanlig	forhøjet blod-keratin-fosforkinase, forlænget aktiveret partiel thromboplastin tid, tilstedeværelse af autoantistoffer
Skader, forgiftninger	Usædvanlig	tilfældige skader, nedsat helingstendens

Reaktioner ved injektionsstedet

I de tolv kontrollerede forsøg havde 16% af de patienter, som blev behandlet med Trudexa, reaktioner ved injektionsstedet (erythem og/eller kløe, blødning, smerter eller hævelse) sammenlignet med 10% af de patienter, som fik placebo eller aktiv kontrol. Reaktioner ved injektionsstedet gjorde det normalt ikke nødvendigt at indstille behandlingen med lægemidlet.

Infektioner

I de tolv kontrollerede forsøg var infektionshyppigheden 1,49 pr. patientår hos Trudexa-behandlede patienter og 1,42 pr. patientår hos placebo- og aktiv kontrolbehandlede patienter. Infektionerne var primært øvre luftvejsinfektioner, bronkitis, og urinvejsinfektioner. De fleste patienter fortsatte med Trudexa, efter infektionen var overstået.

Incidensen af alvorlige infektioner var 0,03 pr. patientår hos Trudexa-behandlede patienter og 0,03 pr. patientår hos placebo- og aktiv kontrolbehandlede patienter.

I kontrollerede og åbne forsøg med Trudexa blev der rapporteret alvorlige infektioner (herunder dødelige infektioner, som forekom sjældent), inklusive rapporter om tuberkulose (herunder miliærtuberkulose og ekstra-pulmonær tuberkulose) og invasive opportunistiske infektioner (f.eks. histoplasmose, pneumocystis carinii pneumoni, aspergillose og nocardiose). De fleste tuberkulose tilfælde forekom inden for de første otte måneder efter behandlingens påbegyndelse og kan skyldes udbrud af latent sygdom.

Maligniteter og lymfeproliferative sygdomme

I de kontrollerede dele af ti Trudexa-forsøg af mindst 12 ugers varighed (I-IX og CHARM) hos patienter med moderat til svær aktiv reumatoid artrit, psoriasis artrit, ankyloserende spondylitis og Crohns sygdom blev der observeret maligniteter, fraset lymfomer eller ikke-melanom hudkræft, med en hyppighed (95 % konfidensinterval) på 5,7 (3,3, 10,1) pr. 1000 patient-år blandt 2887 Trudexabehandlede patienter mod en hyppighed på 4,1 (1,5, 10,9) pr. 1000 patient-år blandt 1570 kontrolpatienter (gennemsnitlig varighed af behandlingen var 5.7 måneder for Trudexa og 5.5 måneder for de kontro-lbehandlede patienter). Hyppigheden (95 % konfidensinterval) af ikke-melanom hudkræft var 7,6 (4,7, 12,4) pr. 1000 patient-år blandt Trudexa-behandlede patienter og 2,0 (0,5, 8,2) pr. 1000 patient-år blandt kontrolpatienterne. Hos disse hudkræfttilfælde forekom planocellulært karcinom med en hyppighed (95 % konfidensinterval) på 2,4 (1,0, 5,7) pr. 1000 patient-år blandt de Trudexa-behandlede patienter og 0 pr. 1000 patient-år blandt kontrolpatienterne. Hyppigheden (95 % konfidensinterval) af lymfomer var 1,0 (0,2, 3,8) pr. 1000 patient-år blandt de Trudexa-behandlede patienter og 1,0 (0,1, 7,3) pr. 1000 patient-år blandt kontrolpatienterne.

Når de kontrollerede dele af ti forsøg (I-IX og CHARM) og igangværende åbne opfølgingsforsøg kombineres med en gennemsnitlig varighed på omkring 2 år, inklusive 4843 patienter og over 13000 patient-års behandling, er den observerede hyppighed af maligniteter, fraset lymfomer og ikke-melanom hudkræft, cirka 13.6 pr. 1000 patient år. Den fundne hyppighed af ikke-melanom hudkræft er cirka 9,0 pr. 1000 patient-år og den fundne hyppighed af lymfomer er cirka 1,2 pr. 1000 patient-år.

Der er ved post-marketing erfaring fra januar 2003, hovedsageligt hos patienter med reumatoid artrit rapporteret en hyppighed af andre maligniteter end lymfomer og ikke-melanom hudkræft på cirka 1,7 pr. 1000 patient-år. Den rapporterede hyppighed af ikke-melanom hudkræft og lymfomer er henholdsvis cirka 0,2 og 0,4 pr. 1000 patient-år (se pkt. 4.4).

Autoantistoffer

Patienter fik testet serumprøver for autoantistoffer på forskellige tidspunkter i reumatoid artrit forsøgene I-V. I disse havde 11,9% af de Trudexa-behandlede patienter og 8,1% af de placebo- og aktiv kontrolbehandlede patienter med negative antinukleære antistofititere ved baseline positive titere efter 24 uger. To patienter ud af 3441, som blev behandlet med Trudexa i alle reumatoid artrit og psoriasisartrit forsøg, udviklede kliniske tegn, der tydede på et nyopstået lupuslignende syndrom. Patienternes tilstand forbedredes efter ophør med behandlingen. Ingen patienter udviklede lupus nefrit eller symptomer i centralnervesystemet.

Forhøjelse af leverenzzymer

Reumatoid artrit-forsøg: I de kontrollerede kliniske reumatoid artrit-forsøg (forsøg I-IV) var forhøjelsen i ALAT-værdierne hos patienter behandlet med adalimumab og placebo ens. Hos patienter med tidlig reumatoid artrit (sygdomsvarighed på mindre end 3 år) (forsøg 5) forekom forhøjede ALAT-værdier oftere i kombinationsarmen (Trudexa/methotrexat) end i methotrexat-monoterapiarmen eller Trudexa-monoterapiarmen.

Psoriasisartritforsøg: Forhøjede ALAT-værdier forekom oftere hos patienter med psoriasisartrit (forsøg VI-VII) end hos patienter med reumatoid artrit i kliniske forsøg.

I alle forsøg (I-VII) var patienter med forhøjede ALAT-værdier asymptomatiske, og i de fleste tilfælde var forhøjelserne forbigående og forsvandt ved fortsat behandling.

Kliniske forsøg med Crohns sygdom: i kontrollerede kliniske forsøg var forhøjelse af ALAT sammenlignelig hos patienter, der modtog adalimumab eller placebo.

Yderligere bivirkninger fra overvågning efter markedsføring og kliniske fase IV-forsøg

I tabel 2 ses de yderligere bivirkninger, som er rapporteret fra overvågning efter markedsføring eller kliniske fase IV-forsøg:

Tabel 2**Uønskede virkninger i overvågning efter markedsføring og kliniske fase IV-forsøg**

Systemorganklasse	Bivirkning
Sygdomme i lever og galdeveje	reakivering af hepatitis B
Sygdomme i nervesystemet	demyeliniserende sygdomme (f.eks. optisk neuritis)
Sygdomme i åndedrætsorganer, brysthule og mediastinum	interstitiel lungesygdom, herunder pulmonal fibrose
Sygdomme i hud og subkutant væv	kutan vaskulitis
Forstyrrelser i immunsystemet	Anafylaksi

4.9 Overdosering

Der blev ikke observeret nogen dosisbegrænsende toksicitet i kliniske undersøgelser. Det højeste dosisniveau, som er evalueret, har været adskillige intravenøse doser på 10 mg/kg.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Selektive immunsuppressive stoffer. ATC-kode: L04AA17

Virkningsmekanisme

Adalimumab binder specifikt til TNF og neutraliserer dennes biologiske funktion ved at blokere dens interaktion med celleoverflade-TNF-receptorerne p55 og p75.

Adalimumab modulerer også de biologiske responser, som induceres eller reguleres af TNF, herunder ændringer i niveauerne af de adhæsionsmolekyler, som er ansvarlige for leukocytmigrationen (ELAM-1, VCAM-1 og ICAM-1 med en IC_{50} på $1-2 \times 10^{-10}$ M).

Farmakodynamiske virkninger

Efter behandling med Trudexa blev der hos patienter med reumatoid artrit observeret et hurtigt fald i niveauet af inflammatoriske akutfasereaktanter (C-reaktivt protein (CRP) og erythrocytsænkningshastighed (ESR)) og serumcytokiner (IL-6) sammenholdt med baseline. Serumniveauer af matrixmetalloproteinaser (MMP-1 og MMP-3), som forårsager vævsdannelse, der er ansvarlig for bruskdestruktionen, var også nedsatte efter Trudexa-administration. Hæmatologiske tegn på kronisk inflammation forbedredes sædvanligvis hos patienter behandlet med Trudexa.

Der blev også fundet et hurtigt fald i CRP hos patienter med Crohns sygdom.

Kliniske forsøg

Reumatoid artrit

Trudexa er vurderet hos mere end 3000 patienter i de kliniske reumatoid artrit forsøg. Nogle patienter blev behandlet i op til 60 måneder. Trudexas virkning og bivirkningsprofil ved behandling af reumatoid artrit blev vurderet i fem randomiserede, dobbeltblindede og velkontrollerede forsøg.

Forsøg I evaluerede 271 patienter, der var ≥ 18 år, med moderat til alvorlig aktiv reumatoid artrit, hvor behandling var mislykket med mindst ét sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel, hvor methotrexat i doser på 12,5 til 25 mg (10 mg ved methotrexat-intolerans) hver uge havde haft utilstrækkelig effekt, og hvor methotrexat-dosen forblev konstant på 10 til 25 mg hver uge. Doser på 20, 40 eller 80 mg Trudexa eller placebo blev givet hver anden uge i 24 uger.

Forsøg II evaluerede 544 patienter, der var ≥ 18 år, med moderat til alvorlig aktiv reumatoid artrit, hvor behandling var mislykket med mindst ét sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel. Doser på 20 eller 40 mg Trudexa blev givet ved subkutan injektion hver anden uge med placebo i de øvrige uger eller hver uge i 26 uger; placebo blev givet hver uge i samme periode. Ingen andre sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler blev tilladt.

Forsøg III evaluerede 619 patienter, der var ≥ 18 år, med moderat til alvorlig aktiv reumatoid artrit, hvor methotrexat i doser på 12,5 til 25 mg (10 mg ved methotrexat-intolerans) hver uge havde haft utilstrækkelig effekt, og hvor methotrexat-dosen forblev konstant på 12,5 til 25 mg hver uge. Der var tre grupper i dette forsøg. Den første fik placeboinjektioner hver uge i 52 uger. Den anden fik 20 mg Trudexa hver uge i 52 uger. Den tredje gruppe fik 40 mg Trudexa hver anden uge og placeboinjektioner i de øvrige uger. Derefter blev patienterne optaget i et åbent forlængelsesforsøg hvor 40 mg Trudexa blev administreret hver anden uge i op til 60 måneder.

Forsøg IV vurderede primært sikkerheden hos 636 patienter, der var ≥ 18 år, med moderat til alvorlig aktiv reumatoid artrit. Det var tilladt for patienterne at være enten fri for sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel eller at forblive i deres allerede eksisterende reumatologiske terapi, forudsat at terapien havde været stabil i mindst 28 dage. Disse terapier omfatter methotrexat, leflunomid, hydroxychloroquine, sulfasalazin og/eller guldsalte. Patienterne blev randomiseret til 40 mg Trudexa eller placebo hver anden uge i 24 uger.

Forsøg V vurderede 799 methotrexat-naive voksne patienter med moderat til alvorlig aktiv reumatoid artrit i tidligt stadium (gennemsnitlig sygdomsvarighed på mindre end 9 måneder). Dette forsøg vurderede virkningen af Trudexa 40 mg hver anden uge/methotrexat-kombinationsterapi, Trudexa monoterapi 40 mg hver anden uge og methotrexat-monoterapi med hensyn til reduktion af tegn, symptomer og hastigheden af progressionen af ledskeer ved reumatoid artrit i 104 uger.

Det primære end-point i forsøg I, II og III og det sekundære end-point i forsøg IV var den procentdel af patienter, som fik ACR 20-respons i uge 24 eller 26. Det primære end-point i forsøg V var procentdelen af patienter, som opnåede et ACR 50 respons i uge 52. Forsøgene III og V havde yderligere primære end-points i uge 52 med forsinket sygdomsprogression (bestemt ud fra røntgenresultater). Forsøg III havde også et primært end-point, som var ændringer i livskvalitet.

ACR respons

Den procent af Trudexa-behandlede patienter, der fik ACR 20-, 50- og 70-respons, var konsistent mellem forsøg I, II og III. Resultaterne for 40 mg hver anden uge er opstillet i tabel 3.

**Tabel 3: ACR-respons i placebokontrollerede forsøg
(Procent af patienter)**

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

^a Forsøg I efter 24 uger, Forsøg II efter 26 uger og Forsøg III efter 24 og 52 uger

^b 40 mg Trudexa givet hver anden uge

^c MTX = methotrexat

**p < 0,01, Trudexa over for placebo

I forsøg I-IV forbedredes alle individuelle komponenter af ACR-responskriterierne (antal af ømme og hævede led, læge- og patientvurderinger af sygdomsaktivitet og smerter, fysisk funktionsevneindeksværdier (HAQ) og CRP (mg/dl)-værdier) efter 24 eller 26 uger sammenlignet med placebo. I forsøg III holdt disse forbedringer sig i 52 uger. I tillæg hertil blev behandlingseffekt bedømt ved ACR-respons opretholdt hos størstedelen af patienterne, som blev fulgt i det åbne forlængelsesforsøg til uge 104. Der var 114 ud af 207 patienter, som fortsatte med Trudexa 40 mg hver anden uge i 60 måneder. Blandt disse havde 86, 72 og 41 patienter ACR response på henholdsvis 20/50/70 ved 60 måneder.

I forsøg IV var ACR 20-respons for patienter behandlet med Trudexa plus standardpleje statistisk signifikant bedre end for patienter behandlet med placebo plus standardpleje (p < 0,001).

I forsøgene I-IV opnåede Trudexa-behandlede patienter statistisk signifikant ACR 20- og 50-respons sammenlignet med placebo allerede én til to uger efter behandlingsstart.

I forsøg V med patienter med reumatoid artrit på et tidligt stadium, som var methotrexat-naive, førte kombinationsbehandlingen med Trudexa og methotrexat til hurtigere og signifikant større ACR respons end methotrexat-monoterapi og Trudexa-monoterapi i uge 52, og effekten blev opretholdt i 104 uger (se tabel 4).

**Tabel 4: ACR Respons i studie V
(Procentdel af patienter)**

Respons	MTX n=257	Trudexa n=274	Trudexa/MT X n=268	p-værdi ^a	p-værdi ^b	p-værdi ^c
ACR 20						
Uge 52	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	<0,001	0,043
Uge 104	56,0%	49,3%	69,4%	0,002	<0,001	0,140
ACR 50						
Uge 52	45,9%	41,2%	61,6%	<0,001	<0,001	0,317

Uge 104	42,8%	36,9%	59,0%	<0,001	<0,001	0,162
ACR 70						
Uge 52	27,2%	25,9%	45,5%	<0,001	<0,001	0,656
Uge 104	28,4%	28,1%	46,6%	<0,001	<0,001	0,864

a. p-værdi for den parvise sammenligning af methotrexat-monoterapi og Trudexa/methotrexat-kombinationsterapi ved anvendelse af Mann-Whitney U test.

b. p-værdi for den parvise sammenligning af Trudexa-monoterapi og Trudexa/methotrexat-kombinationsterapi ved anvendelse af Mann-Whitney U test

c. p-værdi for den parvise sammenligning af Trudexa-monoterapi og methotrexat-monoterapi ved anvendelse af Mann-Whitney U test

I uge 52 opnåede 42,9% af patienterne, som fik Trudexa/methotrexat-kombinationsterapi, klinisk remission (DAS28 < 2,6) sammenlignet med 20,6 % af patienterne, som fik methotrexat-monoterapi og 23,4% af patienterne, som fik Trudexa-monoterapi. Trudexa/methotrexat-kombinationsterapi var klinisk og statistisk bedre end methotrexat-monoterapi (p<0,001) og Trudexa-monoterapi (p<0,001) i opnåelsen af lav sygdomstilstand hos patienter med nylig diagnosticeret moderat til alvorlig reumatoid artrit. Responset i de to monoterapi-arme var ens (p=0,447).

Radiografisk respons

I forsøg III, hvor de Trudexa-behandlede patienter havde haft reumatoid artrit gennemsnitlig i 11 år, blev den strukturelle ødelæggelse af leddene vurderet radiografisk og udtrykt som ændringer i den totale modificerede Sharp score og dennes delkomponenter, erosions score og ledspalteforsnævring (JSN). Der blev observeret en significant mindre radiografisk progression hos Trudexa-/methotrexat-patienter end hos patienter som alene fik methotrexat efter 6 måneder og 12 måneder (se Tabel 5). Data fra det åbne forlængelsesforsøg indikerer, at reduktionen i hastigheden af progression af strukturel ødelæggelse opretholdes i 60 måneder i en delmængde af patienterne. 133/127 patienter, der oprindeligt blev behandlet med 40 mg Trudexa hver anden uge, blev radiografisk evalueret ved 5 år. Blandt disse viste 66 patienter ingen af progression af strukturel ødelæggelse defineret som ændring af TSS på nul eller mindre.

Tabel 5: Gennemsnitlige radiografiske ændringer gennem 12 måneder i Forsøg III

	Placebo/ MTX ^a	TRUDEXA/MTX 40 mg hver anden uge	Placebo/MTX- TRUDEXA/MTX (95% konfidensinterval ^b)	P-værdi
Total Sharp-score	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 ^c
Erosion score	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
JSN ^d score	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^amethotrexat

^b95% Konfidensintervaller for forskellen i ændring af score mellem methotrexat og Trudexa.

^cBaseret på ranganalyse

^dLedspalteforsnævring

I forsøg V blev strukturel ledske vurderet radiografisk og udtrykt som ændringer i den modificerede totale Sharp score (se tabel 6).

