

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trudexa 40 mg oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

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

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Reumatoïde artritis

Trudexa is in combinatie met methotrexaat bestemd voor:

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

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

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

Artritis psoriatica

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

Spondylitis ankylopoetica

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

De ziekte van Crohn

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

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

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

Volwassenen

Reumatoïde artritis

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

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

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

Artritis psoriatica en spondylitis ankylopoetica

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

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

De ziekte van Crohn

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

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

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

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

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

Oudere patiënten

Aanpassing van de dosis is niet vereist.

Kinderen en adolescenten

Er is geen ervaring bij kinderen.

Verminderde nier- en/of leverfunctie

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

4.3 Contra-indicaties

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

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

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Infecties

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

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

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

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

Ernstige infecties:

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

Tuberculose

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

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

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

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

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

Andere opportunistische infecties:

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

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

Hepatitis B reactivering

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

Neurologische complicaties

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

Allergische reacties

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

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

Immunosuppressie

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

Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen

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

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

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

Hematologische reacties

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

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

Vaccinaties

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

Congestief hartfalen

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

Auto-immuunprocessen

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

Gelijktijdige toediening van TNF-antagonisten en anakinra

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

Chirurgische ingrepen

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

Dunne darmobstructie

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

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

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

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

Gebruik tijdens borstvoeding

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

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Klinisch onderzoek

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

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

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

Tabel 1

Bijwerkingen in klinische onderzoeken

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

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

Reacties op de injectieplaats

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

Infecties

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

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

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

Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen

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

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

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

Autoantilichamen

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

Verhoogde leverenzymen

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

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

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

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

Additionele bijwerkingen uit postmarketing surveillance of fase IV klinische onderzoeken

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

Tabel 2
Bijwerkingen in postmarketing surveillance en fase IV klinische onderzoeken

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Selectieve immunosuppressiva. ATC-code: L04AA17

Werkingsmechanisme

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

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

Farmacodynamische effecten

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

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

Klinische onderzoeken

Reumatoïde artritis

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

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

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

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

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

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

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

ACR-respons

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

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

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

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

^b 40 mg Trudexa, eenmaal per twee weken toegediend

^c MTX = methotrexaat

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

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

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

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

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

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

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

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

Radiografische respons

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

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

^amethotrexaat

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

^cGebaseerd op rank analyse

^d gewrichtsruimte-vernauwingsscore

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

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

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

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

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

Kwaliteit van leven en fysiek functioneren

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

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

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

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

Artritis psoriatica

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

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

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

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

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

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

Nvt: Niet van toepassing

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

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

Spondylitis ankylopoetica

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

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

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

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

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

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

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

a Onderzoek naar Spondylitis Ankylopoetica (ASsessment in Ankylosing Spondylitis)

b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

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

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

De ziekte van Crohn

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

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

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

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

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

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

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

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

* p < 0,001

** p < 0,01

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

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

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

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

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

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

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

^a Van degenen die in de uitgangssituatie corticosteroiden kregen

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

Kwaliteit van leven

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

Immunogeniciteit

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

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

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

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

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

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

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

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol
Citroenzuurmonohydraat
Natriumcitraat
Natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat
Dinatriumfosfaatdihydraat
Natriumchloride
Polysorbaat 80

Natriumhydroxide
Water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

18 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

Verpakking van:

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Verenigd Koninkrijk

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

EU/1/03/257/001

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

1 september 2003

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{MM/JJJJ}

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trudexa 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

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

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in voorgevulde spuit.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Reumatoïde artritis

Trudexa is in combinatie met methotrexaat bestemd voor:

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

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

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

Artritis psoriatica

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

Spondylitis ankylopoetica

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

De ziekte van Crohn

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

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

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

Volwassenen

Reumatoïde artritis

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

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

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

Artritis psoriatica en spondylitis ankylopoetica

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

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

De ziekte van Crohn

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

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

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

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

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

Oudere patiënten

Aanpassing van de dosis is niet vereist.

Kinderen en adolescenten

Er is geen ervaring bij kinderen.

Verminderde nier- en/of leverfunctie

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

4.3 Contra-indicaties

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

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

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Infecties

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

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

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

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

Ernstige infecties:

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

Tuberculose

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

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

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

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

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

Andere opportunistische infecties:

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

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

Hepatitis B reactivering

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

Neurologische complicaties

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

Allergische reacties

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

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

Immunosuppressie

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

Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen

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

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

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

Hematologische reacties

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

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

Vaccinaties

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

Congestief hartfalen

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

Auto-immuunprocessen

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

Gelijktijdige toediening van TNF-antagonisten en anakinra

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

Chirurgische ingrepen

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

Dunne darmobstructie

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

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

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

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

Gebruik tijdens borstvoeding

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

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Klinisch onderzoek

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

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

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

Tabel 1

Bijwerkingen in klinische onderzoeken

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

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

Reacties op de injectieplaats

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

Infecties

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

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

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

Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen

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

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

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

Autoantilichamen

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

Verhoogde leverenzymen

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

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

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

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

Additionele bijwerkingen uit postmarketing surveillance of fase IV klinische onderzoeken

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

Tabel 2
Bijwerkingen in postmarketing surveillance en fase IV klinische onderzoeken

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Selectieve immunosuppressiva. ATC-code: L04AA17

Werkingsmechanisme

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

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

Farmacodynamische effecten

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

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

Klinische onderzoeken

Reumatoïde artritis

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

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

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

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

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

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

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

ACR-respons

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

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

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

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

^b 40 mg Trudexa, eenmaal per twee weken toegediend

^c MTX = methotrexaat

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

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

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

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

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

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

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

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

Radiografische respons

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

	Placebo/ MTX ^a	TRUDEXA/MTX 40 mg elke 2 weken	Placebo/MTX- TRUDEXA/MTX (95% betrouwbaarheidsinterval ^b)	P-waarde
Totale Sharp score	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 ^c
Erosie score	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
JSN ^d score	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^amethotrexaat

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

^cGebaseerd op rank analyse

^d gewrichtsruimte-vernauwingsscore

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

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

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

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

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

Kwaliteit van leven en fysiek functioneren

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

vastgesteld op Week 52. De resultaten van de Short Form Health Survey (SF 36) voor alle Trudexa-doses/schema's in alle vier de onderzoeken ondersteunen deze bevindingen, met statistisch significante 'physical component summary' (PCS)-scores, evenals statistisch significante 'pain and vitality domain'-scores voor de dosering van eenmaal per twee weken 40 mg. Er werd een statistisch significante afname vastgesteld van vermoeidheid als gemeten door middel van de 'functional assessment of chronic illness therapy' (FACIT)-scores in alle drie onderzoeken waarin de vermoeidheid werd beoordeeld (onderzoeken I, III, IV).

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

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

Artritis psoriatica

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

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

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

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

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

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

Nvt: Niet van toepassing

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

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

Spondylitis ankylopoetica

Trudexa, 40 mg eenmaal per twee weken werd onderzocht bij 393 patiënten met spondylitis ankylopoetica die onvoldoende reageerden op conventionele therapie, in twee gerandomiseerde, 24

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

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

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

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

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

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

a Onderzoek naar Spondylitis Ankylopoetica (ASsessment in Ankylosing Spondylitis)

b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

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

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

De ziekte van Crohn

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

de indicatie (zie rubriek 4.1). Gelijktijdige vaste doses aminosalicylaten, corticosteroiden en/of immuunmodulerende middelen waren toegestaan en 79% van de patiënten bleef tenminste één van deze geneesmiddelen krijgen.

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

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

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

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

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

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

* p < 0,001

** p < 0,01

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

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

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

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

Week 56	N=170	N=172	N=157
Klinische remissie	12%	36%*	41%*
Klinische respons (CR-100)	17%	41%*	48%*
patiënten met steroidvrije remissie voor ≥ 90 dagen ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

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

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

^a Van degenen die in de uitgangssituatie corticosteroïden kregen

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

Kwaliteit van leven

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

Immunogeniciteit

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

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

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

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

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

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

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

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol
Citroenzuurmonohydraat
Natriumcitraat
Natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat
Dinatriumfosfaatdihydraat
Natriumchloride
Polysorbaat 80

Natriumhydroxide
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

18 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Trudexa 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit (type I glas) voor eenmalig gebruik voor gebruik door de patiënt:

Verpakkingen van:

- 1 voorgevulde spuit (0,8 ml steriele oplossing) en 1 doekje met alcohol in een blister.
- 2 voorgevulde spuiten (0,8 ml steriele oplossing) ieder met 1 doekje met alcohol in een blister.
- 4 voorgevulde spuiten (0,8 ml steriele oplossing) ieder met 1 doekje met alcohol in een blister.
- 6 voorgevulde spuiten (0,8 ml steriele oplossing) ieder met 1 doekje met alcohol in een blister.

Het is mogelijk dat niet alle typen verpakkingen in de handel verkrijgbaar zijn.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Verenigd Koninkrijk

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

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

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

1 september 2003

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{MM/JJJ}

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trudexa 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit met naaldhuls.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

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

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in voorgevulde spuit met naaldhuls

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Reumatoïde artritis

Trudexa is in combinatie met methotrexaat bestemd voor:

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

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

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

Artritis psoriatica

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

Spondylitis ankylopoetica

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

De ziekte van Crohn

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

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

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

Volwassenen

Reumatoïde artritis

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

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

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

Artritis psoriatica en spondylitis ankylopoetica

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

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

De ziekte van Crohn

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

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

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

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

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

Oudere patiënten

Aanpassing van de dosis is niet vereist.

Kinderen en adolescenten

Er is geen ervaring bij kinderen.

Verminderde nier- en/of leverfunctie

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

4.3 Contra-indicaties

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

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

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Infecties

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

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

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

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

Ernstige infecties:

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

Tuberculose

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

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

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

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

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

Andere opportunistische infecties:

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

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

Hepatitis B reactivering

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

Neurologische complicaties

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

Allergische reacties

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

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

Immunosuppressie

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

Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen

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

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

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

Hematologische reacties

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

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

Vaccinaties

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

Congestief hartfalen

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

Auto-immuunprocessen

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

Gelijktijdige toediening van TNF-antagonisten en anakinra

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

Chirurgische ingrepen

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

Dunne darmobstructie

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

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

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

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

Gebruik tijdens borstvoeding

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

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Klinisch onderzoek

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

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

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

Tabel 1

Bijwerkingen in klinische onderzoeken

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

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

Reacties op de injectieplaats

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

Infecties

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

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

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

Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen

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

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

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

Autoantilichamen

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

Verhoogde leverenzymen

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

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

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

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

Additionele bijwerkingen uit postmarketing surveillance of fase IV klinische onderzoeken

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

Tabel 2
Bijwerkingen in postmarketing surveillance en fase IV klinische onderzoeken

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Selectieve immunosuppressiva. ATC-code: L04AA17

Werkingsmechanisme

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

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

Farmacodynamische effecten

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

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

Klinische onderzoeken

Reumatoïde artritis

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

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

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

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

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

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

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

ACR-respons

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

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

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

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

^b 40 mg Trudexa, eenmaal per twee weken toegediend

^c MTX = methotrexaat

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

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

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

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

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

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

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

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

Radiografische respons

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

Tabel 5: Gemiddelde Radiografische Verandering Over 12 Maanden in Onderzoek III

	Placebo/ MTX ^a	TRUDEXA/MTX 40 mg elke 2 weken	Placebo/MTX- TRUDEXA/MTX (95% betrouwbaarheidsinterval ^b)	P-waarde
Totale Sharp score	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 ^c
Erosie score	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
JSN ^d score	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^amethotrexaat

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

^cGebaseerd op rank analyse

^d gewrichtsruimte-vernauwingsscore

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

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

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

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

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

Kwaliteit van leven en fysiek functioneren

De kwaliteit van leven met betrekking tot de gezondheid en fysiek functioneren werden beoordeeld met behulp van de 'disability index' op het Health Assessment Questionnaire (HAQ) in de vier oorspronkelijke adequate en goedgecontroleerde onderzoeken en deze vormde een vooraf vastgelegd primair eindpunt op week 52 in onderzoek III. Alle Trudexa-doses/schema's in alle vier de onderzoeken vertoonden statistisch significant grotere verbeteringen in de HAQ-'disability index'

vanaf uitgangsniveau tot Maand 6 vergeleken met placebo en in onderzoek III werd hetzelfde vastgesteld op Week 52. De resultaten van de Short Form Health Survey (SF 36) voor alle Trudexa-doses/schema's in alle vier de onderzoeken ondersteunen deze bevindingen, met statistisch significante 'physical component summary' (PCS)-scores, evenals statistisch significante 'pain and vitality domain'-scores voor de dosering van eenmaal per twee weken 40 mg. Er werd een statistisch significante afname vastgesteld van vermoeidheid als gemeten door middel van de 'functional assessment of chronic illness therapy' (FACIT)-scores in alle drie onderzoeken waarin de vermoeidheid werd beoordeeld (onderzoeken I, III, IV).

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

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

Artritis psoriatica

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

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

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

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

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

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

Nvt: Niet van toepassing

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

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

Spondylitis ankylopoetica

Trudexa, 40 mg eenmaal per twee weken werd onderzocht bij 393 patiënten met spondylitis ankylopoetica die onvoldoende reageerden op conventionele therapie, in twee gerandomiseerde, 24 weken durende dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken (de gemiddelde basisscore van de activiteit van de ziekte [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] was 6,3 in alle groepen). Negenenzeventig (20,1%) patiënten werden gelijktijdig behandeld met antireumatica die de ziekte beïnvloeden, en 37 (9,4%) patiënten met glucocorticoiden. De blinde periode werd gevolgd door een open-label periode waarin de patiënten Trudexa 40 mg eenmaal in de twee weken subcutaan kregen toegediend voor nog eens 28 weken. Personen (n=215, 54,7%) die ASAS 20 niet binnen 12, 16 of 20 weken bereikten, kregen kortdurend open-label adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken subcutaan en werden verder behandeld als non-responders in de dubbelblinde statistische analyses.

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

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

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

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

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

a Onderzoek naar Spondylitis Ankylopoetica (ASSESSMENTS in ANKYLOSING SPONDYLITIS)

b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

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

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

De ziekte van Crohn

De veiligheid en werkzaamheid van Trudexa werden beoordeeld bij meer dan 1400 patiënten met matig tot ernstig actieve ziekte van Crohn ('Crohn's Disease Activity Index' (CDAI) ≥ 220 en ≤ 450) in gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken. Bij 478 van de geïncludeerde

patiënten (32%) werd de ziekte als ernstig geïnclassificeerd (CDAI score > 300 en gelijktijdige corticosteroiden en/of immunosuppressiva) die correspondeert met de populatie zoals gedefinieerd in de indicatie (zie rubriek 4.1). Gelijktijdige vaste doses aminosalicylaten, corticosteroiden en/of immuunmodulerende middelen waren toegestaan en 79% van de patiënten bleef tenminste één van deze geneesmiddelen krijgen.

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

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

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

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

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

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

* p < 0,001

** p < 0,01

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

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

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

	Placebo	40 mg Trudexa eenmaal per twee weken	40 mg Trudexa iedere week
Week 26	N=170	N=172	N=157
Klinische remissie	17%	40%*	47%*
Klinische respons (CR-100)	27%	52%*	52%*

patiënten met steroïdvrije remissie voor ≥ 90 dagen ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Week 56	N=170	N=172	N=157
Klinische remissie	12%	36%*	41%*
Klinische respons (CR-100)	17%	41%*	48%*
patiënten met steroïdvrije remissie voor ≥ 90 dagen ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

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

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

^a Van degenen die in de uitgangssituatie corticosteroïden kregen

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

Kwaliteit van leven

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

Immunogeniciteit

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

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

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

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

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

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

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

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol

Citroenzuurmonohydraat

Natriumcitraat

Natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat

Dinatriumfosfaatdihydraat

Natriumchloride
Polysorbaat 80
Natriumhydroxide
Water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

18 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Trudexa 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit (type I glas) met naaldhuls voor eenmalig gebruik voor gebruik door ziekenhuis of zorgverlener:

Verpakking van:

1 voorgevulde spuit met naaldhuls (0,8 ml steriele oplossing) in een blister en 1 alcoholdoekje.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Verenigd Koninkrijk

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

EU/1/03/257/006

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

1 september 2003

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{MM/JJJJ}

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trudexa 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

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

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in voorgevulde pen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Reumatoïde artritis

Trudexa is in combinatie met methotrexaat bestemd voor:

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

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

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

Artritis psoriatica

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

Spondylitis ankylopoetica

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

De ziekte van Crohn

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

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

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

Volwassenen

Reumatoïde artritis

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

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

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

Artritis psoriatica en spondylitis ankylopoetica

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

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

De ziekte van Crohn

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

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

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

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

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

Oudere patiënten

Aanpassing van de dosis is niet vereist.