Tabel 6: Gennemsnitlige radiografiske ændringer i uge 52 i forsøg V

	MTX n=257 (95% konfidens- interval)	Trudexa n=274 (95% konfidens- interval)	Trudexa/MT X n=268 (95% konfidens- interval)	p-værdi ^a	p-værdi ^b	p-værdi ^c
Total Sharp	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001

score						
Erosion score	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN score	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

- p-værdien for den parvise sammenligning af methotrexat-monoterapi og Trudexa/methotrexat-kombinationsbehandling ved anvendelse af Mann-Whitney U test.
- p-værdien for den parvise sammenligning af Trudexa monoterapi og Trudexa/methotrexat-kombinationsbehandling ved anvendelse af Mann-Whitney U test
- p-værdien for den parvise sammenligning af Trudexa monoterapi og methotrexat- monoterapi ved anvendelse af Mann-Whitney U test

Efter henholdsvis 52 ugers og 104 ugers behandling, var procentdelen af patienter uden progression (ændring fra baseline i den modificerede totale Sharp score $\leq 0,5$) signifikant højere med Trudexa/methotrexat-kombinationsterapi (henholdsvis 63,8% og 61,2%) sammenlignet med methotrexat-monoterapi (henholdsvis 37,4% og 33,5%, $p < 0,001$) og Trudexa monoterapi (henholdsvis 50,7%, $p < 0,002$ og 44,5%, $p < 0,001$).

Livskvalitet og fysisk funktion

Helbredsrelateret livskvalitet og fysisk funktion blev evalueret ud fra et fysisk funktionsevneindeks fra *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) i de fire originale adækvate og velkontrollerede forsøg, som var et allerede specificeret primært end-point ved uge 52 i forsøg III. Alle doser/skemaer for Trudexa i alle fire forsøg viste statistisk signifikant større forbedring ifølge HAQ's fysiske funktionsevneindeks fra baseline til 6. måned sammenlignet med placebo, og i forsøg III blev det samme set efter 52 uger. Resultater fra *Short Form Health Survey* (SF 36) for alle doser/skemaer for Trudexa i alle fire forsøg understøtter disse resultater med statistisk signifikant værdi for *physical component summary* (PCS) såvel som med statistisk signifikant værdi for smerte- og vitalitetsområde for 40 mg dosering hver anden uge. Et statistisk signifikant fald i værdierne for træthed, målt ved funktional vurdering af kronisk sygdomsbehandling (FACIT), blev set i alle tre forsøg (forsøg I, III, IV).

I forsøg III blev forbedringer i fysisk funktion opretholdt gennem 260 uger (60 måneder) med åben behandling. Forbedring af livskvalitet blev målt op til uge 156 (36 måneder) og forbedringen blev opretholdt gennem hele denne tidsperiode.

I forsøg V var forbedringen i HAQ funktionsevneindeks og den fysiske komponent fra SF 36 større ($p < 0,001$) for Trudexa/methotrexat-kombinationsterapi end for methotrexat-monoterapi og Trudexa-monoterapi efter 52 uger. Effekten blev opretholdt i 104 uger.

Psoriasisartrit

Trudexa givet i doser af 40 mg hver anden uge blev undersøgt hos patienter med moderat til alvorlig aktiv psoriasisartrit i to placebokontrollerede forsøg, forsøgene VI og VII. I forsøg VI blev 313 voksne patienter, som havde et utilstrækkeligt respons over for nonsteroid anti-inflammatorisk behandling, behandlet i 24 uger, af disse patienter tog ca. 50% methotrexat. I forsøg VII blev 100 patienter, som havde utilstrækkelig respons over for DMARD-terapi, behandlet i 12 uger.

Der foreligger ikke tilstrækkelig dokumentation for virkningen af Trudexa hos patienter med ankyloserende spondylitis-lignende psoriasis arthropati, da kun få patienter er blevet undersøgt (se tabel 7).

Tabel 7: ACR respons i placebokontrollerede psoriasisartrit forsøg (Procentdel af patienter)

Respons	Forsøg VI		Forsøg VII	
	Placebo N=162	Trudexa N=151	Placebo N=49	Trudexa N=51
ACR 20				
Uge 12	14%	58%***	16%	39%*

ACR 50	Uge 24	15%	57%***	N/A	N/A
	Uge 12	4%	36%***	2%	25%***
	Uge 24	6%	39%***	N/A	N/A
ACR 70	Uge 12	1%	20%***	0%	14%*
	Uge 24	1%	23%***	N/A	N/A

*** p<0,001 for alle sammenligninger mellem Trudexa og placebo

* p<0,05 for alle sammenligninger mellem Trudexa og placebo

N/A not applicable

ACR respons i forsøg VI var det samme med og uden methotrexat-kombinationsbehandling. Hos patienter behandlet med Trudexa var der signifikant større bedring ifølge HAQ's fysiske funktionsevneindeks og *Short Form Health Survey* (SF 36) fra baseline til uge 24.

Ankyloserende spondylitis

Trudexa 40 mg hver anden uge blev undersøgt i to randomiserede, 24 ugers dobbelt-blindede placebo-kontrollerede forsøg med 393 patienter med aktiv ankyloserende spondylitis (gennemsnits score ved baseline for sygdomsaktivitet [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] var 6,3 i alle grupper), som ikke havde responderet tilstrækkeligt på konventionel behandling. Nioghalvfjerds (20,1%) af patienterne blev samtidigt behandlet med sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler, og 37 (9,4 %) af patienterne med glukokortikoider. Den blindede periode blev efterfulgt af en åben periode, hvor patienterne modtog Trudexa 40 mg hver anden uge subkutant op til yderligere 28 uger. Forsøgspersoner (n=215, 54,7%), som ikke opnåede ASAS 20 ved uge 12, eller 16 eller 20 fik tidligere adgang til åben adalimumab 40 mg subkutant hver anden uge og blev efterfølgende behandlet som non-respondere i de dobbeltblindede statistiske analyser. I det største forsøg (VIII) med 315 patienter, viste resultaterne statistisk signifikant forbedring af tegn og symptomer på ankyloserende spondylitis hos patienter behandlet med Trudexa sammenlignet med placebo. Første signifikante respons blev observeret ved uge 2 og blev opretholdt frem til uge 24 (Tabel 8).

Tabel 8 - Effekt respons i placebo-kontrolleret AS forsøg – forsøg VIII
Reduktion af tegn og symptomer

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

***, ** Statistisk signifikant på <0,001, <0,01 for alle sammenligninger mellem Trudexa og placebo ved uge 2, 12 og

24

^a Assessment in Ankylosing Spondylitis

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Patienter i behandling med Trudexa havde signifikant større forbedringer ved uge 12, som blev opretholdt frem til uge 24, i både SF36 og ankyloserende spondylitis livskvalitetsspørgeskema (ASQoL).

Lignende tendenser (ikke alle statistisk signifikante) blev set i det mindre, randomiserede, dobbelt-blindede, placebokontrollerede forsøg (IX) på 82 voksne patienter med aktiv ankyloserende spondylitis.

Crohns sygdom

Sikkerhed og effekt af Trudexa er undersøgt i randomiserede, dobbelt-blindede, placebo-kontrollerede forsøg i over 1400 patienter med moderat til svær aktiv Crohns sygdom (Crohns sygdoms-aktivitetsindeks (CDAI) ≥ 220 og ≤ 450). Af de tilmeldte patienter blev 478 (32%) defineret som havende en svær sygdom (CDAI score > 300 og samtidig kortikosteroid og/eller immunosuppressiva) svarende til populationen defineret i indikationen (se pkt. 4.1). Samtidige faste doser af aminosalicylater, kortikosteroider, og/eller immunmodulerende-midler var tilladt, og 79 % af patienterne fortsatte med at modtage mindst et af disse lægemidler.

Induktion af klinisk remission (defineret som CDAI < 150) blev undersøgt i to forsøg, CLASSIC I og GAIN. In CLASSIC I, blev 299 TNF-antagonist-naive patienter randomiseret til en af fire behandlingsgrupper; placebo i uge 0 og 2, 160 mg Trudexa i uge 0 og 80 mg i uge 2, 80 mg i uge 0 og 40 mg i uge 2, og 40 mg i uge 0 og 20 mg i uge 2. I GAIN, blev 325 patienter, der ikke længere responderede eller var intolerante over for infliximab, randomiseret til at modtage enten 160 mg Trudexa i uge 0 og 80 mg i uge 2 eller placebo i uge 0 og 2. De oprindelige non-responders blev ekskluderet fra forsøgene, og derfor blev disse patienter ikke yderligere undersøgt.

Vedligeholdelse af klinisk remission blev undersøgt i CHARM. I CHARM modtog 854 patienter open-label 80 mg i uge 0 og 40 mg i uge 2. Ved uge 4 blev patienterne randomiseret til 40 mg hver anden uge, 40 mg hver uge, eller placebo gennem hele forsøgsforløbet på 56 uger. Patienter i klinisk respons (nedgang i CDAI ≥ 70) i uge 4 blev stratificeret og analyseret adskilt fra dem, som ikke havde klinisk respons ved uge 4. Nedtrapning af kortikosteroid var tilladt efter uge 8.

Tabel 9 viser rater for induktion af remission og respons i CLASSIC I og GAIN.

**Table 9: Induktion af Klinisk Remission og Respons
(Procent af Patienterne)**

	CLASSIC I: Infliximab Naive Patienter			GAIN: Infliximab Erfarne Patienter	
	Placebo N=74	Trudexa 80/40 mg N = 75	Trudexa 160/80 mg N=76	Placebo N=166	Trudexa 160/80 mg N=159
Uge 4					
Klinisk remission	12%	24%	36%*	7%	21%*
Klinisk respons (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Alle p-værdier er parvise sammenligninger af forholdet for Trudexa vs. placebo

* p<0,001

** p<0,01

Lignende remissions-rater sås for 160/80 mg og 80/40 mg induktionsregimerne ved uge 8, mens bivirkninger oftere sås i gruppen med 160/80 mg.

I CHARM var 58% (499/854) af patienterne i klinisk respons i uge 4 og blev vurderet i den primære analyse. Blandt patienter med klinisk respons i uge 4 havde 48% tidligere været eksponeret for anden anti-TNF-behandling. Vedligeholdelse af remission- og respons-raterne er vist i Tabel 10. Raterne for klinisk remission forblev forholdvis konstante uanset tidligere TNF-antagonist-eksposition.

**Tabel 10: Vedligeholdelse af Klinisk Remission og Respons
(Procent af Patienter)**

	Placebo	40 mg Trudexa hver anden uge	40 mg Trudexa hver uge
Uge 26	N=170	N=172	N=157
Klinisk remission	17%	40%*	47%*
Klinisk respons (CR-100)	27%	52%*	52%*
Patienter i steroid-fri remission i >=90 dage ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Uge 56	N=170	N=172	N=157
Klinisk remission	12%	36%*	41%*
Klinisk respons (CR-100)	17%	41%*	48%*
Patienter i steroid-fri remission i >=90 dage ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* p<0,001 for Trudexa vs. placebo parvise sammenligninger af forholdet

** p<0,02 for Trudexa vs. placebo parvise sammenligninger af forholdet

^a Af dem som modtog kortikosteroider ved baseline

Blandt de patienter, som ikke havde respons i uge 4, responderede 43 % af patienterne i Trudexa vedligeholdelsesbehandling ved uge 12 sammenlignet med 30 % af patienter i placebogruppen. Disse resultater tyder på, at nogle patienter, som ikke har responderet ved uge 4, har fordel af fortsat vedligeholdelsesbehandling til og med uge 12. Behandling længere end uge 12 resulterede ikke i signifikant flere respondere (se pkt. 4.2).

Livskvalitet

I CLASSIC I og GAIN, blev der opnået statistisk signifikante forbedringer i total score i det sygdoms-specifikke tarm-sygdoms-spørgeskema (IBDQ) ved uge 4 for patienter randomiseret til Trudexa 80/40 mg og 160/80 mg sammenlignet med placebo, og i CHARM blev det set ved uge 26 og 56, såvel som blandt den adalimumab-behandlede-grupper sammenlignet med placebo-gruppen.

Immunogenicitet

Dannelse af adalimumab-antistoffer er forbundet med øget clearance og reduceret effekt af adalimumab. Der er ikke nogen tydelig sammenhæng mellem tilstedeværelse af antistoffer og bivirkninger.

Patienterne i forsøg I, II og III blev testet på forskellige tidspunkter for antistoffer mod adalimumab fra 6. til 12. måned. I de pivotale forsøg blev der identificeret anti-adalimumab-antistoffer hos 58/1.053 (5,5%) af de patienter, der blev behandlet med adalimumab, sammenlignet med 2/370 (0,5%) af de patienter, der fik placebo. Hos patienter, som ikke fik methotrexat samtidig, var incidensen 12,4% sammenlignet med 0,6%, når adalimumab blev givet i kombination med methotrexat.

Hos patienter med psoriasis artrit blev der påvist adalimumab antistoffer hos 38/376 patienter (10 %) behandlet med adalimumab. Hos patienter, der ikke samtidig fik methotrexat, var forekomsten 13,5 %

(24/178 patienter), sammenlignet med 7 % (14 ud af 198 patienter), når adalimumab blev anvendt som tillæg til methotrexat.

Hos patienter med ankyloserende spondylitis blev der påvist antistoffer hos 17/204 patienter (8,3 %) behandlet med adalimumab. Hos patienter, der ikke samtidig fik methotrexat, var forekomsten 16/185 (8,6 %), sammenlignet med 1/19 (5,3 %), når adalimumab blev anvendt som tillæg til methotrexat.

Hos patienter med Crohns sygdom, blev der identificeret adalimumab-antistoffer hos 7/269 individer (2,6%) behandlet med adalimumab.

Eftersom immunogenicitetsanalyser er produktspecifikke, giver det ikke nogen mening at sammenligne antistofhyppigheden med andre produkter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter subkutan administration af en enkelt 40 mg dosis var absorption og distribution af adalimumab langsom, og maksimal serumkoncentration blev nået omkring 5 dage efter administration. Den gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed af adalimumab, estimeret ud fra tre forsøg efter en enkelt 40 mg subkutan dosis, var 64%. Efter enkeltvise intravenøse doser på mellem 0,25 og 10 mg/kg var koncentrationerne dosisrelaterede. Efter doser på 0,5 mg/kg (~ 40 mg) var clearance 11-15 ml/time, fordelingsvolumen (V_{ss}) var mellem 5 og 6 liter, og den gennemsnitlige terminale halveringstid var cirka to uger. Koncentrationen af adalimumab i synovialvæsken fra adskillige reumatoid artrit-patienter målt i serum var 31–96%.

Efter subkutan administration af 40 mg Trudexa hver anden uge hos patienter med reumatoid artrit (RA) var middel steady-state-koncentrationerne på henholdsvis cirka 5 µg/ml (uden kombination med methotrexat) og 8-9 µg/ml (i kombination med methotrexat). Adalimumab-niveauet i serum ved steady-state-lavpunktet blev forøget omtrent proportionalt med doser på 20, 40 og 80 mg hver anden uge og hver uge ved subkutan dosering.

Hos patienter med Crohns sygdom, blev der i induktionsperioden med induktionsregime på 80 mg Trudexa i uge 0 fulgt af 40 mg Trudexa i uge 2, opnået laveste serum-adalimumab koncentrationer på ca. 5, µg/ml. Ved et induktionsregime på 160 mg Trudexa i uge 0 fulgt af 80 mg Trudexa i uge 2 blev opnået laveste serum-adalimumab-koncentrationer på ca. 12 µg/ml i induktions-perioden.

Gennemsnitlige steady-state laveste niveauer på omtrent 7 µg/ml blev set hos patienter med Crohns sygdom, som modtog vedligeholdelsesdosis på 40 mg Trudexa hver anden uge.

Farmakokinetiske populationsanalyser med data fra flere end 1300 RA patienter viste en tendens til en tilsyneladende højere clearance af adalimumab med stigende legemsvægt. Efter justering for vægtsforskelle viste køn og alder sig kun at have minimal effekt på clearance af adalimumab.

Serumniveauet i frit adalimumab (dvs. ikke bundet til anti-adalimumab-antistoffer, AAA) blev målt til at være lavere hos patienter med målbare anti-adalimumab-antistoffer. Trudexa er ikke undersøgt hos børn eller hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De prækliniske data viser ingen særlig fare for mennesker på basis af forsøg af toksicitet efter enkelt-dosering, gentagen dosistoksicitet og genotoksicitet.

Et embryoføtal udviklingstoksicitet-/perinatalt udviklingsforsøg foretaget på cynomolgusaber med 0,30 og 100 mg/kg (9-17 aber/gruppe) viste ingen tegn på fosterskader på grund af adalimumab. Karcinogenicitetsforsøg og standardvurdering af fertilitet og postnatal toksicitet blev ikke udført med adalimumab, da der ikke findes passende modeller for et antistof med begrænset krydsreaktivitet over for gnaver-TNF og udviklingen af neutraliserende antistoffer hos gnavere.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Mannitol
Citronsyremonohydrat
Natriumcitrat
Natriumdihydrogenfosfatdihydrat
Dinatriumfosfatdihydrat
Natriumklorid
Polysorbat 80
Natriumhydroxid
Vand til injektionsvæske

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

18 måneder

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 – 8°C). Den fyldte pen opbevares i den ydre karton. Må ikke nedfryses.

6.5 Emballage (art og indhold)

Trudexa, 40 mg injektionsvæske, opløsning i engangs fyldt pen til patient brug.