Kinderen en adolescenten

Er is geen ervaring bij kinderen.

Verminderde nier- en/of leverfunctie

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

4.3 Contra-indicaties

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

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

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Infecties

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

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

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

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

Ernstige infecties:

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

Tuberculose

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

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

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

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

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

Andere opportunistische infecties:

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

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

Hepatitis B reactivering

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

Neurologische complicaties

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

Allergische reacties

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

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

Immunosuppressie

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

Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen

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

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

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

Hematologische reacties

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

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

Vaccinaties

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

Congestief hartfalen

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

Auto-immuunprocessen

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

Gelijktijdige toediening van TNF-antagonisten en anakinra

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

Chirurgische ingrepen

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

Dunne darmobstructie

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

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

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

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

Gebruik tijdens borstvoeding

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

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Klinisch onderzoek

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

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

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

Tabel 1

Bijwerkingen in klinische onderzoeken

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

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

Reacties op de injectieplaats

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

Infecties

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

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

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

Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen

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

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

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

Autoantilichamen

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

Verhoogde leverenzymen

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

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

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

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

Additionele bijwerkingen uit postmarketing surveillance of fase IV klinische onderzoeken

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

Tabel 2
Bijwerkingen in postmarketing surveillance en fase IV klinische onderzoeken

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Selectieve immunosuppressiva. ATC-code: L04AA17

Werkingsmechanisme

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

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

Farmacodynamische effecten

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

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

Klinische onderzoeken

Reumatoïde artritis

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

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

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

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

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

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

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

ACR-respons

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

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

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

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

^b 40 mg Trudexa, eenmaal per twee weken toegediend

^c MTX = methotrexaat

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

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

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

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

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

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

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

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

Radiografische respons

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

Tabel 5: Gemiddelde Radiografische Verandering Over 12 Maanden in Onderzoek III

	Placebo/ MTX ^a	TRUDEXA/MTX 40 mg elke 2 weken	Placebo/MTX- TRUDEXA/MTX (95% betrouwbaarheidsinterval ^b)	P-waarde
Totale Sharp score	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 ^c
Erosie score	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
JSN ^d score	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^amethotrexaat

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

^cGebaseerd op rank analyse

^d gewrichtsruimte-vernauwingsscore

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

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

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

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

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

Kwaliteit van leven en fysiek functioneren

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

vastgesteld op Week 52. De resultaten van de Short Form Health Survey (SF 36) voor alle Trudexa-doses/schema's in alle vier de onderzoeken ondersteunen deze bevindingen, met statistisch significante 'physical component summary' (PCS)-scores, evenals statistisch significante 'pain and vitality domain'-scores voor de dosering van eenmaal per twee weken 40 mg. Er werd een statistisch significante afname vastgesteld van vermoeidheid als gemeten door middel van de 'functional assessment of chronic illness therapy' (FACIT)-scores in alle drie onderzoeken waarin de vermoeidheid werd beoordeeld (onderzoeken I, III, IV).

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

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

Artritis psoriatica

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

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

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

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

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

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

Nvt: Niet van toepassing

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

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

Spondylitis ankylopoetica

Trudexa, 40 mg eenmaal per twee weken werd onderzocht bij 393 patiënten met spondylitis ankylopoetica die onvoldoende reageerden op conventionele therapie, in twee gerandomiseerde, 24

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

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

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

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

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

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

a Onderzoek naar Spondylitis Ankylopoetica (ASSESSMENTS in ANkylosing SPondylitis)

b Bath ANkylosing SPondylitis Disease Activity Index

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

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

De ziekte van Crohn

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

de indicatie (zie rubriek 4.1). Gelijktijdige vaste doses aminosalicylaten, corticosteroïden en/of immuunmodulerende middelen waren toegestaan en 79% van de patiënten bleef tenminste één van deze geneesmiddelen krijgen.

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

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

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

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

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

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

* p < 0,001

** p < 0,01

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

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

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

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

Week 56	N=170	N=172	N=157
Klinische remissie	12%	36%*	41%*
Klinische respons (CR-100)	17%	41%*	48%*
patiënten met steroidvrije remissie voor ≥ 90 dagen ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

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

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

^a Van degenen die in de uitgangssituatie corticosteroïden kregen

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

Kwaliteit van leven

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

Immunogeniciteit

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

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

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

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

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

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

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

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol
Citroenzuurmonohydraat
Natriumcitraat
Natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat
Dinatriumfosfaatdihydraat
Natriumchloride
Polysorbaat 80

Natriumhydroxide
Water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

18 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Trudexa 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen voor eenmalig gebruik.

Verpakking van:

- 1 voorgevulde pen met 1 alcoholdoekje in een blister.
- 2 voorgevulde pennen, elk met 1 alcohol doekje in een blister.
- 4 voorgevulde pennen, elk met 1 alcohol doekje in een blister
- 6 voorgevulde pennen, elk met 1 alcohol doekje in een blister

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Abbott Laboratories Ltd.
Queenborough
Kent ME11 5EL
Verenigd Koninkrijk

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

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

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

1 september 2003

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{MM/JJJ}

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN HET (DE) BIOLOGISCH WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN) EN HOUDER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR DE VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

A. FABRIKANT(EN) VAN HET (DE) BIOLOGISCH WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN) EN HOUDER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR DE VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) van het (de) biologisch werkza(a)m(e) bestandde(e)l(en)

Abbott Bioresearch Center
100 Research Drive
Worcester
MA 01605
Verenigde Staten

en

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

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN OPGELEGD AAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN TEN AANZIEN VAN DE AFLEVERING EN HET GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (Zie bijlage I: samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing.

- **ANDERE VOORWAARDEN**

De houder van deze vergunning voor het in de handel brengen dient:

1. Periodieke veiligheidsrapporten in te dienen volgens de 6 maandelijksse cyclus.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Trudexa 40 mg oplossing voor injectie
Adalimumab

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Eén injectieflacon van 0,8 ml bevat 40 mg adalimumab

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: mannitol, citroenzuur-monohydraat, natriumcitraat, natriumdiwaterstoffosfaat-dihydraat, di-natriumfosfaat-dihydraat, natriumchloride, polysorbaat 80, natriumhydroxide en water voor injectie. Zie voor meer informatie de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 injectieflacon à 40 mg adalimumab
1 steriele injectiespuit met vaste naald
2 alcohol doekjes

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP: {MM/JJJJ}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast . Bewaren in de oorspronkelijke verpakking. Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEbruIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Verenigd Koninkrijk

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

EU/1/03/257/001

13. PARTIJNUMMER

<Charge:> <Lot>

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Trudexa 40 mg

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

TEKST OP DE ACHTERKANT VAN HET PLATEAU

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trudexa 40 mg oplossing voor injectie
Adalimumab

Bewaren in de koelkast.

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Abbott Laboratories Ltd.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: {MM/JJJJ}

4. PARTIJNUMMER

<Charge:> <Lot:>

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

FLACONETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Trudexa 40 mg injectievloeistof
Subcutaan gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: {MM/JJJJ}

4. PARTIJNUMMER

<Charge:> <Lot:>

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

40 mg/0,8 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Trudexa 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit
Adalimumab

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Eén voorgevulde spuit van 0,8 ml bevat 40 mg adalimumab

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: mannitol, citroenzuur-monohydraat, natriumcitraat, natriumdiwaterstoffosfaat-dihydraat, di-natriumfosfaat-dihydraat, natriumchloride, polysorbaat 80, natriumhydroxide en water voor injectie. Zie voor meer informatie de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 voorgevulde spuit à 40 mg adalimumab
1 alcohol doekje

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP: {MM/JJJJ}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking. Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Verenigd Koninkrijk

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

EU/1/03/257/002

13. PARTIJNUMMER

<Charge:> <Lot:>

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Trudexa 40 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trudexa 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit
Adalimumab

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

Eén voorgevulde spuit van 0,8 ml bevat 40 mg adalimumab

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: mannitol, citroenzuur-monohydraat, natriumcitraat, natriumdiwaterstoffosfaat-dihydraat, di-natriumfosfaat-dihydraat, natriumchloride, polysorbaat 80, natriumhydroxide en water voor injectie. Zie voor meer informatie de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

2 voorgevulde spuiten à 40 mg adalimumab
2 alcohol doekjes

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: {MM/JJJJ}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking. Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Verenigd Koninkrijk

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

EU/1/03/257/003

13. PARTIJNUMMER

<Charge:> <Lot:>

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Trudexa 40 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Trudexa 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit
Adalimumab

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Eén voorgevulde spuit van 0,8 ml bevat 40 mg adalimumab

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: mannitol, citroenzuur-monohydraat, natriumcitraat, natriumdiwaterstoffosfaat-dihydraat, di-natriumfosfaat-dihydraat, natriumchloride, polysorbaat 80, natriumhydroxide en water voor injectie. Zie voor meer informatie de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

4 voorgevulde spuiten à 40 mg adalimumab
4 alcohol doekjes

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP: {MM/JJJJ}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking. Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Verenigd Koninkrijk

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

EU/1/03/257/004

13. PARTIJNUMMER

<Charge:> <Lot:>

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Trudexa 40 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Trudexa 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit
Adalimumab

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Eén voorgevulde spuit van 0,8 ml bevat 40 mg adalimumab

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: mannitol, citroenzuur-monohydraat, natriumcitraat, natriumdiwaterstoffosfaat-dihydraat, di-natriumfosfaat-dihydraat, natriumchloride, polysorbaat 80, natriumhydroxide en water voor injectie. Zie voor meer informatie de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

6 voorgevulde spuiten à 40 mg adalimumab
6 alcohol doekjes

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP: {MM/JJJJ}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking. Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Verenigd Koninkrijk

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

EU/1/03/257/005

13. PARTIJNUMMER

<Charge:> <Lot:>

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Trudexa 40 mg

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

TEKST OP DE ACHTERKANT VAN HET PLATEAU

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trudexa 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit
Adalimumab

Bewaren in de koelkast.

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Abbott Laboratories Ltd

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: {MM/JJJJ}

4. PARTIJNUMMER

<Charge:> <Lot:>

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIESPUIT ETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Trudexa 40 mg injectievloeistof

Subcutaan gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: {MM/JJJJ}

4. PARTIJNUMMER

<Charge:> <Lot:>

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

40 mg/0,8 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING OF, INDIEN DEZE ONTBREEKT, OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trudexa 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit met naaldhuls
Adalimumab

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

Eén voorgevulde spuit van 0,8 ml met naaldhuls bevat 40 mg adalimumab

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: mannitol, citroenzuur-monohydraat, natriumcitraat, natriumdiwaterstoffosfaat-dihydraat, di-natriumfosfaat-dihydraat, natriumchloride, polysorbaat 80, natriumhydroxide en water voor injectie. Zie voor meer informatie de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 voorgevulde spuit à 40 mg adalimumab
1 alcohol doekje

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: {MM/JJJJ}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking. Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Verenigd Koninkrijk

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

EU/1/03/257/006

13. PARTIJNUMMER

<Charge:> <Lot:>

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Trudexa 40 mg

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

TEKST OP ACHTERKANT VAN HET PLATEAU

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trudexa 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit met naaldhuls
Adalimumab

Bewaren in de koelkast.

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Abbott Laboratories Ltd.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: {MM/JJJJ}

4. PARTIJNUMMER

<Charge:> <Lot:>

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIESPUIT ETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Trudexa 40 mg injectievloeistof
Subcutaan gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: {MM/JJJJ}

4. PARTIJNUMMER

<Charge:> <Lot:>

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

40 mg/0,8 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Trudexa 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen
Adalimumab

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Eén voorgevulde pen van 0,8 ml bevat 40 mg adalimumab

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: mannitol, citroenzuur-monohydraat, natriumcitraat, natriumdiwaterstoffosfaat-dihydraat, di-natriumfosfaat-dihydraat, natriumchloride, polysorbaat 80, natriumhydroxide en water voor injectie. Zie voor meer informatie de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 voorgevulde pen à 40 mg adalimumab
1 alcohol doekje

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP: {MM/JJJJ}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking. Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Verenigd Koninkrijk

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

EU/1/03/257/007

13. PARTIJNUMMER

<Charge:> <Lot:>

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Trudexa 40 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Trudexa 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen
Adalimumab

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Eén voorgevulde pen van 0,8 ml bevat 40 mg adalimumab

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: mannitol, citroenzuur-monohydraat, natriumcitraat, natriumdiwaterstoffosfaat-dihydraat, di-natriumfosfaat-dihydraat, natriumchloride, polysorbaat 80, natriumhydroxide en water voor injectie. Zie voor meer informatie de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

2 voorgevulde pennen à 40 mg adalimumab
2 alcohol doekjes

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP: {MM/JJJJ}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking. Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Verenigd Koninkrijk

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

EU/1/03/257/008

13. PARTIJNUMMER

<Charge:> <Lot:>

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Trudexa 40 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Trudexa 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen
Adalimumab

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Eén voorgevulde pen van 0,8 ml bevat 40 mg adalimumab

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: mannitol, citroenzuur-monohydraat, natriumcitraat, natriumdiwaterstoffosfaat-dihydraat, di-natriumfosfaat-dihydraat, natriumchloride, polysorbaat 80, natriumhydroxide en water voor injectie. Zie voor meer informatie de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

4 voorgevulde pennen à 40 mg adalimumab
4 alcohol doekjes

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP: {MM/JJJJ}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking. Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Verenigd Koninkrijk

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

EU/1/03/257/009

13. PARTIJNUMMER

<Charge:> <Lot:>

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Trudexa 40 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Trudexa 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen
Adalimumab

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Eén voorgevulde pen van 0,8 ml bevat 40 mg adalimumab

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: mannitol, citroenzuur-monohydraat, natriumcitraat, natriumdiwaterstoffosfaat-dihydraat, di-natriumfosfaat-dihydraat, natriumchloride, polysorbaat 80, natriumhydroxide en water voor injectie. Zie voor meer informatie de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

6 voorgevulde pennen à 40 mg adalimumab
6 alcohol doekjes

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP: {MM/JJJJ}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking. Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Verenigd Koninkrijk

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

EU/1/03/257/010

13. PARTIJNUMMER

<Charge:> <Lot:>

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Trudexa 40 mg

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

TEKST OP ACHTERKANT VAN HET PLATEAU

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trudexa 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen
Adalimumab

Bewaren in de koelkast.

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Abbott Laboratories Ltd.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: {MM/JJJJ}

4. PARTIJNUMMER

<Charge:> <Lot:>

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VAN DE PEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Trudexa 40 mg injectievloeistof
Subcutaan gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: {MM/JJJJ}

4. PARTIJNUMMER

<Charge:> <Lot:>

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

40 mg/0,8 ml

6. OVERIGE

TEKST VAN DE HERINNERINGSTICKERS (bijgeleverd in de verpakking)

Trudexa

Markeer uw agenda met de bijgeleverde stickers om u aan uw volgende dosis te herinneren.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Trudexa patiëntenkaart

Deze kaart bevat belangrijke veiligheidsinformatie waarvan u op de hoogte moet zijn voordat u Trudexa voorgeschreven krijgt en tijdens uw behandeling met Trudexa.

- Laat deze kaart zien aan elke arts die betrokken is bij uw behandeling.

Infecties

Trudexa verhoogt het risico op het oplopen van infecties. Infecties kunnen sneller verlopen en ernstiger zijn. Dit geldt ook voor tuberculose.

Voorafgaand aan de Trudexa therapie:

- U mag niet behandeld worden met Trudexa als u een ernstige infectie heeft.
- U moet getest worden op tuberculose. Het is heel belangrijk dat u uw arts vertelt of u ooit tuberculose heeft gehad, of wanneer u in het verleden in contact bent geweest met iemand die tuberculose had. Schrijf alstublieft de data waarop u voor het laatst getest bent op tuberculose, hieronder op:

Tuberculine test: _____

Röntgenfoto van uw borst: _____

Tijdens de Trudexa therapie:

- Als u symptomen van een infectie ontwikkelt, zoals koorts, aanhoudend hoesten, gewichtsverlies of lusteloosheid, neem dan direct contact op met uw arts.

Hartfalen

Voorafgaand aan de Trudexa therapie:

- U mag niet behandeld worden met Trudexa als u lijdt aan matig tot ernstig hartfalen.

Tijdens de Trudexa therapie:

- Als er symptomen van hartfalen ontstaan (kortademigheid of gezwollen voeten), neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

Data van Trudexa therapie:

1 ste injectie: _____

Volgende injecties:

- Zie de Trudexa bijsluiter voor meer informatie.
- Zorg er alstublieft voor dat u bij iedere visite aan een medisch specialist een lijst heeft van alle andere geneesmiddelen die u gebruikt.

Naam patiënt: _____

Naam arts: _____

Telefoonnummer arts: _____

- Houd deze kaart tot ten minste 5 maanden na de laatste Trudexa behandeling bij u, want de bijwerkingen kunnen nog tot een lange tijd na de laatste behandeling optreden.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Trudexa 40 mg oplossing voor injectie in flacons
Adalimumab

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Uw arts zal u ook een Trudexa patiëntenkaart geven, deze bevat belangrijke veiligheidsinformatie waar u zich bewust van moet zijn voordat u Trudexa krijgt en tijdens de therapie met Trudexa. Bewaar deze patiëntenkaart bij uw bijsluiter.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Trudexa en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Trudexa gebruikt
3. Hoe wordt Trudexa gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Trudexa
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS TRUDEXA EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Trudexa is bedoeld voor het behandelen van reumatoïde artritis, artritis psoriatica en spondylitis ankylopoetica. Het is een geneesmiddel dat het ontstekingsproces afremt om zo deze ziekten te beheersen. Het werkzame bestanddeel, adalimumab, is een humaan monoklonaal antilichaam dat geproduceerd wordt door gecultiveerde cellen. Monoklonale antilichamen zijn eiwitten die andere unieke eiwitten herkennen en zich hieraan binden. Adalimumab bindt zich aan een specifiek eiwit (tumor necrose factor of TNF α), welke in verhoogde mate aanwezig is bij ontstekingsziekten zoals reumatoïde artritis, artritis psoriatica en spondylitis ankylopoetica.

Reumatoïde artritis

Reumatoïde artritis is een ontstekingsziekte van de gewrichten. Wanneer u matig tot ernstige reumatoïde artritis heeft, zult u waarschijnlijk eerst andere medicatie hebben ontvangen, zoals bijvoorbeeld methotrexaat. Wanneer u onvoldoende heeft gereageerd op deze medicatie, heeft u Trudexa gekregen om uw reumatoïde artritis te behandelen.

Trudexa kan ook worden voorgeschreven voor de behandeling van ernstige, actieve en progressieve reumatoïde artritis zonder voorgaande methotrexaat behandeling.

Voor Trudexa is aangetoond dat het de, door ziekte veroorzaakte, schade aan het kraakbeen en bot van de gewrichten vertraagt en de fysieke functies verbetert.

Trudexa wordt over het algemeen samen met methotrexaat gebruikt. Als uw arts besluit dat methotrexaat niet passend is, kan Trudexa alleen voorgeschreven worden.

Artritis psoriatica

Artritis psoriatica is een ontsteking van de gewrichten die geassocieerd wordt met psoriasis.

Spondylitis ankylopoetica

Spondylitis ankylopoetica is een ontstekingsziekte van de ruggenwervel. Als u spondylitis ankylopoetica heeft, zult u eerst met andere geneesmiddelen zijn behandeld. Wanneer u onvoldoende gereageerd heeft op deze medicatie, heeft u Trudexa gekregen om de tekenen en symptomen van uw ziekte te verminderen.

De ziekte van Crohn

De ziekte van Crohn is een ontstekingsziekte van het spijsverteringskanaal. Als u de ziekte van Crohn heeft, krijgt u eerst andere geneesmiddelen. Als u niet goed genoeg reageert op die geneesmiddelen, krijgt u Trudexa om de symptomen van uw ziekte te verminderen.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U TRUDEXA GEBRUIKT

Gebruik Trudexa niet:

- Als u allergisch (overgevoelig) bent voor adalimumab of voor één van de andere bestanddelen van Trudexa.
- Als u een ernstige infectie heeft, zoals actieve tuberculose (zie ook “Wees extra voorzichtig met Trudexa”). Het is belangrijk dat u uw arts symptomen van een infectie vertelt, zoals koorts, wondjes, moeheid, gebitsproblemen.
- Als u lijdt aan matig tot ernstig hartfalen. Het is belangrijk dat u uw arts op de hoogte brengt als u een ernstige hartaandoening heeft of heeft gehad (zie ook “Wees extra voorzichtig met Trudexa”).

Wees extra voorzichtig met Trudexa:

- Als u allergische reacties als benauwdheid, kortademigheid, duizeligheid, zwelling of uitslag krijgt, injecteer dan geen Trudexa meer, maar neem direct contact op met uw arts.
- De naalddop van de injectiespuit bevat plantaardig rubber (latex). Dit kan ernstige allergische reacties veroorzaken bij patiënten met een overgevoeligheid voor latex. Patiënten met een bestaande overgevoeligheid voor latex moeten aanraking met de binnenkant van de dop vermijden.
- Als u een infectie heeft, zoals een langdurige of lokale infectie (bijvoorbeeld een open been), neem dan altijd contact op met uw arts voor u start met het gebruik van Trudexa. Neem bij twijfel contact op met uw arts.
- Door het gebruik van Trudexa kunt u makkelijker infecties oplopen, waaronder ernstige infecties, tuberculose, gelegenheidsinfecties en bloedvergiftiging die in zeldzame gevallen tot de dood zouden kunnen leiden. Het is daarom belangrijk om uw arts symptomen als koorts, wondjes, moeheid en gebitsproblemen door te geven.
- Aangezien er gevallen van tuberculose zijn gemeld bij behandeling met Trudexa, zal uw arts u onderzoeken op symptomen van tuberculose voordat u wordt behandeld met Trudexa. Uw medische geschiedenis zal grondig worden doorgenomen, een röntgenfoto van uw thorax (borst) zal worden gemaakt en een tuberculine test zal worden uitgevoerd. De wijze waarop deze tests zijn uitgevoerd moeten op uw Trudexa patiëntenkaart worden aangegeven. Het is heel belangrijk dat u uw arts vertelt of u ooit tuberculose heeft gehad, of wanneer u in het verleden in contact bent geweest met iemand die tuberculose had. Wanneer u tijdens of na deze therapie

symptomen ontwikkelt van tuberculose (aanhoudend hoesten, gewichtsverlies, lusteloosheid, lichte koorts), of een andere infectie zich openbaart, waarschuw dan meteen uw arts.

- Informeer uw arts of u vroeger terugkerende infecties heeft gehad, of andere aandoeningen welke het risico op infecties zouden kunnen verhogen.
- Informeer uw arts als u drager bent van het hepatitis B virus (HBV), als u een actieve HBV infectie heeft of als u denkt dat u risico loopt op HBV. Trudexa kan reactivering van HBV veroorzaken bij mensen die drager zijn van dit virus. In sommige zeldzame gevallen, vooral als u andere geneesmiddelen gebruikt die het immuunsysteem onderdrukken, kan reactivering van HBV levensbedreigend zijn.
- Als u chirurgische of tandheelkundige ingrepen moet ondergaan, geef dan bij uw arts aan dat u Trudexa gebruikt.
- Als u multiple sclerose heeft zal uw arts beslissen of u Trudexa kunt gebruiken.
- Sommige vaccinaties mogen niet gegeven worden tijdens de Trudexa therapie. Vraag uw arts om advies, voordat u enig vaccin ontvangt.
- Als u lijdt aan licht hartfalen en u wordt behandeld met Trudexa dan moet het verloop van uw hartfalen goed gecontroleerd worden door uw arts. Het is belangrijk dat u uw arts op de hoogte brengt als u een ernstige hartaandoening heeft of heeft gehad. Als er nieuwe symptomen van hartfalen ontstaan of als bestaande symptomen verergeren (zoals kortademigheid of gezwollen voeten) moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.
- Bij sommige patiënten kan het gebeuren dat het lichaam onvoldoende bloedcellen aanmaakt die het lichaam helpen om infecties te bestrijden of helpen om een bloeding snel tot staan te brengen. Als u merkt dat u koorts heeft die niet overgaat, u snel blauwe plekken krijgt of zeer gemakkelijk bloedt en erg bleek ziet, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts. Uw arts kan besluiten de therapie te stoppen.
- Er is een aantal zeldzame gevallen geweest van bepaalde soorten kanker bij patiënten die Trudexa of andere TNF-blokkers gebruikten. Mensen met een ernstige vorm van reumatoïde artritis die de ziekte al langere tijd hebben zouden een hoger dan gemiddeld risico kunnen lopen om een bepaalde vorm van kanker te krijgen die het lymfesysteem aantast (lymfoom). Als u Trudexa gebruikt kan dit risico verhoogd zijn. Tevens kan in zeer zeldzame gevallen niet-melanoom huidkanker voorkomen bij patiënten die Trudexa gebruiken.
- Gevallen van kanker, anders dan lymfoom, zijn waargenomen bij patiënten met een specifiek soort longziekte, Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) die behandeld worden met een andere TNF-blokker. Als u lijdt aan COPD, of als u veel rookt, dan moet u met uw arts bespreken of behandeling met een TNF-blokker voor u geschikt is.

Gebruik met andere geneesmiddelen

Trudexa kan in combinatie met methotrexaat of bepaalde antireumatische middelen (zoals sulfasalazine, hydroxychloroquine, leflunomide en injecteerbare goudpreparaten) gebruikt worden. Of in combinatie met steroïden of pijnstillers, inclusief niet-steroïdale ontstekingsremmers.

Vertel uw arts of apotheker wanneer u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder recept kunt krijgen.

Gebruik Trudexa niet samen met geneesmiddelen die het werkzame bestanddeel anakinra bevatten. Neem bij vragen contact op met uw arts.

Gebruik van Trudexa met voedsel en drank

Omdat Trudexa onderhuids wordt toegediend, hebben voedsel en drank geen invloed op Trudexa.

Zwangerschap en borstvoeding

De effecten van Trudexa bij zwangere vrouwen zijn niet bekend, daarom wordt het gebruik van Trudexa bij zwangere vrouwen afgeraden. Wanneer u Trudexa gebruikt, zal u worden geadviseerd zwangerschap te voorkomen. U moet een goed voorbehoedsmiddel gebruiken tot minimaal 5 maanden na de laatste Trudexa behandeling.

Het is onbekend of adalimumab in de moedermelk terechtkomt.

Wanneer u borstvoeding geeft, zal u de borstvoeding moeten staken tot minstens 5 maanden na de laatste behandeling met Trudexa.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Trudexa zou uw rijvaardigheid en uw vermogen om machines te bedienen niet beïnvloeden.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Trudexa

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. in wezen 'natriumvrij'.

3. HOE WORDT TRUDEXA GEBRUIKT

Volg bij gebruik van Trudexa nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

Trudexa wordt onder de huid geïnjecteerd (subcutaan gebruik). De gebruikelijke dosering voor volwassenen met reumatoïde artritis, artritis psoriatica en spondylitis ankylopoetica is één injectie van 40 mg adalimumab één keer in de twee weken. Het gebruikelijke doseringsschema voor de ziekte van Crohn is 80 mg in week 0, gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken vanaf week 2. In gevallen waar een snellere respons nodig is, kan uw arts u een dosis van 160 mg in week 0 (als 4 injecties op één dag of 2 injecties per dag voor twee opeenvolgende dagen), 80 mg (2 injecties) in week 2 en daarna 40 mg (1 injectie) eenmaal per twee weken voorschrijven. Afhankelijk van uw respons kan uw arts de dosis verhogen naar 40 mg per week. U zult moeten doorgaan met de Trudexa injecties zolang het is aangegeven door uw arts.

Bij reumatoïde artritis wordt methotrexaat voortgezet terwijl u Trudexa gebruikt. Als uw arts besluit dat methotrexaat niet passend is, kan Trudexa alleen worden voorgeschreven.

Als u reumatoïde artritis hebt en geen methotrexaat ontvangt tijdens uw Trudexa therapie, kan uw arts beslissen wekelijks 40 mg adalimumab voor te schrijven.

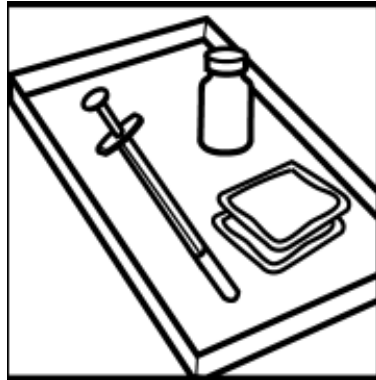
Instructies voor het voorbereiden en het geven van een Trudexa-injectie:

De volgende instructies geven aan hoe een Trudexa injectie gegeven moet worden. Lees de instructies nauwkeurig door en volg ze stap voor stap op. U zult door uw arts of zijn/haar assistent geïnstrueerd worden over de techniek van het zelf injecteren. Probeer niet zelf te injecteren voordat u zeker bent dat u begrijpt hoe u de injectie moet voorbereiden en geven. Na een goede training in de injectietechniek, kunt u deze injectie zelf toedienen of kan deze door een ander persoon worden gegeven, bijvoorbeeld door een familielid of een vriend.

Deze injectie mag niet met een ander geneesmiddel gemengd worden in dezelfde injectiespuit of injectieflacon.

1) Voorbereiding

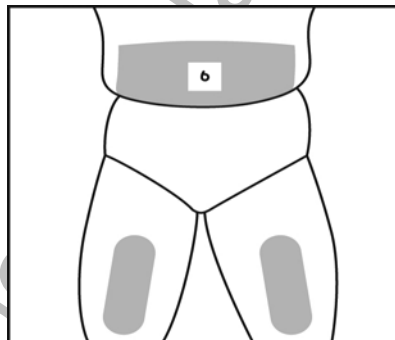
- Was uw handen grondig
- Zet de volgende artikelen klaar op een schoon oppervlak
 - Eén flacon met Trudexa voor injectie
 - Eén injectie spuit met een vaste naald
 - Twee alcoholgaasjes



- Kijk naar de vervaldatum op de flacon. Gebruik het product niet na de vermelde maand en jaar.

2) Het kiezen en voorbereiden van een injectieplaats

Kies een plaats op uw dij of buik



- Elke nieuwe injectie moet tenminste 3 cm van de laatste injectieplaats gegeven worden.
 - Injecteer niet in een gebied waar de huid rood gekleurd is, blauwe plekken vertoont of hard is. Dit kan betekenen dat er een infectie is.
 - Maak de injectieplaats met een draaiende beweging schoon met het bijgeleverde alcoholgaasje.
 - Raak dit gebied niet meer aan voor de injectie.

3) Trudexa injecteren

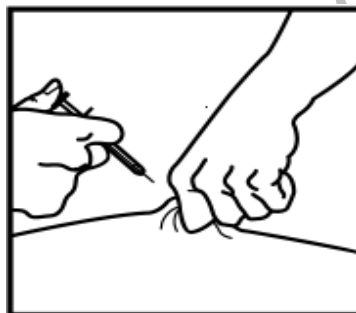
Voorbereiden van de dosis Trudexa voor injectie

- De flacon NIET schudden.
- Verwijder de plastic dop van de Trudexa flacon. Laat de grijze rubberen dop en de aluminium ring om de bovenkant van de flacon zitten.
- Verwijder de dop van de naald van de injectiespuit, zorg dat u de naald niet aanraakt of het enig oppervlak laat raken.