Pakninger af:

- 1 fyldt pen med 1 alkoholserviet i en blisterpakning.
- 2 fyldte pen med 1 alkoholserviet i en blisterpakning.
- 4 fyldte pen med 1 alkoholserviet i en blisterpakning.
- 6 fyldte pen med 1 alkoholserviet i en blisterpakning.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Særlige forholdsregler ved bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel eller affald heraf bør bortskaffes i overensstemmelse med lokale bestemmelser.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
England

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

EU/1/03/257/010

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

1 September 2003

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

{ MM/ÅÅÅÅ }

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG INDEHAVER AF VIRKSOMHEDSGODKENDELSE ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG INDEHAVER AF VIRKSOMHEDSGODKENDELSE ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Abbott Bioresearch Center
100 Research Drive
Worcester
MA 01605
USA

og

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

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER PÅLAGT INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN VEDRØRENDE UDLEVERING OG BRUG**

Lægemidlet må kun udleveres efter begrænset recept (jf. bilag I: Produktresumé; punkt. 4.2).

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL EN SIKKER OG VIRKNINGSFULD ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

Ikke relevant.

- **ANDRE BETINGELSER**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen forpligter sig til at udføre de forsøg og yderligere pharmacovigilance-aktiviteter, som er beskrevet i detaljer i pharmacovigilance-planen.

En opdateret risk management-plan skal tilvejebringes ifølge CHMP guideline om risk management-systemer for lægemidler til human anvendelse.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal indsende periodic safety updates reports hver 6. måned.

**BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

A. ETIKETTERING

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Trudexa, 40 mg injektionsvæske, opløsning
Adalimumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et 0,8 ml-hætteglas indeholdende 40 mg adalimumab

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: mannitol, citronsyremonohydrat, natriumcitrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, natriumchlorid, polysorbat 80, natriumhydroxid og vand til injektionsvæske
Læs indlægssedlen for at få yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 hætteglas indeholdende 40 mg adalimumab
1 steril injektionssprøjte med fastgjort kanyle
2 alkoholservietter

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

Subkutan anvendelse.

Læs indlægssedlen før anvendelse.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab
Hætteglasset opbevares i den ydre karton.

Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
England

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/257/001

13. BATCHNUMMER

LOT:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Trudexa 40 mg

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

PAKKE TEKST

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Trudexa, 40 mg injektionsvæske, opløsning
Adalimumab

Opbevares i køleskab.

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Abbott Laboratories Ltd.

3. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

4. BATCHNUMMER

LOT:

5. ANDRE

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLASETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVÆJ(E)

Trudexa, 40 mg injektion
Subkutan anvendelse

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

4. BATCHNUMMER

LOT:

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

40 mg/0.8 ml

6. ANDRE

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Trudexa, 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Adalimumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER)

En fyldt 0,8 ml injektionssprøjte indeholdende 40 mg adalimumab

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: mannitol, citronsyremonohydrat, natriumcitrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, natriumchlorid, polysorbat 80, natriumhydroxid og vand til injektionsvæske
Læs indlægssedlen for at få yderligere information

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 fyldt injektionssprøjte indeholdende 40 mg adalimumab
1 alkoholserviet

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

Subkutan anvendelse

Læs indlægssedlen før anvendelse.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Injektionssprøjten opbevares i den ydre karton.
Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
England

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/257/002

13. BATCHNUMMER

LOT:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Trudexa 40 mg

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Trudexa, 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Adalimumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En fyldt 0,8 ml injektionssprøjte indeholdende 40 mg adalimumab

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: mannitol, citronsyremonohydrat, natriumcitrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, natriumchlorid, polysorbat 80, natriumhydroxid og vand til injektionsvæske. Læs indlægssedlen for at få yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

2 fyldte injektionssprøjter a 40 mg adalimumab
2 alkoholservietter

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

Subkutan anvendelse

Læs indlægssedlen før anvendelse.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Injektionssprøjten opbevares i den ydre karton.
Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
United Kingdom

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/257/003

13. BATCHNUMMER

LOT:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Trudexa 40 mg

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Trudexa, 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Adalimumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En fyldt 0,8 ml injektionssprøjte indeholdende 40 mg adalimumab

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: mannitol, citronsyremonohydrat, natriumcitrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, natriumchlorid, polysorbat 80, natriumhydroxid og vand til injektionsvæske
Læs indlægssedlen for at få yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

4 fyldte injektionssprøjter a 40 mg adalimumab
4 alkoholservietter

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

Subkutan anvendelse

Læs indlægssedlen før anvendelse.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Injektionssprøjten opbevares i den ydre karton.
Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
England

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/257/004

13. BATCHNUMMER

LOT:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Trudexa 40 mg

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Trudexa, 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Adalimumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En fyldt 0,8 ml injektionssprøjte indeholdende 40 mg adalimumab

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: mannitol, citronsyremonohydrat, natriumcitrat, natriumdihydrogenfosfat dihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, natriumchlorid, polysorbat 80, natriumhydroxid og vand til injektionsvæske
Læs indlægssedlen for at få yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

6 fyldte injektionssprøjter a 40 mg adalimumab
6 alkoholservietter

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

Subkutan anvendelse

Læs indlægssedlen før anvendelse.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Injektionssprøjten opbevares i den ydre karton.
Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
England

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/257/005

13. BATCHNUMMER

LOT:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Trudexa 40 mg

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

PAKKE TEKST

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Trudexa, 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Adalimumab

Opbevares i køleskab.

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Abbott Laboratories Ltd

3. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

4. BATCHNUMMER

LOT:

5. ANDRE

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

SPRØJTEETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVÆJ(E)

Trudexa, 40 mg injektion

Subkutan anvendelse

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

4. BATCHNUMMER

LOT:

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

40 mg/0.8 ml

6. ANDRE

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Trudexa, 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte med beskyttelseshætte
Adalimumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En fyldt 0,8 ml injektionssprøjte med beskyttelseshætte indeholdende 40 mg adalimumab

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: mannitol, citronsyremonohydrat, natriumcitrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, natriumchlorid, polysorbat 80, natriumhydroxid og vand til injektionsvæske
Læs indlægssedlen for at få yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 fyldt injektionssprøjte indeholdende 40 mg adalimumab
1 alkoholserviet

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

Subkutan anvendelse.

Læs indlægssedlen før anvendelse.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Injektionssprøjten opbevares i den ydre karton.
Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
England

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/257/006

13. BATCHNUMMER

LOT:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Trudexa 40 mg

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

PAKKE TEKST

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Trudexa, 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte med beskyttelseshætte
Adalimumab

Opbevares i køleskab.

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Abbott Laboratories Ltd.

3. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

4. BATCHNUMMER

LOT:

5. ANDRE

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

SPRØJTEETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVÆJ(E)

Trudexa 40 mg injektion
Subkutan anvendelse

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

4. BATCHNUMMER

LOT:

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

40 mg/0.8 ml

6. ANDRE

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Trudexa, 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
Adalimumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En fyldt 0,8 ml pen indeholder 40 mg adalimumab

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: mannitol, citronsyremonohydrat, natriumcitrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, natriumchlorid, polysorbat 80, natriumhydroxid og vand til injektionsvæske
Læs indlægssedlen for at få yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 fyldt pen, indeholdende 40 mg adalimumab
1 alkoholserviet

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E) SUBCUTANEOUS USE

Subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen før anvendelse.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Den fyldte pen opbevares i den ydre karton.
Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
England

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/257/007

13. BATCHNUMMER

LOT:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Trudexa 40 mg

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Trudexa, 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
Adalimumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En fyldt 0,8 ml pen indeholder 40 mg adalimumab

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: mannitol, citronsyremonohydrat, natriumcitrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, natriumchlorid, polysorbat 80, natriumhydroxid og vand til injektionsvæske
Læs indlægssedlen for at få yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

2 fyldte penne, indeholdende 40 mg adalimumab
2 alkoholservietter

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

Subkutan anvendelse

Læs indlægssedlen før anvendelse.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Den fyldte pen opbevares i den ydre karton.
Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
England

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/257/008

13. BATCHNUMMER

LOT:

14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Trudexa 40 mg

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE CARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Trudexa, 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
Adalimumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En fyldt 0,8 ml pen indeholder 40 mg adalimumab

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: mannitol, citronsyremonohydrat, natriumcitrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, natriumchlorid, polysorbat 80, natriumhydroxid og vand til injektionsvæske
Læs indlægssedlen for at få yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

4 fyldte penne, indeholdende 40 mg adalimumab
4 alkoholservietter

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

Subkutan anvendelse

Læs indlægssedlen før anvendelse.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Den fyldte pen opbevares i den ydre karton.
Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
England

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/257/009

13. BATCHNUMMER

LOT:

14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Trudexa 40 mg

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Trudexa, 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
Adalimumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En fyldt 0,8 ml pen indeholder 40 mg adalimumab

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: mannitol, citronsyremonohydrat, natriumcitrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, natriumchlorid, polysorbat 80, natriumhydroxid og vand til injektionsvæske
Læs indlægssedlen for at få yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

6 fyldte penne, indeholdende 40 mg adalimumab
6 alkoholservietter

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

Subkutan anvendelse

Læs indlægssedlen før anvendelse.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn..

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Den fyldte pen opbevares i den ydre karton.
Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
England

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/257/010

13. BATCHNUMMER

LOT:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Trudexa 40 mg

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

PAKKE TEKST

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Trudexa, 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
Adalimumab

Opbevares i køleskab.

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Abbott Laboratories Ltd

3. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

4. BATCHNUMMER

LOT:

5. ANDRE

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

PEN ETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVÆJ(E)

Trudexa, 40 mg injektion

Subkutan anvendelse

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

4. BATCHNUMMER

LOT:

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

40 mg/0.8 ml

6. ANDRE

PÅMINDELSESMÆRKATER (inkluderet i pakningen)

Trudexa

Sæt de vedlagte mærkater ind i Deres kalender som en påmindelse om tidspunktet for næste dosis.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

TEKST TIL PATIENTKORT (ikke vedlagt i pakningen og indgår ikke i indlægssedlen)

<u>Patientkort for Trudexa</u>	Hjerteinsufficiens
<p>Dette patientkort indeholder vigtige sikkerhedsinformationer, som De bør være opmærksom på før og under behandling med Trudexa.</p> <ul style="list-style-type: none">• Vis dette kort til den behandlende læge. <p>Infektioner</p> <p>Trudexa øger risikoen for infektioner. Infektioner kan udvikle sig hurtigere og kan være mere alvorlige. Dette gælder også for tuberkulose.</p> <p><i>Før behandling med Trudexa:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Hvis De har en alvorlig infektion, bør De ikke anvende Trudexa.• De bør screenes for tuberkulose. Det er meget vigtigt, at De informerer lægen, hvis De selv har haft tuberkulose, eller hvis De har haft tæt kontakt til andre, som har haft tuberkulose. Angiv venligst datoen for seneste tuberkulosescreeing nedenfor: Tuberkulintest: _____ Røntgenundersøgelse af lunger: _____ <p><i>Under behandling med Trudexa:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Hvis De udvikler symptomer, der tyder på en infektion, f.eks. feber, vedvarende hoste, vægttab eller sløvhed, bør De omgående søge lægehjælp.	<p><i>Før behandling med Trudexa:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Trudexa bør ikke anvendes, hvis De har moderat til alvorlig hjerteinsufficiens. <p><i>Under behandling med Trudexa:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Hvis De udvikler symptomer på hjerteinsufficiens (stakåndethed eller hævede fødder), bør De omgående søge lægehjælp. <p>Trudexa-behandlingsdatoer: Første injektion: _____ Efterfølgende injektioner: _____ _____ _____ _____</p> <ul style="list-style-type: none">• Se indlægssedlen til Trudexa for yderligere oplysninger.• Sørg for at medbringe en oversigt over den medicin, De måtte tage, ved enhver henvendelse til lægen. <p>Patientens navn: _____ Lægens navn: _____ Lægens telefonnr.: _____</p> <ul style="list-style-type: none">• Behold dette kort mindst 5 måneder efter sidste Trudexa-dosis, da bivirkninger kan forekomme i denne periode.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

B. INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Trudexa 40 mg injektionsvæske, opløsning i hætteglas
Adalimumab

Læs hele denne indlægsseddel omhyggeligt, inden De begynder at anvende dette lægemiddel.

- Gem indlægssedlen. De får muligvis behov for at læse den igen.
- De vil af lægen få udleveret et patientkort, der indeholder vigtige sikkerhedsinformationer, som de skal være opmærksom på før og under Deres behandling med Trudexa. Opbevar patientkortet sammen med denne indlægsseddel.
- Hvis De har yderligere spørgsmål, bedes De kontakte Deres læge eller apotek.
- Dette lægemiddel er ordineret til Dem personligt. De bør ikke give det videre til andre. Det kunne skade dem, selv om deres symptomer er de samme som Deres egne.
- Hvis en bivirkning bliver alvorlig eller, De bemærker nogen form for bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel, bør De fortælle det til Deres læge eller apotek.

Denne indlægsseddel fortæller:

1. Hvad Trudexa er, og hvad det anvendes til
2. Hvad De skal gøre, før De begynder at anvende Trudexa
3. Hvordan De anvender Trudexa
4. Hvilke mulige bivirkninger, Trudexa har
5. Hvordan De opbevarer Trudexa
6. Yderligere oplysninger

1. HVAD TRUDEXA ER, OG HVAD DET ANVENDES TIL

Trudexa er et lægemiddel til behandling af reumatoid artrit, psoriasisartrit og ankyloserende spondylitis, der reducerer disse sygdommes inflammatoriske proces. Det aktive stof, adalimumab, er et humant monoklonalt antistof, der er fremstillet ved dyrkning i celler. Monoklonale antistoffer er proteiner, som genkender andre unikke proteiner og bindes til disse. Adalimumab bindes til et specifikt protein (tumornekrosefaktor eller TNF α), som er til stede i forøget mængde i ledbetændelsessygdomme som reumatoid artrit, psoriasisartrit og ankyloserende spondylitis.

Reumatoid artrit

Reumatoid artrit er en betændelsessygdom i leddene. Hvis De har moderat til alvorlig aktiv reumatoid artrit, vil De evt. først få andre sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler, såsom methotrexat. Hvis De ikke responderer tilstrækkeligt på disse lægemidler, kan De få Trudexa til behandling af Deres reumatoide artrit.

Trudexa kan også anvendes til behandling af alvorlig aktiv og progressiv reumatoid artrit, der ikke tidligere er behandlet med methotrexat.

Trudexa har vist sig at kunne nedsætte hastigheden ned for ødelæggelse af brusk og knogler i leddene forårsaget af sygdommen og at forbedre de fysiske funktioner.

Normalt gives Trudexa sammen med methotrexat. Hvis Deres læge ikke mener, at behandling med methotrexat er hensigtsmæssig, kan Trudexa anvendes alene.

Psoriasisartrit

Psoriasisartrit er en betændelsessygdom i leddene, som er forbundet med psoriasis.

Ankyloserende spondylitis

Ankyloserende spondylitis er en inflammatorisk sygdom i rygsøjlen. Hvis De har ankyloserende spondylitis, vil De først modtage anden medicin. Hvis De ikke responderer godt nok på den medicin, vil De blive tilbudt Trudexa til reduktion af tegn og symptomer på Deres sygdom.

Crohns sygdom

Crohns sygdom er en inflammatorisk sygdom i mavetarmkanalen. Hvis De har Crohns sygdom, vil De først modtage anden medicin. Hvis De ikke har tilstrækkelig effekt på den medicin, vil De blive tilbudt Trudexa til reduktion af sygdomstegn og symptomer på Deres sygdom.

2. HVAD DE SKAL GØRE, FØR DE BEGYNDER AT ANVENDE TRUDEXA

De bør ikke anvende Trudexa:

- Hvis De er allergisk (overfølsom) over for adalimumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Trudexa.
- Hvis De har en alvorlig infektion, herunder aktiv tuberkulose (se ”Vær særligt forsigtig med at anvende Trudexa”). Det er vigtigt, at De informerer lægen, hvis De har symptomer på infektioner, f.eks. feber, sår, træthedsfølelse, tandproblemer.
- Hvis De lider af moderat til alvorlig hjerteinsufficiens. Det er vigtigt at informere lægen, hvis De har eller har haft en alvorlig hjertesygdom (se ”Vær særligt forsigtig med at anvende Trudexa”).

Vær særligt forsigtig med at anvende Trudexa:

- Hvis De oplever allergiske reaktioner, såsom tryk i brystet, hvæsen, svimmelhed, hævelser eller udslæt, undlad at injicere mere Trudexa, og straks kontakte lægen.
- Kanylens beskyttelsehætte indeholder en pakning af naturgummi (latex). Dette kan forårsage alvorlige allergiske reaktioner hos patienter, som er overfølsomme over for latex. Patienter med kendt overfølsomhed over for latex rådes til at undgå at røre ved gummipakningen inde i beskyttelsehætten.
- Hvis De har en infektion, herunder langvarig eller lokaliseret infektion (f.eks. bensår), bør De kontakte Deres læge, før De begynder at bruge Trudexa. Kontakt lægen, hvis De er i tvivl.
- Infektioner kan opstå lettere under behandling med Trudexa herunder alvorlige infektioner, tuberkulose, opportunistiske infektioner og sepsis, som i sjældne tilfælde kan være livstruende. Det er vigtigt at informere lægen, hvis De får symptomer som feber, sår, træthedsfølelse eller tandproblemer.
- Eftersom der har været rapporteret tilfælde af tuberkulose hos patienter i behandling med Trudexa, vil lægen undersøge Dem for tegn og symptomer på tuberkulose, før behandling med Trudexa påbegyndes. Dette vil omfatte en omhyggelig sygdomshistorie, røntgenundersøgelse af lunger og en tuberkulintest. Disse undersøgelser bør registreres på Deres patientkort. Det er meget vigtigt at informere lægen, hvis De nogensinde selv har haft tuberkulose, eller hvis De har været i tæt kontakt med nogen, som havde tuberkulose. Hvis der viser sig symptomer på tuberkulose (vedvarende hoste, vægttab, sløvhed, let feber) eller anden form for infektion under eller efter behandlingen, bør lægen straks informeres.

- Rådfør Dem med lægen, hvis De har en sygdomshistorie med gentagne infektioner eller andre tilfælde, der forøger risikoen for infektioner.
- Rådfør Dem med Deres læge, hvis De er bærer af hepatitis B-virus (HBV), hvis De har aktiv HBV eller, hvis De tror, De kan have risiko for at få HBV. Trudexa kan forårsage reaktivering af HBV hos mennesker, der bærer denne virus. I sjældne tilfælde, specielt hvis De tager anden medicin, der undertrykker immun-systemet, kan reaktivering af HBV blive livstruende.
- Hvis De skal opereres eller have tandbehandling, bør De informere Deres læge om, at De tager Trudexa.
- Hvis De har dissemineret sklerose. Lægen vil afgøre, om De skal have Trudexa.
- Nogle vacciner bør ikke gives under Trudexa-behandling. Tal venligst med lægen, før De får nogen form for vaccine.
- Hvis De har lettere hjerteinsufficiens og bliver behandlet med Trudexa, skal status for Deres hjerteinsufficiens følges nøje af Deres læge. Det er vigtigt at informere lægen, hvis De har eller har haft en alvorlig hjertesygdom. Hvis De udvikler nye eller får forværrede symptomer på hjerteinsufficiens (f. eks. stakåndethed eller hævede fødder), skal De kontakte Deres læge øjeblikkeligt.
- Hos nogle patienter vil kroppen ikke producere tilstrækkeligt af de blodlegemer, som hjælper kroppen med at bekæmpe infektioner eller stoppe blødninger. Hvis De får feber, som ikke vil forsvinde, blå mærker eller bløder meget let eller er meget bleg, skal De omgående henvende Dem til Deres læge. Deres læge kan eventuelt beslutte at afbryde behandlingen.
- Der er set meget sjældne tilfælde af visse kræfttyper hos patienter, som tager Trudexa eller andre TNF-hæmmere. Patienter med mere alvorlig reumatoid artrit, som har haft sygdommen i lang tid, kan have øget risiko i forhold til gennemsnittet for at få en kræfttype, der hedder lymfom, som påvirker lymfesystemet. Hvis De tager Trudexa, er Deres risiko forøget. Derudover er der set meget sjældne tilfælde af ikke-melanom hudkræft hos patienter, der tager Trudexa..
- Kræft, der er forskellig fra lymfom, er rapporteret hos patienter med en specifik lungesygdom kaldet kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), der var i behandling med en anden TNF-hæmmer. Hvis De har KOL, eller ryger meget, bør De diskutere med Deres læge, om behandling med en TNF-hæmmer er passende for Dem.

Anvendelse af andre lægemidler

Hvis De tager eller for nylig har taget andre lægemidler, bør De oplyse Deres læge eller apotek herom, også hvis der er tale om ikke-receptpligtige lægemidler.

Trudexa kan anvendes sammen med methotrexat eller visse sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (sulfasalazin, hydroxychloroquin, leflunomid og guldpræparater til injektion), steroider eller smertemedicin, herunder non-steroider anti-inflammatoriske lægemidler.

De bør ikke tage Trudexa sammen med medicin, der indeholder det aktive stof anakinra. Hvis De har spørgsmål, skal De tale med Deres læge.

Hvordan man anvender Trudexa sammen med mad og drikkevarer

Da Trudexa gives subkutan, burde mad og drikke ikke have nogen effekt på Trudexa.

Graviditet og Amning

Virksomheden af adalimumab hos gravide er ikke kendt, hvorfor Trudexa ikke anbefales til gravide. De rådes til at undgå at blive gravid og at bruge passende prævention under behandling med Trudexa og mindst 5 måneder efter den sidste behandling med Trudexa.

Det vides ikke, om adalimumab passerer over i modermælken.

Hvis De ammer, bør De ophøre med at amme under Trudexa-behandling og mindst 5 måneder efter den sidste behandling med Trudexa.

Bilkørsel og betjening af maskiner

Trudexa påvirker ikke Deres evne til at køre bil eller bruge værktøj eller maskiner.

Vigtige oplysninger om visse af indholdsstofferne i Trudexa

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis, d.v.s. grundlæggende 'natriumfri'.

3. HVORDAN DE ANVENDER TRUDEXA

Trudexa bør altid anvendes i nøje overensstemmelse med, hvad Deres læges har fortalt Dem. De bør konsultere Deres læge eller apotek, hvis De er i tvivl.

Trudexa injiceres under huden (subkutan anvendelse). Den almindelige dosis til voksne med reumatoid artrit, psoriasisartrit og ankyloserende spondylitis er 40 mg adalimumab hver anden uge som enkelt dosis. Startbehandlingen for Crohns sygdom er sædvanligvis 80 mg i uge 0 fulgt af 40 mg hver anden uge startende i uge 2. I tilfælde, hvor der kræves et hurtigere respons, kan Deres læge ordinere en dosis på 160 mg i uge 0 (som 4 injektioner på en dag eller 2 injektioner pr. dag i to på hinanden følgende dage), 80 mg (2 injektioner) i uge 2, og derefter 40 mg (1 injektion) hver anden uge. Afhængigt af Deres respons, kan Deres læge forøge dosis til 40 mg hver uge. Trudexa bør injiceres i hele den periode, Deres læge har fortalt Dem Hvis De har reumatoid artrit, kan De fortsætte med methotrexat under behandling med Trudexa.

Hvis Deres læge ikke mener, at behandling med methotrexat er hensigtsmæssig, kan Trudexa anvendes alene.

Hvis De har reumatoid artrit og ikke får methotrexat i kombination med Deres Trudexa-behandling, kan lægen vælge at ordinere 40 mg adalimumab hver uge.

Vejledning til forberedelse og injektion af Trudexa::

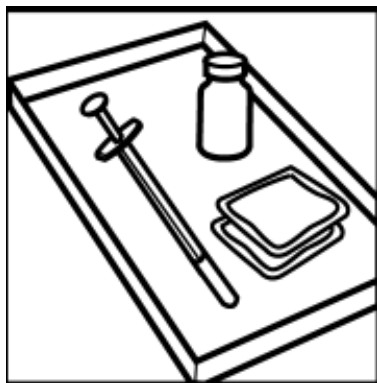
Følgende er en vejledning i, hvordan man injicerer Trudexa. Læs venligst vejledningen grundigt, og følg den trin for trin. Deres læge eller dennes assistent vil instruere Dem i selvinjektion. Forsøg ikke at injicere Dem selv, før De er sikker på, hvordan De skal forberede og give injektionen. Efter grundig oplæring kan injektionen gives af Dem selv eller af en anden person, f.eks. et familiemedlem eller en ven.

Denne injektion må ikke blandes med anden medicin i samme sprøjte eller hætteglas.

1) Forberedelse til injektion

- Vask hænderne grundigt
- Læg følgende ting på et rent underlag
 - Et hætteglas med Trudexa til injektion
 - En sprøjte med fastgjort kanyle

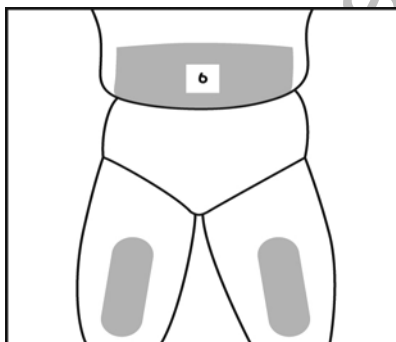
- 2 alkoholservietter



- Kontrollér udløbsdatoen på hætteglasset. Må ikke anvendes efter den angivne måned og år.

2) Valg og forberedelse af injektionssted

- Vælg et injektionssted på låret eller maven



- Hver ny injektion bør gives mindst 3 cm fra det senest anvendte injektionssted.
 - Injicer ikke i et område, hvor huden er rød, hård eller har mærker. Dette kan være tegn på en infektion.
 - Tør injektionsstedet af med den medfølgende alkoholserviet ved hjælp af cirkulende bevægelser.
 - Berør ikke området igen før injektionen.

3) Injektion af Trudexa

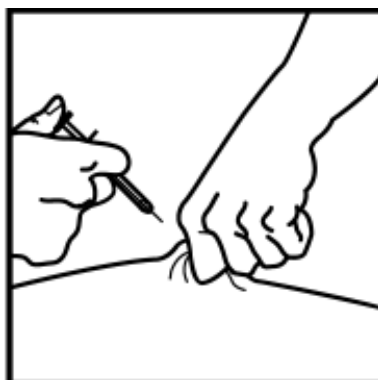
Forberedelse af Trudexa til injektion

- Ryst IKKE hætteglasset.
- Fjern plastikhætten fra hætteglasset med Trudexa. Fjern IKKE den grå prop eller aluminiumringen rundt om hætteglassets top.
- Anvend en ny alkoholserviet til at rengøre den grå prop på hætteglasset. Rør ikke proppen med hænderne efter rengøring.
- Fjern hætten fra kanylesprøjten, og sørg for ikke at berøre kanylen eller at lade den røre nogen overflade.
- Kontrollér, at stemplet er sat fuldstændigt ind i sprøjten. Stil hætteglasset på et fladt underlag, f.eks. et bord, og indfør kanylen lige i centerringen på den grå prop. Hvis kanylen er i korrekt stilling, vil De mærke en let modstand og derpå et smæld, når kanylen går igennem proppens centrum. Se efter kanylespidsen i hætteglasset. Hvis kanylen ikke er i korrekt stilling i forhold til centrum af proppen, vil De mærke konstant modstand, når den går gennem proppen, og intet smæld. Kanylen kan således gå igennem med en vinkel og bøje, brække eller forhindre korrekt udtagelse af hætteglassets indhold. Hvis dette sker, må sprøjte eller hætteglas ikke anvendes.

- Når kanylen sidder i hætteglasset, vendes hætteglasset på hovedet i øjenhøjde. Kontrollér, at kanylen er under opløsningens overflade. Træk langsomt stemplet tilbage, så opløsningen kommer ind i sprøjten.
- Når kanylen sidder i hætteglasset, kontrolleres sprøjten for luftbobler. Bank forsigtigt på sprøjten for at få boblerne op til toppen af sprøjten nær kanylen. Pres langsomt på stemplet for at skubbe boblerne ud af sprøjten og ind i hætteglasset. Hvis De, når De gør dette, kommer til at presse noget opløsning tilbage i hætteglasset, trækkes stemplet langsomt tilbage for at få hele indholdet af hætteglasset tilbage i sprøjten.
- Træk kanylen fuldstændigt ud af hætteglasset. Rør **IKKE** kanylen og lad den ikke røre noget.

Injektion af Trudexa

- Klem forsigtigt med én hånd om det rensede hudområde, og hold fast
- Hold sprøjten med den anden hånd i en vinkel på 45° mod huden med den rillede side opad..



- Pres kanylen med en hurtig, kort bevægelse helt ind i huden
- Slip huden med den første hånd
- Pres stemplet ned for at injicere opløsningen – det tager fra 2 til 5 sekunder at tømme sprøjten
- Når sprøjten er tom, trækkes kanylen ud af huden og holdes i den samme vinkel, som da den blev ført ind
- Pres tommelfingeren eller et stykke gazebind over injektionsstedet i 10 sekunder. Der kan forekomme en mindre blødning. Gnid ikke på injektionsstedet. Brug evt. et plaster.

4) Bortskaffelse af udstyr

- Trudexa-sprøjter må **ALDRIG** genbruges. Sæt **ALDRIG** hættten på kanylen igen.
- Efter injektion af Trudexa bortskaffes den brugte kanyle straks i en særlig beholder som angivet af Deres læge, sygeplejerske eller apotek.
- Beholderen opbevares utilgængeligt for børn

Hvis De anvender mere Trudexa, end De bør:

Hvis De ved en fejltagelse injicerer Trudexa hyppigere end forskrevet af lægen, bør De kontakte lægen og fortælle ham/hende, at De har taget mere. Tag altid den ydre karton eller hætteglasset fra medicinen med, også selvom den er tom.

Hvis De glemmer at tage Trudexa:

Hvis De glemmer at give Dem selv en injektion, bør De injicere den næste dosis af Trudexa, så snart De kommer i tanke om det. Fortsæt dernæst med at injicere næste dosis som planlagt på den oprindelig fastlagte dag, som om De ikke havde glemt en dosis.

Hvis De har yderligere spørgsmål til anvendelsen af dette produkt, skal De spørge Deres læge eller apotek.

4. HVILKE MULIGE BIVIRKNINGER, TRUDEXA HAR

Som alle andre lægemidler kan Trudexa have bivirkninger, selv om alle ikke får dem. De fleste bivirkninger er af let til moderat grad. Der kan dog forekomme mere alvorlige bivirkninger, som kræver behandling. Bivirkninger kan forekomme op til 5 måneder efter den sidste behandling.

Kontakt omgående lægen, hvis De får følgende symptomer::

- Alvorligt udslæt, nældefeber eller andre tegn på en allergisk reaktion;
- Hævelser i ansigt, hænder eller fødder;
- Besvær med at trække vejret eller synke;
- Stakåndethed ved fysisk anstrengelse eller når De ligger ned, eller hævede fødder;
- Tegn og symptomer, som kan tyde på blodsygdomme så som vedvarende feber, blå mærker, blødning, bleghed.

Kontakt lægen så hurtigt som muligt, hvis De får følgende symptomer:

- Tegn på infektion, såsom feber, ildebefindende, sår, tandproblemer eller smerter ved vandladning;
- Følelse af svaghed eller træthed;
- Hoste;
- Snurren og prikken;
- Følelsesløshed;
- Dobbeltsyn;
- Svaghed i arme og ben.

Ovennævnte symptomer kan være tegn på følgende bivirkninger, som er observeret ved brug af Trudexa:

Meget almindelige ($\geq 1/10$ patienter):

- reaktion ved injektionsstedet (herunder smerter, hævelse, rødme eller kløe).

Almindelige ($\geq 1/100$ og $< 1/10$ patienter):

- nedre luftvejsinfektioner (herunder bronchitis, lungebetændelse);
- Øvre luftvejsinfektioner (herunder forkølelse, løbende næse, bihulebetændelse);
- urinvejsinfektion, forkølelsessår, helvedesild;
- svimmelhed, herunder vertigo, hovedpine;
- øjen-inflammation;
- hoste, ondt i halsen;
- kvalme, diarré, mavesmerter, sår i munden;
- forhøjede leverenzymmer;
- udslæt, kløe, hårtab;
- træthed;
- feber.

Usædvanlige ($\geq 1/1000$ og $< 1/100$ patienter):

- Alvorlige infektioner (såsom sepsis [blodforgiftning]), ledinfektion, svampeinfektion;
- hudvorter;
- anæmi, lavt antal hvide blodlegemer;
- allergiske reaktioner;
- forhøjede lipidværdier, appetitforstyrrelser;
- angst, depression, træthedsfølelse og søvnbesvær;
- nervesygdomme (såsom dissemineret sklerose og betændelse i synsnerven), smagsforstyrrelser, synsforstyrrelser;
- øre-ubehag;
- fornemmelse af hurtige hjerteslag, forhøjet blodtryk;

- astma, forpustethed;
- mavesymptomer (såsom opkastning, mavebesvær, forstoppelse), rektal blødning;
- hudsygdomme (såsom psoriasis, eksem eller infektioner), kløende udslæt, langsom sår-heling;
- muskel-svaghed;
- urinvejsforstyrrelser (såsom blod i urinen, øget vandladningstendens);
- forøget menstruationsblødning;
- influenza-lignende symptomer, brystmerter, hævede fødder.

Sjælden (< 1/1000)

- glaukom;
- hudkræft;
- forstyrrelse i skjoldbruskkirtlen;
- protein i urinen.

Andre bivirkninger observeret hos patienter i Trudexa-behandling:
Tuberkulose og andre opportunistiske infektioner (infektioner, der optræder, når modstandsdygtigheden over for sygdommen er nedsat);
lungesygdom.

Hvis en bivirkning bliver alvorlig, hvis De oplever en usædvanlig reaktion, eller hvis De bemærker nogen form for bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel, bør De oplyse Deres læge eller apotek herom.

5. HVORDAN DE OPBEVARER TRUDEXA

Opbevares utilgængeligt for børn.

Anvend ikke Trudexa efter udløbsdatoen, som er angivet på etiketten efter EXP. Udløbsdatoen refererer til den sidste dag i den pågældende måned.

Opbevares i køleskab (2 – 8°C).

Opbevar hætteglasset i den ydre karton.

Må ikke nedfryses.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Trudexa, 40 mg injektionsvæske, opløsning i hætteglas leveres som en steril opløsning med 40 mg adalimumab, der er opløst i 0,8 ml opløsning.

Hvad Trudexa indeholder

Det aktive stof er adalimumab.

De øvrige indholdsstoffer er mannitol, cirtonsyremonohydrat, natriumcitrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, natriumchlorid, polysorbat 80, natriumhydroxid og vand til injektionsvæske.

Produktets udseende og pakningsstørrelse

Trudexa hætteglas er et hætteglas lavet af glas med en opløsning af adalimumab. Hver pakning indeholder 1 hætteglas med en tom steril injektionssprøjte og 2 alkoholservietter.

Trudexa leveres også som fyldt injektionssprøjte og fyldt pen.

Indehaver af markedsføringstilladelse:

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
England

Fremstiller:

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

For yderligere oplysninger om dette lægemiddel bedes henvendelse rettet til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

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

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**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 1A/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

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

Denne indlægsseddel blev senest godkendt den {MM/ÅÅÅÅ}

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Trudexa 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Adalimumab

Læs hele denne indlægsseddel omhyggeligt, inden De begynder at anvende dette lægemiddel.

- Gem indlægssedlen. De får muligvis behov for at læse den igen.
- De vil af lægen få udleveret et patientkort, der indeholder vigtige sikkerhedsinformationer, som de skal være opmærksom på før og under Deres behandling med Trudexa. Opbevar patientkortet sammen med denne indlægsseddel.
- Hvis De har yderligere spørgsmål, bedes De kontakte Deres læge eller apotek.
- Dette lægemiddel er ordineret til Dem personligt. De bør ikke give det videre til andre. Det kunne skade dem, selv om deres symptomer er de samme som Deres egne.
- Hvis en bivirkning bliver alvorlig eller, De bemærker nogen form for bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel, bør De fortælle det til Deres læge eller apotek.