- Zorg ervoor dat de zuiger volledig in de injectiespuit is opgenomen. Houd de flacon rechtop op een vlak oppervlak, zoals een tafel, en duw de naald recht door de middelste ring van de grijze rubberen dop. Als de naald goed recht door de dop gaat voelt u een lichte weerstand en vervolgens een “plop”. Controleer of de naald goed door de dop is gegaan, de punt van de naald moet zichtbaar zijn. Als de naald niet goed door het midden of scheef door de dop gestoken wordt, voelt u constante weerstand en geen “plop”. De naald kan dan in een hoek door de dop gaan en buigen, breken of voorkomen dat de inhoud van de flacon helemaal opgezogen wordt. Als dit gebeurt moet u de injectiespuit of de flacon niet gebruiken.
- Draai de flacon, met de naald daarin gestoken, ondersteboven en houd deze op ooghoogte. Controleer of de naald onder het vloeistof oppervlak is. Trek langzaam aan de zuiger om de vloeistof in de injectiespuit te zuigen.
- Controleer de injectiespuit, met de naald nog in de flacon gestoken, op luchtbellen. Tik voorzichtig tegen de injectiespuit om eventuele luchtbellen op te laten stijgen naar de top van injectiespuit bij de naald. Druk de zuiger langzaam in om de luchtbellen uit de injectiespuit in de flacon te drukken. Als u hierbij per ongeluk wat vloeistof terug in de flacon drukt, trek de zuiger dan voorzichtig terug om de gehele inhoud in de injectiespuit te zuigen.
- Trek de naald helemaal uit de flacon. Zorg daarbij weer dat u de naald niet aanraakt of het enig oppervlak laat raken.

Trudexa injecteren

- Pak met één hand de schone huid voor de injectieplaats omhoog en houd stevig vast.



- Houd met de andere hand de injectiespuit in een hoek van 45 graden vast, met de bedrukte kant naar boven.
- Breng met een snelle, korte beweging de naald helemaal in de huid.
- Laat de huid los met de eerste hand.
- Druk de spuit in om de oplossing te injecteren – het kan 2 tot 5 seconden duren om de injectiespuit te legen.
- Als de injectiespuit leeg is, verwijder dan de naald uit de huid, in dezelfde hoek van 45 graden.
- Druk uw duim of een stukje gaas gedurende 10 seconden zachtjes op de injectieplaats totdat het eventuele bloeden is gestopt. Wrijf niet over de injectieplaats, maar gebruik een pleister als u dat wilt.

4) Het weggooien van de benodigdheden

- De Trudexa injectiespuit mag **NOOIT** worden hergebruikt. Doe **NOOIT** een dop weer op een naald.
- Gooi na het injecteren van Trudexa onmiddellijk de gebruikte injectiespuit in een afgesloten prikveilig bakje, zoals uw arts, zuster of apotheker u heeft geïnstrueerd.
- Bewaar dit prikveilig bakje buiten het bereik en zicht van kinderen.

Wat u moet doen als u meer van Trudexa heeft gebruikt dan u zou mogen

Wanneer u Trudexa per ongeluk vaker heeft geïnjecteerd dan uw arts u heeft verteld, neem dan meteen contact op met uw arts en vertel hem of haar dat u teveel heeft gebruikt. Houdt altijd het verpakkingsdoosje van het geneesmiddel bij de hand, ook al is dit leeg.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Trudexa te gebruiken

Wanneer u uzelf bent vergeten te injecteren, zult u de eerst volgende injectie Trudexa moeten nemen zodra u het zich weer herinnert. De volgende injectie zult u moeten nemen op de dag dat u volgens uw originele schema ook uw volgende injectie had moeten nemen.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Trudexa bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt. De meeste bijwerkingen zijn mild tot gematigd. Sommige bijwerkingen kunnen echter ernstig zijn en behandeling vereisen. Bijwerkingen kunnen optreden tot ten minste 5 maanden na de laatste behandeling.

Waarschuw meteen uw arts wanneer u last heeft van het volgende:

- Ernstige uitslag, netelroos of andere tekenen van een allergische reactie;
- Opgezwollen gezicht, handen of voeten;
- Ademhalingsproblemen en problemen bij het slikken;
- Kortademigheid bij inspanning of na het gaan liggen, of het opzwellen van de voeten;
- Tekenen en symptomen die zouden kunnen wijzen op een afwijkend bloedbeeld zoals aanhoudende koorts, blauwe plekken, bloedingen en bleekheid.

Informeer uw arts zo snel mogelijk wanneer u één van de volgende verschijnselen vertoont:

- Tekenen van infectie zoals koorts, malaise, wondjes, gebitsproblemen of brandend gevoel bij urineren;
- Verzwakt of moe voelen;
- Hoesten;
- Tintelingen;
- Gevoelloosheid;
- Dubbel zien;
- Verzwakte armen of benen.

De hierboven beschreven symptomen kunnen aanwijzingen zijn voor de hieronder aangegeven bijwerkingen die geobserveerd zijn na behandeling met Trudexa:

Zeer vaak ($\geq 1/10$ patiënten):

- reacties op de injectieplaats (waaronder pijn, zwelling, roodheid of jeuk).

Vaak ($\geq 1/100$ en $< 1/10$ patiënten):

- infecties van de lagere luchtwegen (zoals bronchitis, longontsteking);
- bovenste luchtweginfecties (waaronder verkoudheid, loopneus, sinusinfectie);
- urineweginfectie, koortslip, gordelroos;
- duizeligheid, waaronder vertigo, hoofdpijn;
- oogontsteking;
- hoesten, keelpijn;
- misselijkheid, diarree, buikpijn, mondzweren;
- verhoogde leverenzymen;
- uitslag, jeuk, haaruitval;
- moeheid;

- koorts.

Soms ($\geq 1/1000$ en $< 1/100$ patiënten):

- ernstige infecties (zoals sepsis [bloedvergiftiging]), gewrichtsinfectie, schimmelinfecties;
- wratten;
- bloedarmoede, laag witte bloedcelgehalte;
- allergische reacties;
- verhoogde lipidewaarden, eetluststoornissen;
- angst, depressie, slaperig gevoel en moeite met slapen;
- zenuwaandoeningen (zoals multipale sclerose en ontsteking van de oogzenuw), smaakverstoringen;
- gezichtsstoornissen;
- oorproblemen;
- gevoel van snelle hartslag, hoge bloeddruk;
- astma, kortademigheid;
- problemen in de onderbuik (zoals overgeven, spijsverteringsstoornissen, verstopping), rectale bloeding;
- huidafwijkingen (zoals psoriasis, eczeem of infecties), jeukende huiduitslag, vertraagde wondgenezing;
- spierzwakte;
- urine afwijkingen (zoals bloed in de urine, vaker urineren);
- zwaardere menstruatiebloedingen;
- griepachtige symptomen, pijn op de borst, opgezwollen voeten.

Zelden ($< 1/1000$)

- glaucoom;
- huidkanker;
- schildklierandoeningen;
- eiwit in de urine.

Andere bijwerkingen die geobserveerd zijn in patiënten die Trudexa gebruiken:

Tuberculose en andere gelegenheidsinfecties (infecties die voorkomen als de weerstand tegen de ziekte is afgenomen);

Longziekte.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiters is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U TRUDEXA

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Trudexa niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op het etiket/blister/verpakking na EXP:. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Bewaren in de oorspronkelijke verpakking. Niet in de vriezer bewaren.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Trudexa 40 mg oplossing voor injectie wordt geleverd als een steriele oplossing van 40 mg adalimumab opgelost in 0,8 ml vloeistof.

Wat bevat Trudexa

Het werkzaam bestanddeel is adalimumab

De andere bestanddelen zijn mannitol, citroenzuurmonohydraat, natriumcitraat, natriumdihydrogenfosfaat-dihydraat, dinatriumfosfaatdihydraat, natriumchloride, polysorbaat 80, natriumhydroxide en water voor injectie.

Hoe ziet Trudexa er uit en wat is de inhoud van de verpakking

De Trudexa flacon is een glazen flacon die een oplossing van adalimumab bevat. Elke verpakking bevat 1 flacon met een steriele injectiespuit en 2 alcohol gaasjes.

Trudexa is ook verkrijgbaar als voorgevulde spuit of als voorgevulde pen.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Verenigd Koninkrijk

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

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

Nederland

Abbott BV
Siriusdreef 51
NL-2132 WT Hoofddorp

Tlf: + 45 39 77-00-00

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Abbott Laboratories (ΕΛΛΑΣ)Α.Β.Ε.Ε.
Λεωφόρος Βουλιαγμένης 512
GR-174 56 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

Tel: + 31 (0) 23 5544400

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Abbott OY
Pihatörmä 1A/Gårdsbrinken 1B
FIN-02240 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358 (0) 9 7518 4120

Sverige

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Θεσόκη 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 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

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in {MM/JJJJ}

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Trudexa 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde injectiespuit
Adalimumab

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Uw arts zal u ook een Trudexa patiëntenkaart geven, deze bevat belangrijke veiligheidsinformatie waar u zich bewust van moet zijn voordat u Trudexa krijgt en tijdens de therapie met Trudexa. Bewaar deze patiëntenkaart bij uw bijsluiter.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Trudexa en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Trudexa gebruikt
3. Hoe wordt Trudexa gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Trudexa
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS TRUDEXA EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Trudexa is bedoeld voor het behandelen van reumatoïde artritis, artritis psoriatica en spondylitis ankylopoetica. Het is een geneesmiddel dat het ontstekingsproces afremt om zo deze ziekten te beheersen. Het werkzame bestanddeel, adalimumab, is een humaan monoklonaal antilichaam dat geproduceerd wordt door gecultiveerde cellen. Monoklonale antilichamen zijn eiwitten die andere unieke eiwitten herkennen en zich hieraan binden. Adalimumab bindt zich aan een specifiek eiwit (tumor necrose factor of TNF α), welke in verhoogde mate aanwezig is bij ontstekingsziekten zoals reumatoïde artritis, artritis psoriatica en spondylitis ankylopoetica.

Reumatoïde artritis

Reumatoïde artritis is een ontstekingsziekte van de gewrichten. Wanneer u matig tot ernstige reumatoïde artritis heeft, zult u waarschijnlijk eerst andere medicatie hebben ontvangen, zoals bijvoorbeeld methotrexaat. Wanneer u onvoldoende heeft gereageerd op deze medicatie, heeft u Trudexa gekregen om uw reumatoïde artritis te behandelen.

Trudexa kan ook worden voorgeschreven voor de behandeling van ernstige, actieve en progressieve reumatoïde artritis zonder voorgaande methotrexaat behandeling.

Voor Trudexa is aangetoond dat het de, door ziekte veroorzaakte, schade aan het kraakbeen en bot van de gewrichten vertraagt en de fysieke functies verbetert.

Trudexa wordt over het algemeen samen met methotrexaat gebruikt. Als uw arts besluit dat methotrexaat niet passend is, kan Trudexa alleen voorgeschreven worden.

Artritis psoriatica

Artritis psoriatica is een ontsteking van de gewrichten geassocieerd met psoriasis.

Spondylitis ankylopoetica

Spondylitis ankylopoetica is een ontstekingsziekte van de ruggenwervel. Als u spondylitis ankylopoetica heeft, zult u eerst met andere geneesmiddelen zijn behandeld. Wanneer u onvoldoende gereageerd heeft op deze medicatie, heeft u Trudexa gekregen om de tekenen en symptomen van uw ziekte te verminderen.

De ziekte van Crohn

De ziekte van Crohn is een ontstekingsziekte van het spijsverteringskanaal. Als u de ziekte van Crohn heeft, krijgt u eerst andere geneesmiddelen. Als u niet goed genoeg reageert op die geneesmiddelen, krijgt u Trudexa om de symptomen van uw ziekte te verminderen.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U TRUDEXA GEBRUIKT

Gebruik Trudexa niet:

- Als u allergisch (overgevoelig) bent voor adalimumab of voor één van de andere bestanddelen van Trudexa.
- Als u een ernstige infectie heeft, zoals actieve tuberculose (zie ook “Wees extra voorzichtig met Trudexa”). Het is belangrijk dat u uw arts symptomen van een infectie vertelt, zoals koorts, wondjes, moeheid, gebitsproblemen.
- Als u lijdt aan matig tot ernstig hartfalen. Het is belangrijk dat u uw arts op de hoogte brengt als u een ernstige hartaandoening heeft of heeft gehad (zie ook “Wees extra voorzichtig met Trudexa”).

Wees extra voorzichtig met Trudexa:

- Als u allergische reacties als benauwdheid, kortademigheid, duizeligheid, zwelling of uitslag krijgt, injecteer dan geen Trudexa meer, maar neem direct contact op met uw arts.
- De naalddop van de injectiespuit bevat plantaardig rubber (latex). Dit kan ernstige allergische reacties veroorzaken bij patiënten met een overgevoeligheid voor latex. Patiënten met een bestaande overgevoeligheid voor latex moeten aanraking met de binnenkant van de dop vermijden.
- Als u een infectie heeft, zoals een langdurige of lokale infectie (bijvoorbeeld een open been), neem dan altijd contact op met uw arts voor u start met het gebruik van Trudexa. Neem bij twijfel contact op met uw arts.
- Door het gebruik van Trudexa kunt u makkelijker infecties oplopen, waaronder ernstige infecties, tuberculose, gelegenheidsinfecties en bloedvergiftiging die in zeldzame gevallen tot de dood zouden kunnen leiden. Het is daarom belangrijk om uw arts symptomen als koorts, wondjes, moeheid en gebitsproblemen door te geven.
- Aangezien er gevallen van tuberculose zijn gemeld bij behandeling met Trudexa, zal uw arts u onderzoeken op symptomen van tuberculose voordat u wordt behandeld met Trudexa. Uw medische geschiedenis zal grondig worden doorgenomen, een röntgenfoto van uw thorax (borst) zal worden gemaakt en een tuberculine test zal worden uitgevoerd. De wijze waarop deze tests zijn uitgevoerd moeten op uw Trudexa patiëntenkaart worden aangegeven. Het is heel belangrijk dat u uw arts vertelt of u ooit tuberculose heeft gehad, of wanneer u in het verleden in contact bent geweest met iemand die tuberculose had. Wanneer u tijdens of na deze therapie

symptomen ontwikkelt van tuberculose (aanhoudend hoesten, gewichtsverlies, lusteloosheid, lichte koorts), of een andere infectie zich openbaart, waarschuw dan meteen uw arts.

- Informeer uw arts of u vroeger terugkerende infecties heeft gehad, of andere aandoeningen welke het risico op infecties zouden kunnen verhogen.
- Informeer uw arts als u drager bent van het hepatitis B virus (HBV), als u een actieve HBV infectie heeft of als u denkt dat u risico loopt op HBV. Trudexa kan reactivering van HBV veroorzaken bij mensen die drager zijn van dit virus. In sommige zeldzame gevallen, vooral als u andere geneesmiddelen gebruikt die het immuunsysteem onderdrukken, kan reactivering van HBV levensbedreigend zijn.
- Als u chirurgische of tandheelkundige ingrepen moet ondergaan, geef dan bij uw arts aan dat u Trudexa gebruikt.
- Als u multiple sclerose heeft zal uw arts beslissen of u Trudexa kunt gebruiken.
- Sommige vaccinaties mogen niet gegeven worden tijdens de Trudexa therapie. Vraag uw arts om advies, voordat u enig vaccin ontvangt.
- Als u lijdt aan licht hartfalen en u wordt behandeld met Trudexa dan moet het verloop van uw hartfalen goed gecontroleerd worden door uw arts. Het is belangrijk dat u uw arts op de hoogte brengt als u een ernstige hartaandoening heeft of heeft gehad. Als er nieuwe symptomen van hartfalen ontstaan of als bestaande symptomen verergeren (zoals kortademigheid of gezwollen voeten) moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.
- Bij sommige patiënten kan het gebeuren dat het lichaam onvoldoende bloedcellen aanmaakt die het lichaam helpen om infecties te bestrijden of helpen om een bloeding snel tot staan te brengen. Als u merkt dat u koorts heeft die niet overgaat, u snel blauwe plekken krijgt of zeer gemakkelijk bloedt en erg bleek ziet, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts. Uw arts kan besluiten de therapie te stoppen.
- Er is een aantal zeldzame gevallen geweest van bepaalde soorten kanker bij patiënten die Trudexa of andere TNF-blokkers gebruikten. Mensen met een ernstige vorm van reumatoïde artritis die de ziekte al langere tijd hebben zouden een hoger dan gemiddeld risico kunnen lopen om een bepaalde vorm van kanker te krijgen die het lymfesysteem aantast (lymfoom). Als u Trudexa gebruikt kan dit risico verhoogd zijn. Tevens kan in zeer zeldzame gevallen niet-melanoom huidkanker voorkomen bij patiënten die Trudexa gebruiken.
- Gevallen van kanker, anders dan lymfoom, zijn waargenomen bij patiënten met een specifiek soort longziekte, Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) die behandeld worden met een andere TNF-blokker. Als u lijdt aan COPD, of als u veel rookt, dan moet u met uw arts bespreken of behandeling met een TNF-blokker voor u geschikt is.