Denne indlægsseddel fortæller:

1. Hvad Trudexa er, og hvad det anvendes til
2. Hvad De skal gøre, før De begynder at anvende Trudexa
3. Hvordan De anvender Trudexa
4. Hvilke mulige bivirkninger, Trudexa har
5. Hvordan De opbevarer Trudexa
6. Yderligere oplysninger

1. HVAD TRUDEXA ER, OG HVAD DET ANVENDES TIL

Trudexa er et lægemiddel til behandling af reumatoid artrit, psoriasisartrit og ankyloserende spondylitis, der reducerer disse sygdommes inflammatoriske proces. Det aktive stof, adalimumab, er et humant monoklonalt antistof, der er fremstillet ved dyrkning i celler. Monoklonale antistoffer er proteiner, som genkender andre unikke proteiner og bindes til disse. Adalimumab bindes til et specifikt protein (tumornekrosefaktor eller TNF α), som er til stede i forøget mængde i ledbetændelsessygdomme som reumatoid artrit, psoriasisartrit og ankyloserende spondylitis.

Reumatoid artrit

Reumatoid artrit er en betændelsessygdom i leddene. Hvis De har moderat til alvorlig aktiv reumatoid artrit, vil De evt. først få andre sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler, såsom methotrexat. Hvis De ikke responderer tilstrækkeligt på disse lægemidler, kan De få Trudexa til behandling af Deres reumatoide artrit.

Trudexa kan også anvendes til behandling af alvorlig aktiv og progressiv reumatoid artrit, der ikke tidligere er behandlet med methotrexat.

Trudexa har vist sig at kunne nedsætte hastigheden ned for ødelæggelse af brusk og knogler i leddene forårsaget af sygdommen og at forbedre de fysiske funktioner.

Normalt gives Trudexa sammen med methotrexat. Hvis Deres læge ikke mener, at behandling med methotrexat er hensigtsmæssig, kan Trudexa anvendes alene.

Psoriasisartrit

Psoriasisartrit er en betændelsessygdom i leddene, som er forbundet med psoriasis.

Ankyloserende spondylitis

Ankyloserende spondylitis er en inflammatorisk sygdom i rygsøjlen. Hvis De har ankyloserende spondylitis, vil De først modtage anden medicin. Hvis De ikke responderer godt nok på den medicin, vil De blive tilbudt Trudexa til reduktion af tegn og symptomer på Deres sygdom.

Crohns sygdom

Crohns sygdom er en inflammatorisk sygdom i mavetarmkanalen. Hvis De har Crohns sygdom, vil De først modtage anden medicin. Hvis De ikke har tilstrækkelig effekt på den medicin, vil De blive tilbudt Trudexa til reduktion af sygdomstegn og symptomer på Deres sygdom.

2. HVAD DE SKAL GØRE, FØR DE BEGYNDER AT ANVENDE TRUDEXA

De bør ikke anvende Trudexa:

- Hvis De er allergisk (overfølsom) over for adalimumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Trudexa.
- Hvis De har en alvorlig infektion, herunder aktiv tuberkulose (se ”Vær særligt forsigtig med at anvende Trudexa”). Det er vigtigt, at De informerer lægen, hvis De har symptomer på infektioner, f.eks. feber, sår, træthedsfølelse, tandproblemer.
- Hvis De lider af moderat til alvorlig hjerteinsufficiens. Det er vigtigt at informere lægen, hvis De har eller har haft en alvorlig hjertesygdom (se ”Vær særligt forsigtig med at anvende Trudexa”).

Vær særligt forsigtig med at anvende Trudexa:

- Hvis De oplever allergiske reaktioner, såsom trykken i brystet, hvæsen, svimmelhed, hævelser eller udslæt, undlad at injicere mere Trudexa, og straks kontakte lægen.
- Kanylens beskyttelsehætte indeholder en pakning af naturgummi (latex). Dette kan forårsage alvorlige allergiske reaktioner hos patienter, som er overfølsomme over for latex. Patienter med kendt overfølsomhed over for latex rådes til at undgå at røre ved gummipakningen inde i beskyttelsehætten.
- Hvis De har en infektion, herunder langvarig eller lokaliseret infektion (f.eks. bensår), bør De kontakte Deres læge, før De begynder at bruge Trudexa. Kontakt lægen, hvis De er i tvivl.
- Infektioner kan opstå lettere under behandling med Trudexa herunder alvorlige infektioner, tuberkulose, opportunistiske infektioner og sepsis, som i sjældne tilfælde kan være livstruende. Det er vigtigt at informere lægen, hvis De får symptomer som feber, sår, træthedsfølelse eller tandproblemer.
- Eftersom der har været rapporteret tilfælde af tuberkulose hos patienter i behandling med Trudexa, vil lægen undersøge Dem for tegn og symptomer på tuberkulose, før behandling med Trudexa påbegyndes. Dette vil omfatte en omhyggelig sygdomshistorie, røntgenundersøgelse af lunger og en tuberkulintest. Disse undersøgelser bør registreres på Deres patientkort. Det er meget vigtigt at informere lægen, hvis De nogensinde selv har haft tuberkulose, eller hvis De har været i tæt kontakt med nogen, som havde tuberkulose. Hvis der viser sig symptomer på tuberkulose (vedvarende hoste, væggtab, sløvhed, let feber) eller anden form for infektion under eller efter behandlingen, bør lægen straks informeres.
- Rådfør Dem med lægen, hvis De har en sygdomshistorie med gentagne infektioner eller andre tilfælde, der forøger risikoen for infektioner.

- Rådfør Dem med Deres læge, hvis De er bærer af hepatitis B-virus (HBV), hvis De har aktiv HBV eller, hvis De tror, De kan have risiko for at få HBV. Trudexa kan forårsage reaktivering af HBV hos mennesker, der bærer denne virus. I sjældne tilfælde, specielt hvis De tager anden medicin, der undertrykker immun-systemet, kan reaktivering af HBV blive livstruende.
- Hvis De skal opereres eller have tandbehandling, bør De informere Deres læge om, at De tager Trudexa.
- Hvis De har dissemineret sklerose. Lægen vil afgøre, om De skal have Trudexa.
- Nogle vacciner bør ikke gives under Trudexa-behandling. Tal venligst med lægen, før De får nogen form for vaccine.
- Hvis De har lettere hjerteinsufficiens og bliver behandlet med Trudexa, skal status for Deres hjerteinsufficiens følges nøje af Deres læge. Det er vigtigt at informere lægen, hvis De har eller har haft en alvorlig hjertesygdom. Hvis De udvikler nye eller får forværrede symptomer på hjerteinsufficiens (f. eks. stakåndethed eller hævede fødder), skal De kontakte Deres læge øjeblikkeligt.
- Hos nogle patienter vil kroppen ikke producere tilstrækkeligt af de blodlegemer, som hjælper kroppen med at bekæmpe infektioner eller stoppe blødninger. Hvis De får feber, som ikke vil forsvinde, blå mærker eller bløder meget let eller er meget bleg, skal De omgående henvende Dem til Deres læge. Deres læge kan eventuelt beslutte at afbryde behandlingen.
- Der er set meget sjældne tilfælde af visse kræfttyper hos patienter, som tager Trudexa eller andre TNF-hæmmere. Patienter med mere alvorlig reumatoid artrit, som har haft sygdommen i lang tid, kan have øget risiko i forhold til gennemsnittet for at få en kræfttype, der hedder lymfom, som påvirker lymfesystemet. Hvis De tager Trudexa, er Deres risiko forøget. Derudover er der set meget sjældne tilfælde af ikke-melanom hudkræft hos patienter, der tager Trudexa..
- Kræft, der er forskellig fra lymfom, er rapporteret hos patienter med en specifik lungesygdom kaldet kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), der var i behandling med en anden TNF-hæmmer. Hvis De har KOL, eller ryger meget, bør De diskutere med Deres læge, om behandling med en TNF-hæmmer er passende for Dem.

Anvendelse af andre lægemidler

Hvis De tager eller for nylig har taget andre lægemidler, bør De oplyse Deres læge eller apotek herom, også hvis der er tale om ikke-receptpligtige lægemidler.

Trudexa kan anvendes sammen med methotrexat eller visse sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (sulfasalazin, hydroxychloroquin, leflunomid og guldpræparater til injektion), steroider eller smertemedicin, herunder non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler.

De bør ikke tage Trudexa sammen med medicin, der indeholder det aktive stof anakinra. Hvis De har spørgsmål, skal De tale med Deres læge.

Hvordan man anvender Trudexa sammen med mad og drikkevarer

Da Trudexa gives subkutan, burde mad og drikke ikke have nogen effekt på Trudexa.

Graviditet og Amning

Virksomheden af adalimumab hos gravide er ikke kendt, hvorfor Trudexa ikke anbefales til gravide. De rådes til at undgå at blive gravid og at bruge passende prævention under behandling med Trudexa og mindst 5 måneder efter den sidste behandling med Trudexa.

Det vides ikke, om adalimumab passerer over i modermælken.

Hvis De ammer, bør De ophøre med at amme under Trudexa-behandling og mindst 5 måneder efter den sidste behandling med Trudexa.

Bilkørsel og betjening af maskiner

Trudexa påvirker ikke Deres evne til at køre bil eller bruge værktøj eller maskiner.

Vigtige oplysninger om visse af indholdsstofferne i Trudexa

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis, d.v.s. grundlæggende 'natriumfri'.

3. HVORDAN DE ANVENDER TRUDEXA

Trudexa bør altid anvendes i nøje overensstemmelse med, hvad Deres læges har fortalt Dem. De bør konsultere Deres læge eller apotek, hvis De er i tvivl.

Trudexa injiceres under huden (subkutan anvendelse). Den almindelige dosis til voksne med reumatoid artrit, psoriasisartrit og ankyloserende spondylitis er 40 mg adalimumab hver anden uge som enkeltdosis. Startbehandlingen for Crohns sygdom er sædvanligvis 80 mg i uge 0 fulgt af 40 mg hver anden uge startende i uge 2. I tilfælde, hvor der kræves et hurtigere respons, kan Deres læge ordinere en dosis på 160 mg i uge 0 (som 4 injektioner på en dag eller 2 injektioner pr. dag i to på hinanden følgende dage), 80 mg (2 injektioner) i uge 2, og derefter 40 mg (1 injektion) hver anden uge. Afhængigt af Deres respons, kan Deres læge forøge dosis til 40 mg hver uge. Trudexa bør injiceres i hele den periode, Deres læge har fortalt Dem Hvis De har reumatoid artrit, kan De fortsætte med methotrexat under behandling med Trudexa.

Hvis Deres læge ikke mener, at behandling med methotrexat er hensigtsmæssig, kan Trudexa anvendes alene.

Hvis De har reumatoid artrit og ikke får methotrexat i kombination med Deres Trudexa-behandling, kan lægen vælge at ordinere 40 mg adalimumab hver uge.

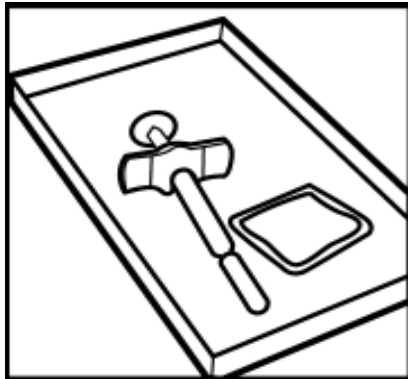
Vejledning til forberedelse og injektion af Trudexa::

Følgende er en vejledning i, hvordan man injicerer Trudexa. Læs venligst vejledningen grundigt, og følg den trin for trin. Deres læge eller dennes assistent vil instruere Dem i selvinjektion. Forsøg ikke at injicere Dem selv, før De er sikker på, hvordan De skal forberede og give injektionen. Efter grundig oplæring kan injektionen gives af Dem selv eller af en anden person, f.eks. et familiemedlem eller en ven.

Denne injektion må ikke blandes med anden medicin i samme sprøjte eller hætteglas.

1) Forberedelse til injektion

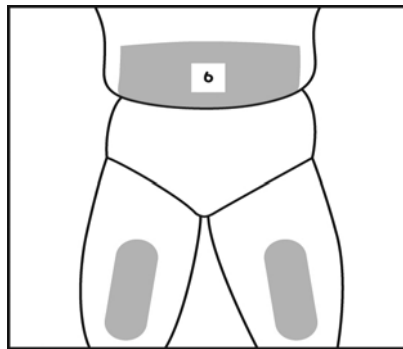
- Vask hænderne grundigt
- Læg følgende ting på et rent underlag
 - En fyldt Trudexa-injektionssprøjte
 - En alkoholserviet



- Kontrollér udløbsdatoen på injektionssprøjten. Må ikke anvendes efter den angivne måned og år.

2) Valg og forberedelse af injektionssted

- Vælg et injektionssted på låret eller maven



- Hver ny injektion bør gives mindst 3 cm fra det senest anvendte injektionssted.
 - Injicer ikke i et område, hvor huden er rød, hård eller har mærker. Dette kan være tegn på en infektion.
 - Tør injektionsstedet af med den medfølgende alkoholserviet ved hjælp af cirkulende bevægelser.
 - Berør ikke området igen før injektionen.

3) Injektion af Trudexa

- Ryst IKKE sprøjten.
- Fjern hættten fra kanylesprøjten, og sørg for ikke at berøre kanylen og at den ikke rører nogen flade.
- Klem forsigtigt med én hånd om det rensede hudområde, og hold fast



- Hold sprøjten med den anden hånd i en vinkel på 45° mod huden med den rillede side opad.
- Pres kanylen med en hurtig, kort bevægelse helt ind i huden
- Slip huden med den første hånd
- Pres stemplet ned for at injicere opløsningen – det tager fra 2 til 5 sekunder at tømme sprøjten
- Når sprøjten er tom, trækkes kanylen ud af huden og holdes i den samme vinkel, som da den blev ført ind
- Pres tommelfingeren eller et stykke gazebind over injektionsstedet i 10 sekunder. Der kan forekomme en mindre blødning. Gnid ikke på injektionsstedet. Brug evt. et plaster.

4) Bortskaffelse af udstyr

- Trudexa-sprøjter må **ALDRIG** genbruges. Sæt **ALDRIG** hættten på kanylen igen.
- Efter injektion af Trudexa bortskaffes den brugte kanyle straks i en særlig beholder som angivet af Deres læge, sygeplejerske eller apotek.
- Beholderen opbevares utilgængeligt for børn

Hvis De anvender mere Trudexa, end De bør:

Hvis De ved en fejltagelse injicerer Trudexa hyppigere end forskrevet af lægen, bør De kontakte lægen og fortælle ham/hende, at De har taget mere. Tag altid den ydre karton eller hætteglasset fra medicinen med, også selvom den er tom.

Hvis De glemmer at tage Trudexa:

Hvis De glemmer at give Dem selv en injektion, bør De injicere den næste dosis af Trudexa, så snart De kommer i tanke om det. Fortsæt dernæst med at injicere næste dosis som planlagt på den oprindelig fastlagte dag, som om De ikke havde glemt en dosis.

Hvis De har yderligere spørgsmål til anvendelsen af dette produkt, skal De spørge Deres læge eller apotek.

4. HVILKE MULIGE BIVIRKNINGER, TRUDEXA HAR

Som alle andre lægemidler kan Trudexa have bivirkninger, selv om alle ikke får dem. De fleste bivirkninger er af let til moderat grad. Der kan dog forekomme mere alvorlige bivirkninger, som kræver behandling. Bivirkninger kan forekomme op til 5 måneder efter den sidste behandling.

Kontakt omgående lægen, hvis De får følgende symptomer::

- Alvorligt udslæt, nældefeber eller andre tegn på en allergisk reaktion;
- Hævelser i ansigt, hænder eller fødder;
- Besvær med at trække vejret eller synke;
- Stakåndethed ved fysisk anstrengelse eller når De ligger ned, eller hævede fødder;

- Tegn og symptomer, som kan tyde på blodsygdomme så som vedvarende feber, blå mærker, blødning, bleghed.

Kontakt lægen så hurtigt som muligt, hvis De får følgende symptomer:

- Tegn på infektion, såsom feber, ildebefindende, sår, tandproblemer eller smerter ved vandladning;
- Følelse af svaghed eller træthed;
- Hoste;
- Snurren og prikken;
- Følelsesløshed;
- Dobbeltsyn;
- Svaghed i arme og ben.

Ovennævnte symptomer kan være tegn på følgende bivirkninger, som er observeret ved brug af Trudexa:

Meget almindelige ($\geq 1/10$ patienter):

- reaktion ved injektionsstedet (herunder smerter, hævelse, rødme eller kløe).

Almindelige ($\geq 1/100$ og $< 1/10$ patienter):

- nedre luftvejsinfektioner (herunder bronkitis, lungebetændelse);
- Øvre luftvejsinfektioner (herunder forkølelse, løbende næse, bihulebetændelse);
- urinvejsinfektion, forkølelsessår, helvedesild;
- svimmelhed, herunder vertigo, hovedpine;
- øjen-inflammation;
- hoste, ondt i halsen;
- kvalme, diarré, mavesmerter, sår i munden;
- forhøjede leverenzzymer;
- udslæt, kløe, hårtab;
- træthed;
- feber.

Usædvanlige ($\geq 1/1000$ og $< 1/100$ patienter):

- Alvorlige infektioner (såsom sepsis [blodforgiftning]), ledinfektion, svampeinfektion;
- hudvorter;
- anæmi, lavt antal hvide blodlegemer;
- allergiske reaktioner;
- forhøjede lipidværdier, appetitforstyrrelser;
- angst, depression, træthedsfølelse og søvnbesvær;
- nervesygdomme (såsom dissemineret sklerose og betændelse i synsnerven), smagsforstyrrelser, synsforstyrrelser;
- øre-ubehag;
- følelse af hurtige hjerteslag, forhøjet blodtryk;
- astma, forpustethed;
- mavesymptomer (såsom opkastning, mavebesvær, forstoppelse), rektal blødning;
- hudsygdomme (såsom psoriasis, eksem eller infektioner), kløende udslæt, langsom sår-heling;
- muskel-svaghed;
- urinvejsforstyrrelser (såsom blod i urinen, øget vandladningstendens);
- forøget menstruationsblødning;
- influenza-lignende symptomer, brystmerter, hævede fødder.

Sjælden ($< 1/1000$)

- glaukom;

- hudkræft;
- forstyrrelse i skjoldbruskkirtlen;
- protein i urinen.

Andre bivirkninger observeret hos patienter i Trudexa-behandling:
Tuberkulose og andre opportunistiske infektioner (infektioner, der optræder, når modstandsdygtigheden over for sygdommen er nedsat);
lunget sygdom.

Hvis en bivirkning bliver alvorlig, hvis De oplever en usædvanlig reaktion, eller hvis De bemærker nogen form for bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel, bør De oplyse Deres læge eller apotek herom.

5. HVORDAN DE OPBEVARER TRUDEXA

Opbevares utilgængeligt for børn.

Anvend ikke Trudexa efter udløbsdatoen, som er angivet på etiketten efter EXP. Udløbsdatoen refererer til den sidste dag i den pågældende måned.

Opbevares i køleskab (2 – 8°C).
Opbevar hætteglasset i den ydre karton.
Må ikke nedfryses.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Trudexa 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte leveres som en steril opløsning med 40 mg adalimumab, der er opløst i 0,8 ml opløsning.

Hvad Trudexa indeholder

Det aktive stof er adalimumab.
De øvrige indholdsstoffer er mannitol, cirtonsyremonohydrat, natriumcitrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, natriumklorid, polysorbat 80, natriumhydroxid og vand til injektionsvæske..

Trudexas udseende og pakningsstørrelse

Trudexa fyldt sprøjte er en glas sprøjte indeholdende en opløsning af adalimumab.
Hver pakning indeholder 1, 2, 4 eller 6 fyldte injektionssprøjter til patientbrug med henholdsvis 1, 2, 4 eller 6 alkoholservietter. Ikke alle pakningsstørrelser markedsføres alle steder.

Trudexa leveres også som hætteglas og en fyldt pen..

Indehaver af markedsføringstilladelse:

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
England

Fremstiller:

Abbott Biotechnology Deutschland GmbH

Max-Planck-Ring 2
D - 65205 Wiesbaden
Tyskland

For yderligere oplysninger om dette lægemiddel bedes henvendelse rettet til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen..

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 Αλιμος, 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

Portugal

Abbott Laboratórios, Lda.
Estrada de Alfragide, nº 67
Alfrapark, Edifício D,

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

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 1A/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

Denne indlægsseddel blev senest godkendt den {MM/YYYY}

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Trudexa 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte med beskyttelseshætte
Adalimumab

Læs hele denne indlægsseddel omhyggeligt, inden De begynder at anvende dette lægemiddel.

- Gem indlægssedlen. De får muligvis behov for at læse den igen.
- De vil af lægen få udleveret et patientkort, der indeholder vigtige sikkerhedsinformationer, som de skal være opmærksom på før og under Deres behandling med Trudexa. Opbevar patientkortet sammen med denne indlægsseddel.
- Hvis De har yderligere spørgsmål, bedes De kontakte Deres læge eller apotek.
- Dette lægemiddel er ordineret til Dem personligt. De bør ikke give det videre til andre. Det kunne skade dem, selv om deres symptomer er de samme som Deres egne.
- Hvis en bivirkning bliver alvorlig eller, De bemærker nogen form for bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel, bør De fortælle det til Deres læge eller apotek.

Denne indlægsseddel fortæller:

1. Hvad Trudexa er, og hvad det anvendes til
2. Hvad De skal gøre, før De begynder at anvende Trudexa
3. Hvordan De anvender Trudexa
4. Hvilke mulige bivirkninger, Trudexa har
5. Hvordan De opbevarer Trudexa
6. Yderligere oplysninger

1. HVAD TRUDEXA ER, OG HVAD DET ANVENDES TIL

Trudexa er et lægemiddel til behandling af reumatoid artrit, psoriasisartrit og ankyloserende spondylitis, der reducerer disse sygdommes inflammatoriske proces. Det aktive stof, adalimumab, er et humant monoklonalt antistof, der er fremstillet ved dyrkning i celler. Monoklonale antistoffer er proteiner, som genkender andre unikke proteiner og bindes til disse. Adalimumab bindes til et specifikt protein (tumornekrosefaktor eller TNF α), som er til stede i forøget mængde i ledbetændelsessygdomme som reumatoid artrit, psoriasisartrit og ankyloserende spondylitis.

Reumatoid artrit

Reumatoid artrit er en betændelsessygdom i leddene. Hvis De har moderat til alvorlig aktiv reumatoid artrit, vil De evt. først få andre sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler, såsom methotrexat. Hvis De ikke responderer tilstrækkeligt på disse lægemidler, kan De få Trudexa til behandling af Deres reumatoide artrit.

Trudexa kan også anvendes til behandling af alvorlig aktiv og progressiv reumatoid artrit, der ikke tidligere er behandlet med methotrexat.

Trudexa har vist sig at kunne nedsætte hastigheden ned for ødelæggelse af brusk og knogler i leddene forårsaget af sygdommen og at forbedre de fysiske funktioner.

Normalt gives Trudexa sammen med methotrexat. Hvis Deres læge ikke mener, at behandling med methotrexat er hensigtsmæssig, kan Trudexa anvendes alene.

Psoriasisartrit

Psoriasisartrit er en betændelsessygdom i leddene, som er forbundet med psoriasis.

Ankyloserende spondylitis

Ankyloserende spondylitis er en inflammatorisk sygdom i rygsøjlen. Hvis De har ankyloserende spondylitis, vil De først modtage anden medicin. Hvis De ikke responderer godt nok på den medicin, vil De blive tilbudt Trudexa til reduktion af tegn og symptomer på Deres sygdom.

Crohns sygdom

Crohns sygdom er en inflammatorisk sygdom i mavetarmkanalen. Hvis De har Crohns sygdom, vil De først modtage anden medicin. Hvis De ikke har tilstrækkelig effekt på den medicin, vil De blive tilbudt Trudexa til reduktion af sygdomstegn og symptomer på Deres sygdom.

2. HVAD DE SKAL GØRE, FØR DE BEGYNDER AT ANVENDE TRUDEXA

De bør ikke anvende Trudexa:

- Hvis De er allergisk (overfølsom) over for adalimumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Trudexa.
- Hvis De har en alvorlig infektion, herunder aktiv tuberkulose (se ”Vær særligt forsigtig med at anvende Trudexa”). Det er vigtigt, at De informerer lægen, hvis De har symptomer på infektioner, f.eks. feber, sår, træthedsfølelse, tandproblemer.
- Hvis De lider af moderat til alvorlig hjerteinsufficiens. Det er vigtigt at informere lægen, hvis De har eller har haft en alvorlig hjertesygdom (se ”Vær særligt forsigtig med at anvende Trudexa”).

Vær særligt forsigtig med at anvende Trudexa:

- Hvis De oplever allergiske reaktioner, såsom tryk i brystet, hvæsen, svimmelhed, hævelser eller udslæt, undlad at injicere mere Trudexa, og straks kontakte lægen.
- Kanylens beskyttelseshætte indeholder en pakning af naturgummi (latex). Dette kan forårsage alvorlige allergiske reaktioner hos patienter, som er overfølsomme over for latex. Patienter med kendt overfølsomhed over for latex rådes til at undgå at røre ved gummipakningen inde i beskyttelseshætten.
- Hvis De har en infektion, herunder langvarig eller lokaliseret infektion (f.eks. bensår), bør De kontakte Deres læge, før De begynder at bruge Trudexa. Kontakt lægen, hvis De er i tvivl.
- Infektioner kan opstå lettere under behandling med Trudexa herunder alvorlige infektioner, tuberkulose, opportunistiske infektioner og sepsis, som i sjældne tilfælde kan være livstruende. Det er vigtigt at informere lægen, hvis De får symptomer som feber, sår, træthedsfølelse eller tandproblemer.
- Eftersom der har været rapporteret tilfælde af tuberkulose hos patienter i behandling med Trudexa, vil lægen undersøge Dem for tegn og symptomer på tuberkulose, før behandling med Trudexa påbegyndes. Dette vil omfatte en omhyggelig sygdomshistorie, røntgenundersøgelse af lunger og en tuberkulintest. Disse undersøgelser bør registreres på Deres patientkort. Det er meget vigtigt at informere lægen, hvis De nogensinde selv har haft tuberkulose, eller hvis De har været i tæt kontakt med nogen, som havde tuberkulose. Hvis der viser sig symptomer på tuberkulose (vedvarende hoste, vægttab, sløvhed, let feber) eller anden form for infektion under eller efter behandlingen, bør lægen straks informeres.
- Rådfør Dem med lægen, hvis De har en sygdomshistorie med gentagne infektioner eller andre tilfælde, der forøger risikoen for infektioner.

- Rådfør Dem med Deres læge, hvis De er bærer af hepatitis B-virus (HBV), hvis De har aktiv HBV eller, hvis De tror, De kan have risiko for at få HBV. Trudexa kan forårsage reaktivering af HBV hos mennesker, der bærer denne virus. I sjældne tilfælde, specielt hvis De tager anden medicin, der undertrykker immun-systemet, kan reaktivering af HBV blive livstruende.
- Hvis De skal opereres eller have tandbehandling, bør De informere Deres læge om, at De tager Trudexa.
- Hvis De har dissemineret sklerose. Lægen vil afgøre, om De skal have Trudexa.
- Nogle vacciner bør ikke gives under Trudexa-behandling. Tal venligst med lægen, før De får nogen form for vaccine.
- Hvis De har lettere hjerteinsufficiens og bliver behandlet med Trudexa, skal status for Deres hjerteinsufficiens følges nøje af Deres læge. Det er vigtigt at informere lægen, hvis De har eller har haft en alvorlig hjertesygdom. Hvis De udvikler nye eller får forværrede symptomer på hjerteinsufficiens (f. eks. stakåndethed eller hævede fødder), skal De kontakte Deres læge øjeblikkeligt.
- Hos nogle patienter vil kroppen ikke producere tilstrækkeligt af de blodlegemer, som hjælper kroppen med at bekæmpe infektioner eller stoppe blødninger. Hvis De får feber, som ikke vil forsvinde, blå mærker eller bløder meget let eller er meget bleg, skal De omgående henvende Dem til Deres læge. Deres læge kan eventuelt beslutte at afbryde behandlingen.
- Der er set meget sjældne tilfælde af visse kræfttyper hos patienter, som tager Trudexa eller andre TNF-hæmmere. Patienter med mere alvorlig reumatoid artrit, som har haft sygdommen i lang tid, kan have øget risiko i forhold til gennemsnittet for at få en kræfttype, der hedder lymfom, som påvirker lymfesystemet. Hvis De tager Trudexa, er Deres risiko forøget. Derudover er der set meget sjældne tilfælde af ikke-melanom hudkræft hos patienter, der tager Trudexa..
- Kræft, der er forskellig fra lymfom, er rapporteret hos patienter med en specifik lungesygdom kaldet kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), der var i behandling med en anden TNF-hæmmer. Hvis De har KOL, eller ryger meget, bør De diskutere med Deres læge, om behandling med en TNF-hæmmer er passende for Dem.

Anvendelse af andre lægemidler

Hvis De tager eller for nylig har taget andre lægemidler, bør De oplyse Deres læge eller apotek herom, også hvis der er tale om ikke-receptpligtige lægemidler.

Trudexa kan anvendes sammen med methotrexat eller visse sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (sulfasalazin, hydroxychloroquin, leflunomid og guldpræparater til injektion), steroider eller smertemedicin, herunder non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler.

De bør ikke tage Trudexa sammen med medicin, der indeholder det aktive stof anakinra. Hvis De har spørgsmål, skal De tale med Deres læge.

Hvordan man anvender Trudexa sammen med mad og drikkevarer

Da Trudexa gives subkutan, burde mad og drikke ikke have nogen effekt på Trudexa.

Graviditet og Amning

Virksomheden af adalimumab hos gravide er ikke kendt, hvorfor Trudexa ikke anbefales til gravide. De rådes til at undgå at blive gravid og at bruge passende prævention under behandling med Trudexa og mindst 5 måneder efter den sidste behandling med Trudexa.

Det vides ikke, om adalimumab passerer over i modermælken.

Hvis De ammer, bør De ophøre med at amme under Trudexa-behandling og mindst 5 måneder efter den sidste behandling med Trudexa.

Bilkørsel og betjening af maskiner

Trudexa påvirker ikke Deres evne til at køre bil eller bruge værktøj eller maskiner.

Vigtige oplysninger om visse af indholdsstofferne i Trudexa

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis, d.v.s. grundlæggende 'natriumfri'.

3. HVORDAN DE ANVENDER TRUDEXA

Trudexa bør altid anvendes i nøje overensstemmelse med, hvad Deres læges har fortalt Dem. De bør konsultere Deres læge eller apotek, hvis De er i tvivl.

Trudexa injiceres under huden (subkutan anvendelse). Den almindelige dosis til voksne med reumatoid artrit, psoriasisartrit og ankyloserende spondylitis er 40 mg adalimumab hver anden uge som enkeltdosis. Startbehandlingen for Crohns sygdom er sædvanligvis 80 mg i uge 0 fulgt af 40 mg hver anden uge startende i uge 2. I tilfælde, hvor der kræves et hurtigere respons, kan Deres læge ordinere en dosis på 160 mg i uge 0 (som 4 injektioner på en dag eller 2 injektioner pr. dag i to på hinanden følgende dage), 80 mg (2 injektioner) i uge 2, og derefter 40 mg (1 injektion) hver anden uge. Afhængigt af Deres respons, kan Deres læge forøge dosis til 40 mg hver uge. Trudexa bør injiceres i hele den periode, Deres læge har fortalt Dem Hvis De har reumatoid artrit, kan De fortsætte med methotrexat under behandling med Trudexa.

Hvis Deres læge ikke mener, at behandling med methotrexat er hensigtsmæssig, kan Trudexa anvendes alene.

Hvis De har reumatoid artrit og ikke får methotrexat i kombination med Deres Trudexa-behandling, kan lægen vælge at ordinere 40 mg adalimumab hver uge.

Vejledning til forberedelse og injektion af Trudexa::

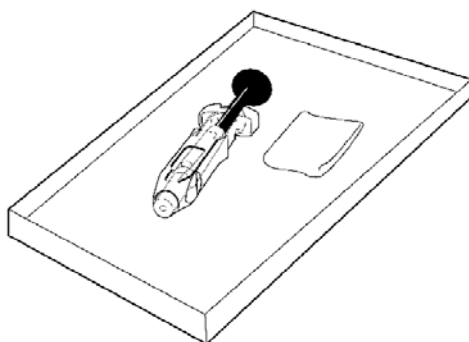
Følgende er en vejledning i, hvordan man injicerer Trudexa. Læs venligst vejledningen grundigt, og følg den trin for trin. Deres læge eller dennes assistent vil instruere Dem i selvinjektion. Forsøg ikke at injicere Dem selv, før De er sikker på, hvordan De skal forberede og give injektionen. Efter grundig oplæring kan injektionen gives af Dem selv eller af en anden person, f.eks. et familiemedlem eller en ven.

Denne injektion må ikke blandes med anden medicin i samme sprøjte eller hætteglas.

1) Forberedelse til injektion

- Vask hænderne grundigt
- Læg følgende ting på et rent underlag
 - En fyldt Trudexa-injektionssprøjte

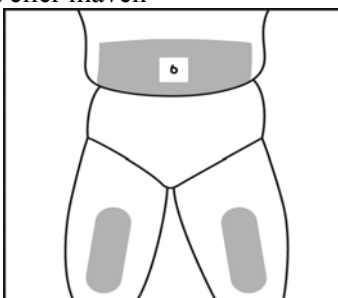
- En alkoholserviet



- Kontrollér udløbsdatoen på injektionssprøjten. Må ikke anvendes efter den angivne måned og år.

2) Valg og forberedelse af injektionssted

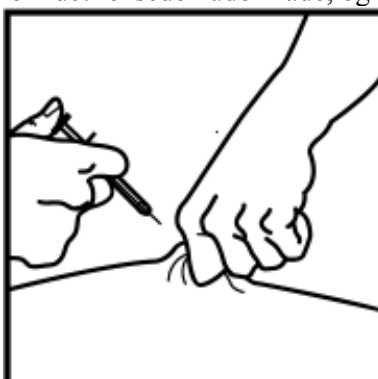
- Vælg et injektionssted på låret eller maven



- Hver ny injektion bør gives mindst 3 cm fra det senest anvendte injektionssted.
 - Injicer ikke i et område, hvor huden er rød, hård eller har mærker. Dette kan være tegn på en infektion.
 - Tør injektionsstedet af med den medfølgende alkoholserviet ved hjælp af cirkulende bevægelser.
 - Berør ikke området igen før injektionen.

3) Injektion af Trudexa

- Ryst IKKE sprøjten.
- Fjern hættten fra kanylesprøjten, og sørg for ikke at berøre kanylen og at den ikke rører nogen flade.
- Klem forsigtigt med én hånd om det rensede hudområde, og hold fast



- Hold sprøjten med den anden hånd i en vinkel på 45° mod huden med den rillede side opad.

- Pres kanylen med en hurtig, kort bevægelse helt ind i huden
- Slip huden med den første hånd.
- Pres stemplet ned for at injicere opløsningen – det tager fra 2 til 5 sekunder at tømme sprøjten
- Når sprøjten er tom, trækkes kanylen ud af huden og holdes i den samme vinkel, som da den blev ført ind
- Hold sprøjten i den ene hånd og lad det yderste beskyttende lag af glide ind over kanylen med den anden hånd, indtil det er på plads
- Pres tommelfingeren eller et stykke gazebind over injektionsstedet i 10 sekunder. Der kan forekomme en mindre blødning. Gnid ikke på injektionsstedet. Brug evt. et plaster.