Gebruik met andere geneesmiddelen

Trudexa kan in combinatie met methotrexaat of bepaalde antireumatische middelen (zoals sulfasalazine, hydroxychloroquine, leflunomide en injecteerbare goudpreparaten) gebruikt worden. Of in combinatie met steroïden of pijnstillers, inclusief niet-steroïdale ontstekingsremmers.

Vertel uw arts of apotheker wanneer u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder recept kunt krijgen.

Gebruik Trudexa niet samen met geneesmiddelen die het werkzame bestanddeel anakinra bevatten. Neem bij vragen contact op met uw arts.

Gebruik van Trudexa met voedsel en drank

Omdat Trudexa onderhuids wordt toegediend, hebben voedsel en drank geen invloed op Trudexa.

Zwangerschap en borstvoeding

De effecten van Trudexa bij zwangere vrouwen zijn niet bekend, daarom wordt het gebruik van Trudexa bij zwangere vrouwen afgeraden. Wanneer u Trudexa gebruikt, zal u worden geadviseerd zwangerschap te voorkomen. U moet een goed voorbehoedsmiddel gebruiken tot minimaal 5 maanden na de laatste Trudexa behandeling.

Het is onbekend of adalimumab in de moedermelk terechtkomt.

Wanneer u borstvoeding geeft, zal u de borstvoeding moeten staken tot minstens 5 maanden na de laatste behandeling met Trudexa.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Trudexa zou uw rijvaardigheid en uw vermogen om machines te bedienen niet beïnvloeden.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Trudexa

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. in wezen 'natriumvrij'.

3. HOE WORDT TRUDEXA GEBRUIKT

Volg bij gebruik van Trudexa nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

Trudexa wordt onder de huid geïnjecteerd (subcutaan gebruik). De gebruikelijke dosering voor volwassenen met reumatoïde artritis, artritis psoriatica en spondylitis ankylopoetica is één injectie van 40 mg adalimumab één keer in de twee weken. Het gebruikelijke doseringsschema voor de ziekte van Crohn is 80 mg in week 0, gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken vanaf week 2. In gevallen waar een snellere respons nodig is, kan uw arts u een dosis van 160 mg in week 0 (als 4 injecties op één dag of 2 injecties per dag voor twee opeenvolgende dagen), 80 mg (2 injecties) in week 2 en daarna 40 mg (1 injectie) eenmaal per twee weken voorschrijven. Afhankelijk van uw respons kan uw arts de dosis verhogen naar 40 mg per week. U zult moeten doorgaan met de Trudexa injecties zolang het is aangegeven door uw arts.

Bij reumatoïde artritis wordt methotrexaat voortgezet terwijl u Trudexa gebruikt. Als uw arts besluit dat methotrexaat niet passend is, kan Trudexa alleen worden voorgeschreven.

Als u reumatoïde artritis hebt en geen methotrexaat ontvangt tijdens uw Trudexa therapie, kan uw arts beslissen wekelijks 40 mg adalimumab voor te schrijven.

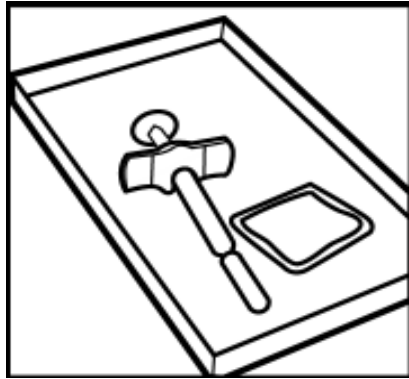
Instructies voor het voorbereiden en het geven van een Trudexa-injectie:

De volgende instructies geven aan hoe een Trudexa injectie gegeven moet worden. Lees de instructies nauwkeurig door en volg ze stap voor stap op. U zult door uw arts of zijn/haar assistent geïnstrueerd worden over de techniek van het zelf injecteren. Probeer niet zelf te injecteren voordat u zeker bent dat u begrijpt hoe u de injectie moet voorbereiden en geven. Na een goede training in de injectietechniek kunt u deze injectie zelf toedienen of kan deze door een ander persoon worden gegeven, bijvoorbeeld door een familielid of een vriend.

Deze injectie mag niet met een ander geneesmiddel gemengd worden in dezelfde injectiespuit of injectieflacon.

1) Voorbereiding

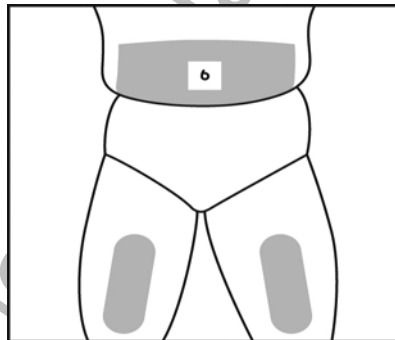
- Was uw handen grondig
- Zet de volgende artikelen klaar op een schoon oppervlak
 - Eén voorgevulde injectiespuit Trudexa
 - Eén alcoholgaasje



- Kijk naar de vervaldatum op de injectiespuit. Gebruik het product niet na de vermelde maand en jaar.

2) Het kiezen en voorbereiden van een injectieplaats

- Kies een plaats op uw dij of buik



- Elke nieuwe injectie moet tenminste 3 cm van de laatste injectieplaats gegeven worden.
 - Injecteer niet in een gebied waar de huid rood gekleurd is, blauwe plekken vertoont of hard is. Dit kan betekenen dat er een infectie is.
 - Maak de injectieplaats met een draaiende beweging schoon met het bijgeleverde alcoholgaasje.
 - Raak dit gebied niet meer aan voor de injectie.

3) Trudexa injecteren

- De injectiespuit NIET schudden.
- Verwijder voorzichtig de dop van de naald van de injectiespuit, zorg dat u de naald niet aanraakt of het enig oppervlak laat raken.
- Pak met één hand de schone huid voor de injectieplaats omhoog en houd stevig vast.



- Houd met de andere hand de injectiespuit in een hoek van 45 graden vast, met de bedrukte kant naar boven.
- Breng met een snelle, korte beweging de naald helemaal in de huid.
- Laat de huid los met de eerste hand.
- Druk de spuit in om de oplossing te injecteren – het kan 2 tot 5 seconden duren om de injectiespuit te legen.
- Als de injectiespuit leeg is, verwijder dan de naald uit de huid, in dezelfde hoek van 45 graden.
- Druk uw duim of een stukje gaas gedurende 10 seconden zachtjes op de injectieplaats totdat het eventuele bloeden is gestopt. Wrijf niet over de injectieplaats, maar gebruik een pleister als u dat wilt.

4) Het weggooien van de benodigdheden

- De Trudexa injectiespuit mag **NOOIT** worden hergebruikt. Doe **NOOIT** een dop weer op een naald.
- Gooi na het injecteren van Trudexa onmiddellijk de gebruikte injectiespuit in een afgesloten prikveilig bakje, zoals uw arts, zuster of apotheker u heeft geïnstrueerd.
- Bewaar dit prikveilig bakje buiten het bereik en zicht van kinderen.

Wat u moet doen als u meer van Trudexa heeft gebruikt dan u zou mogen:

Wanneer u Trudexa per ongeluk vaker heeft geïnjecteerd dan uw arts u heeft verteld, neem dan meteen contact op met uw arts en vertel hem of haar dat u teveel hebt gebruikt. Houdt altijd het verpakkingsdoosje van het geneesmiddel bij de hand, ook al is dit leeg.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Trudexa te gebruiken:

Wanneer u uzelf bent vergeten te injecteren, zult u de eerst volgende injectie Trudexa moeten nemen zodra u het zich weer herinnert. De volgende injectie zult u moeten nemen op de dag dat u volgens uw originele schema ook uw volgende injectie had moeten nemen.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Trudexa bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt. De meeste bijwerkingen zijn mild tot gematigd. Sommige bijwerkingen kunnen echter ernstig zijn en behandeling vereisen. Bijwerkingen kunnen optreden tot ten minste 5 maanden na de laatste behandeling.

Waarschuw meteen uw arts wanneer u last heeft van het volgende:

- Ernstige uitslag, netelroos of andere tekenen van een allergische reactie;
- Opgezwollen gezicht, handen of voeten;
- Ademhalingsproblemen en problemen bij het slikken;
- Kortademigheid bij inspanning of na het gaan liggen, of het opzwellen van de voeten;
- Teken en symptomen die zouden kunnen wijzen op een afwijkend bloedbeeld zoals aanhoudende koorts, blauwe plekken, bloedingen en bleekheid.

Informeer uw arts zo snel mogelijk wanneer u één van de volgende verschijnselen vertoont:

- Teken en symptomen van infectie zoals koorts, malaise, wondjes, gebitsproblemen of brandend gevoel bij urineren;
- Verzwakt of moe voelen;

- Hoesten;
- Tintelingen;
- Gevoelloosheid;
- Dubbel zien;
- Verzwakte armen of benen.

De hierboven beschreven symptomen kunnen aanwijzingen zijn voor de hieronder aangegeven bijwerkingen die geobserveerd zijn na behandeling met Trudexa:

Zeer vaak ($\geq 1/10$ patiënten):

- reacties op de injectieplaats (waaronder pijn, zwelling, roodheid of jeuk).

Vaak ($\geq 1/100$ en $< 1/10$ patiënten):

- infecties van de lagere luchtwegen (zoals bronchitis, longontsteking);
- bovenste luchtweginfecties (waaronder verkoudheid, loopneus, sinusinfectie);
- urineweginfectie, koortslip, gordelroos;
- duizeligheid, waaronder vertigo, hoofdpijn;
- oogontsteking;
- hoesten, keelpijn;
- misselijkheid, diarree, buikpijn, mondzweren;
- verhoogde leverenzymen;
- uitslag, jeuk, haaruitval;
- moeheid;
- koorts.

Soms ($\geq 1/1000$ en $< 1/100$ patiënten):

- ernstige infecties (zoals sepsis [bloedvergiftiging]), gewrichtsinfectie, schimmelinfecties;
- wratten;
- bloedarmoede, laag witte bloedcelgehalte;
- allergische reacties;
- verhoogde lipidewaarden, eetluststoornissen;
- angst, depressie, slaperig gevoel en moeite met slapen;
- zenuwaandoeningen (zoals multipale sclerose en ontsteking van de oogzenuw), smaakverstoringen;
- gezichtsstoornissen;
- oorproblemen;
- gevoel van snelle hartslag, hoge bloeddruk;
- astma, kortademigheid;
- problemen in de onderbuik (zoals overgeven, spijsverteringsstoornissen, verstopping), rectale bloeding;
- huidafwijkingen (zoals psoriasis, eczeem of infecties), jeukende huiduitslag, vertraagde wondgenezing;
- spierzwakte;
- urine afwijkingen (zoals bloed in de urine, vaker urineren);
- zwaardere menstruatiebloedingen;
- griepachtige symptomen, pijn op de borst, opgezwollen voeten.

Zelden ($< 1/1000$)

- glaucoom
- huidkanker
- schildklierandoeningen
- eiwit in de urine

Andere bijwerkingen die geobserveerd zijn in patiënten die Trudexa gebruiken:

- Tuberculose en andere gelegenheidsinfecties (infecties die voorkomen als de weerstand tegen de ziekte is afgenomen);
- Longziekte.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U TRUDEXA

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Trudexa niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op het etiket/blister/verpakking na EXP:. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Bewaren in de oorspronkelijke verpakking. Niet in de vriezer bewaren.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Trudexa 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit wordt geleverd als een steriele oplossing van 40 mg adalimumab opgelost in 0,8 ml vloeistof.

Wat bevat Trudexa

Het werkzaam bestanddeel is adalimumab

De andere bestanddelen zijn mannitol, citroenzuurmonohydraat, natriumcitraat, natriumdiwaterstoffosfaat-dihydraat, dinatriumfosfaatdihydraat, natriumchloride, polysorbaat 80, natriumhydroxide en water voor injectie.

Hoe ziet Trudexa er uit en wat is de inhoud van de verpakking

De Trudexa voorgevulde spuit is een glazen spuit die een oplossing van adalimumab bevat. Elke verpakking bevat 1, 2, 4 of 6 voorgevulde spuiten voor gebruik door de patiënt en respectievelijk 1, 2, 4 of 6 alcoholgaasjes. Niet alle verpakkingsgrootten worden op de markt gebracht.

Trudexa is ook verkrijgbaar als flacon of als voorgevulde pen.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Verenigd Koninkrijk

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

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

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

Abbott France
10, rue d'Arcueil
BP 90233

România

Abbott Laboratories S.A.
Bucharest Business Park
Șos. București-Ploiești 1A

F-94528 Rungis Cedex
Tél: + 33 (0) 1 45 60 25 00

Corp B, etaj 3, sector 1
013681 București
Tel: +40 21 529 30 00

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

Abbott OY
Pihatörmä 1A/Gårdsbrinken 1B
FIN-02240 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358 (0) 9 7518 4120

Κύπρος

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

Sverige

Abbott Scandinavia AB
Box 509/Gårdsvägen 8
S-169 29 Solna/S-169 70 Solna
Tel: + 46 (0) 8 5465 67 00

Latvija

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

United Kingdom

Abbott Laboratories Ltd
Abbott House
Unit 2, Vanwall Road
Vanwall Business Park
Maidenhead
Berkshire SL6 4XE - UK
Tel: + 44 (0) 1628 773355

Lietuva

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

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in {MM/JJJJ}

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Trudexa 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde injectiespuit met naaldhuls
Adalimumab

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Uw arts zal u ook een Trudexa patiëntenkaart geven, deze bevat belangrijke veiligheidsinformatie waar u zich bewust van moet zijn voordat u Trudexa krijgt en tijdens de therapie met Trudexa. Bewaar deze patiëntenkaart bij uw bijsluiter.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Trudexa en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Trudexa gebruikt
3. Hoe wordt Trudexa gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Trudexa
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS TRUDEXA EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Trudexa is bedoeld voor het behandelen van reumatoïde artritis, artritis psoriatica en spondylitis ankylopoetica. Het is een geneesmiddel dat het ontstekingsproces afremt om zo deze ziekten te beheersen. Het werkzame bestanddeel, adalimumab, is een humaan monoklonaal antilichaam dat geproduceerd wordt door gecultiveerde cellen. Monoklonale antilichamen zijn eiwitten die andere unieke eiwitten herkennen en zich hieraan binden. Adalimumab bindt zich aan een specifiek eiwit (tumor necrose factor of TNF α), welke in verhoogde mate aanwezig is bij ontstekingsziekten zoals reumatoïde artritis, artritis psoriatica en spondylitis ankylopoetica.

Reumatoïde artritis

Reumatoïde artritis is een ontstekingsziekte van de gewrichten. Wanneer u matig tot ernstige reumatoïde artritis heeft, zult u waarschijnlijk eerst andere medicatie hebben ontvangen, zoals bijvoorbeeld methotrexaat. Wanneer u onvoldoende heeft gereageerd op deze medicatie, heeft u Trudexa gekregen om uw reumatoïde artritis te behandelen.

Trudexa kan ook worden voorgeschreven voor de behandeling van ernstige, actieve en progressieve reumatoïde artritis zonder voorgaande methotrexaat behandeling.

Voor Trudexa is aangetoond dat het de, door ziekte veroorzaakte, schade aan het kraakbeen en bot van de gewrichten vertraagt en de fysieke functies verbetert.

Trudexa wordt over het algemeen samen met methotrexaat gebruikt. Als uw arts besluit dat methotrexaat niet passend is, kan Trudexa alleen worden voorgeschreven.

Artritis psoriatica

Artritis psoriatica is een ontsteking van de gewrichten geassocieerd met psoriasis.

Spondylitis ankylopoetica

Spondylitis ankylopoetica is een ontstekingsziekte van de ruggenwervel. Als u spondylitis ankylopoetica heeft, zult u eerst met andere geneesmiddelen zijn behandeld. Wanneer u onvoldoende gereageerd heeft op deze medicatie, heeft u Trudexa gekregen om de tekenen en symptomen van uw ziekte te verminderen.

De ziekte van Crohn

De ziekte van Crohn is een ontstekingsziekte van het spijsverteringskanaal. Als u de ziekte van Crohn heeft, krijgt u eerst andere geneesmiddelen. Als u niet goed genoeg reageert op die geneesmiddelen, krijgt u Trudexa om de symptomen van uw ziekte te verminderen.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U TRUDEXA GEBRUIKT

Gebruik Trudexa niet:

- Als u allergisch (overgevoelig) bent voor adalimumab of voor één van de andere bestanddelen van Trudexa.
- Als u een ernstige infectie heeft, zoals actieve tuberculose (zie ook “Wees extra voorzichtig met Trudexa”). Het is belangrijk dat u uw arts symptomen van een infectie vertelt, zoals koorts, wondjes, moeheid, gebitsproblemen.
- Als u lijdt aan matig tot ernstig hartfalen. Het is belangrijk dat u uw arts op de hoogte brengt als u een ernstige hartaandoening heeft of heeft gehad (zie ook “Wees extra voorzichtig met Trudexa”).

Wees extra voorzichtig met Trudexa:

- Als u allergische reacties als benauwdheid, kortademigheid, duizeligheid, zwelling of uitslag krijgt, injecteer dan geen Trudexa meer, maar neem direct contact op met uw arts.
- De naalddop van de injectiespuit bevat plantaardig rubber (latex). Dit kan ernstige allergische reacties veroorzaken bij patiënten met een overgevoeligheid voor latex. Patiënten met een bestaande overgevoeligheid voor latex moeten aanraking met de binnenkant van de dop vermijden.
- Als u een infectie heeft, zoals een langdurige of lokale infectie (bijvoorbeeld een open been), neem dan altijd contact op met uw arts voor u start met het gebruik van Trudexa. Neem bij twijfel contact op met uw arts.
- Door het gebruik van Trudexa kunt u makkelijker infecties oplopen, waaronder ernstige infecties, tuberculose, gelegenheidsinfecties en bloedvergiftiging die in zeldzame gevallen tot de dood zouden kunnen leiden. Het is daarom belangrijk om uw arts symptomen als koorts, wondjes, moeheid en gebitsproblemen door te geven.
- Aangezien er gevallen van tuberculose zijn gemeld bij behandeling met Trudexa, zal uw arts u onderzoeken op symptomen van tuberculose voordat u wordt behandeld met Trudexa. Uw medische geschiedenis zal grondig worden doorgenomen, een röntgenfoto van uw thorax (borst) zal worden gemaakt en een tuberculine test zal worden uitgevoerd. De wijze waarop deze tests zijn uitgevoerd moeten op uw Trudexa patiëntenkaart worden aangegeven. Het is heel belangrijk dat u uw arts vertelt of u ooit tuberculose heeft gehad, of wanneer u in het verleden in contact bent geweest met iemand die tuberculose had. Wanneer u tijdens of na deze therapie

symptomen ontwikkelt van tuberculose (aanhoudend hoesten, gewichtsverlies, lusteloosheid, lichte koorts), of een andere infectie zich openbaart, waarschuw dan meteen uw arts.

- Informeer uw arts of u vroeger terugkerende infecties heeft gehad, of andere aandoeningen welke het risico op infecties zouden kunnen verhogen.
- Informeer uw arts als u drager bent van het hepatitis B virus (HBV), als u een actieve HBV infectie heeft of als u denkt dat u risico loopt op HBV. Trudexa kan reactivering van HBV veroorzaken bij mensen die drager zijn van dit virus. In sommige zeldzame gevallen, vooral als u andere geneesmiddelen gebruikt die het immuunsysteem onderdrukken, kan reactivering van HBV levensbedreigend zijn.
- Als u chirurgische of tandheelkundige ingrepen moet ondergaan, geef dan bij uw arts aan dat u Trudexa gebruikt.
- Als u multiple sclerose heeft zal uw arts beslissen of u Trudexa kunt gebruiken.
- Sommige vaccinaties mogen niet gegeven worden tijdens de Trudexa therapie. Vraag uw arts om advies, voordat u enig vaccin ontvangt.
- Als u lijdt aan licht hartfalen en u wordt behandeld met Trudexa dan moet het verloop van uw hartfalen goed gecontroleerd worden door uw arts. Het is belangrijk dat u uw arts op de hoogte brengt als u een ernstige hartaandoening heeft of heeft gehad. Als er nieuwe symptomen van hartfalen ontstaan of als bestaande symptomen verergeren (zoals kortademigheid of gezwollen voeten) moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts. Uw arts zal beslissen of u Trudexa kunt gebruiken.
- Bij sommige patiënten kan het gebeuren dat het lichaam onvoldoende bloedcellen aanmaakt die het lichaam helpen om infecties te bestrijden of helpen om een bloeding snel tot staan te brengen. Als u merkt dat u koorts heeft die niet overgaat, u snel blauwe plekken krijgt of zeer gemakkelijk bloedt en erg bleek ziet, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts. Uw arts kan besluiten de therapie te stoppen.
- Er is een aantal zeldzame gevallen geweest van bepaalde soorten kanker bij patiënten die Trudexa of andere TNF-blokkers gebruikten. Mensen met een ernstige vorm van reumatoïde artritis die de ziekte al langere tijd hebben zouden een hoger dan gemiddeld risico kunnen lopen om een bepaalde vorm van kanker te krijgen die het lymfesysteem aantast (lymfoom). Als u Trudexa gebruikt kan dit risico verhoogd zijn. Tevens kan in zeer zeldzame gevallen niet-melanoom huidkanker voorkomen bij patiënten die Trudexa gebruiken.
- Gevallen van kanker, anders dan lymfoom, zijn waargenomen bij patiënten met een specifiek soort longziekte, Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) die behandeld worden met een andere TNF-blokker. Als u lijdt aan COPD, of als u veel rookt, dan moet u met uw arts bespreken of behandeling met een TNF-blokker voor u geschikt is.

Gebruik met andere geneesmiddelen

Trudexa kan in combinatie met methotrexaat of bepaalde antireumatische middelen (zoals sulfasalazine, hydroxychloroquine, leflunomide en injecteerbare goudpreparaten) gebruikt worden. Of in combinatie met steroïden of pijnstillers, inclusief niet-steroïdale ontstekingsremmers.

Vertel uw arts of apotheker wanneer u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder recept kunt krijgen.

Gebruik Trudexa niet samen met geneesmiddelen die het werkzame bestanddeel anakinra bevatten. Neem bij vragen contact op met uw arts.

Gebruik van Trudexa met voedsel en drank

Omdat Trudexa onderhuids wordt toegediend, hebben voedsel en drank geen invloed op Trudexa.

Zwangerschap en borstvoeding

De effecten van Trudexa bij zwangere vrouwen zijn niet bekend, daarom wordt het gebruik van Trudexa bij zwangere vrouwen afgeraden. Wanneer u Trudexa gebruikt, zal u worden geadviseerd zwangerschap te voorkomen. U moet een goed voorbehoedsmiddel gebruiken tot minimaal 5 maanden na de laatste Trudexa behandeling.

Het is onbekend of adalimumab in de moedermelk terechtkomt.

Wanneer u borstvoeding geeft, zal u de borstvoeding moeten staken tot minstens 5 maanden na de laatste behandeling met Trudexa.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Trudexa zou uw rijvaardigheid en uw vermogen om machines te bedienen niet beïnvloeden.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Trudexa

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. in wezen 'natriumvrij'.

3. HOE WORDT TRUDEXA GEBRUIKT

Volg bij gebruik van Trudexa nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

Trudexa wordt onder de huid geïnjecteerd (subcutaan gebruik). De gebruikelijke dosering voor volwassenen met reumatoïde artritis, artritis psoriatica en spondylitis ankylopoetica is één injectie van 40 mg adalimumab één keer in de twee weken. Het gebruikelijke doseringsschema voor de ziekte van Crohn is 80 mg in week 0, gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken vanaf week 2. In gevallen waar een snellere respons nodig is, kan uw arts u een dosis van 160 mg in week 0 (als 4 injecties op één dag of 2 injecties per dag voor twee opeenvolgende dagen), 80 mg (2 injecties) in week 2 en daarna 40 mg (1 injectie) eenmaal per twee weken voorschrijven. Afhankelijk van uw respons kan uw arts de dosis verhogen naar 40 mg per week. U zult moeten doorgaan met de Trudexa injecties zolang dat is aangegeven door uw arts.

Bij reumatoïde artritis wordt methotrexaat voortgezet terwijl u Trudexa gebruikt. Als uw arts besluit dat methotrexaat niet passend is, kan Trudexa alleen worden voorgeschreven.

Als u reumatoïde artritis heeft en geen methotrexaat ontvangt tijdens uw Trudexa therapie, kan uw arts beslissen wekelijks 40 mg adalimumab voor te schrijven.

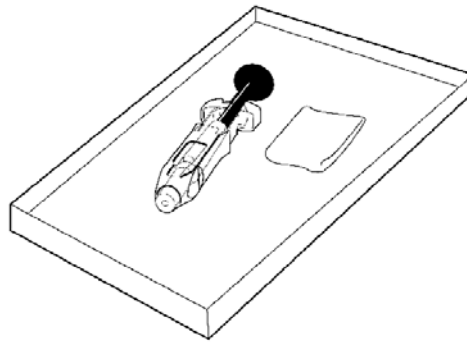
Instructies voor het voorbereiden en het geven van een Trudexa-injectie:

De volgende instructies geven aan hoe een Trudexa injectie gegeven moet worden. Lees de instructies nauwkeurig door en volg ze stap voor stap op. U zult door uw arts of zijn/haar assistent geïnstrueerd worden over de techniek van het zelf injecteren. Probeer niet zelf te injecteren voordat u zeker bent dat u begrijpt hoe u de injectie moet voorbereiden en geven. Na een goede training in de injectietechniek kunt u deze injectie zelf toedienen of kan deze door een ander persoon worden gegeven, bijvoorbeeld door een familielid of een vriend.

Deze injectie mag niet met een ander geneesmiddel gemengd worden in dezelfde injectiespuit of injectieflacon.

1) Voorbereiding

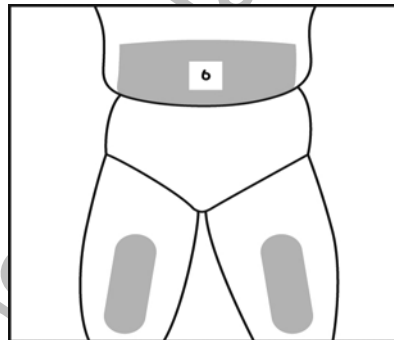
- Was uw handen grondig
- Zet de volgende artikelen klaar op een schoon oppervlak
 - Eén voorgevulde injectiespuit Trudexa
 - Eén alcoholgaasje



- Kijk naar de vervaldatum op de injectiespuit. Gebruik het product niet na de vermelde maand en jaar.

2) Het kiezen en voorbereiden van een injectieplaats

- Kies een plaats op uw dij of buik



- Elke nieuwe injectie moet tenminste 3 cm van de laatste injectieplaats gegeven worden.
 - Injecteer niet in een gebied waar de huid rood gekleurd is, blauwe plekken vertoont of hard is. Dit kan betekenen dat er een infectie is.
 - Maak de injectieplaats met een draaiende beweging schoon met het bijgeleverde alcoholgaasje.
 - Raak dit gebied niet meer aan voor de injectie.

3) Trudexa injecteren

- De injectiespuit NIET schudden.
- Verwijder voorzichtig de dop van de naald van de injectiespuit, zorg dat u de naald niet aanraakt of het enig oppervlak laat raken.

- Pak met één hand de schone huid voor de injectieplaats omhoog en houd stevig vast.



- Houd met de andere hand de injectiespuit in een hoek van 45 graden vast, met de bedrukte kant naar boven.
- Breng met een snelle, korte beweging de naald helemaal in de huid.
- Laat de huid los met de eerste hand.
- Druk de spuit in om de oplossing te injecteren – het kan 2 tot 5 seconden duren om de injectiespuit te legen.
- Als de injectiespuit leeg is, verwijder dan de naald uit de huid, in dezelfde hoek van 45 graden.
- Houd de spuit in één hand schuif met de andere hand de buitenste beschermhuls over de naald totdat deze vastklikt.
- Druk uw duim of een stukje gaas gedurende 10 seconden zachtjes op de injectieplaats totdat het eventuele bloeden is gestopt. Wrijf niet over de injectieplaats, maar gebruik een pleister als u dat wilt.

4) Het weggooien van de benodigdheden

- De Trudexa injectiespuit mag **NOOIT** worden hergebruikt. Doe **NOOIT** een dop weer op een naald.
- Gooi na het injecteren van Trudexa onmiddellijk de gebruikte injectiespuit in een afgesloten prikveilig bakje, zoals uw arts, zuster of apotheker u heeft geïnstrueerd.
- Bewaar dit prikveilig bakje buiten het bereik en zicht van kinderen.

Wat u moet doen als u meer van Trudexa heeft gebruikt dan u zou mogen:

Wanneer u Trudexa per ongeluk vaker heeft geïnjecteerd dan uw arts u heeft verteld, neem dan meteen contact op met uw arts en vertel hem of haar dat u teveel heeft gebruikt. Houdt altijd het verpakkingsdoosje van het geneesmiddel bij de hand, ook al is dit leeg.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Trudexa te gebruiken:

Wanneer u uzelf bent vergeten te injecteren, zult u de eerst volgende injectie Trudexa moeten nemen zodra u het zich weer herinnert. De volgende injectie zult u moeten nemen op de dag dat u volgens uw originele schema ook uw volgende injectie had moeten nemen.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Trudexa bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt. De meeste bijwerkingen zijn mild tot gematigd. Sommige bijwerkingen kunnen echter ernstig zijn en behandeling vereisen. Bijwerkingen kunnen optreden tot ten minste 5 maanden na de laatste behandeling.

Waarschuw meteen uw arts wanneer u last heeft van het volgende:

- Ernstige uitslag, netelroos of andere tekenen van een allergische reactie;
- Opgezwollen gezicht, handen of voeten;
- Ademhalingsproblemen en problemen bij het slikken;
- Kortademigheid bij inspanning of na het gaan liggen, of het opzwellen van de voeten;
- Tekenen en symptomen die zouden kunnen wijzen op een afwijkend bloedbeeld zoals aanhoudende koorts, blauwe plekken, bloedingen en bleekheid.

Informeer uw arts zo snel mogelijk wanneer u één van de volgende verschijnselen vertoont:

- Tekenen van infectie zoals koorts, malaise, wondjes, gebitsproblemen of brandend gevoel bij urineren;
- Verzwakt of moe voelen;
- Hoesten;
- Tintelingen;
- Gevoelloosheid;
- Dubbel zien;
- Verzwakte armen of benen.

De hierboven beschreven symptomen kunnen aanwijzingen zijn voor de hieronder aangegeven bijwerkingen die geobserveerd zijn na behandeling met Trudexa:

Zeer vaak ($\geq 1/10$ patiënten):

- reacties op de injectieplaats (waaronder pijn, zwelling, roodheid of jeuk).

Vaak ($\geq 1/100$ en $< 1/10$ patiënten):

- infecties van de lagere luchtwegen (zoals bronchitis, longontsteking);
- bovenste luchtweginfecties (waaronder verkoudheid, loopneus, sinusinfectie);
- urineweginfectie, koortslip, gordelroos;
- duizeligheid, waaronder vertigo, hoofdpijn;
- oogontsteking;
- hoesten, keelpijn;
- misselijkheid, diarree, buikpijn, mondzweren;
- verhoogde leverenzymen;
- uitslag, jeuk, haaruitval;
- moeheid;
- koorts.

Soms ($\geq 1/1000$ en $< 1/100$ patiënten):

- ernstige infecties (zoals sepsis [bloedvergiftiging]), gewrichtsinfectie, schimmelinfecties;
- wratten;
- bloedarmoede, laag witte bloedcelgehalte;
- allergische reacties;
- verhoogde lipidewaarden, eetluststoornissen;
- angst, depressie, slaperig gevoel en moeite met slapen;
- zenuwaandoeningen (zoals multipale sclerose en ontsteking van de oogzenuw), smaakverstoringen;
- gezichtsstoornissen;
- oorproblemen;
- gevoel van snelle hartslag, hoge bloeddruk;
- astma, kortademigheid;
- problemen in de onderbuik (zoals overgeven, spijsverteringsstoornissen, verstopping), rectale bloeding;
- huidafwijkingen (zoals psoriasis, eczeem of infecties), jeukende huiduitslag, vertraagde wondgenezing;

- spierzwakte;
- urine afwijkingen (zoals bloed in de urine, vaker urineren);
- zwaardere menstruatiebloedingen;
- griepachtige symptomen, pijn op de borst, opgezwollen voeten.

Zelden (< 1/1000)

- glaucoom;
- huidkanker;
- schildklierandoeningen;
- eiwit in de urine.

Andere bijwerkingen die geobserveerd zijn in patiënten die Trudexa gebruiken:

- Tuberculose en andere gelegenheidsinfecties (infecties die voorkomen als de weerstand tegen de ziekte is afgenomen);
- Longziekte.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U TRUDEXA

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Trudexa niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op het etiket/blister/verpakking na EXP:. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Bewaren in de oorspronkelijke verpakking. Niet in de vriezer bewaren.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Trudexa 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit met naaldhuls wordt geleverd als een steriele oplossing van 40 mg adalimumab opgelost in 0,8 ml vloeistof.

Wat bevat Trudexa

Het werkzaam bestanddeel is adalimumab

De andere bestanddelen zijn mannitol, citroenzuurmonohydraat, natriumcitraat, natriumdihydrogenfosfaat-dihydraat, dinatriumfosfaatdihydraat, natriumchloride, polysorbaat 80, natriumhydroxide en water voor injectie.

Hoe ziet Trudexa er uit en wat is de inhoud van de verpakking

De Trudexa voorgevulde injectiespuit is een glazen injectiespuit met een naaldhuls die een oplossing van adalimumab bevat. Elke verpakking bevat 1 voorgevulde injectiespuit met naaldhuls voor gebruik in het ziekenhuis of door een verzorger en 1 alcohol gaasje.

Niet alle verpakkingsgrootten worden op de markt gebracht. Trudexa is ook verkrijgbaar als flacon of als voorgevulde pen.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough

Kent ME11 5EL
Verenigd Koninkrijk

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

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.

Polska

Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.

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

Abbott Laboratories Baltics
Vienibas 87h

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

LV-1004 Rīga
Latvia
Tel: + 371 7605580

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in {MM/JJJJ}

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Trudexa 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen
Adalimumab

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Uw arts zal u ook een Trudexa patiëntenkaart geven, deze bevat belangrijke veiligheidsinformatie waar u zich bewust van moet zijn voordat u Trudexa krijgt en tijdens de therapie met Trudexa. Bewaar deze patiëntenkaart bij uw bijsluiter.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Trudexa en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Trudexa gebruikt
3. Hoe wordt Trudexa gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Trudexa
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS TRUDEXA EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Trudexa is bedoeld voor het behandelen van reumatoïde artritis, artritis psoriatica en spondylitis ankylopoetica. Het is een geneesmiddel dat het ontstekingsproces afremt om zo deze ziekten te beheersen. Het werkzame bestanddeel, adalimumab, is een humaan monoklonaal antilichaam dat geproduceerd wordt door gecultiveerde cellen. Monoklonale antilichamen zijn eiwitten die andere unieke eiwitten herkennen en zich hieraan binden. Adalimumab bindt zich aan een specifiek eiwit (tumor necrose factor of TNF α), welke in verhoogde mate aanwezig is bij ontstekingsziekten zoals reumatoïde artritis, artritis psoriatica en spondylitis ankylopoetica.

Reumatoïde artritis

Reumatoïde artritis is een ontstekingsziekte van de gewrichten. Wanneer u matig tot ernstige reumatoïde artritis heeft, zult u waarschijnlijk eerst andere medicatie hebben ontvangen, zoals bijvoorbeeld methotrexaat. Wanneer u onvoldoende heeft gereageerd op deze medicatie, heeft u Trudexa gekregen om uw reumatoïde artritis te behandelen.

Trudexa kan ook worden voorgeschreven voor de behandeling van ernstige, actieve en progressieve reumatoïde artritis zonder voorgaande methotrexaat behandeling.

Voor Trudexa is aangetoond dat het de, door ziekte veroorzaakte, schade aan het kraakbeen en bot van de gewrichten vertraagt en de fysieke functies verbetert.

Trudexa wordt over het algemeen samen met methotrexaat gebruikt. Als uw arts besluit dat methotrexaat niet passend is, kan Trudexa alleen worden voorgeschreven.

Artritis psoriatica

Artritis psoriatica is een ontsteking van de gewrichten geassocieerd met psoriasis.

Spondylitis ankylopoetica

Spondylitis ankylopoetica is een ontstekingsziekte van de ruggenwervel. Als u spondylitis ankylopoetica heeft, zult u eerst met andere geneesmiddelen zijn behandeld. Wanneer u onvoldoende gereageerd heeft op deze medicatie, heeft u Trudexa gekregen om de tekenen en symptomen van uw ziekte te verminderen.

De ziekte van Crohn

De ziekte van Crohn is een ontstekingsziekte van het spijsverteringskanaal. Als u de ziekte van Crohn heeft, krijgt u eerst andere geneesmiddelen. Als u niet goed genoeg reageert op die geneesmiddelen, krijgt u Trudexa om de symptomen van uw ziekte te verminderen.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U TRUDEXA GEBRUIKT

Gebruik Trudexa niet:

- Als u allergisch (overgevoelig) bent voor adalimumab of voor één van de andere bestanddelen van Trudexa.
- Als u een ernstige infectie heeft, zoals actieve tuberculose (zie ook “Wees extra voorzichtig met Trudexa”). Het is belangrijk dat u uw arts symptomen van een infectie vertelt, zoals koorts, wondjes, moeheid, gebitsproblemen.
- Als u lijdt aan matig tot ernstig hartfalen. Het is belangrijk dat u uw arts op de hoogte brengt als u een ernstige hartaandoening heeft of heeft gehad (zie ook “Wees extra voorzichtig met Trudexa”).

Wees extra voorzichtig met Trudexa:

- Als u allergische reacties als benauwdheid, kortademigheid, duizeligheid, zwelling of uitslag krijgt, injecteer dan geen Trudexa meer, maar neem direct contact op met uw arts.
- De naalddop van de injectiespuit bevat plantaardig rubber (latex). Dit kan ernstige allergische reacties veroorzaken bij patiënten met een overgevoeligheid voor latex. Patiënten met een bestaande overgevoeligheid voor latex moeten aanraking met de binnenkant van de dop vermijden.
- Als u een infectie heeft, zoals een langdurige of lokale infectie (bijvoorbeeld een open been), neem dan altijd contact op met uw arts voor u start met het gebruik van Trudexa. Neem bij twijfel contact op met uw arts.
- Door het gebruik van Trudexa kunt u makkelijker infecties oplopen, waaronder ernstige infecties, tuberculose, gelegenheidsinfecties en bloedvergiftiging die in zeldzame gevallen tot de dood zouden kunnen leiden. Het is daarom belangrijk om uw arts symptomen als koorts, wondjes, moeheid en gebitsproblemen door te geven.
- Aangezien er gevallen van tuberculose zijn gemeld bij behandeling met Trudexa, zal uw arts u onderzoeken op symptomen van tuberculose voordat u wordt behandeld met Trudexa. Uw medische geschiedenis zal grondig worden doorgenomen, een röntgenfoto van uw thorax (borst) zal worden gemaakt en een tuberculine test zal worden uitgevoerd. De wijze waarop deze tests zijn uitgevoerd moeten op uw Trudexa patiëntenkaart worden aangegeven. Het is heel belangrijk dat u uw arts vertelt of u ooit tuberculose heeft gehad, of wanneer u in het verleden in contact bent geweest met iemand die tuberculose had. Wanneer u tijdens of na deze therapie

symptomen ontwikkelt van tuberculose (aanhoudend hoesten, gewichtsverlies, lusteloosheid, lichte koorts), of een andere infectie zich openbaart, waarschuw dan meteen uw arts.

- Informeer uw arts of u vroeger terugkerende infecties heeft gehad, of andere aandoeningen welke het risico op infecties zouden kunnen verhogen.
- Informeer uw arts als u drager bent van het hepatitis B virus (HBV), als u een actieve HBV infectie heeft of als u denkt dat u risico loopt op HBV. Trudexa kan reactivering van HBV veroorzaken bij mensen die drager zijn van dit virus. In sommige zeldzame gevallen, vooral als u andere geneesmiddelen gebruikt die het immuunsysteem onderdrukken, kan reactivering van HBV levensbedreigend zijn.
- Als u chirurgische of tandheelkundige ingrepen moet ondergaan, geef dan bij uw arts aan dat u Trudexa gebruikt.
- Als u multiple sclerose heeft zal uw arts beslissen of u Trudexa kunt gebruiken.
- Sommige vaccinaties mogen niet gegeven worden tijdens de Trudexa therapie. Vraag uw arts om advies, voordat u enig vaccin ontvangt.
- Als u lijdt aan licht hartfalen en u wordt behandeld met Trudexa dan moet het verloop van uw hartfalen goed gecontroleerd worden door uw arts. Het is belangrijk dat u uw arts op de hoogte brengt als u een ernstige hartaandoening heeft of heeft gehad. Als er nieuwe symptomen van hartfalen ontstaan of als bestaande symptomen verergeren (zoals kortademigheid of gezwollen voeten) moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts. Uw arts zal beslissen of u Trudexa kunt gebruiken.
- Bij sommige patiënten kan het gebeuren dat het lichaam onvoldoende bloedcellen aanmaakt die het lichaam helpen om infecties te bestrijden of helpen om een bloeding snel tot staan te brengen. Als u merkt dat u koorts heeft die niet overgaat, u snel blauwe plekken krijgt of zeer gemakkelijk bloedt en erg bleek ziet, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts. Uw arts kan besluiten de therapie te stoppen.
- Er is een aantal zeldzame gevallen geweest van bepaalde soorten kanker bij patiënten die Trudexa of andere TNF-blokkers gebruikten. Mensen met een ernstige vorm van reumatoïde artritis die de ziekte al langere tijd hebben zouden een hoger dan gemiddeld risico kunnen lopen om een bepaalde vorm van kanker te krijgen die het lymfesysteem aantast (lymfoom). Als u Trudexa gebruikt kan dit risico verhoogd zijn. Tevens kan in zeer zeldzame gevallen niet-melanoom huidkanker voorkomen bij patiënten die Trudexa gebruiken.
- Gevallen van kanker, anders dan lymfoom, zijn waargenomen bij patiënten met een specifiek soort longziekte, Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) die behandeld worden met een andere TNF-blokker. Als u lijdt aan COPD, of als u veel rookt, dan moet u met uw arts bespreken of behandeling met een TNF-blokker voor u geschikt is.

Gebruik met andere geneesmiddelen

Trudexa kan in combinatie met methotrexaat of bepaalde antireumatische middelen (zoals sulfasalazine, hydroxychloroquine, leflunomide en injecteerbare goudpreparaten) gebruikt worden. Of in combinatie met steroïden of pijnstillers, inclusief niet-steroïdale ontstekingsremmers.

Vertel uw arts of apotheker wanneer u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder recept kunt krijgen.

Gebruik Trudexa niet samen met geneesmiddelen die het werkzame bestanddeel anakinra bevatten. Neem bij vragen contact op met uw arts.

Gebruik van Trudexa met voedsel en drank

Omdat Trudexa onderhuids wordt toegediend, hebben voedsel en drank geen invloed op Trudexa.

Zwangerschap en borstvoeding

De effecten van Trudexa bij zwangere vrouwen zijn niet bekend, daarom wordt het gebruik van Trudexa bij zwangere vrouwen afgeraden. Wanneer u Trudexa gebruikt, zal u worden geadviseerd zwangerschap te voorkomen. U moet een goed voorbehoedsmiddel gebruiken tot minimaal 5 maanden na de laatste Trudexa behandeling.

Het is onbekend of adalimumab in de moedermelk terechtkomt.

Wanneer u borstvoeding geeft, zal u de borstvoeding moeten staken tot minstens 5 maanden na de laatste behandeling met Trudexa.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Trudexa zou uw rijvaardigheid en uw vermogen om machines te bedienen niet beïnvloeden.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Trudexa

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. in wezen 'natriumvrij'.

3. HOE WORDT TRUDEXA GEBRUIKT

Volg bij gebruik van Trudexa nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

Trudexa wordt onder de huid geïnjecteerd (subcutaan gebruik). De gebruikelijke dosering voor volwassenen met reumatoïde artritis, artritis psoriatica en spondylitis ankylopoetica is één injectie van 40 mg adalimumab één keer in de twee weken. Het gebruikelijke doseringsschema voor de ziekte van Crohn is 80 mg in week 0, gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken vanaf week 2. In gevallen waar een snellere respons nodig is, kan uw arts u een dosis van 160 mg in week 0 (als 4 injecties op één dag of 2 injecties per dag voor twee opeenvolgende dagen), 80 mg (2 injecties) in week 2 en daarna 40 mg (1 injectie) eenmaal per twee weken voorschrijven. Afhankelijk van uw respons kan uw arts de dosis verhogen naar 40 mg per week. U zult moeten doorgaan met de Trudexa injecties zolang dat is aangegeven door uw arts.

Bij reumatoïde artritis wordt methotrexaat voortgezet terwijl u Trudexa gebruikt. Als uw arts besluit dat methotrexaat niet passend is, kan Trudexa alleen worden voorgeschreven.

Als u reumatoïde artritis heeft en geen methotrexaat ontvangt tijdens uw Trudexa therapie, kan uw arts beslissen wekelijks 40 mg adalimumab voor te schrijven.

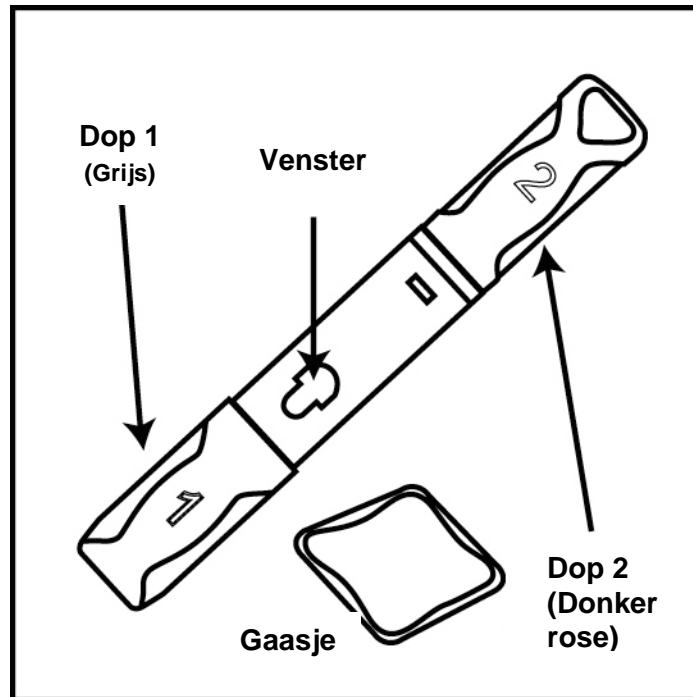
Toediening van Trudexa door uzelf

De volgende instructies geven aan hoe u uzelf een Trudexa injectie moet geven met gebruik van de voorgevulde pen. Lees de instructies nauwkeurig door en volg ze stap voor stap op. U zult door uw arts of zijn/haar assistent geïnstrueerd worden over de techniek van het zelf injecteren. Probeer niet zelf te injecteren voordat u zeker bent dat u begrijpt hoe u de injectie moet voorbereiden en geven. Na een goede training in de injectietechniek kunt u deze injectie zelf toedienen of kan deze door een ander persoon worden gegeven, bijvoorbeeld door een familielid of een vriend.

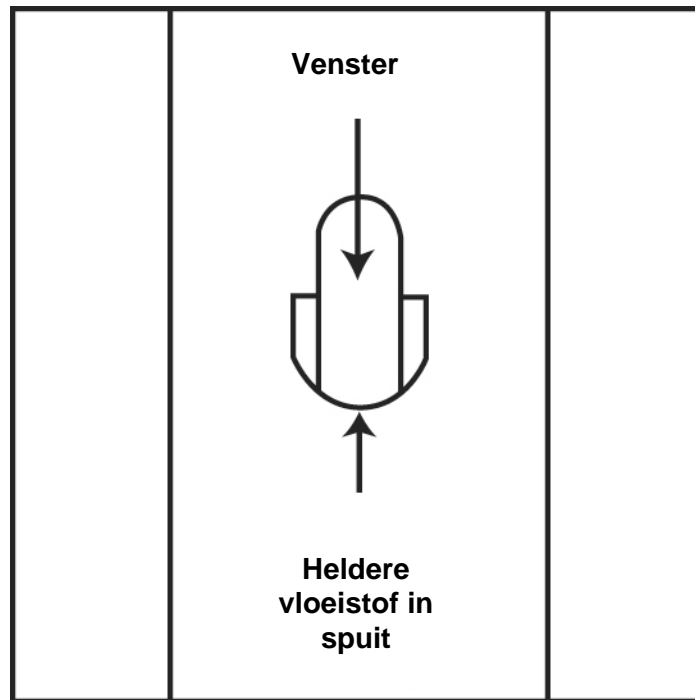
Wat moet ik doen voordat ik mijzelf een onderhuidse injectie met Trudexa geef?

1. Was uw handen grondig
2. Neem een verpakking met een Trudexa voorgevulde pen uit de koelkast.
3. De voorgevulde pen niet schudden of laten vallen.
4. Leg op een schoon oppervlak de volgende artikelen klaar.

- Eén Trudexa voorgevulde pen
- Eén alcoholgaasje

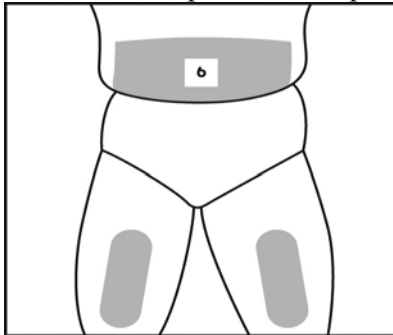


5. Kijk naar de vervaldatum op de injectiespuit (EXP:). Gebruik het product niet na de vermelde maand en jaar.
6. Houd de voorgevulde pen met de grijze dop (met daarop '1') naar boven gericht. Controleer de Trudexa oplossing door het venster aan beide zijden van de voorgevulde pen. De oplossing moet helder en kleurloos zijn. Als de oplossing troebel of verkleurd is of als vlokken of deeltjes zichtbaar zijn, dient u het niet te gebruiken. Gebruik geen voorgevulde pen die bevroren is of als deze in direct zonlicht heeft gelegen.



Waar moet ik mijn injectie geven?

1. Kies een plaats bovenop uw dij of buik (uitgezonderd het gebied rond de navel)



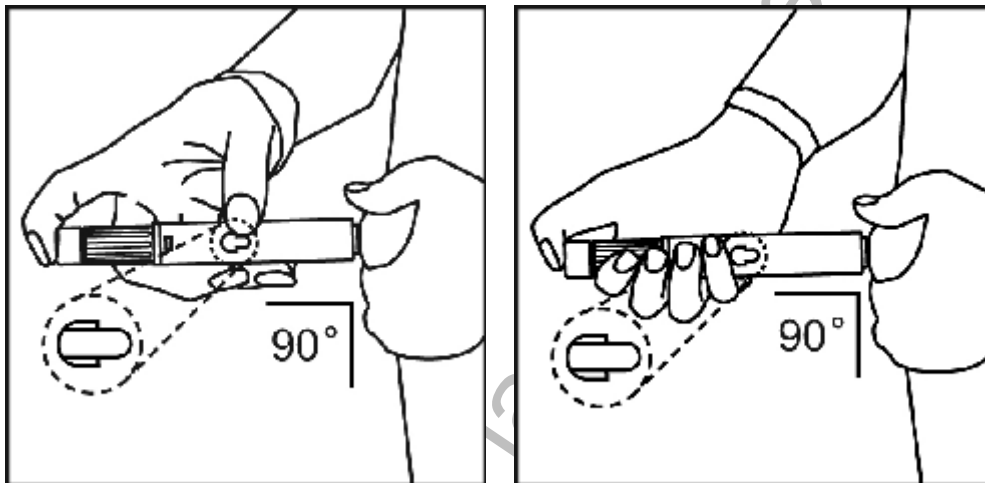
2. Verander telkens van injectieplaats opdat u geen pijn krijgt in een gebied. Elke nieuwe injectie moet tenminste 3 cm van de laatste injectieplaats gegeven worden.
3. Injecteer niet in een gebied waar de huid rood gekleurd is, blauwe plekken vertoont of hard is. Dit kan betekenen dat er een infectie is.

Hoe dien ik mijzelf de injectie toe?

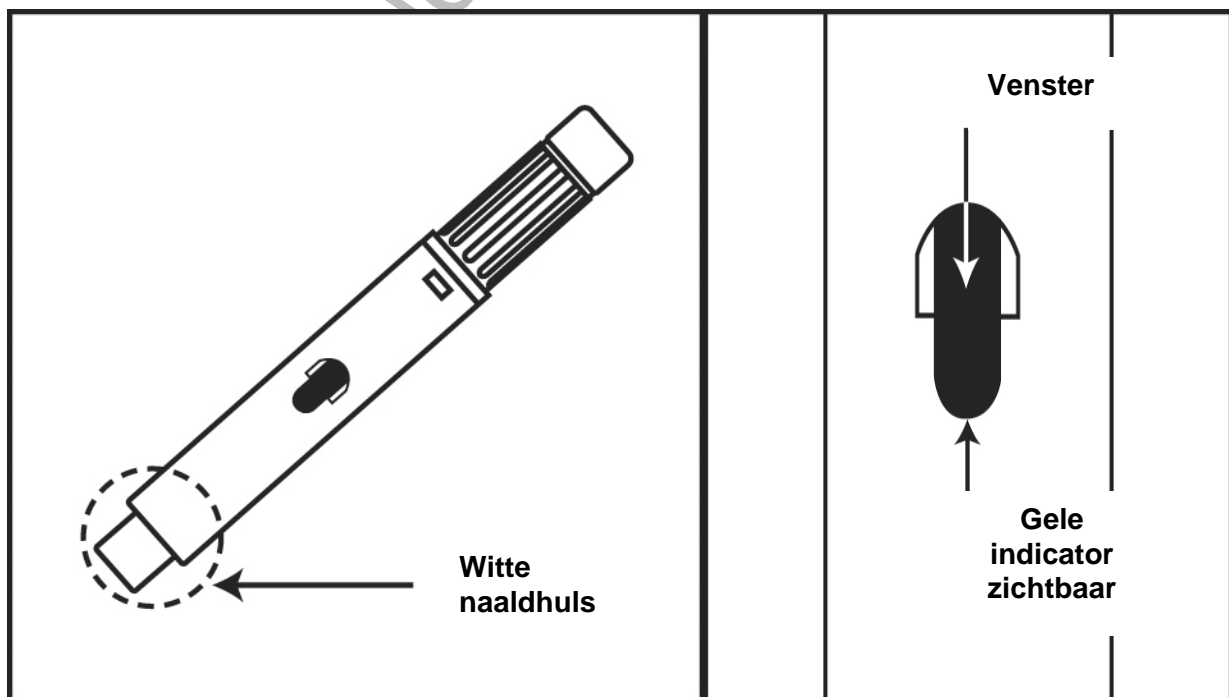
1. Maak uw huid met een draaiende beweging schoon met het bijgeleverde alcoholgaasje. Raak dit gebied niet meer aan voor de injectie.
2. Houd de voorgevulde pen met de grijze dop (1) naar beneden gericht. Trek met uw andere hand in een rechte lijn aan de grijze dop (1) en verwijder de dop. Controleer dat de kleine grijze naaldbeschermers van de spuit samen met de dop verwijderd is. De witte naaldhuls is nu zichtbaar. U moet niet proberen de naald in de cilinder aan te raken. **NIET DE DOP OPNIEUW OP DE PEN PLAATSEN** aangezien dit de naald kan beschadigen.
3. Trek in een rechte lijn aan de veiligheidsdop (met daarop '2') om de donkerroze activeringsknop aan de bovenkant zichtbaar te maken. De voorgevulde pen is nu klaar voor gebruik. Druk niet op de activeringsknop totdat de pen goed is geplaatst, aangezien dit kan leiden tot het voortijdig vrijkomen van het geneesmiddel. **NIET DE DOP OPNIEUW OP DE PEN PLAATSEN aangezien hierdoor het geneesmiddel kan vrijkomen.**

De injectie toedienen

1. Neem met uw vrije hand een deel van de schone huid voor de injectieplaats omhoog en houd stevig vast (zie beneden).
2. Plaats het witte uiteinde van de voorgevulde pen in een rechte hoek (90 graden) op de huid, zodat u het venster kunt zien.
3. Terwijl u de cilinder van de voorgevulde pen vasthoudt, duwt u licht in de injectieplaats (zonder deze te verplaatsen).
4. Duw met uw wijsvinger of met de duim op de donkerroze knop als u klaar bent om te injecteren (zie beneden). U hoort een 'klik' als de naald vrij komt en u voelt een kleine prik als de naald in de huid wordt geschoven.
5. Blijf duwen en houd de voorgevulde spuit met constante druk op de plaats gedurende ongeveer **10 seconden om van een volledige injectie verzekerd te zijn**. De voorgevulde pen niet verwijderen terwijl de injectie wordt gegeven.



6. Tijdens het injecteren verschijnt een gele indicator in het venster. De injectie is klaar als de gele indicator stopt met bewegen.
7. Neem de voorgevulde pen rechtop uit de injectieplaats. De witte naaldhuls zal over de naald schuiven en op zijn plaats over de punt van de naald worden vastgezet. Niet proberen de naald aan te raken. De witte naaldhuls is er om u te beschermen tegen de naald.



8. Druk een katoenen watje of een stukje gaas gedurende 10 seconden zachtjes op de injectieplaats totdat het eventuele bloeden is gestopt. Wrijf niet over de injectieplaats, maar gebruik een pleister als u dat wilt.

Het weggooien van de benodigdheden

- De dopjes niet opnieuw op de pen doen.
- Doe de gebruikte pen onmiddellijk in de speciaal daarvoor bestemde container, zoals uw arts, zuster of apotheker u heeft geïnstrueerd.
- Bewaar deze container buiten het bereik en zicht van kinderen.
- Gooi nooit gebruikte pennen in de afvalcontainers voor huishoudelijk gebruik.
- Gebruik elke pen slechts voor één injectie.

Wat u moet doen als u meer van Trudexa heeft gebruikt dan u zou mogen:

Wanneer u Trudexa per ongeluk vaker heeft geïnjecteerd dan uw arts u heeft verteld, neem dan meteen contact op met uw arts en vertel hem of haar dat u teveel heeft gebruikt. Houdt altijd het verpakkingsdoosje of de voorgevulde pen van het geneesmiddel bij de hand, ook al is dit leeg.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Trudexa te gebruiken:

Wanneer u uzelf bent vergeten te injecteren, zult u de eerst volgende injectie Trudexa moeten nemen zodra u het zich weer herinnert. De volgende injectie zult u moeten nemen op de dag dat u volgens uw originele schema ook uw volgende injectie had moeten nemen.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Trudexa bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt. De meeste bijwerkingen zijn mild tot gematigd. Sommige bijwerkingen kunnen echter ernstig zijn en behandeling vereisen. Bijwerkingen kunnen optreden tot ten minste 5 maanden na de laatste behandeling.

Waarschuw meteen uw arts wanneer u last heeft van het volgende:

- Ernstige uitslag, netelroos of andere tekenen van een allergische reactie;
- Opgezwollen gezicht, handen of voeten;
- Ademhalingsproblemen en problemen bij het slikken;
- Kortademigheid bij inspanning of na het gaan liggen, of het opzwellen van de voeten;
- Tekenen en symptomen die zouden kunnen wijzen op een afwijkend bloedbeeld zoals aanhoudende koorts, blauwe plekken, bloedingen en bleekheid.

Informeer uw arts zo snel mogelijk wanneer u één van de volgende verschijnselen vertoont:

- Tekenen van infectie zoals koorts, malaise, wondjes, gebitsproblemen of brandend gevoel bij urineren;
- Verzwakt of moe voelen;
- Hoesten;
- Tintelingen;
- Gevoelloosheid;
- Dubbel zien;
- Verzwakte armen of benen.

De hierboven beschreven symptomen kunnen aanwijzingen zijn voor de hieronder aangegeven bijwerkingen die geobserveerd zijn na behandeling met Trudexa:

Zeer vaak ($\geq 1/10$ patiënten):

- reacties op de injectieplaats (waaronder pijn, zwelling, roodheid of jeuk).

Vaak ($\geq 1/100$ en $< 1/10$ patiënten):

- infecties van de lagere luchtwegen (zoals bronchitis, longontsteking);
- bovenste luchtweginfecties (waaronder verkoudheid, loopneus, sinusinfectie);
- urineweginfectie, koortslip, gordelroos;
- duizeligheid, waaronder vertigo, hoofdpijn;
- oogontsteking;
- hoesten, keelpijn;
- misselijkheid, diarree, buikpijn, mondzweren;
- verhoogde leverenzymen;
- uitslag, jeuk, haaruitval;
- moeheid;
- koorts.

Soms ($\geq 1/1000$ en $< 1/100$ patiënten):

- ernstige infecties (zoals sepsis [bloedvergiftiging]), gewrichtsinfectie, schimmelinfecties;
- wratten;
- bloedarmoede, laag witte bloedcelgehalte;
- allergische reacties;
- verhoogde lipidewaarden, eetluststoornissen;
- angst, depressie, slaperig gevoel en moeite met slapen;
- zenuwaandoeningen (zoals multipale sclerose en ontsteking van de oogzenuw), smaakverstoringen;
- gezichtsstoornissen;
- oorproblemen;
- gevoel van snelle hartslag, hoge bloeddruk;
- astma, kortademigheid;
- problemen in de onderbuik (zoals overgeven, spijsverteringsstoornissen, verstopping), rectale bloeding;
- huidafwijkingen (zoals psoriasis, eczeem of infecties), jeukende huiduitslag, vertraagde wondgenezing;
- spierzwakte;
- urine afwijkingen (zoals bloed in de urine, vaker urineren);
- zwaardere menstruatiebloedingen;
- griepachtige symptomen, pijn op de borst, opgezwollen voeten.

Zelden ($< 1/1000$)

- glaucoom
- huidkanker
- schildklierandoeningen
- eiwit in de urine

Andere bijwerkingen die geobserveerd zijn in patiënten die Trudexa gebruiken:

- Tuberculose en andere gelegenheidsinfecties (infecties die voorkomen als de weerstand tegen de ziekte is afgenomen);
- Longziekte.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U TRUDEXA

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Trudexa niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op het etiket/blister/verpakking na EXP:. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Bewaren in de oorspronkelijke verpakking. Niet in de vriezer bewaren.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Trudexa 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen wordt geleverd als een steriele oplossing van 40 mg adalimumab opgelost in 0,8 ml vloeistof.

Wat bevat Trudexa

Het werkzaam bestanddeel is adalimumab

De andere bestanddelen zijn mannitol, citroenzuurmonohydraat, natriumcitraat, natriumdiwaterstoffosfaat-dihydraat, dinatriumfosfaatdihydraat, natriumchloride, polysorbaat 80, natriumhydroxide en water voor injectie.

Hoe ziet Trudexa er uit en wat is de inhoud van de verpakking

De Trudexa voorgevulde pen voor eenmalig gebruik is een grijs- en donker roze pen die een glazen spuit bevat met Trudexa. De pen heeft twee dopjes – een is grijskleurig met daarop een '1' en de andere is donker roze met daarop een '2'. Aan elke zijde van de pen is een venster waardoor de Trudexa oplossing in de spuit zichtbaar is.

Trudexa voorgevulde pen is verkrijgbaar in verpakkingen met 1, 2, 4 en 6 voorgevulde pennen. Elke voorgevulde pen wordt met 1 alcohol gaasje geleverd. Niet alle verpakkingsgrootten worden op de markt gebracht. Trudexa is ook verkrijgbaar als flacon of als voorgevulde injectiespuit.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Abbott Laboratories Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL
Verenigd Koninkrijk

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Abbott Laboratories (ΕΛΛΑΣ)Α.Β.Ε.Ε.
Λεωφόρος Βουλιαγμένης 512
GR 174 56 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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Abbott Laboratórios, Lda.
Estrada de Alfragide, n° 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, 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

Lifepharma (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 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

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in {MM/JJJJ}