4) Bortskaffelse af udstyr

- Trudexa-sprøjter må **ALDRIG** genbruges. Sæt **ALDRIG** hættten på kanylen igen.
- Efter injektion af Trudexa bortskaffes den brugte kanyle straks i en særlig beholder som angivet af Deres læge, sygeplejerske eller apotek.
- Beholderen opbevares utilgængeligt for børn.

Hvis De anvender mere Trudexa, end De bør:

Hvis De ved en fejltagelse injicerer Trudexa hyppigere end forskrevet af lægen, bør De kontakte lægen og fortælle ham/hende, at De har taget mere. Tag altid den ydre karton eller hætteglasset fra medicinen med, også selvom den er tom.

Hvis De glemmer at tage Trudexa:

Hvis De glemmer at give Dem selv en injektion, bør De injicere den næste dosis af Trudexa, så snart De kommer i tanke om det. Fortsæt dernæst med at injicere næste dosis som planlagt på den oprindelig fastlagte dag, som om De ikke havde glemt en dosis.

Hvis De har yderligere spørgsmål til anvendelsen af dette produkt, skal De spørge Deres læge eller apotek.

4. HVILKE MULIGE BIVIRKNINGER, TRUDEXA HAR

Som alle andre lægemidler kan Trudexa have bivirkninger, selv om alle ikke får dem. De fleste bivirkninger er af let til moderat grad. Der kan dog forekomme mere alvorlige bivirkninger, som kræver behandling. Bivirkninger kan forekomme op til 5 måneder efter den sidste behandling.

Kontakt omgående lægen, hvis De får følgende symptomer::

- Alvorligt udslæt, nældefeber eller andre tegn på en allergisk reaktion;
- Hævelser i ansigt, hænder eller fødder;
- Besvær med at trække vejret eller synke;
- Stakåndethed ved fysisk anstrengelse eller når De ligger ned, eller hævede fødder;
- Tegn og symptomer, som kan tyde på blodsygdomme så som vedvarende feber, blå mærker, blødning, bleghed.

Kontakt lægen så hurtigt som muligt, hvis De får følgende symptomer:

- Tegn på infektion, såsom feber, ildebefindende, sår, tandproblemer eller smerter ved vandladning;
- Følelse af svaghed eller træthed;
- Hoste;
- Snurren og prikken;
- Følelsesløshed;
- Dobbeltsyn;
- Svaghed i arme og ben.

Ovennævnte symptomer kan være tegn på følgende bivirkninger, som er observeret ved brug af Trudexa:

Meget almindelige ($\geq 1/10$ patienter):

- reaktion ved injektionsstedet (herunder smerter, hævelse, rødme eller kløe).

Almindelige ($\geq 1/100$ og $< 1/10$ patienter):

- nedre luftvejsinfektioner (herunder bronkitis, lungebetændelse);
- Øvre luftvejsinfektioner (herunder forkølelse, løbende næse, bihulebetændelse);
- urinvejsinfektion, forkølelsessår, helvedesild;
- svimmelhed, herunder vertigo, hovedpine;
- øjen-inflammation;
- hoste, ondt i halsen;
- kvalme, diarré, mavesmerter, sår i munden;
- forhøjede leverenzymmer;
- udslæt, kløe, hårtab;
- træthed;
- feber.

Usædvanlige ($\geq 1/1000$ og $< 1/100$ patienter):

- Alvorlige infektioner (såsom sepsis [blodforgiftning]), ledinfektion, svampeinfektion;
- hudvorter;
- anæmi, lavt antal hvide blodlegemer;
- allergiske reaktioner;
- forhøjede lipidværdier, appetitforstyrrelser;
- angst, depression, træthedsfølelse og søvnbesvær;
- nervesygdomme (såsom dissemineret sklerose og betændelse i synsnerven), smagsforstyrrelser, synsforstyrrelser;
- øre-ubehag;
- fornemmelse af hurtige hjerteslag, forhøjet blodtryk;
- astma, forpustethed;
- mavesymptomer (såsom opkastning, mavebesvær, forstoppelse), rektal blødning;
- hudsygdomme (såsom psoriasis, eksem eller infektioner), kløende udslæt, langsom sår-heling;
- muskel-svaghed;
- urinvejsforstyrrelser (såsom blod i urinen, øget vandladningstendens);
- forøget menstruationsblødning;
- influenza-lignende symptomer, brystmerter, hævede fødder.

Sjælden ($< 1/1000$)

- glaukom;
- hudkræft;
- forstyrrelse i skjoldbruskkirtlen;
- protein i urinen.

Andre bivirkninger observeret hos patienter i Trudexa-behandling:

Tuberkulose og andre opportunistiske infektioner (infektioner, der optræder, når modstandsdygtigheden over for sygdommen er nedsat);
lungesygdom.

Hvis en bivirkning bliver alvorlig, hvis De oplever en usædvanlig reaktion, eller hvis De bemærker nogen form for bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel, bør De oplyse Deres læge eller apotek herom.

5. HVORDAN DE OPBEVARER TRUDEXA

Opbevares utilgængeligt for børn.

Anvend ikke Trudexa efter udløbsdatoen, som er angivet på etiketten efter EXP. Udløbsdatoen refererer til den sidste dag i den pågældende måned.

Opbevares i køleskab (2 – 8°C).

Opbevar hætteglasset i den ydre karton.

Må ikke nedfryses.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

For yderligere oplysninger om dette lægemiddel bedes henvendelse rettet til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Trudexa 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte med beskyttelseshætte leveres som en steril opløsning med 40 mg adalimumab, der er opløst i 0,8 ml opløsning.

Hvad Trudexa indeholder

Det aktive stof er adalimumab.

De øvrige indholdsstoffer er mannitol, cirtonsyremonohydrat, natriumcitrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, natriumklorid, polysorbat 80, natriumhydroxid og vand til injektionsvæske.

Trudexas udseende og pakningsstørrelse

Trudexa fyldt sprøjte er en glas sprøjte indeholdende en opløsning af adalimumab.

Hver pakning indeholder 1 fyldt injektionssprøjte med beskyttelseshætte til administration på hospital eller administration af en hjælper med henholdsvis 1 alkoholserviet.

Ikke alle pakningsstørrelser markedsføres alle steder. Trudexa leveres også som hætteglas og en fyldt pen.

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
England

Fremstiller:

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

For yderligere oplysninger om dette lægemiddel bedes henvendelse rettet til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

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

Portugal

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

France

România

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

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 1A/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

Denne indlægsseddel blev senest godkendt den {MM/ÅÅÅÅ}

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Trudexa fyldt pen 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
Adalimumab

Læs hele denne indlægsseddel omhyggeligt, inden De begynder at anvende dette lægemiddel.

- Gem indlægssedlen. De får muligvis behov for at læse den igen.
- De vil af lægen få udleveret et patientkort, der indeholder vigtige sikkerhedsinformationer, som de skal være opmærksom på før og under Deres behandling med Trudexa. Opbevar patientkortet sammen med denne indlægsseddel.
- Hvis De har yderligere spørgsmål, bedes De kontakte Deres læge eller apotek.
- Dette lægemiddel er ordineret til Dem personligt. De bør ikke give det videre til andre. Det kunne skade dem, selv om deres symptomer er de samme som Deres egne.
- Hvis en bivirkning bliver alvorlig eller, De bemærker nogen form for bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel, bør De fortælle det til Deres læge eller apotek.

Denne indlægsseddel fortæller:

1. Hvad Trudexa er, og hvad det anvendes til
2. Hvad De skal gøre, før De begynder at anvende Trudexa
3. Hvordan De anvender Trudexa
4. Hvilke mulige bivirkninger, Trudexa har
5. Hvordan De opbevarer Trudexa
6. Yderligere oplysninger

1. HVAD TRUDEXA ER, OG HVAD DET ANVENDES TIL

Trudexa er et lægemiddel til behandling af reumatoid artrit, psoriasisartrit og ankyloserende spondylitis, der reducerer disse sygdommes inflammatoriske proces. Det aktive stof, adalimumab, er et humant monoklonalt antistof, der er fremstillet ved dyrkning i celler. Monoklonale antistoffer er proteiner, som genkender andre unikke proteiner og bindes til disse. Adalimumab bindes til et specifikt protein (tumornekrosefaktor eller TNF α), som er til stede i forøget mængde i ledbetændelsessygdomme som reumatoid artrit, psoriasisartrit og ankyloserende spondylitis.

Reumatoid artrit

Reumatoid artrit er en betændelsessygdom i leddene. Hvis De har moderat til alvorlig aktiv reumatoid artrit, vil De evt. først få andre sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler, såsom methotrexat. Hvis De ikke responderer tilstrækkeligt på disse lægemidler, kan De få Trudexa til behandling af Deres reumatoide artrit.

Trudexa kan også anvendes til behandling af alvorlig aktiv og progressiv reumatoid artrit, der ikke tidligere er behandlet med methotrexat.

Trudexa har vist sig at kunne nedsætte hastigheden ned for ødelæggelse af brusk og knogler i leddene forårsaget af sygdommen og at forbedre de fysiske funktioner.

Normalt gives Trudexa sammen med methotrexat. Hvis Deres læge ikke mener, at behandling med methotrexat er hensigtsmæssig, kan Trudexa anvendes alene.

Psoriasisartrit

Psoriasisartrit er en betændelsessygdom i leddene, som er forbundet med psoriasis.

Ankyloserende spondylitis

Ankyloserende spondylitis er en inflammatorisk sygdom i rygsøjlen. Hvis De har ankyloserende spondylitis, vil De først modtage anden medicin. Hvis De ikke responderer godt nok på den medicin, vil De blive tilbudt Trudexa til reduktion af tegn og symptomer på Deres sygdom.

Crohns sygdom

Crohns sygdom er en inflammatorisk sygdom i mavetarmkanalen. Hvis De har Crohns sygdom, vil De først modtage anden medicin. Hvis De ikke har tilstrækkelig effekt på den medicin, vil De blive tilbudt Trudexa til reduktion af sygdomstegn og symptomer på Deres sygdom.

2. HVAD DE SKAL GØRE, FØR DE BEGYNDER AT ANVENDE TRUDEXA

De bør ikke anvende Trudexa:

- Hvis De er allergisk (overfølsom) over for adalimumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Trudexa.
- Hvis De har en alvorlig infektion, herunder aktiv tuberkulose (se "Vær særligt forsigtig med at anvende Trudexa"). Det er vigtigt, at De informerer lægen, hvis De har symptomer på infektioner, f.eks. feber, sår, træthedsfølelse, tandproblemer.
- Hvis De lider af moderat til alvorlig hjerteinsufficiens. Det er vigtigt at informere lægen, hvis De har eller har haft en alvorlig hjertesygdom (se "Vær særligt forsigtig med at anvende Trudexa").

Vær særligt forsigtig med at anvende Trudexa:

- Hvis De oplever allergiske reaktioner, såsom tryk i brystet, hvæsen, svimmelhed, hævelser eller udslæt, undlad at injicere mere Trudexa, og straks kontakte lægen.
- Kanylens beskyttelseshætte indeholder en pakning af naturgummi (latex). Dette kan forårsage alvorlige allergiske reaktioner hos patienter, som er overfølsomme over for latex. Patienter med kendt overfølsomhed over for latex rådes til at undgå at røre ved gummipakningen inde i beskyttelseshætten.
- Hvis De har en infektion, herunder langvarig eller lokaliseret infektion (f.eks. bensår), bør De kontakte Deres læge, før De begynder at bruge Trudexa. Kontakt lægen, hvis De er i tvivl.
- Infektioner kan opstå lettere under behandling med Trudexa herunder alvorlige infektioner, tuberkulose, opportunistiske infektioner og sepsis, som i sjældne tilfælde kan være livstruende. Det er vigtigt at informere lægen, hvis De får symptomer som feber, sår, træthedsfølelse eller tandproblemer.
- Eftersom der har været rapporteret tilfælde af tuberkulose hos patienter i behandling med Trudexa, vil lægen undersøge Dem for tegn og symptomer på tuberkulose, før behandling med Trudexa påbegyndes. Dette vil omfatte en omhyggelig sygdomshistorie, røntgenundersøgelse af lunger og en tuberkulintest. Disse undersøgelser bør registreres på Deres patientkort. Det er meget vigtigt at informere lægen, hvis De nogensinde selv har haft tuberkulose, eller hvis De har været i tæt kontakt med nogen, som havde tuberkulose. Hvis der viser sig symptomer på tuberkulose (vedvarende hoste, vægttab, sløvhed, let feber) eller anden form for infektion under eller efter behandlingen, bør lægen straks informeres.
- Rådfør Dem med lægen, hvis De har en sygdomshistorie med gentagne infektioner eller andre tilfælde, der forøger risikoen for infektioner.

- Rådfør Dem med Deres læge, hvis De er bærer af hepatitis B-virus (HBV), hvis De har aktiv HBV eller, hvis De tror, De kan have risiko for at få HBV. Trudexa kan forårsage reaktivering af HBV hos mennesker, der bærer denne virus. I sjældne tilfælde, specielt hvis De tager anden medicin, der undertrykker immun-systemet, kan reaktivering af HBV blive livstruende.
- Hvis De skal opereres eller have tandbehandling, bør De informere Deres læge om, at De tager Trudexa.
- Hvis De har dissemineret sklerose. Lægen vil afgøre, om De skal have Trudexa.
- Nogle vacciner bør ikke gives under Trudexa-behandling. Tal venligst med lægen, før De får nogen form for vaccine.
- Hvis De har lettere hjerteinsufficiens og bliver behandlet med Trudexa, skal status for Deres hjerteinsufficiens følges nøje af Deres læge. Det er vigtigt at informere lægen, hvis De har eller har haft en alvorlig hjertesygdom. Hvis De udvikler nye eller får forværrede symptomer på hjerteinsufficiens (f. eks. stakåndethed eller hævede fødder), skal De kontakte Deres læge øjeblikkeligt.
- Hos nogle patienter vil kroppen ikke producere tilstrækkeligt af de blodlegemer, som hjælper kroppen med at bekæmpe infektioner eller stoppe blødninger. Hvis De får feber, som ikke vil forsvinde, blå mærker eller bløder meget let eller er meget bleg, skal De omgående henvende Dem til Deres læge. Deres læge kan eventuelt beslutte at afbryde behandlingen.
- Der er set meget sjældne tilfælde af visse kræfttyper hos patienter, som tager Trudexa eller andre TNF-hæmmere. Patienter med mere alvorlig reumatoid artrit, som har haft sygdommen i lang tid, kan have øget risiko i forhold til gennemsnittet for at få en kræfttype, der hedder lymfom, som påvirker lymfesystemet. Hvis De tager Trudexa, er Deres risiko forøget. Derudover er der set meget sjældne tilfælde af ikke-melanom hudkræft hos patienter, der tager Trudexa..
- Kræft, der er forskellig fra lymfom, er rapporteret hos patienter med en specifik lungesygdom kaldet kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), der var i behandling med en anden TNF-hæmmer. Hvis De har KOL, eller ryger meget, bør De diskutere med Deres læge, om behandling med en TNF-hæmmer er passende for Dem.

Anvendelse af andre lægemidler

Hvis De tager eller for nylig har taget andre lægemidler, bør De oplyse Deres læge eller apotek herom, også hvis der er tale om ikke-receptpligtige lægemidler.

Trudexa kan anvendes sammen med methotrexat eller visse sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (sulfasalazin, hydroxychloroquin, leflunomid og guldpræparater til injektion), steroider eller smertemedicin, herunder non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler.

De bør ikke tage Trudexa sammen med medicin, der indeholder det aktive stof anakinra. Hvis De har spørgsmål, skal De tale med Deres læge.

Hvordan man anvender Trudexa sammen med mad og drikkevarer

Da Trudexa gives subkutan, burde mad og drikke ikke have nogen effekt på Trudexa.

Graviditet og Amning

Virksomheden af adalimumab hos gravide er ikke kendt, hvorfor Trudexa ikke anbefales til gravide. De rådes til at undgå at blive gravid og at bruge passende prævention under behandling med Trudexa og mindst 5 måneder efter den sidste behandling med Trudexa.

Det vides ikke, om adalimumab passerer over i modermælken.

Hvis De ammer, bør De ophøre med at amme under Trudexa-behandling og mindst 5 måneder efter den sidste behandling med Trudexa.

Bilkørsel og betjening af maskiner

Trudexa påvirker ikke Deres evne til at køre bil eller bruge værktøj eller maskiner.

Vigtige oplysninger om visse af indholdsstofferne i Trudexa

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis, d.v.s. grundlæggende 'natriumfri'.

3. HVORDAN DE ANVENDER TRUDEXA

Trudexa bør altid anvendes i nøje overensstemmelse med, hvad Deres læges har fortalt Dem. De bør konsultere Deres læge eller apotek, hvis De er i tvivl.

Trudexa injiceres under huden (subkutan anvendelse). Den almindelige dosis til voksne med reumatoid artrit, psoriasisartrit og ankyloserende spondylitis er 40 mg adalimumab hver anden uge som enkeltdosis. Startbehandlingen for Crohns sygdom er sædvanligvis 80 mg i uge 0 fulgt af 40 mg hver anden uge startende i uge 2. I tilfælde, hvor der kræves et hurtigere respons, kan Deres læge ordinere en dosis på 160 mg i uge 0 (som 4 injektioner på en dag eller 2 injektioner pr. dag i to på hinanden følgende dage), 80 mg (2 injektioner) i uge 2, og derefter 40 mg (1 injektion) hver anden uge. Afhængigt af Deres respons, kan Deres læge forøge dosis til 40 mg hver uge. Trudexa bør injiceres i hele den periode, Deres læge har fortalt Dem Hvis De har reumatoid artrit, kan De fortsætte med methotrexat under behandling med Trudexa.

Hvis Deres læge ikke mener, at behandling med methotrexat er hensigtsmæssig, kan Trudexa anvendes alene.

Hvis De har reumatoid artrit og ikke får methotrexat i kombination med Deres Trudexa-behandling, kan lægen vælge at ordinere 40 mg adalimumab hver uge.

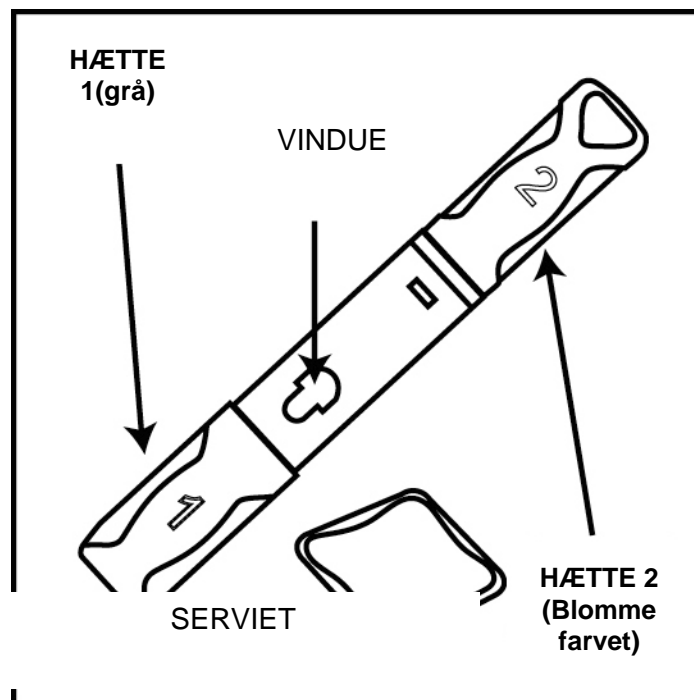
Vejledning til forberedelse og injektion af Trudexa::

Følgende er en vejledning i, hvordan man injicerer Trudexa. Læs venligst vejledningen grundigt, og følg den trin for trin. Deres læge eller dennes assistent vil instruere Dem i selvinjektion. Forsøg ikke at injicere Dem selv, før De er sikker på, hvordan De skal forberede og give injektionen. Efter grundig oplæring kan injektionen gives af Dem selv eller af en anden person, f.eks. et familiemedlem eller en ven.

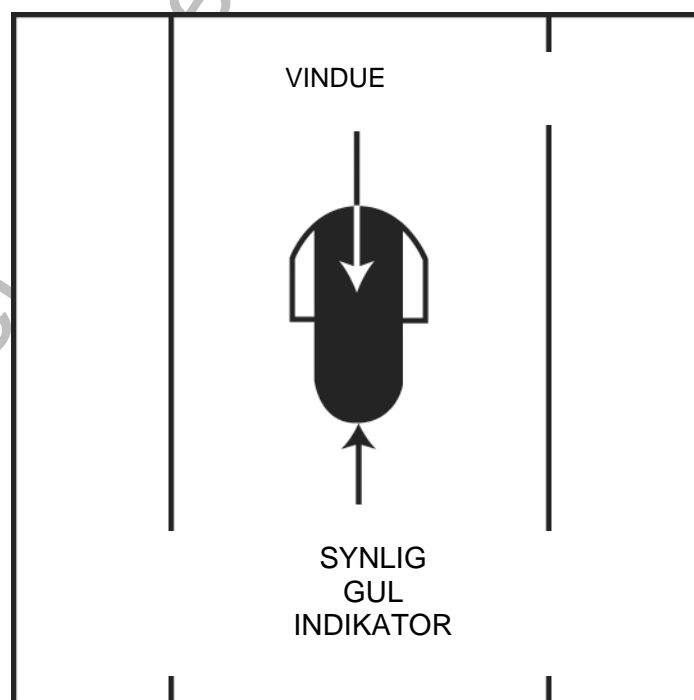
Hvad skal jeg gøre, inden jeg giver mig selv subkutan injektion med Trudexa?

1. Vask hænderne grundigt.
2. Tag en dosispakke, der indeholder en fyldt pen med Trudexa fra køleskabet.
3. Ryst eller tab ikke den fyldte pen
4. Læg følgende ting på et rent underlag.
 - En fyldt pen med Trudexa

- En alkoholserviet

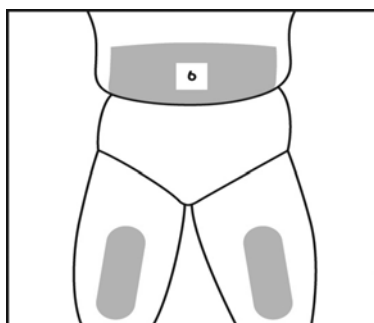


5. Kontrollér udløbsdatoen på etiketten på den fyldte pen (EXP:). Anvend ikke produktet, hvis datoen har passeret den viste måned og år.
6. Hold den fyldte pen med den grå hætte (mærket '1') pegende opad. Kontrollér Trudexa-opløsningens udseende gennem vinduerne på siderne af den fyldte pen. Den skal være klar og farveløs. Hvis den er uklær, misfarvet eller indeholder flager eller partikler, må De ikke anvende den. Anvend ikke en fyldt pen, som er frossen, eller som har ligget i direkte sollys.



Hvor skal jeg give injektionen?

1. Vælg et injektionssted på låret eller maven (undtagen rundt om navlen).



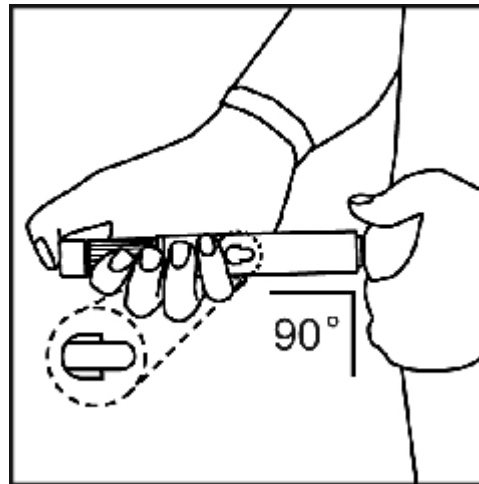
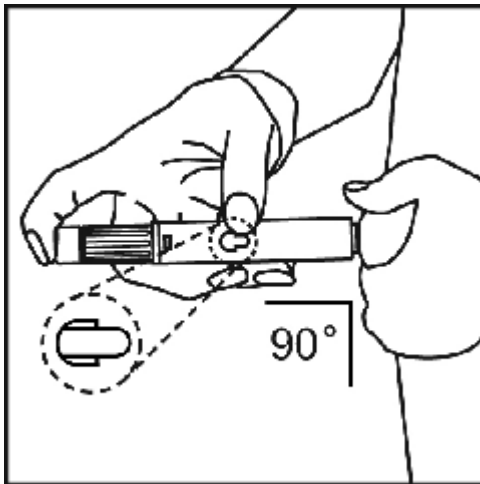
2. Skift stedet, hvor De injicerer hver gang, så De ikke bliver øm i området. Hver ny injektion bør gives mindst 3 cm fra det senest anvendte injektionssted.
3. Injicer ikke i et område, hvor huden er rød, hård eller har mærker. Dette kan være tegn på en infektion.

Hvordan skal jeg tage min injektion?

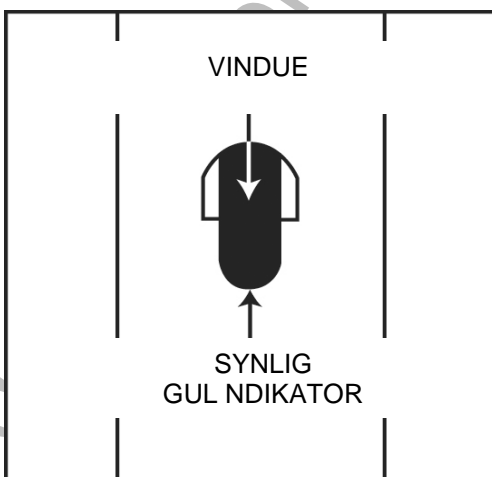
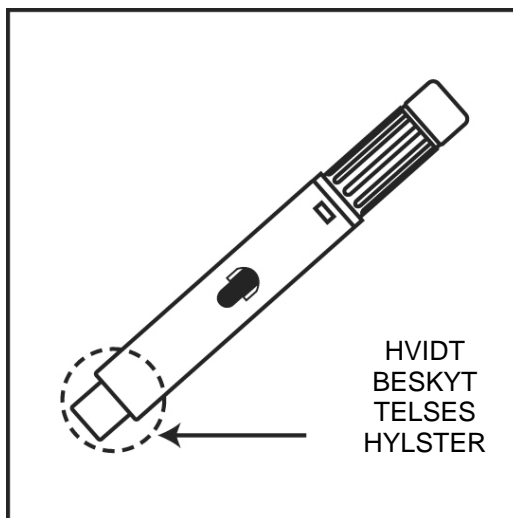
1. Tør Deres hud af med den medfølgende alkoholserviet ved hjælp af cirkulende bevægelser. Berør ikke området igen før injektionen
2. Hold den fyldte pen med den ene hånd med den grå hætte (mærket '1') pegende nedad. Træk med den anden hånd den grå hætte (1) lige af, og kassér den. Kontroller, at kanylens lille grå beskyttelseshætte er fjernet sammen med hættens. Det hvide beskyttelseshylster til kanylen vil nu kunne ses. Rør ikke ved kanylen inden i beholderen. **SÆT IKKE HÆTTEN PÅ**, da De kan beskadige kanylen indeni.
3. Træk den blommefarvede sikkerhedshætte (mærket '2') lige af. Den blommefarvede aktiveringsknap vises nu i toppen. Den fyldte pen er nu klar til brug. Tryk ikke på den blommefarvede aktiveringsknap, før pennen er korrekt placeret på huden, idet det vil resultere i udløsning af lægemidlet. **SÆT IKKE HÆTTEN PÅ, idet pennen kan udløses.**

Injektion af Trudexa

1. Klem forsigtigt med Deres frie hånd om et passende område af den rensede hud på injektionsstedet, og hold fast (se nedenfor).
2. Hold den hvide ende af den fyldte pen i en ret vinkel (90 grader) mod huden, så De kan se vinduet.
3. Hold på beholderen med den fyldte pen, og tryk let ned mod injektionsstedet (hold den på plads uden at bevæge den).
4. Tryk på den blommefarvede knap i toppen med Deres pegefinger eller tommelfinger, når De er klar til at begynde injektionen (se nedenfor). De vil høre et 'klik', når kanylen udløses, og De vil føle et lille prik, når kanylen trænger ind.
5. Hold trykket, og fortsæt med at holde den fyldte pen korrekt på huden med et stabilt tryk i omkring **10 sekunder for at sikre fuldstændig injektion**. Fjern ikke den fyldte pen, imens injektionen gives.



6. De kan se en gul indikator bevæge sig i vinduet under injektionen. Injektionen er færdig, når den gule indikator ikke bevæger sig mere.
7. Løft pennen lige ud fra injektionsstedet. Det hvide beskyttelseshylster til kanylen vil flytte sig ned over kanylen og låses på plads lige over kanylespidsen. Forsøg ikke at røre kanylen. Det hvide beskyttelseshylster til kanylen er der for at beskytte Dem mod at røre ved kanylen.



8. De kan måske se en plet af blod på injektionsstedet. De kan presse et stykke vat eller et plaster over injektionsstedet i 10 sekunder. Gnid ikke på injektionsstedet. De kan eventuelt bruge et plaster.

Bortskaffelse af udstyr

- Sæt ikke nogen af hæfterne tilbage på den fyldte pen..
- Den fyldte pen bortskaffes straks efter anvendelse i en særlig beholder, som angivet af Deres læge, sygeplejerske eller apotek.
- Beholderen opbevares utilgængeligt for børn.
- Læg aldrig brugte fyldte penne i Deres normale husholdningsaffald.
- Anvend kun hver fyldte pen til én injektion.

Hvis De anvender mere Trudexa, end De bør:

Hvis De ved en fejltagelse injicerer Trudexa hyppigere end forskrevet af lægen, bør De kontakte lægen og fortælle ham/hende, at De har taget mere. Tag altid den ydre karton eller hætteglasset fra medicinen med, også selvom den er tom.

Hvis De glemmer at tage Trudexa:

Hvis De glemmer at give Dem selv en injektion, bør De injicere den næste dosis af Trudexa, så snart De kommer i tanke om det. Fortsæt dernæst med at injicere næste dosis som planlagt på den oprindelig fastlagte dag, som om De ikke havde glemt en dosis.

Hvis De har yderligere spørgsmål til anvendelsen af dette produkt, skal De spørge Deres læge eller apotek.

4. HVILKE MULIGE BIVIRKNINGER, TRUDEXA HAR

Som alle andre lægemidler kan Trudexa have bivirkninger, selv om alle ikke får dem. De fleste bivirkninger er af let til moderat grad. Der kan dog forekomme mere alvorlige bivirkninger, som kræver behandling. Bivirkninger kan forekomme op til 5 måneder efter den sidste behandling.

Kontakt omgående lægen, hvis De får følgende symptomer::

- Alvorligt udslæt, nældefeber eller andre tegn på en allergisk reaktion;
- Hævelser i ansigt, hænder eller fødder;
- Besvær med at trække vejret eller synke;
- Stakåndethed ved fysisk anstrengelse eller når De ligger ned, eller hævede fødder;
- Tegn og symptomer, som kan tyde på blodsygdomme så som vedvarende feber, blå mærker, blødning, bleghed.

Kontakt lægen så hurtigt som muligt, hvis De får følgende symptomer:

- Tegn på infektion, såsom feber, ildebefindende, sår, tandproblemer eller smerter ved vandladning;
- Følelse af svaghed eller træthed;
- Hoste;
- Snurren og prikken;
- Følelsesløshed;
- Dobbeltsyn;
- Svaghed i arme og ben.

Ovennævnte symptomer kan være tegn på følgende bivirkninger, som er observeret ved brug af Trudexa:

Meget almindelige ($\geq 1/10$ patienter):

- reaktion ved injektionsstedet (herunder smerter, hævelse, rødme eller kløe).

Almindelige ($\geq 1/100$ og $< 1/10$ patienter):

- nedre luftvejsinfektioner (herunder bronkitis, lungebetændelse);
- Øvre luftvejsinfektioner (herunder forkølelse, løbende næse, bihulebetændelse);
- urinvejsinfektion, forkølelsessår, helvedesild;
- svimmelhed, herunder vertigo, hovedpine;
- øjen-inflammation;
- hoste, ondt i halsen;
- kvalme, diarré, mavesmerter, sår i munden;
- forhøjede leverenzymmer;
- udslæt, kløe, hårtab;
- træthed;
- feber.

Usædvanlige ($\geq 1/1000$ og $< 1/100$ patienter):

- Alvorlige infektioner (såsom sepsis [blodforgiftning]), ledinfektion, svampeinfektion;
- hudvorter;
- anæmi, lavt antal hvide blodlegemer;
- allergiske reaktioner;
- forhøjede lipidværdier, appetitforstyrrelser;
- angst, depression, træthedsfølelse og søvnbesvær;
- nervesygdomme (såsom dissemineret sklerose og betændelse i synsnerven), smagsforstyrrelser, synsforstyrrelser;
- øre-ubehag;
- fornemmelse af hurtige hjerteslag, forhøjet blodtryk;
- astma, forpustethed;
- mavesymptomer (såsom opkastning, mavebesvær, forstoppelse), rektal blødning;
- hudsygdomme (såsom psoriasis, eksem eller infektioner), kløende udslæt, langsom sår-heling;
- muskel-svaghed;
- urinvejsforstyrrelser (såsom blod i urinen, øget vandladningstendens);
- forøget menstruationsblødning;
- influenza-lignende symptomer, brystmerter, hævede fødder.

Sjælden ($< 1/1000$)

- glaukom;
- hudkræft;
- forstyrrelse i skjoldbruskkirtlen;
- protein i urinen.

Andre bivirkninger observeret hos patienter i Trudexa-behandling:

Tuberkulose og andre opportunistiske infektioner (infektioner, der optræder, når modstanddygtigheden over for sygdommen er nedsat);
lunnesygdom.

Hvis en bivirkning bliver alvorlig, hvis De oplever en usædvanlig reaktion, eller hvis De bemærker nogen form for bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel, bør De oplyse Deres læge eller apotek herom.

5. HVORDAN DE OPBEVARER TRUDEXA

Opbevares utilgængeligt for børn.

Anvend ikke Trudexa efter udløbsdatoen, som er angivet på etiketten efter EXP. Udløbsdatoen refererer til den sidste dag i den pågældende måned.

Opbevares i køleskab (2 – 8°C).
Opbevar hætteglasset i den ydre karton.
Må ikke nedfryses.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Trudexa 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen leveres som en steril opløsning med 40 mg adalimumab, der er opløst i 0,8 ml opløsning.

Hvad Trudexa indeholder

Det aktive stof er adalimumab.
De øvrige indholdsstoffer er mannitol, cirtonsyremonohydrat, natriumcitrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, natriumchlorid, polysorbat 80, natriumhydroxid og vand til injektionsvæske.

Trudexas udseende og pakningsstørrelse

Trudexa fyldt pen er en engangs grå- og blommefarvede pen, som indeholder en glassprøjte med Trudexa. Der er to hætter - den ene er grå og mærket '1', og den anden er blommefarvet og mærket '2'. Der er et vindue på hver side af pennen, gennem hvilket De kan se Trudexa-opløsningen inden i sprøjten.

Trudexa fyldt pen findes i pakninger indeholdende 1, 2, 4 og 6 fyldte penne. Hver fyldt pen leveres med 1 alkoholserviet. Ikke alle pakningsstørrelser markedsføres alle steder. Trudexa findes også som hætteglas og fyldt injektionssprøjte.

Indehaver af markedsføringstilladelse

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
England

Fremstillere

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

For yderligere oplysninger om dette lægemiddel bedes henvendelse rettet til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

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

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**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 1A/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

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

Denne indlægsseddel blev senest godkendt den {MM/ÅÅÅÅ}

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg