

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AMGEVITA 20 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku  
AMGEVITA 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku  
AMGEVITA 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

AMGEVITA 20 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

Yksi esitäytetty kerta-annosruisku sisältää 20 mg adalimumabia 0,4 millilitrassa liuosta (50 mg/ml).

AMGEVITA 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

Yksi esitäytetty kerta-annosruisku sisältää 40 mg adalimumabia 0,8 millilitrassa liuosta (50 mg/ml).

AMGEVITA 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

Yksi esitäytetty kerta-annoskynä sisältää 40 mg adalimumabia 0,8 millilitrassa liuosta (50 mg/ml).

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektioneste)  
Injektioneste, liuos (injektioneste), esitäytetty kynä (SureClick)

Kirkas ja väritön tai kellertävä liuos.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

#### Nivelreuma

Amgevitan ja metotreksaatin yhdistelmä on tarkoitettu:

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

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

Metotreksaattiin yhdistettynä Amgevita vähentää nivelvaurion etenemistä röntgenkuvista mitattuna ja parantaa fyysistä toimintakykyä.

## Idiopaattinen juveniili artriitti

### *Idiopaattinen juveniili polyartriitti*

Amgevita yhdessä metotreksaatin kanssa on tarkoitettu käytettäväksi aktiivisen idiopaattisen juveniilin polyartriitin hoitoon vähintään 2-vuotiailla potilailla, kun yhdellä tai useammalla DMARD-lääkkeellä ei ole saatu riittävää vastetta. Amgevita voidaan antaa myös yksinään, jos potilas ei siedä metotreksaattia tai metotreksaattihoidon jatkaminen ei ole tarkoituksenmukaista (monoterapian teho, ks. kohta 5.1). Adalimumabia ei ole tutkittu alle 2-vuotiailla potilailla.

### *Entesiitteihin liittyvä artriitti*

Amgevita on tarkoitettu aktiivisen entesiitteihin liittyvän artriitin hoitoon 6-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla, kun tavanomaisilla hoidoilla ei ole saatu riittävää vastetta tai ne ovat olleet huonosti siedettyjä (ks. kohta 5.1).

## Aksiaalinen spondylartriitti

### *Selkärankareuma*

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

### *Aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta)*

Amgevita on tarkoitettu vaikean aksiaalisen spondylartriitin (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta, mutta selvät merkit tulehduksesta magneettikuvissa ja/tai kohonnut CRP) hoitoon aikuisilla, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta steroideihin kuulumattomille tulehduskipulääkkeille (NSAID:lle) tai jotka eivät siedä NSAID-hoitoa.

## Nivelpsoriaasi

Amgevita on tarkoitettu aktiivisen ja progressiivisen nivelpsoriaasin hoitoon aikuisilla, kun potilaan vaste aiemmalle DMARD-hoidolle on ollut riittämätön. Amgevita hidastaa röntgenkuvin todettavien perifeeristen nivelvaurioiden etenemistä symmetristä polyartikulaarista nivelpsoriaasia sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.1) ja parantaa potilaiden fyysisistä toimintakykyä.

## Psoriaasi

Amgevita on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon aikuispotilailla, joille harkitaan systeemistä hoitoa.

## Läiskäpsoriaasi lapsilla

Amgevita on tarkoitettu vaikean, kroonisen läiskäpsoriaasin hoitoon vähintään 4-vuotiailla lapsilla ja nuorilla, joilla paikallishoito ja valohoidot eivät ole tuottaneet riittävää vastetta tai joille ne eivät sovellu.

## Hidradenitis suppurativa (HS-tauti)

Amgevita on tarkoitettu keskivaikean ja vaikean aktiivisen hidradenitis suppurativan (taiveaknen) hoitoon aikuisille ja nuorille 12 vuoden iästä alkaen, kun tavanomaisella systeemisellä HS-hoidolla ei ole saatu riittävää vastetta (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

### Crohnin tauti

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

### Crohnin tauti lapsilla

Amgevita on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean, aktiivisen Crohnin taudin hoitoon vähintään 6-vuotiailla lapsipotilailla, kun tavanomaisilla hoidoilla (mm. primaarinen ravitsemushoito ja kortikosteroidi ja/tai immunomodulantti) ei ole saavutettu riittävää vastetta tai ne ovat olleet huonosti siedettyjä tai kyseiset hoidot ovat vasta-aiheisia.

### Ulseratiivinen koliitti

Amgevita on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean aktiivisen ulseratiivisen koliitin hoitoon aikuispotilaille, joilla vaste tavanomaisille hoidoille mukaan lukien kortikosteroidi ja 6-merkaptopuriini (6-MP) tai atsatiopriini on ollut riittämätön, tai potilaille, jotka eivät siedä tällaisia hoitoja tai joilla on tällaisille hoidoille jokin lääketieteellinen vasta-aihe.

### Ulseratiivinen koliitti lapsilla

Amgevita on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean, aktiivisen ulseratiivisen koliitin hoitoon lapsille 6 vuoden iästä alkaen, kun tavanomaisilla hoidoilla (mm. kortikosteroidit ja/tai 6-merkaptopuriini (6-MP) tai atsatiopriini (AZA)) ei ole saatu riittävää vastetta tai ne ovat olleet huonosti siedettyjä tai kyseiset hoidot ovat vasta-aiheisia.

### Uveiitti

Amgevita on tarkoitettu ei-infektioperäisen intermediaarisen, posteriorisen ja panuveiitin hoitoon aikuispotilaille, joilla vaste kortikosteroideille on riittämätön, joiden kortikosteroidien käyttöä täytyy rajoittaa tai joille kortikosteroidihoito ei sovi.

### Uveiitti lapsilla

Amgevita on tarkoitettu pediatriksen kroonisen ei-infektioperäisen anteriorisen uveitin hoitoon 2 vuoden iästä alkaen, kun tavanomaiselle hoidolle ei ole saatu riittävää vastetta tai tavanomainen hoito on ollut huonosti siedettyä tai se ei ole tarkoituksenmukaista.

## **4.2 Annostus ja antotapa**

Amgevita-hoito tulee toteuttaa indikaation mukaisten sairauksien diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen lääkärin aloittamana ja valvonnassa. Silmätautien erikoislääkäreitä kehoitetaan konsultoimaan asianmukaista erikoislääkäreitä ennen Amgevita-hoidon aloitusta (ks. kohta 4.4). Amgevita-hoitoa saaville potilaille tulee antaa Potilaskortti.

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

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

## Annostus

### *Nivelreuma*

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

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

Jos vaste Amgevita-annokselle 40 mg joka toinen viikko heikkenee monoterapiahoidon aikana, voi annoksen suurentaminen tasolle 40 mg adalimumabia kerran viikossa tai 80 mg joka toinen viikko hyödyttää osaa potilaista.

Saatavilla olevien adalimumabia koskevien tietojen perusteella hoitovaste saavutetaan yleensä 12 viikon kuluessa. Jos hoitovastetta ei saavuteta tämän ajan kuluessa, hoidon jatkamista tulee harkita uudelleen.

### *Amgevitan keskeyttäminen*

Amgevitan käyttö voi olla tarpeen keskeyttää esimerkiksi leikkauksen tai vakavan infektion takia.

Saatavilla olevien tietojen perusteella adalimumabin uudelleen aloittaminen 70 päivän tai pidemmän tauon jälkeen johti samansuuruisen kliiniseen vasteeseen ja samanlaiseen turvallisuusprofiiliin kuin ennen taukoa.

### *Selkärankareuma, aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta) ja nivelpsoriaasi*

Amgevitan suositusannos selkärankareumaa, aksiaalista spondylartriittia (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta) ja nivelpsoriaasia sairastaville potilaille on 40 mg adalimumabia kerta-annoksena joka toinen viikko pistoksena ihon alle.

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

### *Psoriaasi*

Aikuispotilailla suositellaan Amgevita-hoidon aloittamista aloitusannoksella 80 mg ihon alle, minkä jälkeen potilas jatkaa annoksella 40 mg ihon alle joka toinen viikko. Ensimmäinen 40 mg:n annos otetaan viikon kuluttua aloitusannoksesta.

Jos potilaalla ei saavuteta vastetta 16 viikon hoidon aikana, hoidon jatkamista tulee harkita tarkoin.

Potilaat, joilla vaste ei ole riittävä Amgevita-annoksella 40 mg joka toinen viikko 16 viikon hoidon jälkeen, voivat hyötyä Amgevita-annoksen suurentamisesta 40 milligrammaan kerran viikossa tai 80 milligrammaan joka toinen viikko. Jos potilaalla ei saavuteta riittävää vastetta annoksen suurentamisen jälkeen, viikoittaisen 40 mg:n annoksen tai joka toinen viikko otettavan 80 mg:n annoksen jatkamisen hyödyt ja riskit tulee harkita tarkoin (ks. kohta 5.1). Jos riittävä vaste saavutetaan annoksella 40 mg kerran viikossa tai 80 mg joka toinen viikko, voidaan annos myöhemmin laskea takaisin 40 milligrammaan joka toinen viikko.

### *Hidradenitis suppurativa*

Hidradenitis suppurativaa (HS-tautia) sairastaville aikuispotilaille suositeltava Amgevita-annos on ensin 160 mg päivänä 1 (neljä 40 mg:n injeksiota samana päivänä tai kaksi 40 mg:n injeksiota

vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä) ja tämän jälkeen 80 mg kaksi viikkoa myöhemmin päivänä 15 (kaksi 40 mg:n injektiota samana päivänä). Kaksi viikkoa myöhemmin (päivänä 29) siirrytään käyttämään 40 mg:n annosta kerran viikossa tai 80 mg:n annosta joka toinen viikko (kaksi 40 mg:n injektiota samana päivänä). Antibioottihoitoa voidaan tarvittaessa jatkaa Amgevita-hoidon aikana. On suositeltavaa, että potilas käsittelee HS-leesiot paikallisesti käytettävällä antiseptisellä ihohuuhteella päivittäin Amgevita-hoidon aikana.

Jos oireet eivät lieydy 12 viikon kuluessa, hoidon jatkamista on harkittava tarkoin.

Jos hoito on keskeytettävä, hoito voidaan aloittaa uudelleen Amgevita-annoksella 40 mg kerran viikossa tai 80 mg joka toinen viikko (ks. kohta 5.1).

Pitkäaikaishoidon jatkamisen hyödyt ja riskit on arvioitava säännöllisin väliajoin (ks. kohta 5.1).

### *Crohnin tauti*

Keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista Crohnin tautia sairastavien aikuispotilaiden Amgevita-hoito tulisi aloittaa annoksella 80 mg viikolla 0 ja 40 mg viikolla 2. Jos hoitovaste on saavutettava nopeammin, voidaan hoito aloittaa antamalla potilaalle 160 mg Amgevita viikolla 0 (joko neljä 40 mg:n injektiota samana päivänä tai kaksi 40 mg:n injektiota päivässä kahtena peräkkäisenä päivänä), ja sen jälkeen 80 mg viikolla 2 (kaksi 40 mg:n injektiota samana päivänä). Haittatapahtumariskin suureneminen hoidon aloitusvaiheessa on kuitenkin otettava huomioon.

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

Kortikosteroidiannosta voidaan pienentää ylläpito-hoidon aikana hoitosuositusten mukaisesti.

Amgevita-annoksen suurentamisesta 40 milligrammaan kerran viikossa tai 80 milligrammaan joka toinen viikko voi olla hyötyä joillekin potilaille, joiden hoitovaste annoksella 40 mg joka toinen viikko osoittaa heikkenemisen merkkejä.

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

### *Ulseratiivinen koliitti*

Keskivaikeaa tai vaikeaa ulseratiivista koliittia sairastavien aikuispotilaiden suositettu Amgevita-aloitusannos on 160 mg viikolla 0 (joko neljä 40 mg:n injektiota samana päivänä tai kaksi 40 mg:n injektiota päivässä kahtena peräkkäisenä päivänä) ja 80 mg viikolla 2 (kaksi 40 mg:n injektiota samana päivänä). Aloitusvaiheen jälkeen suositusannos on 40 mg injektiona ihon alle joka toinen viikko.

Kortikosteroidiannosta voidaan pienentää ylläpito-hoidon aikana hoitosuositusten mukaisesti.

Amgevita-annoksen suurentamisesta 40 milligrammaan kerran viikossa tai 80 milligrammaan joka toinen viikko voi olla hyötyä joillekin potilaille, joiden hoitovaste annoksella 40 mg joka toinen viikko osoittaa heikkenemisen merkkejä.

Saatavilla olevien tietojen perusteella hoitovaste saavutetaan yleensä 2–8 viikon kuluessa. Amgevita-hoitoa ei tule jatkaa potilailla, jotka eivät saa vastetta tässä ajassa.

## *Uveiitti*

Uveiittia sairastaville aikuispotilaille Amgevitan suositeltava aloitusannos on 80 mg, jonka jälkeen annetaan 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua aloitusannoksesta. Kokemusta hoidon aloituksesta yksinään adalimumabilla on rajallisesti. Amgevita-hoidon voi aloittaa yhdessä kortikosteroidin ja/tai toisen ei-biologisen immunomoduloivan hoidon kanssa. Samanaikaista kortikosteroidiannosta voidaan pienentää hoitosuosituksien mukaisesti kahden viikon kuluttua Amgevita-hoidon aloituksesta.

On suositeltavaa, että jatkuvan, pitkäaikaisen hoidon hyödyt ja riskit arvioidaan vuosittain (ks. kohta 5.1).

### Erityisryhmät

#### *Ikäkkäät potilaat*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

#### *Munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta*

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

#### *Pediatriset potilaat*

##### Idiopaattinen juveniili artriitti

Idiopaattinen juveniili polyartriitti 2 vuoden iästä alkaen

Idiopaattista juveniilia polyartriittia sairastavien potilaiden Amgevitan suositeltu kerta-annos 2 vuoden iästä alkaen lasketaan potilaan painon perusteella (taulukko 1). Amgevita annostellaan joka toinen viikko injektiona ihon alle.

**Taulukko 1. Amgevita-annos idiopaattista juveniilia polyartriittia sairastaville potilaille**

| Potilaan paino  | Annos                    |
|-----------------|--------------------------|
| 10 kg - < 30 kg | 20 mg joka toinen viikko |
| ≥ 30 kg         | 40 mg joka toinen viikko |

Saatavilla olevien tietojen perusteella kliininen vaste saavutetaan yleensä 12 hoitoviikossa. Jos potilas ei saavuta vastetta tämän ajan kuluessa, hoidon jatkamista on harkittava tarkoin.

Ei ole asianmukaista käyttää adalimumabia alle 2 vuoden ikäisille tämän käyttöaiheen hoidossa.

##### Entesiitteihin liittyvä artriitti

Entesiitteihin liittyvää artriittia sairastavilla potilailla Amgevitan suositeltu kerta-annos 6 vuoden iästä alkaen lasketaan potilaan painon perusteella (taulukko 2). Amgevita annostellaan joka toinen viikko injektiona ihon alle.

**Taulukko 2. Amgevita-annos entesiitteihin liittyvää artriittia sairastaville potilaille**

| Potilaan paino  | Annos                    |
|-----------------|--------------------------|
| 15 kg - < 30 kg | 20 mg joka toinen viikko |
| ≥ 30 kg         | 40 mg joka toinen viikko |

Adalimumabia ei ole tutkittu entesiitteihin liittyvää artriittia sairastavilla alle 6-vuotiailla potilailla.

### *Nivelpsoriaasi ja aksiaalinen spondylartriitti (myös selkärankareuma)*

Ei ole asianmukaista käyttää adalimumabia pediatristen potilaiden selkärankareuman ja nivelpsoriaasin hoitoon.

### *Läiskäpsoriaasi lapsilla*

Läiskäpsoriaasia sairastavien 4–17-vuotiaiden potilaiden suositeltu Amgevitan kerta-annos lasketaan painon perusteella (taulukko 3). Amgevita annostellaan injektiona ihon alle.

**Taulukko 3. Amgevita-annos läiskäpsoriaasia sairastaville lapsipotilaille**

| Potilaan paino | Annos                                                                                               |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 15 kg-< 30 kg  | Aloitusannos 20 mg, jonka jälkeen 20 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua aloitusannoksesta |
| ≥ 30 kg        | Aloitusannos 40 mg, jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua aloitusannoksesta |

Jos potilas ei saavuta vastetta 16 viikon kuluessa, hoidon jatkamista on harkittava tarkoin.

Jos uusintahoido Amgevitalla on aiheellista, noudatetaan edellä annettuja ohjeita annoksesta ja hoidon kestosta.

Adalimumabin turvallisuutta on arvioitu pediatriisilla läiskäpsoriaasipotilailla keskimäärin 13 kuukauden ajan.

Ei ole asianmukaista käyttää adalimumabia alle 4 vuoden ikäisille lapsille tämän käyttöaiheen hoidossa.

### *Hidradenitis suppurativa nuorilla (12 vuoden iästä alkaen, kun paino on vähintään 30 kg)*

Nuorilla HS-tautia sairastavilla potilailla ei ole tehty kliinisiä adalimumabitutkimuksia. Amgevitan annostus näillä potilailla on määritetty farmakokineettisen mallinnuksen ja simulaation avulla (ks. kohta 5.2).

Suosittelua Amgevita-annos on 80 mg ihonalaisena injektiona viikolla 0, jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikosta 1.

Nuorille potilaille, joilla vaste 40 mg Amgevita-annokselle joka toinen viikko on riittämätön, voidaan harkita annoksen suurentamista 40 mg:aan joka viikko tai 80 mg:aan joka toinen viikko.

Antibioottihoitoa voidaan tarvittaessa jatkaa Amgevita-hoidon aikana. On suositeltavaa, että potilas käsittelee HS-leesiot paikallisesti käytettävällä antiseptisellä ihohuuhteella päivittäin Amgevita-hoidon aikana.

Jos oireet eivät lieviy 12 viikon kuluessa, hoidon jatkamista on harkittava tarkoin.

Jos hoito on keskeytettävä, Amgevita voidaan aloittaa uudelleen asianmukaisella tavalla.

Pitkäaikaishoidon jatkamisen hyödyt ja riskit on arvioitava säännöllisin väliajoin (ks. aikuisia koskeva tieto kohdasta 5.1).

Ei ole asianmukaista käyttää Amgevita alle 12 vuoden ikäisille tämän käyttöaiheen hoidossa.

### *Crohnin tauti lapsilla*

Crohnin tautia sairastavien 6–17-vuotiaiden potilaiden suositeltu Amgevitan kerta-annos lasketaan

painon perusteella (taulukko 4). Amgevita annostellaan injektiona ihon alle.

**Taulukko 4. Amgevita-annos Crohnin tautia sairastavilla pediatrisilla potilailla**

| Potilaan paino | Aloitusannos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Ylläpitoannos alkaen viikolta 4 |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| < 40 kg        | <ul style="list-style-type: none"><li>• 40 mg viikolla 0 ja 20 mg viikolla 2</li></ul> <p>Jos nopeampi hoitovaste on tarpeen, voidaan antaa</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 80 mg viikolla 0 ja 40 mg viikolla 2</li></ul> <p>On kuitenkin muistettava, että suurempia aloitusannoksia käytettäessä haittatapahtumariski voi olla suurempi.</p>  | 20 mg joka toinen viikko        |
| ≥ 40 kg        | <ul style="list-style-type: none"><li>• 80 mg viikolla 0 ja 40 mg viikolla 2</li></ul> <p>Jos nopeampi hoitovaste on tarpeen, voidaan antaa</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 160 mg viikolla 0 ja 80 mg viikolla 2</li></ul> <p>On kuitenkin muistettava, että suurempia aloitusannoksia käytettäessä haittatapahtumariski voi olla suurempi.</p> | 40 mg joka toinen viikko        |

Potilaat, joilla vaste on riittämätön, saattavat hyötyä annoksen suurentamisesta:

- < 40 kg: 20 mg joka viikko
- ≥ 40 kg: 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.

Hoidon jatkamista on harkittava tarkoin, jos potilas ei saavuta vastetta viikkoon 12 mennessä.

Ei ole asianmukaista käyttää adalimumabia alle 6 vuoden ikäisille tämän käyttöaiheen hoidossa.

#### *Ulseratiivinen koliitti lapsilla*

Ulseratiivista koliittia sairastavien 6–17-vuotiaiden potilaiden suositeltu Amgevita-annos lasketaan painon perusteella (taulukko 5). Amgevita annostellaan injektiona ihon alle.

**Taulukko 5. Amgevita-annos ulseratiivista koliittia sairastavilla pediatrisilla potilailla**

| Potilaan paino | Aloitusannos                                                                                                                                                                                                                                             | Ylläpitoannos alkaen viikolta 4* |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| < 40 kg        | <ul style="list-style-type: none"><li>• 80 mg viikolla 0 (kaksi 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä) ja</li><li>• 40 mg viikolla 2 (yksi 40 mg:n injektio)</li></ul>                                                                                       | 40 mg joka toinen viikko         |
| ≥ 40 kg        | <ul style="list-style-type: none"><li>• 160 mg viikolla 0 (neljä 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä tai kaksi 40 mg:n injektiota päivässä kahtena peräkkäisenä päivänä) ja</li><li>• 80 mg viikolla 2 (kaksi 40 mg:n injektiota yhtenä päivänä)</li></ul> | 80 mg joka toinen viikko         |

\* Pediatristen potilaiden, jotka täyttävät 18 vuotta Amgevita-hoidon aikana, tulee jatkaa hoitoa heille määrättyllä ylläpitoannoksella.

Hoidon jatkamista on harkittava tarkoin, jos potilas ei saavuta vastetta viikkoon 8 mennessä.

Ei ole asianmukaista käyttää Amgevitaä alle 6 vuoden ikäisille tämän käyttöaiheen hoidossa.

#### *Uveiitti lapsilla*

Uveiittia sairastavien pediatristen potilaiden suositeltu Amgevitan kerta-annos 2 vuoden iästä alkaen lasketaan painon perusteella (taulukko 6). Amgevita pistetään injektiona ihon alle.

Ei ole olemassa kokemuksia lasten uveitiin hoidosta Amgevitalla ilman samanaikaista metotreksaattihoitoa.

#### **Taulukko 6. Amgevita-annos uveiittia sairastavilla pediatriisilla potilailla**

| Potilaan paino | Annos                                                  |
|----------------|--------------------------------------------------------|
| < 30 kg        | 20 mg joka toinen viikko yhdessä metotreksaatin kanssa |
| ≥ 30 kg        | 40 mg joka toinen viikko yhdessä metotreksaatin kanssa |

Kun Amgevita-hoito aloitetaan, voidaan viikkoa ennen ylläpito-hoidon aloitusta antaa 40 mg:n latausannos < 30 kg painaville potilaille tai 80 mg:n latausannos ≥ 30 kg painaville potilaille. Kliinistä tutkimustietoa Amgevita-latausannoksen käytöstä alle 6-vuotiailla lapsilla ei ole (ks. kohta 5.2).

Ei ole asianmukaista käyttää Amgevitaä alle 2 vuoden ikäisille tämän käyttöaiheen hoidossa.

Pitkäaikaisen hoidon hyödyt ja riskit on suositeltavaa arvioida vuosittain (ks. kohta 5.1).

#### Antotapa

Amgevita pistetään ihon alle (subkutaanisesti). Katso käyttöohjeet pakkausselosteesta.

#### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

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

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

##### Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

##### Infektiot

Potilaat, jotka käyttävät TNF-salpaajia ovat herkempiä vakaville infektioille. Heikentynyt keuhkojen toiminta voi lisätä infektioiden kehittymisen riskiä. Potilaita tulee täten seurata huolellisesti infektioiden (mm. tuberkuloosin) varalta ennen Amgevita-hoidon aloittamista, hoidon aikana ja sen jälkeen. Koska adalimumabin eliminoituminen voi viedä neljä kuukautta, seurantaa tulee jatkaa siihen saakka.

Amgevita-hoitoa ei tule aloittaa potilailla, joilla on aktiivinen infektio (krooninen tai paikallinen), ennen kuin infektio on hallinnassa. Potilailla, jotka ovat altistuneet tuberkuloosille, sekä potilailla, jotka ovat matkustaneet korkean tuberkuloosin tai endeemisen mykoosin (kuten histoplasmoosi, koksidioidomykoosi tai blastomykoosi) riskialueilla, Amgevita-hoidon hyödyt ja riskit on huomioitava ennen hoidon aloittamista (ks. Muut opportunistiset infektiot).

Potilaita, joille kehittyy uusi infektio Amgevita-hoidon aikana, tulee seurata huolellisesti ja heille on tehtävä täydellinen diagnostinen arvio. Jos potilaalle kehittyy uusi, vakava infektio tai sepsis, tarvittava antimikrobinen tai antimykoottinen hoito on aloitettava ja Amgevitaa antaminen on keskeytettävä,

kunnes infektio saadaan hallintaan. Lääkärin tulee noudattaa varovaisuutta harkitessaan Amgevitin käyttöä potilailla, joilla on ollut toistuvia infektiota tai perussairaus, joka voi altistaa infektiolle mukaan lukien samanaikainen immunosuppressiivisen lääkityksen käyttö.

### *Vakavat infektiot*

Vakavia infektiota, mukaan lukien sepsis, joka johtuu bakteereista, mykobakteereista, invasiivisista sieni-infektioista, parasiiteista, viruksista tai muista opportunistisista infektiosta, kuten listerioosista, legionelloosista ja pneumokystoosista, on raportoitu adalimumabia käyttävillä potilailla.

Muita vakavia infektiota, joita on ilmennyt kliinisissä tutkimuksissa, sisältävät pneumonian, pyelonefriitin, septisen niveltulehduksen ja sepsiksen kaltaisia infektiota. Infektioihin liittyvää sairaalahoitoa tai kuolemaan johtavia tapauksia on raportoitu.

### *Tuberkuloosi*

Adalimumabihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu tuberkuloosia, mukaan lukien tuberkuloosin reaktivaatiota ja uusia tapauksia. Raportit sisälsivät sekä keuhko- että keuhkojen ulkopuolista (eli disseminoitunutta) tuberkuloosia.

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

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

Alla kuvatuissa tilanteissa Amgevita-hoidon hyötyjen ja riskien suhdetta on harkittava hyvin huolellisesti.

Jos potilaalla epäillään latenttia tuberkuloosia, on tuberkuloosin hoitoon perehtynyttä lääkärää konsultoitava.

Jos potilaalla todetaan latentti tuberkuloosi, sen hoito profylaktisella tuberkuloosihoidolla on käynnistettävä ennen Amgevita-hoidon aloittamista ja paikallisten suositusten mukaisesti.

Profylaktista tuberkuloosihoidoa on harkittava ennen Amgevita-hoidon aloittamista myös siinä tapauksessa, että potilaalla on useita tai merkittäviä tuberkuloosin riskitekijöitä, mutta latentin tuberkuloosin osoituskoe on negatiivinen, ja potilaalla, jolla on aiemmin ollut latentti tai aktiivinen tuberkuloosi, eikä hoidon asianmukaisesta toteutuksesta ole varmuutta.

Adalimumabihoitoa saaneilla potilailla on ilmennyt tuberkuloosin reaktivaatiotapauksia tuberkuloosin profylaktisesta hoidosta huolimatta. Joillekin potilaille, joita on aiemmin hoidettu menestyksekkäästi aktiivisen tuberkuloosin vuoksi, on uudelleen kehittynyt tuberkuloosi adalimumabihoidon aikana.

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

## *Muut opportunistiset infektiot*

Adalimumabia saavilla potilailla on tavattu opportunistisia infektioita, kuten invasiivisia sieni-infektioita. TNF-salpaajia saavilla potilailla näitä infektioita ei ole välttämättä tunnistettu ja tämä on johtanut asianmukaisen hoidon viivästymiseen ja joskus kuolemaan.

Jos potilaalle kehittyä sellaisia merkkejä ja oireita kuten kuume, huonovointisuus, painonlasku, hikoilu, yskä, hengenahdistus, ja/tai keuhkoinfiltraatteja tai muita vakavia systeemisiä sairauksia, liittyi niihin sokki tai ei, invasiivista sieni-infektiota tulisi epäillä ja Amgevitan anto lopettaa viipymättä. Diagnoosi ja empiirisen antifungaalisen hoidon aloitus tulisi tehdä yhteistyössä lääkärin kanssa, jolla on kokemusta invasiivisten sieni-infektioiden hoidosta.

## B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen

B-hepatiittiviruksen kroonisilla kantajilla (eli pinta-antigeeni-positiivisilla) on todettu B-hepatiitin uudelleenaktivoitumista TNF-salpaajahoidon, myös adalimumabihoidon, aikana. Jotkin tapaukset ovat johtaneet kuolemaan. Potilaat on tutkittava HBV-infektion varalta ennen Amgevita-hoidon aloittamista. Jos potilas osottautuu HBV-tartunnan kantajaksi, suositellaan hepatiitti B-infektion hoitoon perehtyneen lääkärin konsultoimista.

Jos HBV-kantaja tarvitsee ehdottomasti Amgevita-hoitoa, häntä on seurattava tarkasti aktiiviseen HBV-infektioon viittaavien merkkien ja oireiden varalta koko hoitojakson ajan ja useita kuukausia hoidon päättymisen jälkeen. TNF-salpaajahoidon saavien HBV-kantajien hoitamisesta samanaikaisesti viruslääkkeillä B-hepatiitin uudelleenaktivoitumisen estämiseksi ei ole riittävästi tietoa. Jos potilaan B-hepatiitti aktivoituu uudelleen, on Amgevita-hoito lopetettava ja tehokas viruslääkitys ja asianmukainen tukihoido aloitettava.

## Neurologiset tapahtumat

TNF-salpaajiin, kuten adalimumabiin, on harvinaisissa tapauksissa liittynyt keskushermoston demyelinoivan sairauden (mukaan lukien MS-tauti ja optikusneuriitti) ja ääreishermoston demyelinoivan sairauden (mukaan lukien Guillain-Barrén oireyhtymä) kliinisten oireiden ja/tai röntgenlöydösten ilmeneminen tai paheneminen. Varovaisuutta tulee siis noudattaa määrättäessä Amgevita potilaille, joilla on joko aiemmin tai hiljattain alkanut keskus- tai ääreishermoston myeliinikatosairaus. Amgevita-hoidon keskeytystä on harkittava, jos potilaalle kehittyä jokin näistä sairauksista. Intermediaarisen uveitin ja keskushermoston demyelinoivien sairauksien välillä on tunnettu yhteys. Potilaille, joilla on ei-infektioperäinen intermediaarinen uveiitti, on ennen Amgevita-hoidon aloitusta sekä säännöllisesti hoidon aikana tehtävä neurologinen arvio, jossa arvioidaan aiemmin alkaneita tai kehitymässä olevia keskushermoston demyelinoivia sairauksia.

## Allergiset reaktiot

Kliinisissä tutkimuksissa adalimumabihoitoon liittyvät vakavat allergiset reaktiot olivat harvinaisia. Adalimumabiin liitetyt lievät allergiset reaktiot olivat kliinisissä tutkimuksissa melko harvinaisia. Adalimumabin annon yhteydessä on raportoitu vakavia allergisia reaktioita, mukaan lukien anafylaksia. Jos anafylaktinen tai muu vakava allerginen reaktio ilmenee, tulee Amgevitan antaminen keskeyttää välittömästi ja aloittaa asianmukainen hoito.

## Immunosuppressio

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

## Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset häiriöt

TNF-salpaajilla tehtyjen adalimumabin kliinisten tutkimusten kontrolloiduissa osioissa TNF-salpaajia saaneilla potilailla on havaittu enemmän maligniteetteja, mukaan lukien lymfoomia, kuin verrokeilla. Niitä esiintyi kuitenkin harvoin. Leukemiaa on raportoitu markkinoilletulon jälkeen potilailla, joita hoidettiin TNF-salpaajilla. Lymfooman ja leukemian taustariski on suurentunut nivelreumapotilailla, joilla on hyvin aktiivinen, pitkään kestänyt tulehduksellinen tauti, mikä vaikeuttaa riskin arviointia. Tämänhetkisten tietojen perusteella lymfoomien, leukemian ja muiden maligniteettien kehittymisriskiä ei voida sulkea pois TNF-salpaajahoidosta saavien potilaiden kohdalla.

Maligniteetteja, myös kuolemaan johtaneita, on ilmoitettu lapsilla, nuorilla ja nuorilla aikuisilla (alle 22-vuotiailla), jotka ovat saaneet TNF-salpaajahoidosta (hoidon aloitusikä  $\leq 18$  vuotta), markkinoilletulon jälkeinen adalimumabihoito mukaan lukien. Noin puolet tapauksista oli lymfoomia. Muut tapaukset olivat erilaisia maligniteetteja, ja mukana oli harvinaisia, yleensä immunosuppressioon liittyviä muotoja. Maligniteettiriskiä ei voida sulkea pois lapsilla ja nuorilla, jotka saavat TNF-salpaajahoidosta.

Adalimumabilla hoidetuilla potilailla on markkinoilletulon jälkeen raportoitu harvoin hepatospleenistä T-solulymfoomaa. Tämä harvinainen T-solulymfooma on taudinkuvaltaan aggressiivinen ja tavallisesti fataali. Osa adalimumabihoidon aikana ilmenneistä hepatospleenisistä T-solulymfoomista on ilmennyt nuorilla aikuisilla, joilla on hoidettu tulehduksellista suolistotautia samanaikaisesti atsatiopriinilla tai 6-merkaptopuriinilla. Atsatiopriinin tai 6-merkaptopuriinin ja Amgevitan yhdistelmähoitoon liittyvä mahdollinen riski on huomioitava. Hepatospleenisen T-solulymfooman kehittymisen riskiä ei voida poissulkea potilailla, joita hoidetaan Amgevitala (ks. kohta 4.8).

Tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on ollut jokin maligniteetti ennen adalimumabihoitoa, tai joilla adalimumabihoitoa olisi jatkettu maligniteetin kehittymisen jälkeen. Siksi erityistä varovaisuutta tulee noudattaa harkittaessa Amgevita-hoitoa näille potilaille (ks. kohta 4.8).

Kaikki potilaat tulee tutkia muiden ihosyöpien kuin melanooman varalta ennen Amgevita-hoitoa ja sen aikana. Tämä koskee etenkin potilaita, jotka ovat käyttäneet runsaasti immunosuppressiivisia hoitoja, sekä PUVA-hoitoa saaneita psoriaasipotilaita. TNF-salpaajia, kuten adalimumabia, saaneilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen myös melanoomaa ja merkelinsolukarsinoomaa (ks. kohta 4.8).

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

Tämänhetkisen tiedon perusteella ei tiedetä vaikuttaako adalimumabihoito dysplasian tai paksusuolen syövän kehittymisen riskiin. Kaikki ulseratiivista koliittia sairastavat potilaat, joilla on lisääntynyt riski dysplasiaan tai paksusuolen syöpään (esimerkiksi potilaat, joilla on pitkäaikainen ulseratiivinen koliitti tai primaarinen sklerosoiva kolangiitti), tai potilaat, joilla on aiemmin ollut dysplasia tai paksusuolen syöpä, tulee seuloa dysplasian varalta säännöllisin väliajoin ennen hoidon aloitusta ja hoidon aikana. Seulonnan tulisi sisältää kolonoskopia ja biopsia paikallisten suositusten mukaisesti.

## Verenkuvamuutokset

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

## Rokotukset

Kun 226 aikuista nivelreumapotilasta sai adalimumabi- tai lumelääkehoitoa, havaitut vasta-ainevasteet tavanomaiselle 23-valentille pneumokokkrokotteelle ja trivalentille influenssavirusrokotteelle olivat samankaltaiset. Elävien rokotteiden aiheuttamista infektioiden sekundaarisista siirtymistä ei ole tietoa adalimumabihoitoa saaneilla potilailla.

Kaikkien lapsipotilaiden kohdalla on suositeltavaa varmistaa mahdollisuuksien mukaan, että potilas saa kaikki ajankohtaisten rokotussuositusten mukaiset rokotukset ennen Amgevita-hoidon aloittamista.

Potilaille voidaan antaa rokotuksia Amgevita-hoidon aikana eläviä rokotteita lukuun ottamatta. Elävien rokotteiden (esim. BCG-rokotteen) antamista vauvoille, jotka ovat altistuneet Amgevitalle kohdussa, ei suositella 5 kuukauteen äidin viimeisestä raskaudenaikaisesta Amgevita-injektiosta.

## Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta

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

## Autoimmuuniprosessit

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

## Samanaikainen biologisten DMARDien tai TNF-salpaajien antaminen

Kliinisissä tutkimuksissa anakinran ja toisen TNF-salpaajan, etanerseptin, yhteiskäytössä on todettu vakavia infektiota, eikä yhteiskäytöstä ollut lisääntyneitä kliinistä hyötyä verrattuna etanerseptin antamiseen yksinään. Etanerseptin ja anakinran yhteiskäytössä havaittujen haittatapahtumien luonteen vuoksi samankaltainen toksisuus on mahdollista anakinran ja muiden TNF-salpaajien yhteiskäytössä. Siksi Amgevitan ja anakinran yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Amgevitan ja muiden biologisten DMARDien (kuten anakinra ja abatasepti) tai muiden TNF-salpaajien samanaikaista antoa ei suositella perustuen infektioiden mahdollisesti lisääntyneeseen riskiin, mukaan lukien vakavat infektiot ja muut farmakologiset yhteisvaikutukset (ks. kohta 4.5).

## Leikkaus

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

## Ohutsuolitukos

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

### Läkkäät potilaat

Vakavien infektioiden esiintyvyys oli korkeampi yli 65-vuotiailla potilailla (3,7 %), joita hoidettiin adalimumabilla, kuin alle 65-vuotiailla (1,5 %). Jotkin näistä infektioista olivat fataaleja. Vanhuksia hoidettaessa tulee erityisesti ottaa huomioon infektioriski.

### Pediatriset potilaat

Katso Rokotukset yllä.

### Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 0,8 ml:n annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Adalimumabia on tutkittu nivelreumaa, idiopaattista juveniilia polyartriittia ja nivelpsoriaasia sairastavilla potilailla sekä yksinään että metotreksaattiin yhdistettynä. Vasta-ainemuodostus oli vähäisempää metotreksaatin kanssa annettuna kuin yksinään. Adalimumabin käyttö ilman metotreksaattia lisäsi vasta-ainemuodostusta, tehosti adalimumabin puhdistumaa ja heikensi sen tehoa (ks. kohta 5.1).

Amgevitan ja anakinran yhdistämistä ei suositella (ks. kohta 4.4 Samanaikainen biologisten DMARDien tai TNF-salpaajien antaminen).

Amgevitan ja abataseptin yhdistämistä ei suositella (ks. kohta 4.4 Samanaikainen biologisten DMARDien tai TNF-salpaajien antaminen).

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on harkittava riittävää raskauden ehkäisyä Amgevita-hoidon aikana ja vähintään viiden kuukauden ajan viimeisen Amgevita-annoksen jälkeen.

### Raskaus

Laajat tiedot eivät viittaa epämuodostumien lisääntymiseen vastasyntyneillä. Tiedot kerättiin prospektiivisesti noin 2 100 raskaudesta, joiden aikana oli tapahtunut adalimumabialtistus ja jotka olivat johtaneet elävän lapsen syntymään tiedossa olevin lopputuloksin (mukaan lukien tiedot yli 1 500:sta ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana tapahtuneesta altistuksesta).

Prospektiivisessa kohorttirekisterissä oli mukana 257 naista, joilla oli nivelreuma tai Crohnin tauti ja jotka saivat adalimumabia vähintään ensimmäisellä raskauskolmanneksella, ja 120 naista, joilla oli nivelreuma tai Crohnin tauti ja jotka eivät saaneet adalimumabia. Ensisijainen päätetapahtuma oli merkittävien synnynnäisten kehityshäiriöiden esiintyvyys syntymähetkellä. Vähintään yhden elävän, merkittävästi kehityshäiriöisen lapsen syntymään johtaneiden raskauksien osuus oli adalimumabihoitoa saaneilla nivelreumaa sairastavilla naisilla 6/69 (8,7 %) ja hoitamattomilla nivelreumaa sairastavilla naisilla 5/74 (6,8 %) (korjaamaton vetosuhde 1,31; 95 % luottamusväli [lv] 0,38–4,52). Adalimumabihoitoa saaneilla Crohnin tautia sairastavilla naisilla vastaava osuus oli 16/152 (10,5 %) ja hoitamattomilla Crohnin tautia sairastavilla naisilla 3/32 (9,4 %) (korjaamaton vetosuhde 1,14; 95 % lv 0,31–4,16). Korjattu vetosuhde (lähtötilanteen eroja koskeva) oli 1,10 (95 % lv 0,45–2,73), kun nivelreumaa ja Crohnin tautia koskevat tiedot yhdistettiin. Selviä eroja adalimumabihoitoa saaneiden ja hoitamattomien naisten välillä ei todettu toissijaisten päätetapahtumien kohdalla. Näitä olivat keskenmenot, vähäiset synnynnäiset kehityshäiriöt,

ennenaikaiset synnytykset, syntymäkoko ja vakavat infektiot tai opportunistiset infektiot. Kohtukuolemia ja maligniteetteja ei ilmoitettu. Rekisterin metodologiset rajoitukset, mm. pieni otoskoko ja satunnaistamaton tutkimusasetelma, saattavat vaikuttaa tietojen tulkintaan.

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

Koska adalimumabi estää TNF $\alpha$ :aa, sen antaminen raskausaikana voi vaikuttaa vastasyntyneen normaaliin immuunivasteeseen. Amgevitalia saa käyttää raskausaikana vain, jos se on selvästi tarpeellista.

Adalimumabi voi läpäistä adalimumabihoitoa saavan naisen istukan ja päätyä sikiön verenkiertoon raskauden aikana. Tästä johtuen näillä imeväisillä voi olla syntymän jälkeen kohonnut infektioriski. Elävien rokotteiden (esim. BCG-rokotteen) antamista imeväisille, jotka ovat altistuneet adalimumabille *in utero*, ei suositella 5 kuukauteen äidin viimeisestä raskaudenaikaisesta adalimumabi-injektiosta.

### Imetys

Julkaistusta kirjallisuudesta saadut suppeat tiedot viittaavat siihen, että adalimumabi erittyy hyvin pieninä pitoisuuksina ihmisen rintamaitoon ja sen pitoisuus ihmisen rintamaidossa on 0,1–1 % äidin seerumin adalimumabipitoisuudesta. Suun kautta annettuna immunoglobuliini G -proteiinit hajoavat suolistossa proteolyysin kautta, ja niiden biologinen hyötyosuus on pieni. Imetettävään vastasyntyneeseen / vauvaan kohdistuvia vaikutuksia ei ole odotettavissa. Näin ollen Amgevitalia voi käyttää imetyksen aikana.

### Hedelmällisyys

Prekliinistä tietoa adalimumabin vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole saatavilla.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Amgevitalalla saattaa olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Amgevitan ottamisen jälkeen saattaa esiintyä kiertohuimausta ja näön heikkenemistä (ks. kohta 4.8).

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Adalimumabia on tutkittu tärkeimmissä kontrolloiduissa ja avoimissa tutkimuksissa 9 506 potilaalla jopa 60 kuukauden ajan tai yli. Näihin tutkimuksiin osallistui nivelreumapotilaita, joiden tauti oli kestänyt lyhyen tai pitkän aikaa, sekä idiopaattista juveniilia artriittia (idiopaattista juveniilia polyartriittia ja entesiitteihin liittyvää artriittia), aksiaalista spondylartriittia (selkärankareumaa ja aksiaalista spondylartriittia (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta)), nivelpsoriaasia, Crohnin tautia, ulseratiivista koliittia, psoriaasia, hidradenitis suppurativaa ja uveiittia sairastavia potilaita. Tärkeimmissä kontrolloiduissa tutkimuksissa 6 089 potilasta sai adalimumabia ja 3 801 potilasta sai lumevalmistetta tai vaikuttavaa vertailuvalmistetta kontrolloidun vaiheen aikana.

Tärkeimmissä kontrolloiduissa kaksoissokkotutkimuksissa hoidon keskeytti haittatapahtumien vuoksi 5,9 % adalimumabia ja 5,4 % vertailuhoitoa saaneista potilaista.

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat infektiot (esim. nenänielutulehdus, ylähengitystieinfektiot ja sinuiitti), pistoskohdan reaktiot (punoitus, kutina, verenvuoto, kipu tai turvotus), päänsärky ja tuki- ja liikuntaelimestön kipu.

Adalimumabihoiton yhteydessä on ilmoitettu vakavia haittavaikutuksia. TNF-salpaajat, kuten Amgevita, vaikuttavat immuunijärjestelmään, ja niiden käyttö voi vaikuttaa elimistön kykyyn torjua infektioita ja syöpää.

Adalimumabin käytön yhteydessä on ilmoitettu kuolemaan johtaneita ja henkeä uhanneita infektioita (mm. sepsistä, opportunistisia infektioita ja tuberkuloosia), HBV-infektion reaktivaatiota ja eri syöpätauteja (mm. leukemiaa, lymfoomia ja hepatospleenistä T-solulymfoomia).

Myös vakavia hematologisia, neurologisia ja autoimmuunireaktioita on ilmoitettu. Näistä pansytopeniaa, aplastista anemiaa ja keskus- ja ääreishermoston myeliinikatotapauksia on ilmoitettu harvoin. Myös lupusta, lupuksen kaltaisia oireistoja ja Stevens–Johnsonin oireyhtymää on ilmoitettu.

### Pediatriset potilaat

Lapsipotilailla todetut haittatapahtumat olivat yleisesti ottaen yleisyydeltään ja luonteeltaan samanlaisia kuin aikuispotilailla todetut haitat.

### Haittavaikutustaulukko

Allaolevassa taulukossa 7 on lueteltu kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoilletulon jälkeen esiin tulleet haittatapahtumat, ja ne on jaoteltu elinryhmittäin ja esiintyvyyden perusteella: hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ); yleiset ( $\geq 1/100$  ja  $< 1/10$ ); melko harvinaiset ( $\geq 1/1\,000$  ja  $< 1/100$ ); harvinaiset ( $\geq 1/10\,000$  ja  $< 1/1\,000$ ); sekä tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Kunkin yleisyysluokan haittavaikutukset on esitetty vakavuuden mukaisessa järjestyksessä vakavimmasta haittavaikutuksesta alkaen. Eri käyttöaiheiden tiedoista on valittu suurin yleisyysluku. Elinjärjestelmäsarakkeessa oleva tähti (\*) tarkoittaa, että kohdissa 4.3, 4.4 ja 4.8 on lisätietoa aiheesta.

**Taulukko 7. Haittavaikutukset**

| <b>Elinjärjestelmä</b> | <b>Yleisyys</b>   | <b>Haittavaikutus</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infektiot*             | Hyvin yleiset     | Hengitystieinfektiot (mm. ylä- ja alahengitystieinfektiot, keuhkokuume, sinuiitti, nielutulehdus, nenänielutulehdus ja herpesviruspneumonia)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                        | Yleiset           | Systeemiset infektiot (mm. sepsis, kandidiaasi ja influenssa),<br>suolistoinfektiot (mm. virusperäinen gastroenteriitti),<br>iho- ja pehmytkudosinfektiot (mm. paronykia, selluliitti, märkärupi, nekrotisoiva faskiitti ja vyöruusu),<br>korvatulehdukset,<br>suutulehdukset (mm. herpes simplex, huuliherpes ja hammasinfektiot),<br>sukupuolinfektiot (mm. vulvovaginan sieninfektiot),<br>virtsatieinfektiot (mm. pyelonefriitti),<br>sieninfektiot,<br>nivelinfektiot |
|                        | Melko harvinaiset | Hermostoinfektiot (mm. virusmeningiitti),<br>opportunistiset infektiot ja tuberkuloosi (mm. koksidioidomykoosi, histoplasmoosi ja <i>Mycobacterium avium</i> -infektiot),<br>bakteeriperäiset infektiot,<br>silmäinfektiot,<br>divertikuliitti <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                               |

| <b>Elinjärjestelmä</b>                                                  | <b>Yleisyys</b>   | <b>Haittavaikutus</b>                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyypit)* | Yleiset           | Ei-melanoomatyypiset ihosyövät (mm. tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä),<br>hyvänlaatuiset kasvaimet                                                    |
|                                                                         | Melko harvinaiset | Lymfooma**,<br>kiinteät kasvaimet (mm. rintasyöpä, keuhkokasvaimet ja kilpirauhaskasvaimet),<br>melanooma**                                        |
|                                                                         | Harvinaiset       | Leukemia <sup>1)</sup>                                                                                                                             |
|                                                                         | Tuntematon        | Hepatospleeninen T-solulymfooma <sup>1)</sup> ,<br>merkelinsolukarsinooma (ihon neuroendokriininen karsinooma) <sup>1)</sup> ,<br>Kaposin sarkooma |
| Veri ja imukudos*                                                       | Hyvin yleiset     | Leukopenia (mm. neutropenia ja agranulosytoosi),<br>anemia                                                                                         |
|                                                                         | Yleiset           | Leukosytoosi,<br>trombosytopenia                                                                                                                   |
|                                                                         | Melko harvinaiset | Idiopaattinen trombosytopeeninen purppura                                                                                                          |
|                                                                         | Harvinaiset       | Pansytopenia                                                                                                                                       |
| Immuunijärjestelmä*                                                     | Yleiset           | Yliherkkyys,<br>allergiat (myös kausiallergiat)                                                                                                    |
|                                                                         | Melko harvinaiset | Sarkoidoosi <sup>1)</sup> ,<br>vaskuliitti                                                                                                         |
|                                                                         | Harvinaiset       | Anafylaksia <sup>1)</sup>                                                                                                                          |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus                                           | Hyvin yleiset     | Kohonneet rasva-arvot                                                                                                                              |
|                                                                         | Yleiset           | Hypokalemia,<br>kohonneet virtsahappoarvot,<br>poikkeavat veren natriumarvot,<br>hypokalsemia,<br>hyperglykemia,<br>hypofosfatemia,<br>nestehukka  |
| Psyykkiset häiriöt                                                      | Yleiset           | Mielialanvaihtelut (mm. masennus),<br>ahdistuneisuus,<br>unettomuus                                                                                |
| Hermosto*                                                               | Hyvin yleiset     | Päänsärky                                                                                                                                          |
|                                                                         | Yleiset           | Parestesia (mm. hypestesia),<br>migreeni,<br>hermojuuren kompressio                                                                                |
|                                                                         | Melko harvinaiset | Aivoverenkiertohäiriö <sup>1)</sup> ,<br>vapina,<br>neuropatia                                                                                     |
|                                                                         | Harvinaiset       | MS-tauti,<br>myeliinikatohäiriöt (esim. optikusneuriitti,<br>Guillain-Barrén oireyhtymä) <sup>1)</sup>                                             |
| Silmät                                                                  | Yleiset           | Näköhäiriöt,<br>sidekalvotulehdus,<br>luomitulehdus,<br>silmän turvotus                                                                            |
|                                                                         | Melko harvinaiset | Kaksoiskuvat                                                                                                                                       |

| <b>Elinjärjestelmä</b>                    | <b>Yleisyys</b>   | <b>Haittavaikutus</b>                                                                                                        |
|-------------------------------------------|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kuulo ja tasapainoelin                    | Yleiset           | Kiertohuimaus                                                                                                                |
|                                           | Melko harvinaiset | Kuurous, tinnitus                                                                                                            |
| Sydän*                                    | Yleiset           | Takykardia                                                                                                                   |
|                                           | Melko harvinaiset | Sydänkohtaus <sup>1)</sup> , rytmihäiriöt, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta                                              |
|                                           | Harvinaiset       | Sydämenpysähdys                                                                                                              |
| Verisuonisto                              | Yleiset           | Hypertensio, kuumat aallot, hematomat                                                                                        |
|                                           | Melko harvinaiset | Aortan aneurysma, valtimotukos, tromboflebiitti                                                                              |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina* | Yleiset           | Astma, hengenahdistus, yskä                                                                                                  |
|                                           | Melko harvinaiset | Keuhkoembolia <sup>1)</sup> , interstitiaalinen keuhkosairaus, keuhkohtaumatauti, pneumoniitti, pleuraeffuusio <sup>1)</sup> |
|                                           | Harvinaiset       | Keuhkofibroosi <sup>1)</sup>                                                                                                 |
| Ruoansulatuselimistö                      | Hyvin yleiset     | Vatsakipu, pahoinvointi ja oksentelu                                                                                         |
|                                           | Yleiset           | Ruoansulatuskanavan verenvuoto, dyspepsia, refluksitauti, Sjögrenin oireyhtymä                                               |
|                                           | Melko harvinaiset | Haimatulehdus, dysfagia, kasvojen turvotus                                                                                   |
|                                           | Harvinaiset       | Suolen puhkeama <sup>1)</sup>                                                                                                |
| Maksa ja sappi*                           | Hyvin yleiset     | Kohonneet maksaentsyymiarvot                                                                                                 |
|                                           | Melko harvinaiset | Kolekystiitti ja sappikivet, maksan rasvoittuminen, kohonneet bilirubiiniarvot                                               |
|                                           | Harvinaiset       | Hepatiitti, B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen <sup>1)</sup> , autoimmuunihepatiitti <sup>1)</sup>                         |
|                                           | Tuntematon        | Maksan vajaatoiminta <sup>1)</sup>                                                                                           |

| <b>Elinjärjestelmä</b>                         | <b>Yleisyys</b>   | <b>Haittavaikutus</b>                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Iho ja ihonalainen kudos                       | Hyvin yleiset     | Ihottuma (mm. eksfoliatiivinen ihottuma)                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                | Yleiset           | Psoriaasin puhkeaminen tai paheneminen (mukaan lukien palmoplantaarinen pustuloosi psoriaasi) <sup>1)</sup> , nokkosihottuma, mustelmat (mm. purppura), ihotulehdus (mm. ekseema), kynsien murtuminen, voimakas hikoilu, alopesia <sup>1)</sup> , kutina |
|                                                | Melko harvinaiset | Öinen hikoilu, arpimuodostus                                                                                                                                                                                                                             |
|                                                | Harvinaiset       | Erythema multiforme <sup>1)</sup> , Stevens–Johnsonin oireyhtymä <sup>1)</sup> , angioedeema <sup>1)</sup> , ihon vaskuliitti <sup>1)</sup> , likenoidi (punajäkälää muistuttava) ihoreaktio <sup>1)</sup>                                               |
|                                                | Tuntematon        | Dermatomyosiitin oireiden paheneminen <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                      |
| Luusto, lihakset ja sidekudos                  | Hyvin yleiset     | Luusto- ja lihaskipu                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                | Yleiset           | Lihasspasmit (mm. kohonneet veren kreatiini-fosfokinaasiarvot)                                                                                                                                                                                           |
|                                                | Melko harvinaiset | Rabdomyolyyysi, systeeminen lupus erythematosus (SLE/LED)                                                                                                                                                                                                |
|                                                | Harvinaiset       | Lupuksen kaltainen oireyhtymä <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                              |
| Munuaiset ja virtsatiet                        | Yleiset           | Munuaisten vajaatoiminta, hematuria                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                | Melko harvinaiset | Nokturia                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Sukupuolielimet ja rinnat                      | Melko harvinaiset | Erektiohäiriöt                                                                                                                                                                                                                                           |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat* | Hyvin yleiset     | Pistoskohdan reaktiot (mm. pistoskohdan punoitus)                                                                                                                                                                                                        |
|                                                | Yleiset           | Rintakipu, turvotus, kuume <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                | Melko harvinaiset | Inflammaatio                                                                                                                                                                                                                                             |
| Tutkimukset*                                   | Yleiset           | Hyytymis- ja verenvuotohäiriöt (mm. APTT-ajan piteneminen), positiivinen tulos autovasta-ainetestissä (mm. kaksijuosteisen DNA:n vasta-aineet), kohonneet veren laktaattidehydrogenaasiarvot                                                             |
|                                                | Tuntematon        | Painonnousu <sup>2)</sup>                                                                                                                                                                                                                                |
| Vammat ja myrkytykset                          | Yleiset           | Hidas paraneminen                                                                                                                                                                                                                                        |

\* lisätietoa kohdissa 4.3, 4.4 ja 4.8

\*\* myös avoimissa jatkotutkimuksissa

<sup>1)</sup> mukaan lukien spontaaniraportit

<sup>2)</sup> Adalimumabin yhteydessä keskimääräinen painon muutos lähtötilanteesta oli 0,3–1,0 kg aikuisten käyttöaiheissa, kun taas lumelääkettä käytettäessä paino laski tai nousi keskimäärin 0,4 kg 4–6 kuukauden pituisen hoitajakson aikana. Pitkäaikaisissa jatkotutkimuksissa, joissa ei ollut vertailuryhmää, on havaittu myös 5–6 kg:n painonnousua, kun potilaat ovat altistuneet lääkevalmisteelle noin 1–2 vuoden ajan. Tämä koskee erityisesti potilaita, joilla on Crohnin tauti ja haavainen paksusuolitulehdus. Mekanismi, johon tämä vaikutus perustuu, on epäselvä, mutta se voi liittyä adalimumabin tulehduksia estävään ja lievittävään vaikutukseen.

## Hidradenitis suppurativa

Turvallisuusprofiili adalimumabia viikoittain saaneilla HS-potilailla oli yhdenmukainen adalimumabin tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa.

## Uveiitti

Turvallisuusprofiili adalimumabia joka toinen viikko saaneilla uveiittipotilailla oli yhdenmukainen adalimumabin tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa.

## Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

### *Pistoskohdan reaktiot*

Tärkeimmissä kontrolloiduissa tutkimuksissa aikuisilla ja lapsilla pistoskohdan reaktioita (punoitus ja/tai kutina, verenvuoto, kipu tai turvotus) ilmeni 12,9 %:lla adalimumabia ja 7,2 %:lla lumevalmistetta tai vaikuttavaa vertailuvalmistetta saaneista potilaista. Pistoskohdan reaktioiden yhteydessä ei lääkityksen keskeyttäminen yleensä ollut tarpeen.

### *Infektiot*

Tärkeimmissä kontrolloiduissa tutkimuksissa aikuisilla ja lapsilla infektioiden esiintyvyys oli adalimumabia saaneilla 1,51 tapausta ja lumevalmistetta tai vaikuttavaa vertailuvalmistetta saaneilla 1,46 tapausta potilasvuotta kohti. Valtaosa infektiosta oli nenänielutulehduksia, ylähengitystieinfektioita ja nenän sivuontelotulehduksia (sinuiitti). Useimmat potilaat jatkoivat adalimumabilääkitystä infektion parannuttua.

Vakavien infektioiden esiintyvyys oli adalimumabia saaneilla 0,04 tapausta ja lumevalmistetta tai vaikuttavaa vertailuvalmistetta saaneilla 0,03 tapausta potilasvuotta kohti.

Adalimumabilla tehdyissä kontrolloiduissa ja avoimissa tutkimuksissa aikuisilla ja lapsilla on ilmoitettu vakavia infektiota (myös kuolemaan johtaneita infektiota, joita esiintyi harvoin), esim. tuberkuloosia (esim. miliaarituberkuloosia ja keuhkojen ulkopuolella esiintyvää tuberkuloosia) ja invasiivisia opportunistisia infektiota (esim. disseminoitunutta tai extrapulmonaalista histoplasmoosia, blastomykoosia, koksididomykoosia, pneumokystoosia, kandidiaasia, aspergilloosia ja listerioosia). Valtaosa tuberkuloositapauksista kehittyi kahdeksan kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta, mikä saattaa viitata latentin sairauden uudelleenaktivoitumiseen.

### *Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset häiriöt*

Idiopaattista juveniilia artriittia (idiopaattista juveniilia polyartriittia ja entesiitteihin liittyvää artriittia) koskeneissa adalimumabitutkimuksissa 249 pediatriella potilaalla, joiden kokonaisaltistus oli 655,6 potilasvuotta, ei havaittu maligniteetteja. Maligniteetteja ei havaittu myöskään lasten Crohnin tautia koskeneessa adalimumabitutkimuksessa 192 lapsipotilaalla, joiden kokonaisaltistus oli 498,1 potilasvuotta. Maligniteetteja ei havaittu 77 pediatriella potilaalla lasten kroonista läiskäpsoriaasia koskeneessa adalimumabitutkimuksessa, jossa kokonaisaltistus oli 80,0 potilasvuotta. Ulseratiivista koliittia koskeneessa adalimumabitutkimuksessa 93:lla pediatriella potilaalla, joiden kokonaisaltistus oli 65,3 potilasvuotta, ei havaittu maligniteetteja. Lasten uveiittia koskeneessa adalimumabitutkimuksessa 60 lapsipotilaalla, joiden kokonaisaltistus oli 58,4 potilasvuotta, ei havaittu maligniteetteja.

Tärkeimpiin vähintään 12 viikkoa kestäneisiin aikuisten adalimumabitutkimuksiin osallistui potilaita, joilla oli keskivaikea tai vaikea aktiivinen nivelreuma, selkärankareuma, aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta), nivelpsoriaasi, psoriaasi, hidradenitis suppurativa, Crohnin tauti, ulseratiivinen koliitti tai uveiitti. Näiden tutkimusten kontrolloiduissa osissa 5 291:llä adalimumabihoidoa saaneella potilaalla havaittiin 6,8 (95 % luottamusväli 4,4–10,5) maligniteettia (lukuun ottamatta lymfoomia ja muita ihosyöpiä kuin melanoomia) 1 000 potilasvuotta

kohti, kun taas 3 444 verrokkipotilaalla todettiin 6,3 (95 % luottamusväli 3,4–11,8) tapausta 1 000 potilasvuotta kohti. Hoidon mediaanikesto oli 4,0 kk adalimumabiryhmässä ja 3,8 kk verrokkipotilailla. Muiden ihosyöpien kuin melanooman esiintymistiheys oli adalimumabihoitoa saaneilla potilailla 8,8 (95 % luottamusväli 6,0–13,0) tapausta 1 000 potilasvuotta kohti ja verrokkipotilailla 3,2 (95 % luottamusväli 1,3–7,6) tapausta 1 000 potilasvuotta kohti. Näistä ihosyövistä levyepiteelikarsinoomien esiintymistiheys oli adalimumabihoitoa saaneilla potilailla 2,7 (95 % luottamusväli 1,4–5,4) tapausta 1 000 potilasvuotta kohti ja verrokkipotilailla 0,6 (95 % luottamusväli 0,1–4,5) tapausta 1 000 potilasvuotta kohti. Lymfoomien esiintymistiheys oli adalimumabihoitoa saaneilla potilailla 0,7 (95 % luottamusväli 0,2–2,7) tapausta 1 000 potilasvuotta kohti ja verrokkiryhmässä 0,6 (95 % luottamusväli 0,1–4,5) tapausta 1 000 potilasvuotta kohti.

Näiden tutkimusten kontrolloitujen osien ja adalimumabia koskevien parhaillaan tehtävien sekä lopetettujen avointen jatkotutkimusten mediaanikesto on noin 3,3 vuotta, ja niihin on osallistunut 6 427 potilasta yhteensä yli 26 439 potilashoitovuoden ajan. Kun näiden tutkimusten tulokset yhdistetään, havaittujen maligniteettien esiintymistiheydeksi saadaan noin 8,5 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti (lymfoomia ja muita ihosyöpiä kuin melanoomaa lukuun ottamatta). Muiden ihosyöpien kuin melanooman havaittu esiintymistiheys on noin 9,6 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti, ja lymfoomien havaittu esiintymistiheys noin 1,3 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti.

Markkinoilletulon jälkeen tammikuusta 2003 joulukuuhun 2010 pääasiassa nivelreumapotilailla spontaanisti ilmoitettujen maligniteettien esiintymistiheys on noin 2,7 tapausta 1 000 potilashoitovuotta kohti. Muiden ihosyöpien kuin melanooman spontaanisti ilmoitettu esiintymistiheys on noin 0,2 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti ja lymfoomien spontaanisti ilmoitettu esiintymistiheys noin 0,3 tapausta 1 000 potilashoitovuotta kohti (ks. kohta 4.4).

Adalimumabilla hoidetuilla potilailla on markkinoilletulon jälkeen raportoitu harvoin hepatospleenistä T-solulymfoomaa (ks. kohta 4.4)

#### *Autovasta-aineet*

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

#### *Maksa- ja sappitapahtumat*

Nivelreuma- ja nivelpsoriaasipotilailla tehdyissä kontrolloiduissa vaiheen 3 adalimumabitutkimuksissa, joiden kontrolloidun osan kesto oli 4–104 viikkoa, ALAT-arvojen suurenemista  $\geq 3$  kertaa viitevälin ylärajan (ULN) suuruiseksi esiintyi 3,7 %:lla adalimumabihoitoa saaneista ja 1,6 %:lla vertailuhoitoa saaneista.

Idiopaattista juveniilia polyartriittia sairastavilla 4–17-vuotiailla potilailla ja entesiitteihin liittyvää artriittia sairastavilla 6–17-vuotiailla potilailla tehdyissä kontrolloiduissa vaiheen 3 adalimumabitutkimuksissa ALAT-tason suurenemista tasolle  $\geq 3 \times$  ULN esiintyi 6,1 %:lla adalimumabihoitoa saaneista ja 1,3 %:lla vertailuhoitoa saaneista. ALAT-tason suurenemisista useimmat havaittiin potilailla, jotka käyttivät samanaikaisesti myös metotreksaattia. Kenelläkään vaiheen 3 adalimumabitutkimukseen osallistuneista idiopaattista juveniilia polyartriittia sairastavista 2 – < 4-vuotiaista potilaista ei esiintynyt ALAT-tason suurenemista  $\geq 3 \times$  ULN.

Crohnin tautia tai ulseratiivista koliittia sairastavilla potilailla tehdyissä kontrolloiduissa vaiheen 3 adalimumabitutkimuksissa, joiden kontrolloidun osan kesto oli 4–52 viikkoa, ALAT-arvojen suurenemista tasolle  $\geq 3 \times$  ULN esiintyi 0,9 %:lla adalimumabihoitoa saaneista ja 0,9 %:lla vertailuhoitoa saaneista.

Crohnin tautia sairastavilla lapsipotilailla tehdyssä vaiheen 3 kliinisessä tutkimuksessa, jossa selvitettiin adalimumabin tehoa ja turvallisuutta painonmukaisen induktiohoidon jälkeisessä ylläpito-hoidossa lapsipotilailla, jotka saivat adalimumabia painonmukaisella annoksella (2 painoluokkaa) 52 viikon ajan, ALAT-arvojen suurenemista tasolle  $\geq 3 \times \text{ULN}$  esiintyi 2,6 %:lla (5/192) potilaista. Näistä potilaista 4 oli saanut samanaikaista immunosuppressiivista hoitoa lähtötilanteessa.

Läiskäpsoriaasipotilailla tehdyissä kontrolloiduissa vaiheen 3 adalimumabitutkimuksissa, joiden kontrolloidun osan kesto oli 12–24 viikkoa, ALAT-arvojen suurenemista tasolle  $\geq 3 \times \text{ULN}$  esiintyi 1,8 %:lla adalimumabihoitoa saaneista ja 1,8 %:lla vertailuhoitoa saaneista.

Kenelläkään vaiheen 3 adalimumabitutkimukseen osallistuneista läiskäpsoriaasia sairastaneista lapsipotilaista ei havaittu ALAT-tason suurenemista  $\geq 3 \times \text{ULN}$ .

Hidradenitis suppurativaa sairastavilla potilailla tehdyissä kontrolloiduissa adalimumabitutkimuksissa (aloitusannos 160 mg viikolla 0 ja 80 mg viikolla 2, minkä jälkeen 40 mg kerran viikossa alkaen viikolta 4), joiden kontrolloidun osan kesto oli 12–16 viikkoa, ALAT-arvojen kohoamista  $\geq 3 \times \text{ULN}$  esiintyi 0,3 %:lla adalimumabihoitoa saaneista ja 0,6 %:lla vertailuhoitoa saaneista.

Uveiittia sairastavilla aikuispotilailla tehdyissä kontrolloiduissa 80 viikkoa kestäneissä adalimumabitutkimuksissa (aloitusannos 80 mg viikolla 0, jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikolta 1), joissa altistumisajan mediaani adalimumabihoitoa saaneilla potilailla oli 166,5 vuorokautta ja vertailuhoitoa saaneilla potilailla 105,0 vuorokautta, ALAT-arvojen kohoamista  $\geq 3 \times \text{ULN}$  esiintyi 2,4 %:lla adalimumabihoitoa saaneista ja 2,4 %:lla vertailuhoitoa saaneista.

Ulseratiivista koliittia sairastavilla pediatriisilla potilailla (N = 93) tehdyssä kontrolloidussa vaiheen 3 tutkimuksessa, jossa arvioitiin adalimumabin tehoa ja turvallisuutta ylläpitoannoksella 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) joka toinen viikko (N = 31) ja ylläpitoannoksella 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) viikossa (N = 32) sen jälkeen, kun potilaat olivat saaneet painonmukaista induktiohoitoa annoksella 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0 ja viikolla 1 sekä annoksella 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2 (N = 63) tai induktiohoitoa annoksella 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0, lumelääkettä viikolla 1 ja induktiohoitoa annoksella 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2 (N = 30), ALAT-arvojen suurenemista tasolle  $\geq 3 \times \text{ULN}$  esiintyi 1,1 %:lla (1/93) potilaista.

Potilaat, joilla esiintyi ALAT-arvojen suurenemista, olivat kaikkien käyttöaiheiden kliinisissä tutkimuksissa oireettomia. Arvojen suureneminen oli useimmiten ohimenevää ja korjautui, kun hoitoa jatkettiin. Adalimumabilla hoidetuilla potilailla on kuitenkin markkinoilletulon jälkeen raportoitu myös maksan vajaatoimintaa ja lievempiä maksan häiriöitä, jotka saattavat edeltää maksan vajaatoimintaa, mm. hepatiittia (myös autoimmuunihepatiittia).

#### Samanaikainen hoito atsatiopriinilla/6-merkaptopuriinilla

Aikuisten Crohnin tautia käsittelevissä tutkimuksissa pahanlaatuisten ja vakavien infektioiden liittyvien haittatapahtumien ilmaantuvuus oli suurempi käytettäessä adalimumabin ja atsatiopriinin/6-merkaptopuriinin yhdistelmähoitoa verrattuna pelkkään adalimumabiin.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## 4.9 Yliannostus

Annosta rajoittavaa toksisuutta ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa. Suurin tutkittu annos on 10 mg/kg laskimonsisäisesti toistuvina annoksina, mikä on noin 15 kertaa suositusannoksen verran.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit, Tuumorinekroositekijä alfan (TNF- $\alpha$ ) estäjät, ATC-koodi: L04AB04

Amgevita on ns. biosimilaari lääkevalmiste. Yksityiskohtaisempaa tietoa on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulta: <http://www.ema.europa.eu>.

#### Vaikutusmekanismi

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

Adalimumabi säätelee myös TNF:n indusoimia tai säätelemiä biologisia vasteita, mm. leukosyyttien migraatiosta vastaavien adheesiomolekyylien määrän muutoksia (ELAM-1, VCAM-1 ja ICAM-1, joilla IC<sub>50</sub> on 0,1–0,2 nM).

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Adalimumabia käyttävillä idiopaattista juveniilia polyartriittia, Crohnin tautia, ulseratiivista koliittia ja hidradenitis suppurativaa sairastavilla potilailla todettiin myös CRP-arvojen pienenevän nopeasti. Crohnin tauti -potilailla havaittiin tulehdusmarkkereita ilmentävien solujen määrän väheneminen paksusuolella, mukaan lukien TNF $\alpha$ :n ilmentymisen merkittävä väheneminen. Suolen limakalvon endoskooppiset tutkimukset ovat osoittaneet limakalvon paranemista tapahtuvan adalimumabilla hoidetuilla potilailla.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

##### *Nivelreuma*

Adalimumabia on kliinisissä tutkimuksissa arvioitu yhteensä yli 3 000 nivelreumapotilaalla. Adalimumabin tehoa ja turvallisuutta nivelreuman hoidossa on arvioitu viidessä satunnaistetussa, hyvin kontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa. Osa potilaista sai hoitoa 120 kuukauden ajan.

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

Nivelreumatutkimuksessa II arvioitiin 544 vähintään 18-vuotiaasta keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista nivelreumaa sairastavaa potilasta, joilla hoito vähintään yhdellä taudin kulkuun vaikuttavalla reumalääkkeellä oli epäonnistunut. Adalimumabia annettiin ihonalaisina injektioina 20 mg:n tai 40 mg:n annoksina siten, että adalimumabia annettiin yksinään joko viikoittain tai vuoroviikoin lumevalmisteen kanssa 26 viikon ajan; lumevalmistetta annettiin viikoittain samanmittaisen ajanjakson verran. Muiden taudin kulkuun vaikuttavien reumalääkkeiden käyttö ei ollut sallittua.

Nivelreumatutkimuksessa III arvioitiin 619 vähintään 18-vuotiaasta keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista nivelreumaa sairastavaa potilasta, joilla metotreksaattihoito ei ollut riittävän tehokas annostasolla 12,5–25 mg/vko tai jotka eivät sietäneet 10 mg/vko annoksia metotreksaattia. Tutkimuksessa oli kolme ryhmää. Ensimmäinen ryhmä sai lumevalmistetta viikoittain pistoksena 52 viikon ajan. Toinen ryhmä sai 20 mg adalimumabia viikoittain 52 viikon ajan. Kolmas ryhmä sai vuoroviikoin 40 mg adalimumabia ja vuoroviikoin lumevalmistetta. Ensimmäisten 52 viikon jälkeen 457 potilasta siirrettiin avoimeen jatkovaiheeseen, jossa annettiin 40 mg adalimumabia/metotreksaattia joka toinen viikko enintään 10 vuoden ajan.

Nivelreumatutkimuksessa IV arvioitiin ensisijaisesti turvallisuutta 636:lla vähintään 18-vuotiaalla keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista nivelreumaa sairastavalla potilaalla. Potilailla ei ollut aikaisempaa taudin kulkuun vaikuttavaa reumalääkitystä tai he saivat jatkaa nykyistä reumalääkitystään, kunhan hoito pysyi samana vähintään 28 päivän ajan. Lääkitys oli metotreksaatti, leflunomidi, hydroksiklorokiini, sulfasalatsiini ja/tai kultasuolat. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko 40 mg adalimumabia tai lumevalmistetta joka toinen viikko 24 viikon ajan.

Nivelreumatutkimuksessa V arvioitiin 799 aikuispotilasta, joilla oli keskivaikea tai vaikea aktiivinen varhaisvaiheen nivelreuma (taudin kesto keskimäärin alle 9 kuukautta) ja jotka eivät olleet saaneet aiemmin metotreksaattihoitoa. Tässä tutkimuksessa arvioitiin eri hoitojen tehoa nivelvaurioiden oireiden ja löydösten vähenemisen sekä nivelvaurioiden etenemisen hidastumisen suhteen nivelreumapotilailla 104 viikon aikana, ja tutkittavat hoidot olivat: adalimumabi 40 mg joka toinen viikko yhdistelmänä metotreksaatin kanssa, adalimumabi 40 mg joka toinen viikko monoterapiana ja metotreksaatti monoterapiana. Ensimmäisen 104 viikon jälkeen 497 potilasta siirrettiin avoimeen jatkovaiheeseen, jossa annettiin 40 mg adalimumabia joka toinen viikko enintään 10 vuoden ajan.

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

#### ACR-vaste

Prosentuaaliset osuudet niistä adalimumabia saaneista potilaista, jotka saavuttivat ACR 20, 50 ja 70 -vasteet, olivat yhdenmukaiset nivelreumatutkimuksissa I, II ja III. Yhteenveto annostasolla 40 mg joka toinen viikko saaduista tuloksista on esitetty taulukossa 8.

**Taulukko 8. ACR-vasteet lumevertailututkimuksissa (prosentuaalinen osuus potilaista)**

| Vaste          | Nivelreumatutkimus I <sup>a**</sup> |                                                       | Nivelreumatutkimus II <sup>a**</sup> |                                     | Nivelreumatutkimus III <sup>a**</sup> |                                                        |
|----------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------|
|                | Lume / MTX <sup>c</sup><br>n = 60   | Adalimumabi <sup>b</sup> / MTX <sup>c</sup><br>n = 63 | Lume<br>n = 110                      | Adalimumabi <sup>b</sup><br>n = 113 | Lume/ MTX <sup>c</sup><br>n = 200     | Adalimumabi <sup>b</sup> / MTX <sup>c</sup><br>n = 207 |
| ACR 20         |                                     |                                                       |                                      |                                     |                                       |                                                        |
| 6 kk kuluttua  | 13,3 %                              | 65,1 %                                                | 19,1 %                               | 46,0 %                              | 29,5 %                                | 63,3 %                                                 |
| 12 kk kuluttua | NA                                  | NA                                                    | NA                                   | NA                                  | 24,0 %                                | 58,9 %                                                 |
| ACR 50         |                                     |                                                       |                                      |                                     |                                       |                                                        |
| 6 kk kuluttua  | 6,7 %                               | 52,4 %                                                | 8,2 %                                | 22,1 %                              | 9,5 %                                 | 39,1 %                                                 |
| 12 kk kuluttua | NA                                  | NA                                                    | NA                                   | NA                                  | 9,5 %                                 | 41,5 %                                                 |
| ACR 70         |                                     |                                                       |                                      |                                     |                                       |                                                        |
| 6 kk kuluttua  | 3,3 %                               | 23,8 %                                                | 1,8 %                                | 12,4 %                              | 2,5 %                                 | 20,8 %                                                 |
| 12 kk kuluttua | NA                                  | NA                                                    | NA                                   | NA                                  | 4,5 %                                 | 23,2 %                                                 |

<sup>a</sup> Nivelreumatutkimus I viikolla 24, nivelreumatutkimus II viikolla 26 ja nivelreumatutkimus III viikoilla 24 & 52

<sup>b</sup> 40 mg adalimumabia joka toinen viikko

<sup>c</sup> MTX = metotreksaatti

\*\* p < 0,01, adalimumabi vs. lume

Nivelreumatutkimuksissa I–IV viikon 24 tai 26 kohdalla mitattu paraneminen ACR-vastekriteerien kaikkien yksittäisten osa-alueiden osalta [aristavien ja turvonneiden nivelten lukumäärä, lääkärin ja potilaan arvio sairauden aktiivisuudesta ja kivusta, toimintakykyindeksi (HAQ) pisteet ja CRP (mg/dl)] oli huomattavampaa kuin lumelääkeryhmässä. Nivelreumatutkimuksessa III paranemiset säilyivät 52 viikon ajan.

Nivelreumatutkimuksen III avoimessa jatkovaiheessa vaste säilyi useimmilla ACR-vasteen saavuttaneilla potilailla enintään 10 vuoden seurannan ajan. 207 potilaasta, jotka oli satunnaistettu käyttämään 40 mg:n adalimumabiannostusta joka toinen viikko, 114 jatkoi 40 mg:n adalimumabiannosten käyttöä joka toinen viikko 5 vuoden ajan. Näistä potilaista 86 (75,4 %) saavutti ACR 20 -vasteen, 72 potilasta (63,2 %) saavutti ACR 50 -vasteen ja 41 potilasta (36 %) ACR 70 -vasteen. 207 potilaasta 81 jatkoi 40 mg:n adalimumabiannosten käyttöä joka toinen viikko 10 vuoden ajan. Näistä potilaista 64 (79,0 %) saavutti ACR 20 -vasteen, 56 potilasta (69,1 %) saavutti ACR 50 -vasteen ja 43 potilasta (53,1 %) ACR 70 -vasteen.

Nivelreumatutkimuksessa IV adalimumabia ja standardihoitoa saaneiden potilaiden ACR 20 -vaste oli tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin lumelääkettä ja standardihoitoa saaneiden (p < 0,001).

Nivelreumatutkimuksissa I–IV adalimumabia saaneet potilaat saavuttivat lumelääkkeeseen verrattuna tilastollisesti merkitsevät ACR 20 ja 50 -vasteet jopa 1–2 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta.

Nivelreumatutkimuksessa V potilailla, joilla oli varhaisvaiheen nivelreuma ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet metotreksaattihoitoa, adalimumabin ja metotreksaatin yhdistelmä sai aikaan nopeamman ja merkitsevästi paremman ACR-vasteen viikolla 52 kuin pelkkä metotreksaatti tai pelkkä adalimumabi, ja vaste säilyi viikkoon 104 saakka (ks. taulukko 9).

**Taulukko 9. ACR-vasteet nivelreumatutkimuksessa V (potilaiden prosentuaalinen osuus)**

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

<sup>a</sup> p-arvo on saatu metotreksaattimonoterapian ja adalimumabi/metotreksaattiyhdistelmähoidon parivertailusta Mann–Whitney U -testillä.

<sup>b</sup> p-arvo on saatu adalimumabimonoterapian ja adalimumabi/metotreksaattiyhdistelmähoidon parivertailusta Mann–Whitney U -testillä.

<sup>c</sup> p-arvo on saatu adalimumabimonoterapian ja metotreksaattimonoterapian parivertailusta Mann–Whitney U -testillä.

Nivelreumatutkimuksen V avoimessa jatkovaiheessa ACR-vasteet säilyivät enintään 10 vuoden seurannassa. Niistä 542 potilaasta, jotka oli satunnaistettu saamaan 40 mg adalimumabia joka toinen viikko, 170 jatkoi 40 mg:n adalimumabiannosten käyttöä joka toinen viikko 10 vuoden ajan. Näistä potilaista 154 (90,6 %) saavutti ACR 20 -vasteen, 127 potilasta (74,7 %) saavutti ACR 50 -vasteen ja 102 potilasta (60,0 %) ACR 70 -vasteen.

Viikolla 52 adalimumabi/metotreksaattiyhdistelmähoidoa saaneista potilaista 42,9 %:lla saavutettiin kliininen remissio (DAS28 (CRP) < 2,6), kun vastaava luku oli pelkkää metotreksaattia saaneilla 20,6 % ja pelkkää adalimumabia saaneilla 23,4 %. Adalimumabi/metotreksaattiyhdistelmähoido lievitti tautia kliinisesti ja tilastollisesti paremmin kuin pelkkä metotreksaatti ( $p < 0,001$ ) tai pelkkä adalimumabi ( $p < 0,001$ ) potilailla, joilla oli äskettäin diagnosoitu keskivaikea tai vaikea nivelreuma. Vasteet olivat samankaltaiset näissä kahdessa monoterapiaryhmässä ( $p = 0,447$ ). Niistä 342 potilaasta, jotka oli alun perin satunnaistettu saamaan adalimumabia monoterapiana tai adalimumabi/metotreksaattiyhdistelmähoidoa ja jotka jatkoivat avoimessa jatkotutkimuksessa, 171 jatkoi adalimumabihoitoa 10 vuotta. Heistä 109:n (63,7 %) raportoitiin olevan remissiossa 10 vuoden kohdalla.

#### Radiologinen vaste

Nivelreumatutkimuksessa III, jossa adalimumabia saavilla potilailla oli ollut nivelreuma noin 11 vuotta, rakenteelliset nivelvauriot arvioitiin röntgenkuvista ja ilmaistiin muutoksina modifioituissa Sharpin (TSS) kokonaispisteissä ja sen komponenteissa, eroosiopisteissä ja nivelraon madaltumispisteissä. Adalimumabi/metotreksaattipotilailla todettiin 6 ja 12 kuukauden kohdalla merkitsevästi vähemmän etenemistä kuin pelkkää metotreksaattia saavilla potilailla (ks. taulukko 10).

Avoimen nivelreumatutkimuksen III jatkotutkimuksessa rakenteellisten vaurioiden etenemisnopeuden hidastuminen säilyy 8 ja 10 vuotta osalla potilaista. 8 vuoden kohdalla arvioitiin röntgenkuvista 81 potilasta 207 potilaasta, joita alun perin hoidettiin adalimumabilla (40 mg joka toinen viikko). 48 potilaalla näistä ei havaittu rakenteellisten vaurioiden etenemistä (määritelmä: mTSS-arvon muutokset lähtötilanteesta 0,5 tai vähemmän). 10 vuoden kohdalla tehtiin radiologiset arvioinnit 79:lle 207 potilaasta, joita alun perin hoidettiin adalimumabilla (40 mg joka toinen viikko). 40:llä näistä potilaista ei todettu rakenteellisten vaurioiden etenemistä (määritelmä: mTSS-arvon muutos lähtötilanteesta enintään 0,5 pistettä).

**Taulukko 10. Radiologiset keskiarvomuutokset 12 kuukauden aikana nivelreumatutkimuksessa III**

|                        | <b>Lume/<br/>MTX<sup>a</sup></b> | <b>Adalimumabi/MTX<br/>40 mg joka<br/>toinen viikko</b> | <b>Lume/MTX-<br/>adalimumabi/MTX<br/>(95 %<br/>luottamusväli<sup>b</sup>)</b> | <b>p-arvo</b>        |
|------------------------|----------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| TSS                    | 2,7                              | 0,1                                                     | 2,6 (1,4; 3,8)                                                                | < 0,001 <sup>c</sup> |
| Eroosioaste            | 1,6                              | 0,0                                                     | 1,6 (0,9; 2,2)                                                                | < 0,001              |
| Nivelraon<br>madaltuma | 1,0                              | 0,1                                                     | 0,9 (0,3; 1,4)                                                                | 0,002                |

<sup>a</sup> metotreksaatti

<sup>b</sup> 95 % luottamusväli muutosasteen eroissa metotreksaatin ja adalimumabin välillä

<sup>c</sup> perustuu ranking analyysiin

Nivelreumatutkimuksessa V rakenteelliset nivelvauriot arvioitiin röntgenkuvista ja ilmaistiin muutoksina modifioiduissa Sharpin kokonaispisteissä (ks. taulukko 11).

**Taulukko 11. Radiologiset keskiarvomuutokset viikolla 52 nivelreumatutkimuksessa V**

|                        | <b>MTX<br/>n = 257<br/>(95 %<br/>luottamusväli)</b> | <b>Adalimumabi<br/>n = 274<br/>(95 %<br/>luottamusväli)</b> | <b>Adalimumabi/MTX<br/>n = 268<br/>(95 %<br/>luottamusväli)</b> | <b>p-arvo<sup>a</sup></b> | <b>p-arvo<sup>b</sup></b> | <b>p-arvo<sup>c</sup></b> |
|------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| TSS                    | 5,7 (4,2–7,3)                                       | 3,0 (1,7–4,3)                                               | 1,3 (0,5–2,1)                                                   | < 0,001                   | 0,0020                    | < 0,001                   |
| Eroosioaste            | 3,7 (2,7–4,7)                                       | 1,7 (1,0–2,4)                                               | 0,8 (0,4–1,2)                                                   | < 0,001                   | 0,0082                    | < 0,001                   |
| Nivelraon<br>madaltuma | 2,0 (1,2–2,8)                                       | 1,3 (0,5–2,1)                                               | 0,5 (0–1,0)                                                     | < 0,001                   | 0,0037                    | 0,151                     |

<sup>a</sup> p-arvo on saatu metotreksaattimonoterapian ja adalimumabi/metotreksaattiyhdistelmähoidon parivertailusta Mann–Whitneyn U -testillä.

<sup>b</sup> p-arvo on saatu adalimumabimonoterapian ja adalimumabi/metotreksaattiyhdistelmähoidon parivertailusta Mann–Whitneyn U -testillä.

<sup>c</sup> p-arvo on saatu adalimumabimonoterapian ja metotreksaattimonoterapian parivertailusta Mann–Whitneyn U -testillä.

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

Avoimessa nivelreumatutkimuksen V jatkovaiheessa keskimääräinen muutos lähtötilanteesta 10 vuoden kohdalla modifioiduissa Sharpin kokonaispisteissä (TSS) oli alun perin metotreksaattimonoterapiaan satunnaistetuilla potilailla 10,8, adalimumabimonoterapiaan satunnaistetuilla potilailla 9,2 ja adalimumabi/metotreksaatti-yhdistelmähoitoon satunnaistetuilla potilailla 3,9. Vastaavat osuudet potilaista, joilla ei tapahtunut radiologista etenemistä, olivat 31,3 %, 23,7 % ja 36,7 %.

### Elämänlaatu ja fyysinen toimintakyky

Terveysteen liittyvää elämänlaatua ja fyysistä toimintakykyä arvioitiin kaikissa neljässä asianmukaisessa ja hyvin kontrolloidussa tutkimuksessa toimintakykyindeksillä (HAQ), joka oli nivelreumatutkimuksessa III ennalta määritelty ensisijainen päätetapahtuma viikolla 52. Kaikki adalimumabiannokset/annostusohjelmat kaikissa neljässä tutkimuksessa osoittivat, että paraneminen mitattuna HAQ-toimintakykyindeksillä lähtötasolta kuukaudelle 6 oli lumevalmisteseen verrattuna tilastollisesti merkitsevästi parempaa, ja nivelreumatutkimuksessa III havaittiin samaa viikolla 52. Short Form Health Survey (SF 36) -kyselyn tulokset adalimumabin kaikkien

annosten/annostusohjelmien osalta tukevat näitä löydöksiä (mm. PCS-pisteet ja kipu- ja vitaliteettiosioiden pisteet annokselle 40 mg joka toinen viikko olivat tilastollisesti merkitseviä). FACIT-pisteet osoittavat, että väsymys väheni tilastollisesti merkitsevästi kaikissa niissä kolmessa tutkimuksessa, joissa sitä arvioitiin (nivelreumatutkimukset I, III, IV).

Nivelreumatutkimuksessa III useimmilla potilailla, joiden fyysinen toimintakyky parani ja jotka jatkoivat hoitoa, paraneminen säilyi avoimen tutkimuksen viikkoon 520 asti (120 kuukautta). Elämänlaadun paraneminen mitattiin viikolle 156 (36 kuukautta) asti. Elämänlaadun paraneminen pysyi samalla tasolla koko tämän ajan.

Nivelreumatutkimuksessa V toimintakykyindeksin (HAQ) ja SF 36 -kyselyn fyysisen komponentin paraneminen oli merkittävämpää ( $p < 0,001$ ) adalimumabi/metotreksaattiyhdistelmähoidon kuin pelkän metotreksaattihoidon tai pelkän adalimumabihoidon yhteydessä viikolla 52, ja vaikutus säilyi viikolle 104. Niillä 250 potilaalla, jotka olivat avoimessa jatkotutkimuksessa loppuun asti, fyysisessä toimintakyvyssä havaitut paranemiset säilyivät 10 hoitovuoden ajan.

### *Aksiaalinen spondylartriitti*

#### Selkärankareuma

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

Suuremmassa selkärankareumatutkimuksessa I, johon osallistui 315 potilasta, adalimumabia saaneiden potilaiden selkärankareuman merkeissä ja oireissa todettiin tilastollisesti merkitsevää paranemista lumevalmistetta saaneisiin potilaisiin verrattuna. Merkitsevä vaste havaittiin ensimmäisen kerran viikon 2 kohdalla, ja se säilyi viikolle 24 asti (taulukko 12).

**Taulukko 12. Tehokkuusvaste selkärankareuman lumevertailututkimuksessa (selkärankareumatutkimus I) – Merkkien ja oireiden väheneminen**

| Vaste                | Lume<br>N = 107 | Adalimumabi<br>N = 208 |
|----------------------|-----------------|------------------------|
| ASAS <sup>a</sup> 20 |                 |                        |
| Viikko 2             | 16 %            | 42 %***                |
| Viikko 12            | 21 %            | 58 %***                |
| Viikko 24            | 19 %            | 51 %***                |
| ASAS 50              |                 |                        |
| Viikko 2             | 3 %             | 16 %***                |
| Viikko 12            | 10 %            | 38 %***                |
| Viikko 24            | 11 %            | 35 %***                |
| ASAS 70              |                 |                        |
| Viikko 2             | 0 %             | 7 %**                  |
| Viikko 12            | 5 %             | 23 %***                |
| Viikko 24            | 8 %             | 24 %***                |

| Vaste                  | Lume<br>N = 107 | Adalimumabi<br>N = 208 |
|------------------------|-----------------|------------------------|
| BASDAI <sup>b</sup> 50 |                 |                        |
| Viikko 2               | 4 %             | 20 %***                |
| Viikko 12              | 16 %            | 45 %***                |
| Viikko 24              | 15 %            | 42 %***                |

\*\*\*, \*\* Tilastollisesti merkitsevä  $p < 0,001$ ;  $< 0,01$  kaikissa adalimumabi/lume-vertailuissa viikkojen 2, 12 ja 24 kohdalla

<sup>a</sup> Selkärankareumaan liittyvät arvioinnit

<sup>b</sup> BASDAI-indeksi (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

Adalimumabihoitoa saaneilla potilailla todettiin merkitsevästi voimakkaampi paraneminen viikon 12 kohdalla, ja se säilyi viikkoon 24 asti sekä SF36-kyselyllä että selkärankareumaa koskevalla elämänlaatuksella (ASQoL) mitattuna.

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

#### Aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta)

Adalimumabin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa potilailla, joilla oli röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti. Tutkimuksessa nr-axSpA I arvioitiin potilaita, joilla oli aktiivinen röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti. Tutkimus nr-axSpA II oli hoidon keskeyttämistutkimus aktiivista röntgennegatiivista aksiaalista spondylartriittia sairastavilla potilailla, jotka saavuttivat remission avoimen adalimumabihoitoa aikana.

#### Tutkimus nr-axSpA I

Tutkimuksessa nr-axSpA I adalimumabihoitoa (40 mg joka toinen viikko) arvioitiin 185 potilaalla satunnaistetussa, 12 viikon pituisessa lumekontrolloidussa kaksoissokkoutetussa, johon osallistuneilla potilailla oli aktiivinen, röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti (tautiaktiivisuuspisteiden [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI] lähtötilanteen keskiarvo adalimumabiryhmässä 6,4 ja lumeryhmässä 6,5) ja  $\geq 1$  tulehduskipulääke oli ollut teholtaan riittämätön tai huonosti siedetty tai tulehduskipulääkkeiden käyttö oli vasta-aiheista.

33 potilasta (18 %) käytti samanaikaisesti tautiprosessiin vaikuttavia reumalääkkeitä, ja 146 potilasta (79 %) käytti lähtötilanteessa tulehduskipulääkettä. Kaksoissokkovaiheen jälkeen seurasi avoin hoitovaihe, jonka aikana kaikki potilaat saivat adalimumabihoitoa (40 mg ihon alle joka toinen viikko) vielä enintään 144 viikon ajan. Viikon 12 tulokset osoittivat, että aktiivisen röntgennegatiivisen spondylartriitin oireet ja löydökset lievittyivät adalimumabiryhmässä tilastollisesti merkitsevästi verrattuna lumeryhmään (taulukko 13).

#### Taulukko 13. Teho lumekontrolloidussa nr-axSpA I -tutkimuksessa

| Kaksoissokkovaihe<br>vaste viikolla 12 | Lume<br>N = 94 | Adalimumabi<br>N = 91 |
|----------------------------------------|----------------|-----------------------|
| ASAS <sup>a</sup> 40                   | 15 %           | 36 %***               |
| ASAS 20                                | 31 %           | 52 %**                |
| ASAS 5/6                               | 6 %            | 31 %***               |
| ASAS, osittainen remissio              | 5 %            | 16 %*                 |
| BASDAI <sup>b</sup> 50                 | 15 %           | 35 %**                |
| ASDAS <sup>c,d,e</sup>                 | -0,3           | -1,0***               |
| ASDAS, inaktiivinen tauti              | 4 %            | 24 %***               |

| <b>Kaksoissokkovaihe<br/>vaste viikolla 12</b>                 | <b>Lume<br/>N = 94</b> | <b>Adalimumabi<br/>N = 91</b> |
|----------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------|
| hs-CRP <sup>d,f,g</sup>                                        | -0,3                   | -4,7***                       |
| SPARCC <sup>h</sup> MRI sakroiliaaliset nivelet <sup>d,i</sup> | -0,6                   | -3,2**                        |
| SPARCC MRI selkäranka <sup>d,j</sup>                           | -0,2                   | -1,8**                        |

<sup>a</sup> Arviointi: SpondyloArthritis international Society

<sup>b</sup> Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

<sup>c</sup> Selkärankareumaan liittyvät tautiaktiivisuuspisteet (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)

<sup>d</sup> keskimääräinen muutos lähtöarvoihin nähden

<sup>e</sup> n = 91 lume ja n = 87 adalimumabi

<sup>f</sup> herkkä CRP-määrittäminen (mg/l)

<sup>g</sup> n = 73 lume ja n = 70 adalimumabi

<sup>h</sup> Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

<sup>i</sup> n = 84 lume ja adalimumabi

<sup>j</sup> n = 82 lume ja n = 85 adalimumabi

\*\*\*, \*\*, \*. tilastollisesti merkitsevä, p-arvot < 0,001, < 0,01 ja < 0,05 kaikille vertailuille adalimumabin ja lumelääkkeen välillä

Avoimessa jatkotutkimuksessa adalimumabihoitoa saaneilla potilailla paranema havaituissa oireissa ja löydöksissä säilyi 156 viikon ajan.

### Inflammaation esto

Adalimumabia saaneilla potilailla herkällä CRP-määrittäyksellä (hs-CRP) mitattuna tulehdusarvossa havaittiin merkitsevä paranema, joka säilyi 156 viikon ajan, ja sakroiliaalinivelten ja selkärangan MRI:n tulehduslöydöksissä havaittiin merkitsevä paranema 104 viikon ajan.

### Elämänlaatu ja fyysinen toimintakyky

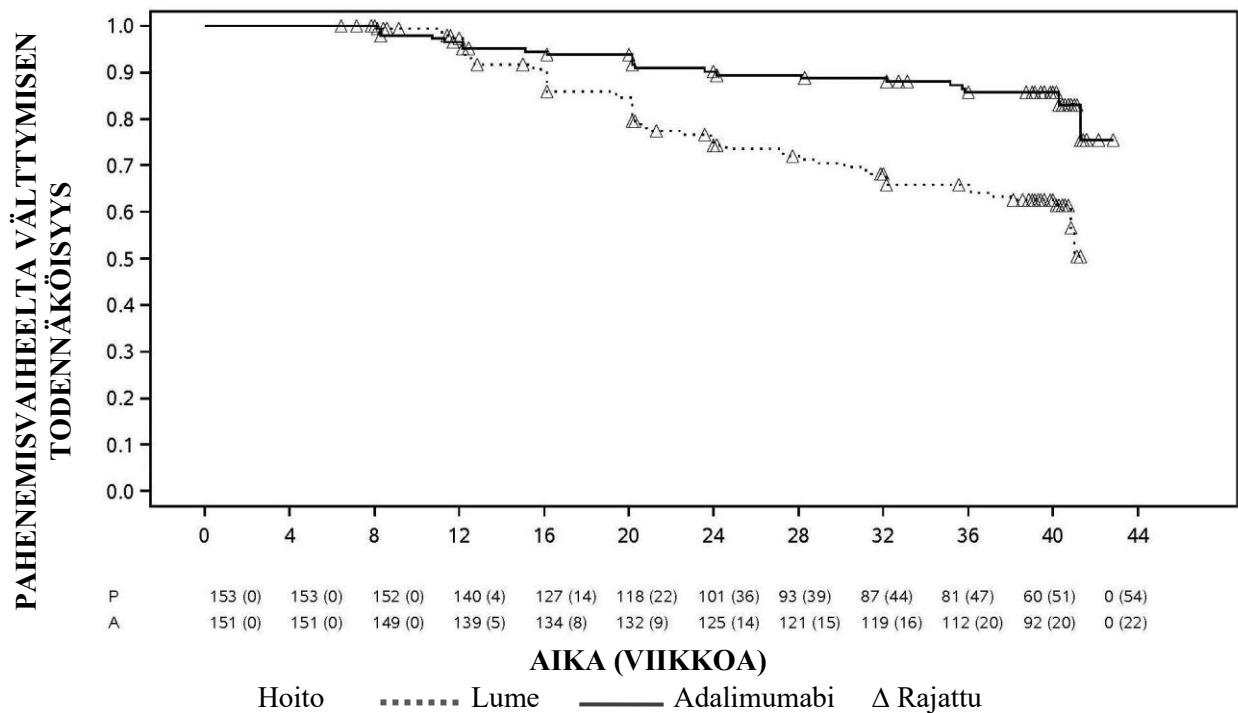
Terveysteen liittyvää elämänlaatua ja fyysistä toimintakykyä arvioitiin HAQ-S- ja SF-36-kyselylomakkeilla. Adalimumabi paransi HAQ-S-kokonaispisteitä ja SF-36-mittarin fyysisen osion pisteitä (Physical Component Score, PCS) tilastollisesti merkitsevästi enemmän kuin lumelääke, kun viikon 12 arvoja verrattiin lähtöarvoihin. Terveysteen liittyvän elämänlaadun ja fyysisen toimintakyvyn paranema säilyi avoimen jatkotutkimuksen ajan viikolle 156.

### Tutkimus nr-axSpA II

Tutkimuksen nr-axSpA II avoimeen vaiheeseen otettiin 673 potilasta, joilla oli aktiivinen röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti (tautiaktiivisuuspisteiden [BASDAI] lähtötilanteen keskiarvo 7,0) ja joilla vaste  $\geq 2$  tulehduskipulääkkeeseen oli riittämätön tai jotka eivät sietäneet tulehduskipulääkkeitä tai joilla tulehduskipulääkkeiden käyttö oli vasta-aiheista. Avoimen vaiheen aikana potilaat saivat adalimumabia 40 mg joka toinen viikko 28 viikon ajan. Potilailla oli myös objektiivista näyttöä tulehduksesta (magneettikuvauksessa todettu sakroiliaalinivelen tai selkärangan tulehdus tai erittäin herkkä CRP koholla). Potilaat, jotka saavuttivat avoimessa vaiheessa pitkäkestoisen, vähintään 12 viikon pituisen remission (N = 305) (ASDAS < 1,3 viikoilla 16, 20, 24 ja 28), satunnaistettiin tämän jälkeen joko jatkamaan adalimumabihoitoa (40 mg joka toinen viikko; N = 152) tai saamaan lumehoitoa (N = 153) vielä 40 viikon ajan kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa vaiheessa (tutkimuksen kokonaiskesto 68 viikkoa). Jos tutkittavalle kehittyi pahenemisvaihe kaksoissokkoutetun vaiheen aikana, hänelle voitiin antaa varahoitona adalimumabia (40 mg joka toinen viikko) vähintään 12 viikon ajan.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, joille ei kehittynyt pahenemisvaihetta tutkimuksen viikkoon 68 mennessä. Pahenemisvaiheeksi määriteltiin ASDAS-pistemäärä  $\geq 2,1$  kahdella peräkkäisellä käynnillä, joiden välillä kului neljä viikkoa. Potilaita, joille ei kehittynyt pahenemisvaihetta kaksoissokkoutetun vaiheen aikana, oli adalimumabiryhmässä enemmän kuin lumeryhmässä (70,4 % vs. 47,1 %, p < 0,001) (kuva 1).

**Kuva 1: Pahenemisvaiheeseen kulunut aika Kaplan–Meier-yhteenvetokäyrinä tutkimuksessa nr-axSpA II**



Huom. P = lume (riskille alttiina (pahenemisvaiheen kokeneet)); A = adalimumabi (riskille alttiina (pahenemisvaiheen kokeneet)).

Hoidon keskeytysryhmässä 68 potilaalle kehittyi pahenemisvaihe. Heistä 65 käytti adalimumabivaroa 12 viikon ajan. Näistä potilaista 37 (56,9 %) saavutti uudelleen remission (ASDAS < 1,3) 12 viikon kuluessa avoimen hoidon uudelleenaloittamisesta.

Tutkimuksen kaksoissokkoutetun vaiheen aikana todettiin, että aktiivisen röntgennegatiivisen aksiaalisen spondylartriitin oireet ja löydökset lievittyivät viikkoon 68 mennessä tilastollisesti merkitsevästi enemmän potilailla, jotka saivat jatkuvaa adalimumabihoitoa, kuin hoidon keskeytysryhmään määrättyillä potilailla (taulukko 14).

**Taulukko 14. Teho nr-axSpA II -tutkimuksen lumekontrolloidussa vaiheessa**

| Kaksoissokkoutettu vaste viikolla 68    | Lume<br>N = 153 | Adalimumabi<br>N = 152 |
|-----------------------------------------|-----------------|------------------------|
| ASAS <sup>a,b</sup> 20                  | 47,1 %          | 70,4 %***              |
| ASAS <sup>a,b</sup> 40                  | 45,8 %          | 65,8 %***              |
| ASAS <sup>a</sup> , osittainen remissio | 26,8 %          | 42,1 %**               |
| ASDAS <sup>c</sup> , inaktiivinen tauti | 33,3 %          | 57,2 %***              |
| Osittainen pahenemisvaihe <sup>d</sup>  | 64,1 %          | 40,8 %***              |

<sup>a</sup> Arviointi: SpondyloArthritis international Society.

<sup>b</sup> Lähtötilanne määritellään avoimen vaiheen lähtötilanteeksi, jos potilaalla on aktiivinen tauti.

<sup>c</sup> Selkärankareumaan liittyvät tautiaktiivisuuspisteet (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score).

<sup>d</sup> Osittaisen pahenemisvaiheen määritelmä on ASDAS ≥ 1,3 mutta < 2,1 kahdella peräkkäisellä käynnillä.

\*\*\*, \*\* Tilastollisesti merkitsevä p-arvojen ollessa < 0,001 (\*\*\*) ja < 0,01 (\*\*). Kaikki vertailut adalimumabin ja lumeryhmän välillä.

## Nivelpsoriaasi

Adalimumabia (40 mg joka toinen viikko) tutkittiin kahdessa lumevertailututkimuksessa (nivelpsoriaasitutkimukset I ja II) potilailla, joilla oli keskivaikea tai vaikea aktiivinen nivelpsoriaasi. Nivelpsoriaasitutkimus I kesti 24 viikkoa, ja siihen osallistui 313 aikuispotilasta, joilla steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet eivät olleet saaneet aikaan tyydyttävää vastetta. Noin 50 % näistä potilaista käytti metotreksaattia. Nivelpsoriaasitutkimus II kesti 12 viikkoa, ja siihen osallistui 100 potilasta, joilla DMARD-hoito ei ollut saanut aikaan tyydyttävää vastetta. Näiden tutkimusten päätyttyä 383 potilasta siirtyi avoimeen jatkotutkimukseen, jossa he jatkoivat adalimumabia annoksella 40 mg joka toinen viikko.

Adalimumabin tehokkuudesta ei ole riittävästi näyttöä potilailla, joilla on selkärankareuman kaltainen psoriaattinen arthropatia, sillä tutkittujen potilaiden lukumäärä on pieni.

### Taulukko 15. ACR-vaste nivelpsoriaasin lumevertailututkimuksissa (potilaiden prosentuaalinen osuus)

|           | Nivelpsoriaasitutkimus I |                        | Nivelpsoriaasitutkimus II |                       |
|-----------|--------------------------|------------------------|---------------------------|-----------------------|
| Vaste     | Lume<br>N = 162          | Adalimumabi<br>N = 151 | Lume<br>N = 49            | Adalimumabi<br>N = 51 |
| ACR 20    |                          |                        |                           |                       |
| Viikko 12 | 14 %                     | 58 %***                | 16 %                      | 39 %*                 |
| Viikko 24 | 15 %                     | 57 %***                | N/A                       | N/A                   |
| ACR 50    |                          |                        |                           |                       |
| Viikko 12 | 4 %                      | 36 %***                | 2 %                       | 25 %***               |
| Viikko 24 | 6 %                      | 39 %***                | N/A                       | N/A                   |
| ACR 70    |                          |                        |                           |                       |
| Viikko 12 | 1 %                      | 20 %***                | 0 %                       | 14 %*                 |
| Viikko 24 | 1 %                      | 23 %***                | N/A                       | N/A                   |

\*\*\*  $p < 0,001$  kaikissa adalimumabi/lume-vertailuissa

\*  $p < 0,05$  kaikissa adalimumabi/lume-vertailuissa

N/A ei käytettävissä

Nivelpsoriaasitutkimuksessa I ACR-vasteet olivat samankaltaiset riippumatta siitä, saivatko potilaat samanaikaisesti metotreksaattihoitoa vai eivät. ACR-vasteet säilyivät avoimessa jatkotutkimuksessa jopa 136 viikon ajan.

Nivelpsoriaasitutkimuksissa arvioitiin radiologisesti todettavia muutoksia. Kädet, ranteet ja jalkaterät röntgenkuvattiin lähtötilanteessa ja viikolla 24, kun potilaat saivat kaksoissokkoutetusti joko adalimumabia tai lumelääkettä, sekä viikolla 48, jolloin kaikki potilaat saivat avoimesti adalimumabia. Arvioinnissa käytettiin modifioitua TSS-pisteytystä (mTSS), jossa sormien ja varpaiden kärkinivelet otettiin huomioon (ts. pisteytys erosi nivelreuman arviointiin käytetystä TSS-pisteytyksestä).

Adalimumabihoito hidasti perifeeristen nivelvaurioiden etenemistä verrattuna lumehoitoon. Lumeryhmässä mTSS-arvon muutos lähtötilanteeseen nähden (keskiarvo  $\pm$  keskihajonta) oli  $0,8 \pm 2,5$  viikolla 24, kun taas adalimumabiryhmässä se oli  $0,0 \pm 1,9$  viikolla 48 ( $p < 0,001$ ).

Taudin radiologinen eteneminen pysähtyi hoitoviikkoon 144 asti 84 prosentilla niistä adalimumabihoitoa saaneista potilaista, joiden tauti ei ollut radiologisesti edennyt lähtötilanteen ja viikon 48 välillä ( $n = 102$ ). Adalimumabihoitoa saaneiden potilaiden fyysinen toimintakyky parani tilastollisesti merkitsevästi, kun sitä arvioitiin HAQ-indeksillä ja SF 36 -kyselyllä (Short Form Health Survey) ja verrattiin lumehoitoon viikolla 24. Fyysinen toimintakyky pysyi lähtötilannetta parempana avoimen jatkotutkimuksen viikkoon 136 asti.

Adalimumabin tehoa ja turvallisuutta tutkittiin satunnaistetuissa, kaksoissokkoutetuissa tutkimuksissa aikuispotilailla, joilla oli krooninen läiskäpsoriaasi ( $\geq 10$  % kehon pinta-alasta ja PASI-indeksi  $\geq 12$  tai  $\geq 10$ ) ja joille harkittiin systeemistä hoitoa tai valohoitoa. 73 % psoriaasitutkimuksiin I ja II osallistuneista potilaista oli käyttänyt aiemmin systeemistä hoitoa tai valohoitoa. Adalimumabin tehoa ja turvallisuutta tutkittiin satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa (Psoriaasitutkimus III) myös aikuispotilailla, jotka sairastivat keskivaikeaa tai vaikeaa kroonista läiskäpsoriaasia ja siihen liittyvää käsi- ja/tai jalkapsoriaasia ja joille harkittiin systeemistä hoitoa.

Psoriaasitutkimuksessa I (REVEAL) arvioitiin 1 212 potilasta kolmen hoitojakson puitteissa. Hoitojaksolla A potilaat saivat joko lumehoitoa tai adalimumabihoitoa (80 mg aloitusannos, jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko; ensimmäinen 40 mg:n annos otettiin viikon kuluttua aloitusannoksesta). 16 hoitoviikon jälkeen ne potilaat, joilla saavutettiin vähintään PASI 75 -vaste (PASI-indeksi parani vähintään 75 % lähtötilanteeseen nähden), siirtyivät hoitojaksoon B ja saivat avointa adalimumabihoitoa annoksella 40 mg joka toinen viikko. Potilaat, joilla oli edelleen  $\geq$  PASI 75 -vaste viikolla 33 ja jotka oli alun perin satunnaistettu hoitojaksolla A saamaan vaikuttavaa hoitoa, satunnaistettiin uudelleen hoitojaksolla C saamaan joko lumehoitoa tai 40 mg adalimumabia joka toinen viikko vielä 19 viikon ajan. Kaikissa hoitoryhmissä lähtötilanteen PASI-indeksi oli keskimäärin 18,9 ja lääkärin yleisarvio potilaan sairaudesta oli lähtötilanteessa ”keskivaikea” (53 % tutkimushenkilöistä), ”vaikea” (41 %) tai ”hyvin vaikea” (6 %).

Psoriaasitutkimuksessa II (CHAMPION) adalimumabin tehoa ja turvallisuutta verrattiin metotreksaattiin ja lumehoitoon 271 potilaalla. Potilaat saivat 16 viikon ajan joko lumehoitoa, metotreksaattia (aloitusannos 7,5 mg, jonka jälkeen annosta nostettiin viikolle 12 asti; maksimiannos 25 mg) tai adalimumabihoitoa (80 mg aloitusannos, jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko; ensimmäinen 40 mg annos viikon kuluttua aloitusannoksesta). Adalimumabia ja metotreksaattia vertailevia tietoja 16 hoitoviikkoa pidemmältä ajalta ei ole. Metotreksaattiryhmässä potilaiden annosta ei enää nostettu, jos heillä saavutettiin  $\geq$  PASI 50 -vaste viikolla 8 ja/tai viikolla 12. Kaikissa hoitoryhmissä lähtötilanteen PASI-indeksi oli keskimäärin 19,7 ja lääkärin yleisarvio potilaan sairaudesta oli lähtötilanteessa ”lievä” ( $< 1$  % tutkimushenkilöistä), ”keskivaikea” (48 %), ”vaikea” (46 %) tai ”hyvin vaikea” (6 %).

Kaikkiin vaiheen 2 ja vaiheen 3 psoriaasitutkimuksiin osallistuneet potilaat soveltuivat avoimeen jatkotutkimukseen, jossa adalimumabia annettiin vielä vähintään 108 viikon ajan.

Psoriaasitutkimusten I ja II ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat viikolla 16 PASI 75 -vasteen lähtötilanteeseen nähden (ks. taulukot 16 ja 17).

**Taulukko 16. Psoriaasitutkimus I (REVEAL) – Tehotulokset 16 viikon kohdalla**

|                                                             | <b>Lumehoito</b><br><b>N = 398</b><br><b>n (%)</b> | <b>Adalimumabi (40 mg joka 2. viikko)</b><br><b>N = 814</b><br><b>n (%)</b> |
|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| <b><math>\geq</math> PASI 75<sup>a</sup></b>                | 26 (6,5)                                           | 578 (70,9) <sup>b</sup>                                                     |
| <b>PASI 100</b>                                             | 3 (0,8)                                            | 163 (20,0) <sup>b</sup>                                                     |
| <b>Lääkärin yleisarvio:</b><br><b>puhdas/melkein puhdas</b> | 17 (4,3)                                           | 506 (62,2) <sup>b</sup>                                                     |

<sup>a</sup> PASI 75 -vasteen saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus laskettiin keskusten mukaan vakioituna

<sup>b</sup>  $p < 0,001$ , adalimumabi vs. lumehoito

**Taulukko 17. Psoriaasitutkimus II (CHAMPION) – Tehotulokset 16 viikon kohdalla**

|                                                       | <b>Lumehoito</b><br><b>N = 53</b><br><b>n (%)</b> | <b>Metotreksaatti</b><br><b>N = 110</b><br><b>n (%)</b> | <b>Adalimumabi (40 mg joka 2. viikko)</b><br><b>N = 108</b><br><b>n (%)</b> |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| <b>≥ PASI 75</b>                                      | 10 (18,9)                                         | 39 (35,5)                                               | 86 (79,6) <sup>a, b</sup>                                                   |
| <b>PASI 100</b>                                       | 1 (1,9)                                           | 8 (7,3)                                                 | 18 (16,7) <sup>c, d</sup>                                                   |
| <b>Lääkärin yleisarvio:<br/>puhdas/melkein puhdas</b> | 6 (11,3)                                          | 33 (30,0)                                               | 79 (73,1) <sup>a, b</sup>                                                   |

<sup>a</sup> p < 0,001 adalimumabi vs. lumehoito

<sup>b</sup> p < 0,001 adalimumabi vs. metotreksaatti

<sup>c</sup> p < 0,01 adalimumabi vs. lumehoito

<sup>d</sup> p < 0,05 adalimumabi vs. metotreksaatti

Psoriaasitutkimuksessa I 28 % potilaista, joilla saavutettiin PASI 75 -vaste ja jotka satunnaistettiin uudelleen saamaan lumehoitoa viikolla 33, menetti riittävän vasteen (PASI-indeksi viikon 33 jälkeen ja viikolla 52 tai sitä ennen oli sellainen, että PASI-vaste lähtötilanteeseen nähden oli < 50, ja indeksi suureni vähintään 6 pistettä viikkoon 33 nähden). Adalimumabihoitoa jatkaneessa ryhmässä näin tapahtui vain 5 %:lle potilaista (p < 0,001). 38 % (25/66) niistä potilaista, jotka menettivät riittävän vasteen lumehoitoon satunnaistamisen jälkeen ja siirtyivät myöhemmin avoimeen jatkotutkimukseen, saavutti jälleen PASI 75 -vasteen 12 hoitoviikon jälkeen ja 55 % (36/66) 24 hoitoviikon jälkeen.

Yhteensä 233 PASI 75 -vasteen viikolla 16 ja viikolla 33 saavuttanutta potilasta sai jatkuvaa adalimumabihoitoa 52 viikon ajan psoriaasitutkimuksessa I ja jatkoi adalimumabihoitoa avoimessa jatkotutkimuksessa. 108 viikon avoimen lisähoidon jälkeen (tutkimuksen alusta yhteensä 160 hoitoviikkoa) 74,7 % potilaista sai PASI 75 -vasteen ja 59,0 %:lla iho oli lääkärin yleisarvion mukaan puhdas tai melkein puhdas. Analyysissä, jossa kaikki potilaat, jotka keskeyttivät tutkimuksen haittatapahtumien tai riittämättömän tehon vuoksi tai joiden annosta suurennettiin, luokiteltiin ilman vastetta jääneiksi potilaiksi, PASI 75 -vasteen sai 69,6 % potilaista ja 55,7 %:lla iho oli lääkärin yleisarvion mukaan puhdas tai melkein puhdas 108 viikon avoimen lisähoidon jälkeen (yhteensä 160 viikkoa).

Yhteensä 347 pysyvän vasteen saanutta potilasta osallistui hoidon keskeyttämistä ja uusintahoidon arvioivaan avoimeen jatkotutkimukseen. Keskeyttämisjakson aikana psoriaasioireet uusiutuivat ajan myötä, ja relapsiin (lääkärin yleisarvio huononi ”keskivaikeaksi” tai huonommaksi) kuluneen ajan mediaani oli noin 5 kuukautta. Yhdelläkään potilaista ei esiintynyt rebound-ilmiötä keskeyttämisjakson aikana. Yhteensä 76,5 %:lla (218/285) uusintahoitotutkimuksen aloittaneista potilaista lääkärin yleisarvio oli ”puhdas” tai ”melkein puhdas” 16 uusintahoitoviikon kuluttua riippumatta siitä, esiintyikö relapseja keskeyttämisjakson aikana (69,1 % [123/178] potilaista, joilla oli relapsi keskeyttämisjakson aikana, ja 88,8 % [95/107] potilaista, joilla ei ollut relapsia keskeyttämisjakson aikana). Uusintahoidon aikana turvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin ennen hoidon keskeyttämistä.

DLQI-elämänlaatumittarilla (Dermatology Life Quality Index) mitattuna potilaiden vointi koheni merkitsevästi viikkoon 16 mennessä lähtötilanteeseen nähden, kun tuloksia verrattiin lumehoitoon (tutkimukset I ja II) ja metotreksaattiin (tutkimus II). Tutkimuksessa I myös SF-36-mittarin fyysisten ja psyykkisten osioiden yhteispisteet paranivat merkitsevästi verrattuna lumehoitoon.

Avoimessa jatkotutkimuksessa osa potilaista siirtyi riittämättömän PASI-vasteen (< 50 %) vuoksi käyttämään 40 mg:n annosta joka viikko joka toisen viikon sijasta. Näistä potilaista 26,4 % (92/349) saavutti PASI 75 -vasteen 12 viikon kuluttua ja 37,8 % (132/349) 24 viikon kuluttua tehostettuun hoitoon siirtymisestä.

Psoriaasitutkimus III (REACH) vertasi adalimumabi- ja lumehoidon tehoa ja turvallisuutta 72 potilaalla, joilla oli keskivaikea tai vaikea krooninen läiskäpsoriaasi ja käsi- ja/tai jalkapsoriaasi. Potilaat saivat 16 viikon ajan joko lumehoitoa tai adalimumabia aloitusannoksen 80 mg ja tämän jälkeen 40 mg joka toinen viikko (alkaen yksi viikko aloitusannoksen jälkeen). 16 viikon kohdalla

tilastollisesti merkitsevästi suuremmalla osalla potilaista, jotka saivat adalimumabihoitoa (30,6 %), iho oli lääkärin yleisarvion mukaan puhdas tai melkein puhdas käsien ja/tai jalkojen osalta verrattuna niihin potilaisiin, jotka saivat lumehoitoa (4,3 %, [ $p = 0,014$ ]).

Psoriaasitutkimus IV vertasi adalimumabin ja lumelääkkeen tehoa ja turvallisuutta 217 aikuispotilaalla, joilla oli keskivaikea tai vaikea kynsipsoriaasi. Potilaat saivat joko adalimumabia (aloitusannos 80 mg, jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua aloitusannoksesta) tai lumelääkettä 26 viikon ajan, minkä jälkeen he jatkoivat avointa adalimumabihoitoa toiset 26 viikkoa. Kynsipsoriaasia arvioitiin mNAPSI (Modified Nail Psoriasis Severity Index), PGA-F (Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis) ja NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index) -mittareilla (ks. taulukko 18). Kynsipsoriaasipotilaat, joilla oli eriasteisia iho-oireita (60 %:lla potilaista psoriaasi peitti  $\geq 10$  % kehon pinta-alasta ja 40 %:lla potilaista psoriaasi peitti  $< 10$  % ja  $\geq 5$  % kehon pinta-alasta) hyötyivät adalimumabihoidosta.

**Taulukko 18. Psoriaasitutkimus IV – Tehotulokset 16, 26 ja 52 viikon kohdalla**

| Päätetapahtuma                                                                     | Viikko 16<br>lumekontrolloitu |                                                   | Viikko 26<br>lumekontrolloitu |                                                   | Viikko 52<br>avoin jakso                         |
|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
|                                                                                    | lume-<br>lääke<br>N = 108     | Adalimumabi<br>40 mg joka<br>2. viikko<br>N = 109 | lume-<br>lääke<br>N = 108     | Adalimumabi<br>40 mg joka<br>2. viikko<br>N = 109 | Adalimumabi<br>40 mg joka<br>2. viikko<br>N = 80 |
| $\geq$ mNAPSI 75 (%)                                                               | 2,9                           | 26,0 <sup>a</sup>                                 | 3,4                           | 46,6 <sup>a</sup>                                 | 65,0                                             |
| PGA-F<br>puhdas/melkein<br>puhdas ja $\geq 2$ asteen<br>paraneminen (%)            | 2,9                           | 29,7 <sup>a</sup>                                 | 6,9                           | 48,9 <sup>a</sup>                                 | 61,3                                             |
| Prosentuaalinen<br>muutos<br>sormenkynsien<br>kokonais-NAPSI-<br>pistemäärässä (%) | -7,8                          | -44,2 <sup>a</sup>                                | -11,5                         | -56,2 <sup>a</sup>                                | -72,2                                            |
| <sup>a</sup> $p < 0,001$ , adalimumabi vs. lumelääke                               |                               |                                                   |                               |                                                   |                                                  |

Adalimumabihoitoa saaneilla potilailla elämänlaatu parani tilastollisesti merkitsevästi verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin DLQI-elämänlaatumittarilla mitattuna 26 hoitoviikon kohdalla.

#### *Hidradenitis suppurativa*

Adalimumabin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin satunnaistetuissa, kaksoissokkoutetuissa, lumekontrolloiduissa tutkimuksissa ja avoimessa jatkotutkimuksessa keskivaikeaa tai vaikeaa hidradenitis suppurativaa (HS-tautia) sairastavilla aikuispotilailla, kun potilas ei sietänyt systeemistä antibioottihoitoa, kyseinen hoito oli vasta-aiheinen tai kyseisellä hoidolla ei saatu riittävää vastetta vähintään 3 kuukaudessa. HS-I- ja HS-II-tutkimuksien potilailla oli Hurley-asteen II tai III tauti, johon liittyi vähintään 3 absessia tai tulehduksellista kyhmyä.

HS-I-tutkimuksessa (PIONEER I) arvioitiin 307 potilasta kahden hoitojakson puitteissa. Hoitojaksolla A potilaat saivat lumehoitoa tai adalimumabia (aloitusannos 160 mg viikolla 0, 80 mg viikolla 2 ja 40 mg kerran viikossa viikolta 4 viikolle 11). Samanaikainen antibioottien käyttö ei ollut sallittua tutkimuksen aikana. 12 hoitoviikon jälkeen hoitojaksolla A adalimumabia saaneet potilaat satunnaistettiin uudelleen hoitojaksolla B yhteen kolmesta hoitoryhmästä (adalimumabi 40 mg kerran viikossa, adalimumabi 40 mg joka toinen viikko tai lumehoito viikolta 12 viikolle 35). Hoitojaksolla A lumehoitoryhmään satunnaistetut potilaat saivat hoitojaksolla B 40 mg adalimumabia kerran viikossa.

HS-II-tutkimuksessa (PIONEER II) arvioitiin 326 potilasta kahden hoitojakson puitteissa. Hoitojaksolla A potilaat saivat lumehoitoa tai adalimumabia (aloitusannos 160 mg viikolla 0, 80 mg viikolla 2 ja 40 mg kerran viikossa viikolta 4 viikolle 11). 19,3 % potilaista jatkoi lähtötilanteen

oraalista antibioottihoitoa tutkimuksen aikana. 12 hoitoviikon jälkeen hoitojaksolla A adalimumabia saaneet potilaat satunnaistettiin uudelleen hoitojaksolla B yhteen kolmesta hoitoryhmästä (adalimumabi 40 mg kerran viikossa, adalimumabi 40 mg joka toinen viikko tai lumehoito viikolta 12 viikolle 35). Hoitojaksolla A lumehoitoryhmään satunnaistetut potilaat saivat lumehoittoa hoitojaksolla B.

HS-I- ja HS-II-tutkimuksiin osallistuneet potilaat soveltuivat avoimeen jatkotutkimukseen, jossa adalimumabia annettiin 40 mg kerran viikossa. Keskimääräinen altistusaika kaikilla adalimumabia saaneilla oli 762 päivää. Potilaat käyttivät paikallisesti antiseptistä ihohuuhdetta päivittäin kaikkien kolmen tutkimuksen ajan.

### Kliininen vaste

Tulehduksellisten leesioden vähenemistä ja absessien ja vuotavien fistelien pahenemisen ehkäisemistä arvioitiin HiSCR-vasteen avulla (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response; absessien ja tulehduksellisten kyhmyjen kokonaismäärän pieneneminen vähintään 50 %:lla ilman absessien ja vuotavien fistelien määrän lisääntymistä suhteessa lähtötilanteeseen). HS-tautiin liittyvän ihokivun vähenemistä arvioitiin numeerisella arviointiasteikolla potilailla, joilla lähtötilanteen aloituspistemäärä oli tutkimukseenottohetkellä vähintään kolme 11-portaisella asteikolla.

Merkitsevästi suurempi osuus adalimumabia saaneista potilaista saavutti HiSCR-vasteen viikon 12 kohdalla verrattuna lumehoittoa saaneisiin. HS-II-tutkimuksessa merkitsevästi suuremmalla osalla potilaista HS-tautiin liittyvä ihokipu väheni kliinisesti merkittävästi viikon 12 kohdalla (ks. taulukko 19). Adalimumabia saaneilla potilailla taudin pahenemisvaiheen riski oli merkitsevästi pienempi ensimmäisten 12 hoitoviikon aikana.

**Taulukko 19. Tehotulokset 12 viikon kohdalla (HS-tutkimukset I ja II)**

|                                                                       | HS-tutkimus I          |                                    | HS-tutkimus II         |                                    |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------------------|------------------------|------------------------------------|
|                                                                       | Lumehoito              | 40 mg adalimumabia kerran viikossa | Lumehoito              | 40 mg adalimumabia kerran viikossa |
| HiSCR-vaste (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response) <sup>a</sup> | N = 154<br>40 (26,0 %) | N = 153<br>64 (41,8 %)*            | N = 163<br>45 (27,6 %) | N = 163<br>96 (58,9 %)**           |
| ≥ 30 % ihokivun vähenemä <sup>b</sup>                                 | N = 109<br>27 (24,8 %) | N = 122<br>34 (27,9 %)             | N = 111<br>23 (20,7 %) | N = 105<br>48 (45,7 %)**           |

\* p < 0,05, \*\*p < 0,001, adalimumabi vs. lumehoito

<sup>a</sup> Kaikkien satunnaistettujen potilaiden keskuudessa.

<sup>b</sup> Potilailla, joilla HS-tautiin liittyvän ihokivun arvioitu pistemäärä lähtötilanteessa ≥ 3 numeerisella arviointiasteikolla 0–10; 0 = ei ihokipua, 10 = pahin kuviteltavissa oleva ihokipu.

Adalimumabihoito (40 mg kerran viikossa) pienensi merkitsevästi absessien ja vuotavien fistelien pahenemisen riskiä. Lumeryhmässä adalimumabiryhmään verrattuna noin kaksinkertaisella määrällä potilaita esiintyi absessien pahenemista (23,0 % vs. 11,4 %) ja vuotavien fistelien pahenemista (30,0 % vs. 13,9 %) HS-I- ja HS-II-tutkimuksen ensimmäisten 12 viikon aikana.

Viikon 12 kohdalla seuraavilla osa-alueilla tapahtui lähtötilanteeseen verrattuna enemmän kohentumista kuin lumehoidossa: ihospesifinen terveyteen liittyvä elämänlaatu DLQI-elämänlaatumittarilla mitattuna (HS-I- ja HS-II-tutkimus), potilaan yleinen tyytyväisyys lääkehoitoon TSQM-kyselylomakkeella mitattuna (HS-I- ja HS-II-tutkimus) ja fyysinen terveys SF-36-mittarin fyysisen osion yhteispisteillä mitattuna (HS-I-tutkimus).

Vähintään osittaisen vasteen adalimumabihoitoon (40 mg kerran viikossa) viikon 12 kohdalla saaneilla potilailla HiSCR-prosentti viikon 36 kohdalla oli adalimumabihoitoa viikoittain jatkaneilla potilailla suurempi kuin potilailla, joilla annostelutiheyttä harvennettiin joka toiseen viikkoon tai joilla hoito keskeytettiin (ks. taulukko 20).

**Taulukko 20. Osuus potilaista<sup>a</sup>, jotka saavuttivat HiSCR-vasteen<sup>b</sup> 24 ja 36 viikon kuluttua siitä, kun heidät viikoittaisen adalimumabihoiton jälkeen uudelleensatunnaistettiin (viikko 12)**

|           | <b>Lumehoito<br/>(hoidon<br/>keskeyttäminen)<br/>N = 73</b> | <b>40 mg<br/>adalimumabia<br/>joka toinen viikko<br/>N = 70</b> | <b>40 mg<br/>adalimumabia<br/>kerran viikossa<br/>N = 70</b> |
|-----------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Viikko 24 | 24 (32,9 %)                                                 | 36 (51,4 %)                                                     | 40 (57,1 %)                                                  |
| Viikko 36 | 22 (30,1 %)                                                 | 28 (40,0 %)                                                     | 39 (55,7 %)                                                  |

<sup>a</sup> Potilaat, jotka saivat vähintään osittaisen vasteen adalimumabihoitolle (40 mg kerran viikossa) 12 hoitoviikon jälkeen.

<sup>b</sup> Jos tutkimussuunnitelmassa nimetyt kriteerit täyttyivät eli vaste menetettiin tai tila ei kohentunut, potilaan oli keskeytettävä osallistuminen tutkimukseen ja potilas tulkittiin ei vastetta saaneeksi.

Potilaista, jotka saivat vähintään osittaisen vasteen viikolla 12 ja jotka saivat jatkuvaa viikoittaista adalimumabihoitoa, 68,3 % saavutti HiSCR-vasteen viikolla 48 ja 65,1 % viikolla 96. Pidempään, 96 viikon ajan, jatkuneen adalimumabihoiton (40 mg kerran viikossa) aikana ei ilmennyt uusia turvallisuuslöydöksiä.

Potilailla, joilla adalimumabihoito keskeytettiin HS-I- ja HS-II-tutkimuksissa viikon 12 kohdalla, HiSCR-prosentti palautui 12 viikon kuluttua adalimumabihoiton (40 mg kerran viikossa) uudelleenaloittamisesta samalle tasolle kuin ennen keskeyttämistä (56,0 %).

### *Crohnin tauti*

Adalimumabin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin satunnaistetuissa, kaksoissokkoutetuissa ja lumekontrolloiduissa tutkimuksissa yli 1 500 potilaalla, joilla oli keskivaikea tai vaikea aktiivinen Crohnin tauti (pisteet taudin aktiivisuutta mittaavalla CDAI-indeksillä  $\geq 220$  ja  $\leq 450$ ). Aminosalisylaattit, kortikosteroidit ja/tai immunomodulaattorit muuttumattomina annoksina olivat tutkimuksen aikana sallittuja, ja 80 % potilaista sai ainakin yhtä näistä lääkityksistä.

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

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

Crohn-tutkimuksissa I ja II saavutetut remissio- ja vaste prosentit on esitetty taulukossa 21.

**Taulukko 21. Kliininen remissio ja vasteet (% potilaista)**

|                          | <b>Crohn-tutkimus I: potilaat, jotka eivät olleet aiemmin saaneet infliksimabia</b> |                                            |                                             | <b>Crohn-tutkimus II: aiemmin infliksimabia saaneet potilaat</b> |                                              |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
|                          | <b>Lumelääke<br/>N = 74</b>                                                         | <b>Adalimumabi<br/>80/40 mg<br/>N = 75</b> | <b>Adalimumabi<br/>160/80 mg<br/>N = 76</b> | <b>Lumelääke<br/>N = 166</b>                                     | <b>Adalimumabi<br/>160/80 mg<br/>N = 159</b> |
| <b>Viikko 4</b>          |                                                                                     |                                            |                                             |                                                                  |                                              |
| Kliininen remissio       | 12 %                                                                                | 24 %                                       | 36 %*                                       | 7 %                                                              | 21 %*                                        |
| Kliininen vaste (CR-100) | 24 %                                                                                | 37 %                                       | 49 %**                                      | 25 %                                                             | 38 %**                                       |

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

\* p < 0,001

\*\* p < 0,01

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

Crohn-tutkimuksessa III 58 %:lla potilaista (499/854) todettiin kliininen vaste viikolla 4, ja nämä potilaat otettiin mukaan päävasteanalyysiin. Viikkoon 4 mennessä kliinisen hoitovasteen saavuttaneista potilaista 48 % oli saanut aiemmin jotain muuta TNF-salpaajahoitoa. Remission ja vasteiden pysyvyys on esitetty taulukossa 22. Kliinisen remission ylläpidon suhteen tulokset pysyivät melko muuttumattomina aiemmista TNF-salpaajahoidoista riippumatta.

Sairauteen liittyvien sairaalahoitjaksojen ja leikkausten määrä väheni adalimumabihoidolla lumehoitoon verrattuna tilastollisesti merkitsevästi viikolla 56.

**Taulukko 22. Kliinisen remission ja vasteiden ylläpito (% potilaista)**

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

\* p < 0,001 saatu adalimumabin ja lumelääkkeen osuuksien parivertailuista

\*\* p < 0,02 saatu adalimumabin ja lumelääkkeen osuuksien parivertailuista

<sup>a</sup> Potilaista, jotka käyttivät lähtötilanteessa kortikosteroideja

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

117/276 potilasta Crohn-tutkimuksesta I ja 272/777 potilasta Crohn-tutkimuksista II ja III seurattiin vähintään 3 vuoden ajan avoimessa adalimumabihoidossa. 88 (tutkimuksessa I) ja 189 (tutkimuksissa II ja III) potilasta pysyivät kliinisessä remissiossa. Kliininen vaste (CR-100) säilyi 102 (tutkimuksessa I) ja 233 potilaalla (tutkimuksissa II ja III).

### Elämänlaatu

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

### *Ulseratiivinen koliitti*

Toistuvien adalimumabiannosten turvallisuutta ja tehoa arvioitiin satunnaistetuissa, kaksoissokkoutetuissa, lumekontrolloiduissa tutkimuksissa aikuispotilailla, joiden ulseratiivinen koliitti oli aktiivisuudeltaan keskivaikea tai vaikea (Mayo-pisteet 6–12, endoskopiaosion pisteet 2–3).

UC-I-tutkimuksessa 390 potilasta, jotka eivät olleet saaneet aiemmin TNF-salpaajia, satunnaistettiin saamaan joko lumelääkettä viikkojen 0 ja 2 kohdalla tai 160 mg adalimumabia viikon 0 kohdalla ja tämän jälkeen 80 mg viikon 2 kohdalla tai 80 mg adalimumabia viikon 0 kohdalla ja tämän jälkeen 40 mg viikon 2 kohdalla. Viikon 2 jälkeen kummankin adalimumabiryhmän potilaat saivat 40 mg 2 viikon välein. Kliinisen remission saavuttaminen (määritelmänä Mayo-pisteet  $\leq 2$ , kunkin osion pisteet  $\leq 1$ ) arvioitiin viikon 8 kohdalla.

UC-II-tutkimuksessa 248 potilasta sai 160 mg adalimumabia viikon 0 kohdalla, 80 mg viikon 2 kohdalla ja tämän jälkeen 40 mg 2 viikon välein, ja 246 potilasta sai lumelääkettä. Kliinisiä tuloksia arvioitiin remission induktion osalta viikon 8 kohdalla ja remission ylläpidon osalta viikon 52 kohdalla.

8 viikon kohdalla todettu kliinisen remission saavuttaneiden osuus oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi alussa 160/80 mg adalimumabia saaneilla potilailla kuin lumelääkettä saaneilla sekä UC-I-tutkimuksessa (adalimumabi 18 % vs. lume 9 %,  $p = 0,031$ ) että UC-II-tutkimuksessa (adalimumabi 17 % vs. lume 9 %,  $p = 0,019$ ). UC-II-tutkimuksessa niistä adalimumabia saaneista potilaista, jotka saavuttivat remission viikon 8 kohdalla, 21/41 (51 %) oli edelleen remissiossa viikon 52 kohdalla.

Taulukossa 23 esitetään koko UC-II-tutkimuspopulaation tulokset.

**Taulukko 23. Hoitovaste, remissio ja limakalvon paraneminen UC-II-tutkimuksessa (prosenttia potilaista)**

|                                                                  | <b>Lume</b>      | <b>Adalimumabi 40 mg<br/>joka toinen viikko</b> |
|------------------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------------------------|
| <b>Viikko 52</b>                                                 | <b>N = 246</b>   | <b>N = 248</b>                                  |
| Kliininen vaste                                                  | 18 %             | 30 %*                                           |
| Kliininen remissio                                               | 9 %              | 17 %*                                           |
| Limakalvon paraneminen                                           | 15 %             | 25 %*                                           |
| Remissiossa ilman steroidihoitoa $\geq 90$ vrk ajan <sup>a</sup> | 6 %<br>(N = 140) | 13 %*<br>(N = 150)                              |

|                                       | <b>Lume</b> | <b>Adalimumabi 40 mg<br/>joka toinen viikko</b> |
|---------------------------------------|-------------|-------------------------------------------------|
| Viikot 8 ja 52                        |             |                                                 |
| Pitkäkestoinen vaste                  | 12 %        | 24 %**                                          |
| Pitkäkestoinen remissio               | 4 %         | 8 %*                                            |
| Pitkäkestoinen limakalvon paraneminen | 11 %        | 19 %*                                           |

Kliininen remissio: Mayo-pisteet  $\leq 2$ , kunkin osion pisteet  $\leq 1$

Kliininen vaste: Mayo-pisteiden lasku  $\geq 3$  pistettä ja  $\geq 30$  % lähtötilanteesta; lisäksi rektaaliverenvuotoa kuvaavan RBS-pistearvon tulee laskea  $\geq 1$  tai absoluuttisen RBS-arvon tulee olla 0 tai 1.

\* $p < 0,05$ , adalimumabi vs. lume, prosenttiosuuksien pareittainen vertailu

\*\* $p < 0,001$ , adalimumabi vs. lume, prosenttiosuuksien pareittainen vertailu

<sup>a</sup> Potilaista, jotka saivat kortikosteroidihoitoa lähtötilanteessa

Niistä potilaista, jotka saivat vasteen viikolla 8, viikon 52 kohdalla 47 % oli säilyttänyt vasteen, 29 % oli remissiossa, 41 %:lla havaittiin limakalvon paraneminen ja 20 % oli ollut steroidivapaassa remissiossa  $\geq 90$  vuorokautta.

Aiempi infliksimabilla toteutettu TNF-salpaajahoito oli epäonnistunut noin 40 prosentilla UC-II-tutkimuksen potilaista. Näillä potilailla adalimumabin teho oli heikompi kuin potilailla, jotka eivät olleet saaneet aiempaa TNF-salpaajahoitoa. Potilaista, joiden aiempi TNF-salpaajahoito oli epäonnistunut, viikon 52 kohdalla remission saavutti 3 % lumehoitoa saaneista ja 10 % adalimumabihoitoa saaneista.

UC-I- ja UC-II-tutkimusten potilaat saivat siirtyä avoimeen, pitkäkestoiseen jatkotutkimukseen (UC-III). Seuraavan kolmen vuoden adalimumabihoidon jälkeen 75 % (301/402) oli edelleen kliinisessä remissiossa osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan.

### Sairaalahoitoon joutuminen

Adalimumabitutkimushaarassa hoidetut potilaat tarvitsivat vähemmän sekä kaikista syistä johtuvaa että ulseratiiviseen koliittiin liittyvää sairaalahoitoa 52 viikkoa kestäneiden UC-I- ja UC-II-tutkimusten aikana kuin lumelääketutkimushaarassa hoidetut potilaat. Kun huomioon otettiin kaikki sairaalahoitoon johtaneet syyt, adalimumabihoitoa saaneista 0,18 ja lumehoitoa saaneista 0,26 tapausta/potilasvuosi tarvitsi sairaalahoitoa. Vastaavasti ulseratiivisen koliitin vuoksi sairaalahoitoon joutui adalimumabihoitoa saaneista 0,12 ja lumehoitoa saaneista 0,22 tapausta/potilasvuosi.

### Elämänlaatu

UC-II-tutkimuksessa Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) -pisteet paranivat adalimumabihoitoa saaneilla.

### Uveiitti

Adalimumabin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa (UV I ja II) aikuispotilailla, joilla oli ei-infektioperäinen intermediaarinen uveiitti, posteriorinen uveiitti tai panuveiitti. Pois suljettiin potilaat, joilla oli isoitu anteriorinen uveiitti. Potilaat saivat joko lumehoitoa tai adalimumabia (80 mg:n aloitusannos, jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko; ensimmäinen 40 mg:n annos otettiin viikon kuluttua aloitusannoksesta). Samanaikainen hoito yhdellä vakaa-annoksisella ei-biologisella immunosuppressantilla sallittiin.

UV I -tutkimuksessa arvioitiin 217 potilasta, joilla oli aktiivinen uveiitti kortikosteroidihoidosta huolimatta (perorallinen prednisoni annoksella 10–60 mg/vrk). Kaikki potilaat saivat 2 viikon ajan prednisonihoitoa standardiannoksella 60 mg/vrk tutkimukseenottovaiheessa, minkä jälkeen oli pakollinen annoksen pienentämisvaihe, ja kortikosteroidihoito lopetettiin kokonaan viikkoon 15 mennessä.

UV II -tutkimuksessa arvioitiin 226 potilasta, joiden inaktiivinen uveitti vaati lähtötilanteessa pitkäaikaista kortikosteroidihoitoa (perorallinen prednisoni 10–35 mg/vrk) taudin hallinnassa pysymiseksi. Tämän jälkeen oli pakollinen annoksen pienentämisvaihe, ja kortikosteroidihoito lopetettiin kokonaan viikkoon 19 mennessä.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli kummassakin tutkimuksessa ”hoidon epäonnistumiseen kuluva aika”. Hoidon epäonnistumisen määritelmänä oli monitekijäinen vastemuuttaja, joka perustui inflammatorisiin suoni- ja verkkokalvon ja/tai inflammatorisiin verkkokalvon verisuonien leesioihin, etukammion solujen määrään, lasiaissamentumien asteeseen ja parhaaseen lasikorjattuun näöntarkkuuteen (BCVA).

Potilaat, jotka olivat mukana UV I ja UV II -tutkimuksissa, olivat oikeutettuja osallistumaan kontrolloimattomaan pitkäkestoiseen jatkotutkimukseen, jonka alkuperäinen suunniteltu kesto oli 78 viikkoa. Potilaat saivat jatkaa tutkimuslääkkeellä viikon 78 jälkeen, siihen saakka kun he saivat adalimumabia.

#### Kliininen vaste

Kummassakin tutkimuksessa havaittiin adalimumabiryhmässä tilastollisesti merkitsevä hoidon epäonnistumisriskin pienentyminen lumeryhmään verrattuna (ks. taulukko 24). Kummassakin tutkimuksessa adalimumabilla havaittiin varhainen ja pitkäkestoinen vaikutus hoidon epäonnistumisosuuteen lumeryhmään verrattuna (ks. kuva 2).

**Taulukko 24. Hoidon epäonnistumiseen kulunut aika UV I- ja UV II –tutkimuksissa**

| Analyysi<br>Hoito                                                                                                                 | N   | Epäonnistuminen<br>N (%) | Mediaaniaika<br>epäonnistumiseen<br>(kk) | HR <sup>a</sup> | 95 %<br>luottamus-<br>väli,<br>HR <sup>a</sup> | P-arvo <sup>b</sup> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------|------------------------------------------|-----------------|------------------------------------------------|---------------------|
| <b>Hoidon epäonnistumiseen kulunut aika viikon 6 kohdalla tai sen jälkeen UV I -tutkimuksessa</b><br>Ensisijainen analyysi (ITT)  |     |                          |                                          |                 |                                                |                     |
| Lume                                                                                                                              | 107 | 84 (78,5)                | 3,0                                      | --              | --                                             | --                  |
| Adalimumabi                                                                                                                       | 110 | 60 (54,5)                | 5,6                                      | 0,50            | 0,36–0,70                                      | < 0,001             |
| <b>Hoidon epäonnistumiseen kulunut aika viikon 2 kohdalla tai sen jälkeen UV II -tutkimuksessa</b><br>Ensisijainen analyysi (ITT) |     |                          |                                          |                 |                                                |                     |
| Lume                                                                                                                              | 111 | 61 (55,0)                | 8,3                                      | --              | --                                             | --                  |
| Adalimumabi                                                                                                                       | 115 | 45 (39,1)                | EA <sup>c</sup>                          | 0,57            | 0,39–0,84                                      | 0,004               |

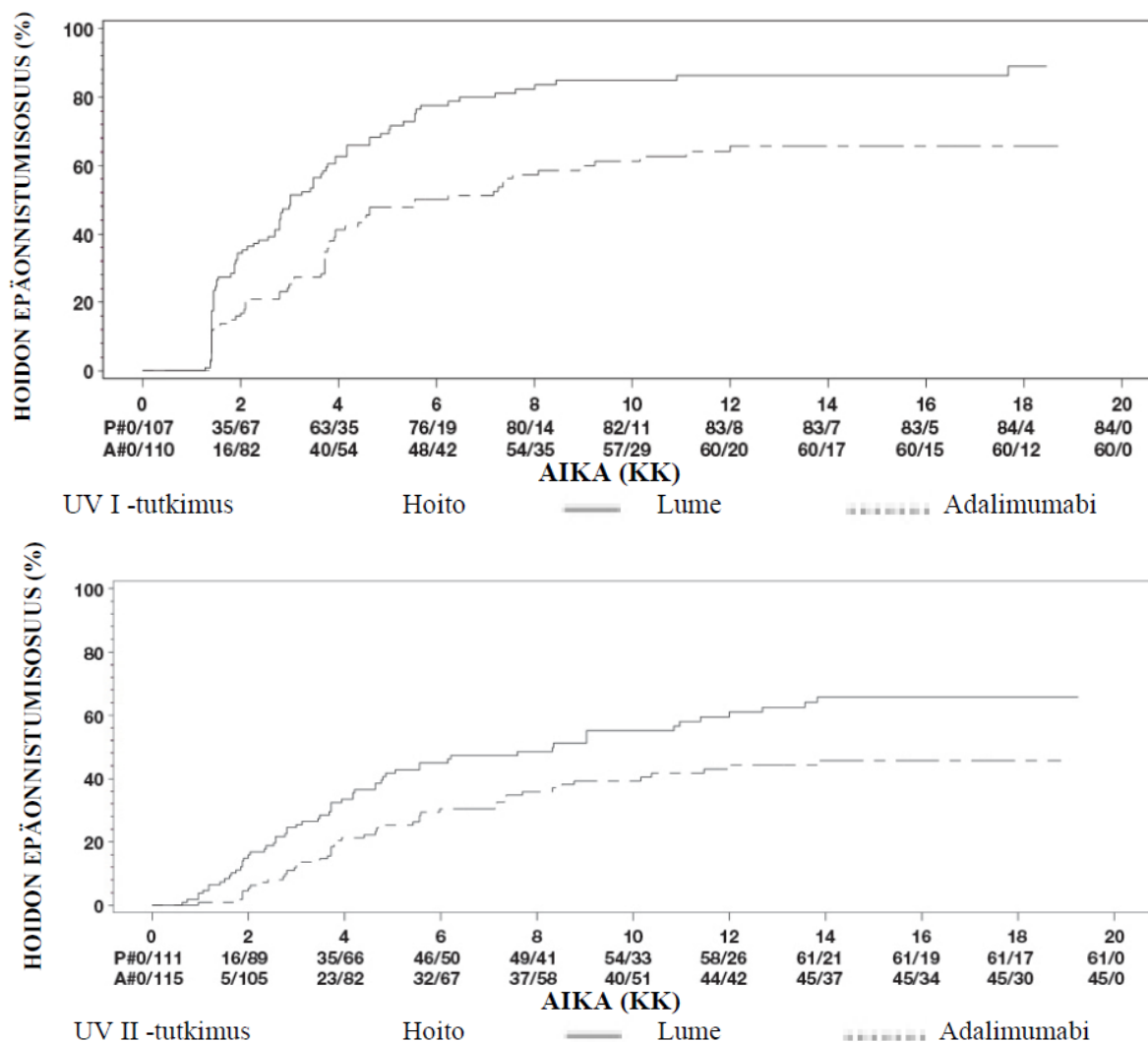
Huom. Hoidon epäonnistuminen viikon 6 kohdalla tai sen jälkeen (UV I -tutkimus) tai viikon 2 kohdalla tai sen jälkeen (UV II -tutkimus) laskettiin tapahtumaksi. Muusta syystä kuin hoidon epäonnistumisesta johtuneet keskeytykset tutkimuksessa rajattiin keskeytyshetken kohdalta.

<sup>a</sup> Adalimumabin ja lumeen riskisuhde (HR) laskettiin suhteellisen riskin regressiolla, jossa tekijänä oli hoito.

<sup>b</sup> 2-tahoinen p-arvo laskettiin log-rank-testillä.

<sup>c</sup> EA = ei arvioitavissa. Alle puolella riskille alttiista potilaista esiintyi tapahtuma.

**Kuva 2. Hoidon epäonnistumiseen kulunut aika yhteenvetona Kaplan–Meier-käyrinä viikon 6 kohdalla tai sen jälkeen (UV I -tutkimus) tai viikon 2 kohdalla tai sen jälkeen (UV II -tutkimus)**



Huom. P# = Lume (tapahtumien määrä / riskille alttiiden määrä); A# = Adalimumabi (tapahtumien määrä / riskille alttiiden määrä).

UV I -tutkimuksessa havaittiin tilastollisesti merkitseviä eroja adalimumabin hyväksi lumeeseen verrattuna kunkin hoidon epäonnistumisen osatekijän osalta. UV II -tutkimuksessa havaittiin tilastollisesti merkitseviä eroja vain näöntarkkuuden osalta, mutta muutkin osatekijät olivat adalimumabilla numeerisesti paremmat.

Tutkimusten UV I ja UV II kontrolloimattomaan pitkäkestoiseen jatkotutkimukseen otettiin 424 tutkittavaa. Heistä 60 tutkittavan ei katsottu soveltuvan analyysiin (esim. poikkeamien, diabeettisen retinopatian komplikaatioiden, kaihileikkauksen tai vitrektomian vuoksi), ja heidät suljettiin pois ensisijaisesta tehoanalyysistä. Jäljelle jääneistä 364 tutkittavasta 269 arviointikelpoista tutkittavaa (74 %) sai avointa adalimumabihoitoa 78 viikon ajan. Havaintotietojen perusteella 216 tutkittavan (80,3 %) tilanne oli rauhallinen (ei aktiivisia tulehdusmuutoksia, etukammion solujen määrä  $\leq 0,5+$ , lasiaissamentumien aste  $\leq 0,5+$ ) ja samanaikaisesti käytössä ollut steroidiannos oli  $\leq 7,5$  mg/vrk. 178 tutkittavalla (66,2 %) tilanne oli rauhallinen eikä käytössä ollut steroidilääkitystä. Paras lasikorjattu näöntarkkuus (BCVA) oli joko aiempaa parempi tai ennallaan (huonontunut  $< 5$  kirjaimen verran) 88,6 %:ssa silmistä viikolla 78. Viikon 78 jälkeiset tiedot olivat yleisesti yhdenmukaisia näiden tulosten kanssa, mutta (tutkimukseen) osallistuneiden määrä laski tämän ajan jälkeen. Kaiken kaikkiaan tutkimuksen keskeyttäneistä tutkittavista 18 % keskeytti osallistumisensa haittatapahtumien vuoksi ja 8 % siksi, että adalimumabihoidolla saavutettu vaste oli riittämätön.

## Elämänlaatu

Kummassakin kliinisessä tutkimuksessa arvioitiin potilaiden ilmoittamia lopputulemia näköön liittyvästä toimintakyvystä NEI VFQ-25 -kyselyllä. Adalimumabi oli numeerisesti parempi valtaosassa alaosioista, ja tilastollisesti merkitsevät keskimääräiset erot saavutettiin UV I -tutkimuksessa yleisen näkökyvyn, silmäkivun, lähinäön, mielenterveyden ja kokonaispisteiden alaosioissa sekä UV II -tutkimuksessa yleisen näkökyvyn ja mielenterveyden alaosioissa. Näkökykyyn liittyvät vaikutukset eivät olleet adalimumabilla numeerisesti parempia UV I -tutkimuksessa värinäön osalta ja UV II -tutkimuksessa värinäön, perifeerisen näön ja lähinäön osalta.

## Immunogeenisuus

Adalimumabihoidon aikana voi kehittyä adalimumabin vasta-aineita. Adalimumabin vasta-aineiden muodostus tehostaa adalimumabin puhdistumaa ja heikentää sen tehoa. Adalimumabin vasta-aineiden muodostuksen ja haittatapahtumien esiintymistiheyden välillä ei ole mitään selkeää yhteyttä.

## Pediatriset potilaat

### *Idiopaattinen juveniili artriitti (JIA)*

### *Idiopaattinen juveniili polyartriitti (pJIA)*

Adalimumabin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kahdessa tutkimuksessa (pJIA-tutkimukset I ja II) lapsilla, joilla oli aktiivinen idiopaattinen juveniili polyartriitti tai taudinkulultaan polyartikulaarinen idiopaattinen juveniili artriitti. Idiopaattisen juveniilin artriitin alkuvaihe vaihteli, mutta useimmiten kyseessä oli aluksi reumatekijänegatiivinen tai -positiivinen polyartriitti tai leviävä oligoartriitti.

### pJIA-I

Adalimumabin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmissä toteutetussa monikeskustutkimuksessa, johon osallistui 171 lasta, joilla oli idiopaattinen juveniili polyartriitti (ikä 4–17 v). Avoimessa aloitusvaiheessa potilaat stratifioitiin kahteen ryhmään, metotreksaattia käyttäviin ja ei metotreksaattia käyttäviin. Potilaat, jotka eivät käyttäneet metotreksaattia, eivät joko olleet käyttäneet sitä koskaan tai olivat lopettaneet sen käytön viimeistään kaksi viikkoa ennen tutkimuslääkkeen antamista. Potilaat käyttivät edelleen vakaina annoksina NSAID-lääkkeitä ja/tai prednisonia ( $\leq 0,2$  mg/kg/vrk tai enintään 10 mg/vrk). Avoimessa aloitusvaiheessa kaikki potilaat saivat 24 mg/m<sup>2</sup> adalimumabihoitoa (enintään 40 mg) joka toinen viikko 16 viikon ajan. Potilaiden jakaumat iän ja avoimessa aloitusvaiheessa käytetyn minimi-, mediaani- ja maksimiannoksen mukaan esitetään taulukossa 25.

**Taulukko 25. Potilaiden jakauma iän ja avoimessa aloitusvaiheessa käytetyn adalimumabiannoksen mukaan**

| Ikäryhmä | Potilasmäärä lähtötilanteessa, n (%) | Minimi-, mediaani- ja maksimiannos |
|----------|--------------------------------------|------------------------------------|
| 4–7 v    | 31 (18,1)                            | 10, 20 ja 25 mg                    |
| 8–12 v   | 71 (41,5)                            | 20, 25 ja 40 mg                    |
| 13–17 v  | 69 (40,4)                            | 25, 40 ja 40 mg                    |

Potilaat, joilla saavutettiin ACR Paediatric 30 -vaste viikolla 16, voitiin satunnaistaa kaksoissokkoutettuun vaiheeseen, jossa he saivat joko adalimumabia (24 mg/m<sup>2</sup>, enintään 40 mg) tai lumelääkettä joka toinen viikko vielä 32 viikon ajan tai taudin pahenemisvaiheeseen saakka. Pahenemisvaiheen kriteerit määriteltiin seuraavasti: lähtötasoon verrattuna  $\geq 30$  % huonompi tulos vähintään 3:ssa ACR Paediatric -kriteerien 6 keskeisestä kriteeristä, tautiaktiivisuutta  $\geq 2$  nivelessä ja  $> 30$  % parempi tulos enintään 1 kriteerin kohdalla 6:sta. 32 viikon kuluttua tai taudin pahenemisvaiheessa potilaat saivat siirtyä avoimeen jatkovaiheeseen.

**Taulukko 26. Idiopaattinen juveniili polyartriittitutkimuksen PedACR 30 -vasteprosentit**

| Ryhmä                                                                                    | Metotreksaatti            |                             | Ei metotreksaattia   |                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------|----------------------|-----------------------------|
| Vaihe                                                                                    |                           |                             |                      |                             |
| Avoim aloitusvaihe, 16 viikkoa                                                           |                           |                             |                      |                             |
| PedACR 30 -vaste (n/N)                                                                   | 94,1 % (80/85)            |                             | 74,4 % (64/86)       |                             |
| Tehokkuustulokset                                                                        |                           |                             |                      |                             |
| Kaksoissokkoutettu vaihe, 32 viikkoa                                                     | Adalimumabi/ MTX (N = 38) | Lume/MTX (N = 37)           | Adalimumabi (N = 30) | Lume (N = 28)               |
| Potilaat, joilla esiintyi taudin pahenemis- vaiheita 32 viikon aikana <sup>a</sup> (n/N) | 36,8 % (14/38)            | 64,9 % (24/37) <sup>b</sup> | 43,3 % (13/30)       | 71,4 % (20/28) <sup>c</sup> |
| Pahenemisvaiheen alkamiseen kuluneen ajan mediaani                                       | > 32 viikkoa              | 20 viikkoa                  | > 32 viikkoa         | 14 viikkoa                  |

<sup>a</sup> PedACR 30/50/70 -vasteprosentit viikolla 48 merkitsevästi suuremmat kuin lumeryhmässä

<sup>b</sup> p = 0,015

<sup>c</sup> p = 0,031

Jos potilas saavutti vasteen viikolla 16 (n = 144), ACR Paediatric 30/50/70/90 -vaste säilyi jopa 6 vuoden ajan avoimessa jatkovaiheessa niillä potilailla, jotka saivat adalimumabia koko tutkimuksen ajan. Yhteensä 19 tutkimushenkilöä sai hoitoa vähintään 6 vuoden ajan. 11 heistä kuului lähtötilanteessa 4–12-vuotiaiden ikäryhmään ja 8 taas lähtötilanteessa 13–17-vuotiaiden ikäryhmään.

Kokonaisvasteprosentit olivat yleisesti ottaen paremmat ja harvemmille potilaille kehittyi vasta-aineita adalimumabin ja metotreksaatin yhdistelmää käytettäessä kuin pelkän adalimumabihoiton aikana. Kun nämä tulokset otetaan huomioon, adalimumabia suositellaan käytettäväksi yhdessä metotreksaatin kanssa ja käytettäväksi ainoana lääkkeenä niillä potilailla, joille metotreksaatin käyttö ei sovi (ks. kohta 4.2).

#### pJIA-II

Adalimumabin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin avoimessa monikeskustutkimuksessa, johon osallistui 32 lasta (ikä 2 – < 4 v tai ikä vähintään 4 v ja paino < 15 kg), joilla oli keskivaikea tai vaikea, aktiivinen idiopaattinen juveniili polyartriitti. Potilaat saivat adalimumabia kerta-annoksen 24 mg/m<sup>2</sup> kehon pinta-alasta (enintään 20 mg) joka toinen viikko injektiona ihon alle vähintään 24 viikon ajan. Useimmat potilaat käyttivät tutkimuksen aikana samanaikaisesti myös metotreksaattia, kun taas kortikosteroidien tai tulehduskipulääkkeiden käyttöä ilmoitettiin harvemmin.

Viikolla 12 PedACR30-vasteprosentti oli 93,5 % ja viikolla 24 90,0 % (havaintotiedot). Viikolla 12 PedACR50/70/90-vasteen saavutti 90,3 %/61,3 %/38,7 % potilaista ja viikolla 24 83,3 %/73,3 %/36,7 % potilaista. Niistä potilaista, jotka saavuttivat Paediatric ACR 30 -vasteen viikolla 24 (n = 27 yhteensä 30 potilaasta), Paediatric ACR 30 -vaste säilyi jopa 60 viikon ajan avoimessa jatkovaiheessa, kun potilaat saivat adalimumabia koko tämän ajan. Yhteensä 20 potilasta sai hoitoa vähintään 60 viikon ajan.

#### Entesiitteihin liittyvä artriitti

Adalimumabin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa, johon osallistui 46 pediatria potilasta (6–17-vuotiaita), joilla oli keskivaikea entesiitteihin liittyvä artriitti. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko adalimumabia 24 mg/m<sup>2</sup> kehon pinta-alasta (korkeintaan 40 mg) tai lumelääkettä joka toinen viikko 12 viikon ajan.

Tutkimus jatkuu kaksoissokkoutetun jakson jälkeen avoimena tutkimuksena vielä 192 viikon ajan. Avoimen tutkimusjakson aikana potilaat saivat adalimumabia 24 mg/m<sup>2</sup> kehon pinta-alasta (korkeintaan 40 mg) joka toinen viikko injektiona ihon alle. Ensisijaisena päätetapahtuma pidettiin prosentuaalista muutosta lähtötilanteesta viikolle 12 aktiivisten tulehtuneiden nivelten määrässä (nivelen turvotusta, joka ei johtunut epämuodostumasta, tai niveliä, joissa oli liikerajoitteita sekä kipua ja/tai arkuutta). Ensisijainen päätetapahtuma saavutettiin, sillä adalimumabiryhmässä todettiin keskimäärin -62,6 %:n muutos (muutoksen mediaani -88,9 %) ja lumelääkeryhmässä -11,6 %:n muutos (muutoksen mediaani -50,0 %). Aktiivisten tulehtuneiden nivelten määrässä havaittu positiivinen muutos säilyi samana avoimen tutkimusjakson viikolle 156 asti 26:lla tutkimuksessa jatkaneesta adalimumabiryhmän 31:sta potilaasta (84 %). Enemmistöllä potilaista myös toissijaisten päätetapahtumien mittareissa, kuten entesiitin esiintymiskohtien määrä, arkojen nivelten määrä (tender joint count, TJC), turvonneiden nivelten määrä (swollen joint count, SJC), Paediatric ACR 50 -vaste ja Paediatric ACR 70 -vaste, havaittiin kliinistä paranemista, vaikkakaan ei tilastollisesti merkitsevästi.

### *Läiskäpsoriaasi lapsilla*

Adalimumabin tehoa arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa 114:llä vähintään 4-vuotiaalla pediatriisella potilaalla, joilla oli vaikea krooninen läiskäpsoriaasi (määritelmänä lääkärin yleisarvio  $\geq 4$  tai  $> 20$  % kehon pinta-alasta tai  $> 10$  % kehon pinta-alasta sekä hyvin paksuja leesioita tai PASI  $\geq 20$  tai  $\geq 10$  sekä kliinisesti merkittäviä muutoksia kasvoissa, sukuelimissä tai käsissä/jalkaterissä) ja joilla paikallishoito ja auringonvalo hoito tai valo hoito eivät olleet tuottaneet riittävää vastetta.

Potilaat saivat adalimumabia 0,8 mg/kg joka toinen viikko (enintään 40 mg), 0,4 mg/kg joka toinen viikko (enintään 20 mg) tai metotreksaattia 0,1–0,4 mg/kg viikoittain (enintään 25 mg). Viikon 16 kohdalla positiivinen tehovaste (esim. PASI 75) havaittiin useammin adalimumabi 0,8 mg/kg -hoitoon satunnaistetuilla potilailla kuin potilailla, jotka oli satunnaistettu saamaan adalimumabia 0,4 mg/kg joka toinen viikko tai metotreksaattia.

**Taulukko 27. Tehotulokset pediatriisilla läiskäpsoriaasipotilailla 16 viikon kohdalla**

|                                                         | <b>MTX<sup>a</sup><br/>N = 37</b> | <b>Adalimumabi (0,8 mg/kg joka<br/>2. viikko)<br/>N = 38</b> |
|---------------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| PASI 75 <sup>b</sup>                                    | 12 (32,4 %)                       | 22 (57,9 %)                                                  |
| Lääkärin yleisarvio: puhdas/melkein puhdas <sup>c</sup> | 15 (40,5 %)                       | 23 (60,5 %)                                                  |

<sup>a</sup> MTX = metotreksaatti

<sup>b</sup> p = 0,027, adalimumabi 0,8 mg/kg vs. MTX

<sup>c</sup> p = 0,083, adalimumabi 0,8 mg/kg vs. MTX

Jos potilas saavutti PASI 75 -vasteen ja lääkärin yleisarvio oli puhdas tai melkein puhdas, hoito keskeytettiin enintään 36 viikoksi ja potilasta seurattiin taudin pahenemisen varalta (lääkärin yleisarvio huononee vähintään 2 astetta). Tämän jälkeen potilaat saivat uusintahoidon 0,8 mg/kg adalimumabia joka toinen viikko vielä 16 viikon ajan. Uusintahoidon aikana havaitut vasteet olivat samaa luokkaa kuin aiemman kaksoissokkovaiheen aikana: PASI 75 -vasteen saavutti 78,9 % tutkimushenkilöistä (15 tutkimushenkilöä 19:stä) ja lääkärin yleisarvion puhdas tai melkein puhdas iho 52,6 % tutkimushenkilöistä (10 tutkimushenkilöä 19:stä).

Tutkimuksen avoimessa vaiheessa PASI 75 -vaste ja lääkärin yleisarvio puhdas tai melkein puhdas iho säilyivät vielä enintään 52 viikon ajan ilman uusia turvallisuuslöydöksiä.

### *Hidradenitis suppurativa nuorilla*

Nuorilla HS-tautia sairastavilla potilailla ei ole tehty kliinisiä adalimumabitutkimuksia. Adalimumabin teho nuorten HS-tautia sairastavien potilaiden hoidossa on arvioitu perustuen aikuisilla HS-tautia sairastavilla potilailla osoitettuun tehoon ja altistus-vastesuhteeseen sekä siihen todennäköisyyteen,

että taudin kulku, patofysiologia ja lääkkeen vaikutukset ovat olennaisesti samanlaiset kuin aikuisilla samoilla altistumistasoilla. Suositellun adalimumabiannoksen turvallisuus nuorille HS-tautia sairastaville potilaille perustuu adalimumabin turvallisuusprofiiliin muissa käyttöaiheissa sekä aikuis- että lapsipotilailla samoilla tai tiheämmillä annoksilla (ks. kohta 5.2).

### *Crohnin tauti lapsilla*

Adalimumabia arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa kliinisessä monikeskustutkimuksessa, jossa arvioitiin induktio- ja ylläpito-hoidon tehoa ja turvallisuutta painon (< 40 kg tai ≥ 40 kg) mukaisina annoksina 192 lapsipotilaalla, joiden ikä oli 6–17 vuotta ja joilla oli keskivaikkea tai vaikea Crohnin tauti (määritelmä: Paediatric Crohn's Disease Activity Index -pisteet [PCDAI] > 30). Mukaan otettiin vain potilaita, joilla Crohnin taudin tavanomainen hoito (mm. kortikosteroidi- ja/tai immunomodulanttihoito) oli epäonnistunut. Myös aiemman infliksimabihoitovasteen menettäminen tai infliksimabihoitoon liittyneet siedettävyyssongelmat olivat hyväksyttäviä mukaanottoperusteita.

Kaikki potilaat käyttivät avointa induktiohoitoa, jonka annos riippui heidän painostaan lähtötilanteesta. ≥ 40 kg:n painoiset potilaat saivat 160 mg:n annoksen viikolla 0 ja 80 mg:n annoksen viikolla 2. Alle 40 kg:n painoiset taas saivat 80 mg viikolla 0 ja 40 mg viikolla 2.

Viikolla 4 potilaat satunnaistettiin ajankohtaisen painon mukaan suhteessa 1:1 käyttämään joko pieniä tai tavanomaisia annoksia ylläpitohoitona (ks. taulukko 28).

### **Taulukko 28. Ylläpitohoito**

| <b>Paino</b> | <b>Pieni annos</b>   | <b>Tavanomainen annos</b> |
|--------------|----------------------|---------------------------|
| < 40 kg      | 10 mg joka 2. viikko | 20 mg joka 2. viikko      |
| ≥ 40 kg      | 20 mg joka 2. viikko | 40 mg joka 2. viikko      |

### Tehotulokset

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli kliininen remissio viikolla 26 (määritelmä: PCDAI-pisteet ≤ 10).

Kliiniset remissio- ja vasteprosentit esitetään taulukossa 29 (kliinisen vasteen määritelmä: PCDAI-pisteet pienenevät vähintään 15 p lähtöarvoihin nähden). Kortikosteroidi- tai immunomodulanttihoitoon lopettamisprosentit esitetään taulukossa 30.

### **Taulukko 29. Tutkimus lasten Crohnin taudista, kliininen PCDAI-remissio ja vaste**

|                    | <b>Tavanomainen annos<br/>40/20 mg joka 2. viikko<br/>N = 93</b> | <b>Pieni annos<br/>20/10 mg joka 2. viikko<br/>N = 95</b> | <b>p-arvo*</b> |
|--------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------|
| <b>Viikko 26</b>   |                                                                  |                                                           |                |
| Kliininen remissio | 38,7 %                                                           | 28,4 %                                                    | 0,075          |
| Kliininen vaste    | 59,1 %                                                           | 48,4 %                                                    | 0,073          |
| <b>Viikko 52</b>   |                                                                  |                                                           |                |
| Kliininen remissio | 33,3 %                                                           | 23,2 %                                                    | 0,100          |
| Kliininen vaste    | 41,9 %                                                           | 28,4 %                                                    | 0,038          |

\* Tavanomaisen ja pienen annoksen vertailun p-arvo.

**Taulukko 30. Tutkimus lasten Crohnin taudista, kortikosteroidien tai immunomodulanttien lopettaminen ja fistelien remissio**

|                                             | <b>Tavanomainen annos<br/>40/20 mg joka 2. viikko</b> | <b>Pieni annos<br/>20/10 mg joka 2.<br/>viikko</b> | <b>p-arvo<sup>1</sup></b> |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------|
| <b>Lopetti kortikosteroidit</b>             | <b>N = 33</b>                                         | <b>N = 38</b>                                      |                           |
| Viikko 26                                   | 84,8 %                                                | 65,8 %                                             | 0,066                     |
| Viikko 52                                   | 69,7 %                                                | 60,5 %                                             | 0,420                     |
| <b>Lopetti immunomodulantit<sup>2</sup></b> | <b>N = 60</b>                                         | <b>N = 57</b>                                      |                           |
| Viikko 52                                   | 30,0 %                                                | 29,8 %                                             | 0,983                     |
| <b>Fistelien remissio<sup>3</sup></b>       | <b>N = 15</b>                                         | <b>N = 21</b>                                      |                           |
| Viikko 26                                   | 46,7 %                                                | 38,1 %                                             | 0,608                     |
| Viikko 52                                   | 40,0 %                                                | 23,8 %                                             | 0,303                     |

<sup>1</sup> Tavanomaisen ja pienen annoksen vertailun p-arvo.

<sup>2</sup> Immunosuppressanttihoito voitiin lopettaa aikaisintaan viikolla 26 tutkijan arvion mukaan, jos kliinisen vasteen kriteerit täyttyivät.

<sup>3</sup> Määritelmä: kaikki lähtötilanteessa vuotaneet fistelit sulkeutuneina vähintään kahdella peräkkäisellä käynnillä lähtötasokäynnin jälkeen.

Molemmissa hoitoryhmissä todettiin, että painoindeksi ja pituuskasvunopeus suurenivat (paranivat) tilastollisesti merkitsevästi lähtötilanteen ja viikkojen 26 ja 52 välillä.

Molemmissa hoitoryhmissä todettiin myös elämänlaatuparametrien (mm. IMPACT III) parantuneen tilastollisesti ja kliinisesti merkitsevästi lähtötilanteeseen nähden.

Lasten Crohnin tauti -tutkimukseen osallistuneista potilaista sata (n = 100) jatkoi avoimeen pitkäkestoiseen jatkotutkimukseen. 5 vuoden adalimumabihoidon jälkeen 74,0 % (37/50) 50:stä tutkimuksessa jäljellä olevasta potilaasta pysyi kliinisessä remissiossa, ja 92,0 %:lla (46/50) potilaista säilyi kliininen vaste PCDAI:n mukaan.

#### *Ulseratiivinen koliitti lapsilla*

Abalimumabin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa, johon osallistui 93 pediatria potilasta (5–17-vuotiaita), joilla oli keskivaikea tai vaikea ulseratiivinen koliitti (Mayo-pisteet 6–12, endoskopiaosion pisteet 2–3, vahvistettu keskitetysti arvioidulla endoskopiolla) ja joiden kohdalla tavanomaisilla hoidoilla ei ollut saatu riittävää vastetta tai ne olivat olleet huonosti siedettyjä. Aiempi TNF-antagonistihoito oli epäonnistunut noin 16 %:lla tutkimukseen osallistuneista potilaista. Kortikosteroideja tutkimukseenottovaiheessa saaneiden potilaiden kortikosteroidiannoksen pienentäminen sallittiin viikon 4 jälkeen.

Tutkimuksen aloitusvaiheessa 77 potilasta satunnaistettiin suhteessa 3:2 saamaan kaksoissokkoutettua adalimumabihoitoa induktioannoksella 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0 ja viikolla 1 sekä 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2 tai induktioannoksella 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0, lumelääkettä viikolla 1 sekä annoksella 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2. Molemmat ryhmät saivat annoksena 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) viikolla 4 ja viikolla 6. Tutkimusasetelmaan tehdyn muutoksen jälkeen loput 16 aloitusvaiheeseen osallistunutta potilasta saivat avoimesti adalimumabihoitoa induktioannoksella 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0 ja viikolla 1 sekä annoksella 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2.

Viikolla 8 62 potilasta, joilla todettiin kliininen vaste osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan (määritelmä: osittaisen Mayo-pisteiden lasku  $\geq 2$  pistettä ja  $\geq 30$  % lähtötilanteesta), satunnaistettiin yhtäläisessä suhteessa saamaan joko kaksoissokkoutettua adalimumabiylläpitohoitoa annoksella 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) viikossa tai ylläpitoannoksella 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) joka toinen viikko. Lisäksi 12 potilasta, joilla todettiin kliininen vaste osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan,

satunnaistettiin saamaan lumelääkettä ennen tutkimusasetelman muuttamista, mutta heitä ei otettu mukaan tehon varmistamiseksi tehtyyn analyysiin.

Taudin pahenemisvaihe määriteltiin osittaisen Mayo-pisteiden nousuksi vähintään 3 pisteellä (potilaat, joiden osittaiset Mayo-pisteet olivat 0–2 viikolla 8), vähintään 2 pisteellä (potilaat, joiden osittaiset Mayo-pisteet olivat 3–4 viikolla 8) tai vähintään 1 pisteellä (potilaat, joiden osittaiset Mayo-pisteet olivat 5–6 viikolla 8).

Potilaat, jotka täyttivät taudin pahenemisvaiheen kriteerit viikolla 12 tai sen jälkeen, satunnaistettiin saamaan uutena induktioannoksena 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) tai annoksena 0,6 mg/kg (enintään 40 mg), minkä jälkeen he jatkoivat hoitoa omalla ylläpitoannoksellaan.

#### *Tehotulokset*

Tutkimuksen ensisijaisia yhdistettyjä päätetapahtumia olivat kliininen remissio osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan (määritelmä: osittaiset Mayo-pisteet  $\leq 2$  eikä yhdenkään osion pisteet  $> 1$ ) viikolla 8 ja kliininen remissio Mayo-kokonaispisteiden mukaan (määritelmä: Mayo-pisteet  $\leq 2$  eikä yhdenkään osion pisteet  $> 1$ ) viikolla 52 niiden potilaiden osalta, jotka saavuttivat kliinisen vasteen osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan viikolla 8.

Kliiniset remissioprosentit osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan viikolla 8 kaksoissokkoutettua adalimumabi-induktiohoitoa saaneisiin ryhmiin kuuluneilla potilailla esitetään taulukossa 31.

**Taulukko 31. Kliininen remissio osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan viikolla 8**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>Adalimumabi<sup>a</sup></b><br><b>Enintään 160 mg viikolla 0 /</b><br><b>lumelääkettä viikolla 1</b><br>N = 30 | <b>Adalimumabi<sup>b, c</sup></b><br><b>Enintään 160 mg viikolla 0 ja</b><br><b>viikolla 1</b><br>N = 47 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Kliininen remissio</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 13/30 (43,3 %)                                                                                                    | 28/47 (59,6 %)                                                                                           |
| <sup>a</sup> Adalimumabi 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0, lumelääkettä viikolla 1 ja 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2.<br><sup>b</sup> Adalimumabi 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0 ja viikolla 1 sekä 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2.<br><sup>c</sup> Ei sisällä avointa adalimumabi-induktioannosta 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0 ja viikolla 1 sekä 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2.<br>Huomautus 1: Molemmat induktioryhmät saivat annoksena 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) viikolla 4 ja viikolla 6.<br>Huomautus 2: Potilaiden, joilta puuttui arvoja viikolla 8, ei katsottu saavuttaneen päätetapahtumaa. |                                                                                                                   |                                                                                                          |

Viikolla 8 hoitoon vastanneiden kliinistä remissiota Mayo-kokonaispisteiden mukaan, viikolla 8 hoitoon vastanneiden kliinistä vastetta Mayo-kokonaispisteiden mukaan (määritelmä: Mayo-pisteiden lasku  $\geq 3$  pistettä ja  $\geq 30$  % lähtötilanteesta), viikolla 8 hoitoon vastanneiden limakalvon paranemista Mayo-kokonaispisteiden mukaan (määritelmä: Mayo-endoskopian pisteet  $\leq 1$ ), viikolla 8 remissiassa olleiden kliinistä remissiota Mayo-kokonaispisteiden mukaan sekä niiden viikolla 8 hoitoon vastanneiden tutkittavien osuutta, jotka olivat remissiassa ilman kortikosteroidihoitoa Mayo-kokonaispisteiden mukaan, arvioitiin viikolla 52 niiden potilaiden osalta, jotka saivat kaksoissokkoutettua adalimumabi-ylläpitohoitoa enintään 40 mg joka toinen viikko (0,6 mg/kg) ja enintään 40 mg viikossa (0,6 mg/kg) (taulukko 32).

**Taulukko 32. Tehotulokset viikolla 52**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <b>Adalimumabi<sup>a</sup><br/>Enintään 40 mg joka<br/>toinen viikko<br/>N = 31</b> | <b>Adalimumabi<sup>b</sup><br/>Enintään 40 mg viikossa<br/>N = 31</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Kliininen remissio potilailla, jotka vastasivat hoitoon viikolla 8 osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 9/31 (29,0 %)                                                                       | 14/31 (45,2 %)                                                        |
| Kliininen vaste potilailla, jotka vastasivat hoitoon viikolla 8 osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 19/31 (61,3 %)                                                                      | 21/31 (67,7 %)                                                        |
| Limakalvon paraneminen potilailla, jotka vastasivat hoitoon viikolla 8 osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 12/31 (38,7 %)                                                                      | 16/31 (51,6 %)                                                        |
| Kliininen remissio potilailla, joiden tauti oli remissiossa viikolla 8 osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 9/21 (42,9 %)                                                                       | 10/22 (45,5 %)                                                        |
| Remissio ilman kortikosteroideja potilailla, jotka vastasivat hoitoon viikolla 8 osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 4/13 (30,8 %)                                                                       | 5/16 (31,3 %)                                                         |
| <sup>a</sup> Adalimumabi 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) joka toinen viikko<br><sup>b</sup> Adalimumabi 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) viikossa<br><sup>c</sup> Potilailla, jotka saivat samanaikaista kortikosteroidihoitoa lähtötilanteesta<br>Huom: Potilaiden, joilta puuttui arvoja viikolla 52 tai jotka satunnaistettiin saamaan uutta induktiohoitoa tai ylläpitohoitoa, ei katsottu vastanneen hoitoon viikon 52 päätetapahtumien osalta. |                                                                                     |                                                                       |

Muita eksploratiivisia tehon päätetapahtumia olivat kliininen vaste pediatriksen ulseratiivisen koliitin aktiivisuusindeksin (PUCAI) mukaan (määritelmä: PUCAI-pisteiden lasku  $\geq 20$  pistettä lähtötilanteesta) ja kliininen remissio PUCAI-pisteiden mukaan (määritelmä: PUCAI-pisteet  $< 10$ ) viikolla 8 ja viikolla 52 (taulukko 33).

**Taulukko 33. Eksploratiivisten päätetapahtumien tulokset PUCAI-pisteiden mukaan**

|                                           | <b>Viikko 8</b>                                                                                        |                                                                                              |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                           | <b>Adalimumabi<sup>a</sup><br/>Enintään 160 mg viikolla 0<br/>/ lumelääkettä viikolla 1<br/>N = 30</b> | <b>Adalimumabi<sup>b,c</sup><br/>Enintään 160 mg viikolla 0 ja<br/>viikolla 1<br/>N = 47</b> |
| Kliininen remissio PUCAI-pisteiden mukaan | 10/30 (33,3 %)                                                                                         | 22/47 (46,8 %)                                                                               |
| Kliininen vaste PUCAI-pisteiden mukaan    | 15/30 (50,0 %)                                                                                         | 32/47 (68,1 %)                                                                               |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>Viikko 52</b>                                                                    |                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>Adalimumabi<sup>d</sup><br/>Enintään 40 mg joka<br/>toinen viikko<br/>N = 31</b> | <b>Adalimumabi<sup>e</sup><br/>Enintään 40 mg viikossa<br/>N = 31</b> |
| Kliininen remissio PUCAI-pisteiden mukaan potilailla, jotka vastasivat hoitoon viikolla 8 osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 14/31 (45,2 %)                                                                      | 18/31 (58,1 %)                                                        |
| Kliininen vaste PUCAI-pisteiden mukaan potilailla, jotka vastasivat hoitoon viikolla 8 osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 18/31 (58,1 %)                                                                      | 16/31 (51,6 %)                                                        |
| <sup>a</sup> Adalimumabi 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0, lumelääkettä viikolla 1 ja 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2<br><sup>b</sup> Adalimumabi 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0 ja viikolla 1 sekä 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2<br><sup>c</sup> Ei sisällä avointa adalimumabi-induktioannosta 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0 ja viikolla 1 sekä 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2<br><sup>d</sup> Adalimumabi 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) joka toinen viikko<br><sup>e</sup> Adalimumabi 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) viikossa<br>Huomautus 1: Molemmat induktioyhmät saivat annoksena 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) viikolla 4 ja viikolla 6.<br>Huomautus 2: Potilaiden, joilta puuttui arvoja viikolla 8, ei katsottu saavuttaneen päätetapahtumia.<br>Huomautus 3: Potilaiden, joilta puuttui arvoja viikolla 52 tai jotka satunnaistettiin saamaan uutta induktiohoitoa tai ylläpitohoitoa, ei katsottu vastanneen hoitoon viikon 52 päätetapahtumien osalta. |                                                                                     |                                                                       |

Niistä adalimumabihoitoa saaneista potilaista, jotka saivat uuden induktiohoidon ylläpitovaiheessa, 2/6 (33 %) saavutti kliinisen vasteen Mayo-kokonaispisteiden mukaan viikolla 52.

### Elämänlaatu

Adalimumabihoitoa saaneissa ryhmissä todettiin IMPACT III -pisteiden sekä huoltajan tuottavuuden ja aktiivisuuden heikentymistä mittaavien WPAI-pisteiden parantuneen kliinisesti merkitsevästi lähtötilanteeseen nähden.

Pituuskasvunopeuden kliinisesti merkittävää lisääntymistä (paranemista) lähtötilanteeseen nähden todettiin adalimumabia saaneissa ryhmissä, ja painoindeksin kliinisesti merkittävää nousua (paranemista) lähtötilanteeseen nähden todettiin niillä tutkittavilla, jotka saivat suurena ylläpitoannoksena enintään 40 mg (0,6 mg/kg) viikossa.

### Uveiitti lapsilla

Adalimumabin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 90 2 – < 18-vuotiaasta lapsipotilasta, joilla oli aktiivinen JIA:iin liittyvä ei-infektioperäinen anteriorinen uveiitti, ja joilla tauti oli refraktaarinen vähintään 12 viikkoa kestäneestä metotreksaattihoidosta huolimatta. Potilaat saivat joko lumelääkettä tai 20 mg adalimumabia (paino < 30 kg) tai 40 mg adalimumabia (paino ≥ 30 kg) joka toinen viikko yhdessä lähtötilanteen metotreksaattiannoksensa kanssa.

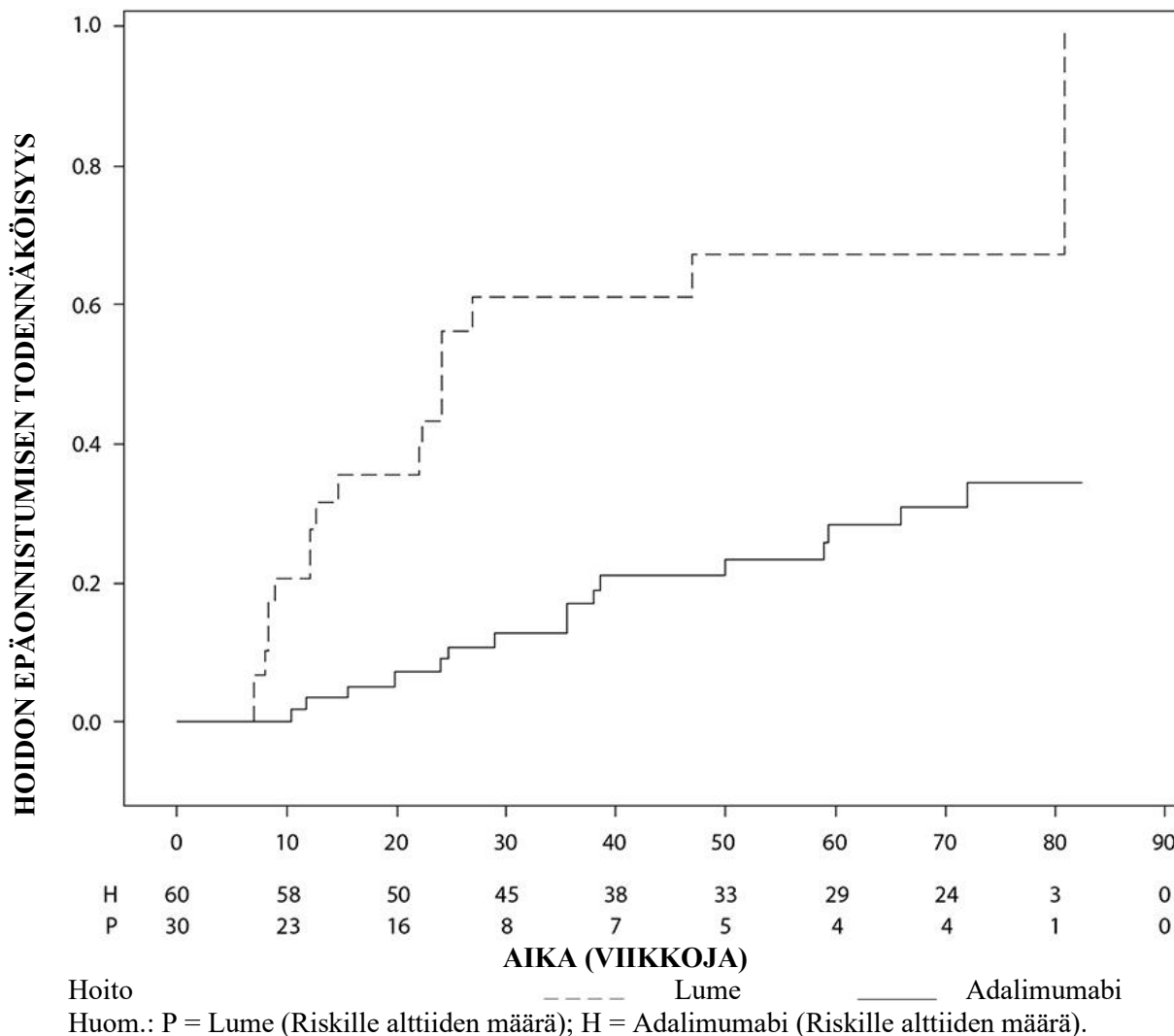
Ensisijainen päätetapahtuma oli "hoidon epäonnistumiseen kuluva aika". Hoidon epäonnistumisen määritelmänä oli silmän tulehduksen pahentuminen tai pysyvä ei-paraneminen, osittainen paraneminen, johon liittyi muiden samanaikaisten pysyvien silmäsairauksien kehittyminen tai paheneminen, muun samanaikaisen lääkityksen luvaton käyttö ja hoidon keskeytys pidemmäksi ajaksi.

### Kliininen vaste

Adalimumabi viivästytti merkitsevästi hoidon epäonnistumiseen kuluvaa aikaa verrattuna lumelääkkeeseen (ks. kuva 3,  $p < 0,0001$  log-rank-testillä). Mediaaniaika hoidon epäonnistumiseen oli

24,1 viikkoa lumelääkettä saaneilla potilailla. Adalimumabihoitoa saaneiden potilaiden mediaaniaikaa hoidon epäonnistumiseen ei voitu arvioida, koska alle puolella heistä hoito epäonnistui. Adalimumabi pienensi merkittävästi hoidon epäonnistumisen riskiä 75 %-lla verrattuna lumelääkkeeseen, kuten riskisuhde osoittaa (HR = 0,25 [95 % luottamusväli 0,12–0,49]).

**Kuva 3. Hoidon epäonnistumiseen kulunut aika yhteenvetona Kaplan-Meier-käyrinä lasten uveiittitutkimuksessa**



## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen ja jakautuminen

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

Ihonalaisen 40 mg:n joka toinen viikko annetun adalimumabiannoksen jälkeen vakaan tilan pienin pitoisuus aikuisilla nivelreumapotilailla oli keskimäärin n. 5 µg/ml (jos samanaikaisesti ei käytetty

metotreksaattia) tai 8-9 µg/ml (jos samanaikaisesti käytettiin metotreksaattia). Vakaassa tilassa seerumin pienin adalimumabipitoisuus suureni lähes annoksesta riippuvaisesti, kun valmistetta annettiin ihonalaisesti 20, 40 ja 80 mg joka toinen viikko tai viikoittain.

Kun idiopaattista juveniilia polyartriittia sairastavat 4–17-vuotiaat potilaat saivat adalimumabia 24 mg/m<sup>2</sup> (enintään 40 mg) ihon alle joka toinen viikko, adalimumabin vakaan tilan minimipitoisuuksien keskiarvo seerumissa (arvot viikoilta 20–48) oli 5,6 ± 5,6 µg/ml (variaatiokerroin 102 %) käytettäessä adalimumabia ilman metotreksaattia ja 10,9 ± 5,2 µg/ml (variaatiokerroin 47,7 %) samanaikaisen metotreksaattihoidon aikana.

Kun idiopaattista juveniilia polyartriittia sairastaville potilaille, joiden ikä oli 2 – < 4 v tai ikä vähintään 4 v ja paino < 15 kg, annettiin adalimumabia 24 mg/m<sup>2</sup>, adalimumabin vakaan tilan minimipitoisuuksien keskiarvo seerumissa oli 6,0 ± 6,1 µg/ml (variaatiokerroin 101 %) käytettäessä adalimumabia ilman metotreksaattia ja 7,9 ± 5,6 µg/ml (variaatiokerroin 71,2 %) samanaikaisen metotreksaattihoidon aikana.

Kun entesiitteihin liittyvää artriittia sairastavat 6–17-vuotiaat potilaat saivat adalimumabia 24 mg/m<sup>2</sup> (enintään 40 mg) ihon alle joka toinen viikko, adalimumabin vakaan tilan minimipitoisuuksien keskiarvo seerumissa (mitattu viikolla 24) oli 8,8 ± 6,6 µg/ml käytettäessä adalimumabia ilman metotreksaattia ja 11,8 ± 4,3 µg/ml samanaikaisen metotreksaattihoidon aikana.

Kun röntgennegatiivista aksiaalista spondylartriittia sairastaville aikuispotilaille annettiin 40 mg adalimumabia ihon alle joka toinen viikko, vakaan tilan minimipitoisuuksien keskiarvo (± keskihajonta) oli viikon 68 kohdalla 8,0 ± 4,6 µg/ml.

Aikuisilla psoriaasipotilailla vakaan tilan minimipitoisuuksien keskiarvo oli 5 µg/ml adalimumabimonoterapian aikana (40 mg joka toinen viikko).

Kun kroonista läiskäpsoriaasia sairastaville lapsipotilaille oli annettu 0,8 mg/kg (enintään 40 mg) adalimumabia ihon alle joka toinen viikko, adalimumabin vakaan tilan minimipitoisuuksien keskiarvo (± keskihajonta) oli noin 7,4 ± 5,8 µg/ml (variaatiokerroin 79 %).

Kun hidradenitis suppurativaa sairastaville aikuispotilaille annettiin 160 mg:n adalimumabiannos viikolla 0 ja sen jälkeen 80 mg viikolla 2, seerumin pienin adalimumabipitoisuus oli noin 7–8 µg/ml viikolla 2 ja viikolla 4. Vakaan tilan minimipitoisuuksien keskiarvo (arvot viikoilta 12–36) oli noin 8–10 µg/ml, kun adalimumabia annettiin 40 mg kerran viikossa.

Adalimumabialtistus nuorilla HS-tautia sairastavilla potilailla arvioitiin käyttämällä populaatiofarmakokineettistä mallinnusta ja simulaatiota, jotka perustuivat muiden käyttöaiheiden farmakokinetiikkaan muilla lapsipotilailla (psoriaasi lapsilla, juveniili idiopaattinen artriitti, Crohnin tauti lapsilla ja entesiitteihin liittyvä artriitti). Nuorille HS-tautia sairastaville potilaille suositeltava annostus on 40 mg joka toinen viikko. Koska elimistön koko voi vaikuttaa adalimumabialtistukseen, nuoret, jotka painavat enemmän ja joiden vaste ei ole riittävä, saattavat hyötyä aikuisille suositellusta annostuksesta 40 mg joka viikko.

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

Keskivaikeaa tai vaikeaa Crohnin tautia sairastavien lapsipotilaiden avoin adalimumabiannos oli induktiohoidon viikoilla 0 ja 2 joko 160/80 mg (vähintään 40 kg:n painoiset) tai 80/40 mg (alle 40 kg:n painoiset). Viikolla 4 potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 käyttämään ylläpitohoitoa painon mukaan joko tavanomaisina annoksina (40/20 mg joka toinen viikko) tai pieninä annoksina (20/10 mg joka

toinen viikko). Seerumin adalimumabipitoisuuksien minimin keskiarvo ( $\pm$  keskihajonta) viikolla 4 oli  $15,7 \pm 6,6$   $\mu\text{g/ml}$ , jos potilas painoi  $\geq 40$  kg (160/80 mg), ja  $10,6 \pm 6,1$   $\mu\text{g/ml}$ , jos potilas painoi  $< 40$  kg (80/40 mg).

Satunnaistettua hoitoaan jatkaneilla potilailla adalimumabin minimipitoisuuksien keskiarvo ( $\pm$  keskihajonta) viikolla 52 oli tavanomaisen annoksen ryhmässä  $9,5 \pm 5,6$   $\mu\text{g/ml}$  ja pienen annoksen ryhmässä  $3,5 \pm 2,2$   $\mu\text{g/ml}$ . Minimipitoisuuksien keskiarvo pysyi ennallaan, kun potilaat jatkoivat adalimumabihoitoa käyttäen joka toinen viikko 52 viikon ajan. Jos hoitoa tehostettiin ottamalla lääkettä joka viikko, seerumin adalimumabipitoisuuksien keskiarvo ( $\pm$  keskihajonta) oli viikolla 52 joko  $15,3 \pm 11,4$   $\mu\text{g/ml}$  (40/20 mg joka viikko) tai  $6,7 \pm 3,5$   $\mu\text{g/ml}$  (20/10 mg joka viikko).

Kun ulseratiivista koliittia sairastaville potilaille annettiin 160 mg:n latausannos adalimumabia viikolla 0 ja sen jälkeen 80 mg viikolla 2, seerumin pienimmät adalimumabipitoisuudet olivat hoidon aloitusvaiheen aikana noin 12  $\mu\text{g/ml}$ . Vakaassa tilassa pienimmät pitoisuudet ulseratiivista koliittia sairastavilla potilailla olivat keskimäärin noin 8  $\mu\text{g/ml}$ , kun potilaat saivat 40 mg adalimumabia ylläpitoannoksena joka toinen viikko.

Kun ulseratiivista koliittia sairastaville pediatriisille potilaille annettiin painoon perustuva annos 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) ihon alle joka toinen viikko, keskimääräinen pienin vakaan tilan adalimumabipitoisuus seerumissa oli  $5,01 \pm 3,28$   $\mu\text{g/ml}$  viikolla 52. Potilailla, jotka saivat annoksena 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) viikossa, keskimääräinen ( $\pm$  keskihajonta) pienin vakaan tilan adalimumabipitoisuus seerumissa oli  $15,7 \pm 5,60$   $\mu\text{g/ml}$  viikolla 52.

Kun uveiittia sairastaville aikuispotilaille annettiin 80 mg:n latausannos adalimumabia viikolla 0 ja sen jälkeen 40 mg adalimumabia joka toinen viikko alkaen viikolla 1, vakaan tilan pitoisuuden keskiarvo oli noin 8-10  $\mu\text{g/ml}$ .

Adalimumabialtistus uveiittia sairastavilla lapsilla arvioitiin käyttämällä populaatiofarmakokineettistä mallinnusta ja simulaatiota, jotka perustuivat muiden käyttöaiheiden farmakokinetiikkaan muilla lapsipotilailla (psoriaasi lapsilla, juveniili idiopaattinen artriitti, Crohnin tauti lapsilla ja entesiitteihin liittyvä artriitti). Kliinistä tietoa altistumisesta latausannokselle alle 6-vuotiailla lapsilla ei ole saatavilla. Ennustetut altistukset viittaavat siihen, että ilman metotreksaattia latausannos voi johtaa aluksi systeemisen altistuksen nousuun.

Populaatiofarmakokineettinen ja farmakokineettinen/farmakodynaaminen mallinnus ja simulaatio ennustivat adalimumabialtistuksen ja tehon olevan samaa luokkaa annoksella 40 mg kerran viikossa ja 80 mg joka toinen viikko (potilaina aikuisia, joilla oli nivelreuma, HS-tauti, ulseratiivinen koliitti, Crohnin tauti tai läiskäpsoriaasi, nuoria, joilla oli hidradenitis suppurativa, sekä  $\geq 40$  kg painavia lapsipotilaita, joilla oli Crohnin tauti ja ulseratiivinen koliitti).

#### Altistus-vastesuhde pediatriisilla potilailla

Plasmapitoisuuden ja PedACR 50 -vasteen välinen altistus-vastesuhde arvioitiin juveniilia idiopaattista artriittia (pJIA ja ERA) sairastavilla potilailla tehtyjen kliinisten tutkimusten perusteella. Havaittava adalimumabin pitoisuus plasmassa, joka aiheuttaa puolet todennäköisestä PedACR 50 -vasteiden enimmäismäärästä (EC50), oli 3  $\mu\text{g/ml}$  (95 % luottamusväli 1–6  $\mu\text{g/ml}$ ).

Adalimumabipitoisuuden ja tehon välinen altistus-vastesuhde pediatriisilla potilailla, joilla oli vaikea krooninen läiskäpsoriaasi, arvioitiin PASI 75 -vasteelle ja PGA puhdas/melkein puhdas -vasteelle. PASI 75 ja PGA puhdas/melkein puhdas -vasteet paranivat, kun adalimumabipitoisuus nousi. Molemmilla havaittu EC50 oli sama, noin 4,5  $\mu\text{g/ml}$  (95 % luottamusväli 0,4–47,6 [PASI 75] ja 1,9–10,5 [PGA]).

#### Eliminaatio

Farmakokineettisissä yli 1 300 nivelreumapotilasta käsittävissä väestötutkimuksissa havaittiin adalimumabin näennäisen puhdistuman lisääntyvän ruumiinpainon mukaan. Kun tulokset vakioitiin

painoerojen suhteen, havaittiin sukupuolella ja iällä olevan ainoastaan minimaalinen vaikutus adalimumabin puhdistumaan. Vapaan adalimumabin (adalimumabin, joka ei ole sitoutunut adalimumabin vasta-aineisiin) pitoisuudet seerumissa todettiin pienemmiksi niillä potilailla, joilla oli mitattavissa olevat määrät adalimumabin vasta-aineita.

#### Maksan tai munuaisten vajaatoiminta

Adalimumabia ei ole tutkittu maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Kerta-altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja geenitoksisuutta koskevien tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Makakiapinoilla tehdyssä alkion/sikiön kehitykseen kohdistuvaa toksisuutta/postnataalia kehitystä koskevassa tutkimuksessa ei havaittu adalimumabin aiheuttavan haittaa sikiölle annostasolla 0, 30 ja 100 mg/kg (9–17 apinaa/ryhmä). Adalimumabilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia eikä fertilitettä tai postnataalitoksisuutta koskevia standardiarviointoja, koska ei ole saatavilla sopivia malleja, joissa vasta-aine reagoisi rajoitetusti ristiin jyräjän TNF:n kanssa, ja koska jyräjöissä kehittyy neutraaloivia vasta-aineita.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Väkevä etikkahappo  
Sakkarooosi  
Polysorbaatti 80  
Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

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

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä esitäytetty ruisku tai esitäytetty kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Esitäytettyä ruiskua tai esitäytettyä kynää voidaan säilyttää enintään 25 °C:ssa 14 päivän ajan.

Esitäytettyä ruiskua tai esitäytettyä kynää tulee suojata valolta, ja se on hävitettävä, jos sitä ei käytetä 14 päivän aikana.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

#### AMGEVITA 20 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

0,4 ml liuosta esitäytetyssä ruiskussa (tyypin I lasia). Männän tulppa on bromobutyylikumia, neula ruostumatonta terästä ja neulansuojus termoplastista elastomeeria.

Pakkauksessa on 1 esitäytetty ruisku.

AMGEVITA 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

0,8 ml liuosta esitäytetyssä ruiskussa (tyypin I lasia). Männän tulppa on bromobutylikumia, neula ruostumatonta terästä ja neulansuojus termoplastista elastomeeria.

Pakkauksessa on 1, 2, 4 tai 6 (kerrannaispakkaus, joka sisältää 3 pakkausta, kussakin 2) esitäytettyä ruiskua.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

AMGEVITA 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

0,8 ml injektionestettä potilaan käyttöön tarkoitetussa esitäytetyssä kynässä, jonka sisällä on esitäytetty ruisku (tyypin I lasia). Kynä on kertakäyttöinen, käytön jälkeen hävitettävä, kädessä pidettävä, mekaaninen injektio-laite. Esitäytetyn kynän neulansuojus on valmistettu synteettisestä kumista.

Pakkauksessa on 1, 2, 4 tai 6 (kerrannaispakkaus, joka sisältää 3 pakkausta, kussakin 2) esitäytettyä kynää.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Alankomaat

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

AMGEVITA 20 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

EU/1/16/1164/001 – 1 kpl

AMGEVITA 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

EU/1/16/1164/002 – 1 kpl

EU/1/16/1164/003 – 2 kpl

EU/1/16/1164/004 – 4 kpl

EU/1/16/1164/005 – 6 (3 x 2) kpl (kerrannaispakkaus)

AMGEVITA 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

EU/1/16/1164/006 – 1 kpl

EU/1/16/1164/007 – 2 kpl

EU/1/16/1164/008 – 4 kpl

EU/1/16/1164/009 – 6 (3 x 2) kpl (kerrannaispakkaus)

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22. maaliskuuta 2017

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 9. joulukuuta 2021

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AMGEVITA 20 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku  
AMGEVITA 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku  
AMGEVITA 80 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku  
AMGEVITA 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä  
AMGEVITA 80 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

### AMGEVITA 20 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

Yksi esitäytetty kerta-annosruisku sisältää 20 mg adalimumabia 0,2 millilitrassa liuosta (100 mg/ml).

### AMGEVITA 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

Yksi esitäytetty kerta-annosruisku sisältää 40 mg adalimumabia 0,4 millilitrassa liuosta (100 mg/ml).

### AMGEVITA 80 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

Yksi esitäytetty kerta-annosruisku sisältää 80 mg adalimumabia 0,8 millilitrassa liuosta (100 mg/ml).

### AMGEVITA 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

Yksi esitäytetty kerta-annoskynä sisältää 40 mg adalimumabia 0,4 millilitrassa liuosta (100 mg/ml).

### AMGEVITA 80 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

Yksi esitäytetty kerta-annoskynä sisältää 80 mg adalimumabia 0,8 millilitrassa liuosta (100 mg/ml).

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektioneste)

Injektioneste, liuos (injektioneste), esitäytetty kynä (SureClick)

Kirkas ja väritön tai kellertävä liuos.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

#### Nivelreuma

Amgevitan ja metotreksaatin yhdistelmä on tarkoitettu:

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

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

Metotreksaattiin yhdistettynä Amgevita vähentää nivelvaurion etenemistä röntgenkuvista mitattuna ja parantaa fyysistä toimintakykyä.

#### Idiopaattinen juveniili artriitti

##### *Idiopaattinen juveniili polyartriitti*

Amgevita yhdessä metotreksaatin kanssa on tarkoitettu käytettäväksi aktiivisen idiopaattisen juveniilin polyartriitin hoitoon vähintään 2-vuotiailla potilailla, kun yhdellä tai useammalla DMARD-lääkkeellä ei ole saatu riittävää vastetta. Amgevita voidaan antaa myös yksinään, jos potilas ei siedä metotreksaattia tai metotreksaattihoidon jatkaminen ei ole tarkoituksenmukaista (monoterapian teho, ks. kohta 5.1). Adalimumabia ei ole tutkittu alle 2-vuotiailla potilailla.

##### *Entesiitteihin liittyvä artriitti*

Amgevita on tarkoitettu aktiivisen entesiitteihin liittyvän artriitin hoitoon 6-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla, kun tavanomaisilla hoidoilla ei ole saatu riittävää vastetta tai ne ovat olleet huonosti siedettyjä (ks. kohta 5.1).

#### Aksiaalinen spondylartriitti

##### *Selkärankareuma*

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

##### *Aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta)*

Amgevita on tarkoitettu vaikean aksiaalisen spondylartriitin (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta, mutta selvät merkit tulehduksesta magneettikuvissa ja/tai kohonnut CRP) hoitoon aikuisilla, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta steroideihin kuulumattomille tulehduskipulääkkeille (NSAID:lle) tai jotka eivät siedä NSAID-hoitoa.

#### Nivelpsoriaasi

Amgevita on tarkoitettu aktiivisen ja progressiivisen nivelpsoriaasin hoitoon aikuisilla, kun potilaan vaste aiemmalle DMARD-hoidolle on ollut riittämätön. Amgevita hidastaa röntgenkuvissa todettavien perifeeristen nivelvaurioiden etenemistä symmetristä polyartikulaarista nivelpsoriaasia sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.1) ja parantaa potilaiden fyysistä toimintakykyä.

#### Psoriaasi

Amgevita on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon aikuispotilailla, joille harkitaan systeemistä hoitoa.

#### Läiskäpsoriaasi lapsilla

Amgevita on tarkoitettu vaikean, kroonisen läiskäpsoriaasin hoitoon vähintään 4-vuotiailla lapsilla ja nuorilla, joilla paikallishoito ja valohoidot eivät ole tuottaneet riittävää vastetta tai joille ne eivät sovellu.

### Hidradenitis suppurativa (HS-tauti)

Amgevita on tarkoitettu keskivaikean ja vaikean aktiivisen hidradenitis suppurativan (taiveaknen) hoitoon aikuisille ja nuorille 12 vuoden iästä alkaen, kun tavanomaisella systeemisellä HS-hoidolla ei ole saatu riittävää vastetta (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

### Crohnin tauti

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

### Crohnin tauti lapsilla

Amgevita on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean, aktiivisen Crohnin taudin hoitoon vähintään 6-vuotiailla lapsipotilailla, kun tavanomaisilla hoidoilla (mm. primaarinen ravitsemushoito ja kortikosteroidi ja/tai immunomodulantti) ei ole saavutettu riittävää vastetta tai ne ovat olleet huonosti siedettyjä tai kyseiset hoidot ovat vasta-aiheisia.

### Ulseratiivinen koliitti

Amgevita on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean aktiivisen ulseratiivisen koliitin hoitoon aikuispotilaille, joilla vaste tavanomaisille hoidoille mukaan lukien kortikosteroidi ja 6-merkaptopuriini (6-MP) tai atsatiopriini on ollut riittämätön, tai potilaille, jotka eivät siedä tällaisia hoitoja tai joilla on tällaisille hoidoille jokin lääketieteellinen vasta-aihe.

### Ulseratiivinen koliitti lapsilla

Amgevita on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean, aktiivisen ulseratiivisen koliitin hoitoon lapsille 6 vuoden iästä alkaen, kun tavanomaisilla hoidoilla (mm. kortikosteroidit ja/tai 6-merkaptopuriini (6-MP) tai atsatiopriini (AZA)) ei ole saatu riittävää vastetta tai ne ovat olleet huonosti siedettyjä tai kyseiset hoidot ovat vasta-aiheisia.

### Uveiitti

Amgevita on tarkoitettu ei-infektioperäisen intermediaarisen, posteriorisen ja panuveiitin hoitoon aikuispotilaille, joilla vaste kortikosteroideille on riittämätön, joiden kortikosteroidien käyttöä täytyy rajoittaa tai joille kortikosteroidihoito ei sovi.

### Uveiitti lapsilla

Amgevita on tarkoitettu pediatriksen kroonisen ei-infektioperäisen anteriorisen uveiitin hoitoon 2 vuoden iästä alkaen, kun tavanomaiselle hoidolle ei ole saatu riittävää vastetta tai tavanomainen hoito on ollut huonosti siedettyä tai se ei ole tarkoituksenmukaista.

## **4.2 Annostus ja antotapa**

Amgevita-hoito tulee toteuttaa indikaation mukaisten sairauksien diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen lääkärin aloittamana ja valvonnassa. Silmätautien erikoislääkäreitä kehoitetaan konsultoimaan asianmukaista erikoislääkäriä ennen Amgevita-hoidon aloitusta (ks. kohta 4.4). Amgevita-hoitoa saaville potilaille tulee antaa Potilaskortti.

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

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

### Annostus

#### *Nivelreuma*

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

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

Jos vaste Amgevita-annokselle 40 mg joka toinen viikko heikkenee monoterapiahoidon aikana, voi annoksen suurentaminen tasolle 40 mg adalimumabia kerran viikossa tai 80 mg joka toinen viikko hyödyttää osaa potilaista.

Saatavilla olevien adalimumabia koskevien tietojen perusteella hoitovaste saavutetaan yleensä 12 viikon kuluessa. Jos hoitovastetta ei saavuteta tämän ajan kuluessa, hoidon jatkamista tulee harkita uudelleen.

Amgevita voi olla saatavana eri vahvuuksina ja/tai annostelumuotoina yksilöllisten hoitotarpeiden mukaan.

### Amgevitan keskeyttäminen

Amgevitan käyttö voi olla tarpeen keskeyttää esimerkiksi leikkauksen tai vakavan infektion takia.

Saatavilla olevien tietojen perusteella adalimumabin uudelleen aloittaminen 70 päivän tai pidemmän tauon jälkeen johti samansuuruiseen kliiniseen vasteeseen ja samanlaiseen turvallisuusprofiiliin kuin ennen taukoa.

#### *Selkärankareuma, aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta) ja nivelpsoriaasi*

Amgevitan suositusannos selkärankareumaa, aksiaalista spondylartriittia (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta) ja nivelpsoriaasia sairastaville potilaille on 40 mg adalimumabia kerta-annoksena joka toinen viikko pistoksena ihon alle.

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

#### *Psoriaasi*

Aikuispotilailla suositellaan Amgevita-hoidon aloittamista aloitusannoksella 80 mg ihon alle, minkä jälkeen potilas jatkaa annoksella 40 mg ihon alle joka toinen viikko. Ensimmäinen 40 mg:n annos otetaan viikon kuluttua aloitusannoksesta.

Jos potilaalla ei saavuteta vastetta 16 viikon hoidon aikana, hoidon jatkamista tulee harkita tarkoin.

Potilaat, joilla vaste ei ole riittävä Amgevita-annoksella 40 mg joka toinen viikko 16 viikon hoidon jälkeen, voivat hyötyä Amgevita-annoksen suurentamisesta 40 milligrammaan kerran viikossa tai 80 milligrammaan joka toinen viikko. Jos potilaalla ei saavuteta riittävää vastetta annoksen suurentamisen jälkeen, viikoittaisen 40 mg:n annoksen tai joka toinen viikko otettavan 80 mg:n annoksen jatkamisen hyödyt ja riskit tulee harkita tarkoin (ks. kohta 5.1). Jos riittävä vaste saavutetaan

annoksella 40 mg kerran viikossa tai 80 mg joka toinen viikko, voidaan annos myöhemmin laskea takaisin 40 milligrammaan joka toinen viikko.

Amgevita voi olla saatavana eri vahvuuksina ja/tai annostelumuotoina yksilöllisten hoitotarpeiden mukaan.

#### *Hidradenitis suppurativa*

Hidradenitis suppurativaa (HS-tautia) sairastaville aikuispotilaille suositeltava Amgevita-annos on ensin 160 mg päivänä 1 (kaksi 80 mg:n injektiota samana päivänä tai yksi 80 mg:n injektio vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä) ja tämän jälkeen 80 mg kaksi viikkoa myöhemmin päivänä 15. Kaksi viikkoa myöhemmin (päivänä 29) siirrytään käyttämään 40 mg:n annosta kerran viikossa tai 80 mg:n annosta joka toinen viikko. Antibioottihoitoa voidaan tarvittaessa jatkaa Amgevita-hoidon aikana. On suositeltavaa, että potilas käsittelee HS-leesiot paikallisesti käytettävällä antiseptisellä ihohuhteella päivittäin Amgevita-hoidon aikana.

Jos oireet eivät lieviy 12 viikon kuluessa, hoidon jatkamista on harkittava tarkoin.

Jos hoito on keskeytettävä, hoito voidaan aloittaa uudelleen Amgevita-annoksella 40 mg kerran viikossa tai 80 mg joka toinen viikko (ks. kohta 5.1).

Pitkäaikaishoidon jatkamisen hyödyt ja riskit on arvioitava säännöllisin väliajoin (ks. kohta 5.1).

Amgevita voi olla saatavana eri vahvuuksina ja/tai annostelumuotoina yksilöllisten hoitotarpeiden mukaan.

#### *Crohnin tauti*

Keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista Crohnin tautia sairastavien aikuispotilaiden Amgevita-hoito tulisi aloittaa annoksella 80 mg viikolla 0 ja 40 mg viikolla 2. Jos hoitovaste on saavutettava nopeammin, voidaan hoito aloittaa antamalla potilaalle 160 mg Amgevita viikolla 0 (joko kaksi 80 mg:n injektiota samana päivänä tai yksi 80 mg:n injektio päivässä kahtena peräkkäisenä päivänä), ja sen jälkeen 80 mg viikolla 2. Haittatapahtumariskin suureneminen hoidon aloitusvaiheessa on kuitenkin otettava huomioon.

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

Kortikosteroidiannosta voidaan pienentää ylläpito-hoidon aikana hoitosuosittelun mukaisesti.

Amgevita-annoksen suurentamisesta 40 milligrammaan kerran viikossa tai 80 milligrammaan joka toinen viikko voi olla hyötyä joillekin potilaille, joiden hoitovaste annoksella 40 mg joka toinen viikko osoittaa heikkenemisen merkkejä.

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

Amgevita voi olla saatavana eri vahvuuksina ja/tai annostelumuotoina yksilöllisten hoitotarpeiden mukaan.

#### *Ulseratiivinen koliitti*

Keskivaikeaa tai vaikeaa ulseratiivista koliittia sairastavien aikuispotilaiden suositettu Amgevita-aloitusannos on 160 mg viikolla 0 (joko kaksi 80 mg:n injektiota samana päivänä tai yksi 80 mg:n

injektio päivässä kahtena peräkkäisenä päivänä) ja 80 mg viikolla 2. Aloitusvaiheen jälkeen suositusannos on 40 mg injektiona ihon alle joka toinen viikko.

Kortikosteroidiannosta voidaan pienentää ylläpitohoidon aikana hoitosuosituksen mukaisesti.

Amgevita-annoksen suurentamisesta 40 milligrammaan kerran viikossa tai 80 milligrammaan joka toinen viikko voi olla hyötyä joillekin potilaille, joiden hoitovaste annoksella 40 mg joka toinen viikko osoittaa heikkenemisen merkkejä.

Saatavilla olevien tietojen perusteella hoitovaste saavutetaan yleensä 2–8 viikon kuluessa. Amgevita-hoitoa ei tule jatkaa potilailla, jotka eivät saa vastetta tässä ajassa.

Amgevita voi olla saatavana eri vahvuuksina ja/tai annostelumuotoina yksilöllisten hoitotarpeiden mukaan.

### *Uveiitti*

Uveiittia sairastaville aikuispotilaille Amgevitan suositeltava aloitusannos on 80 mg, jonka jälkeen annetaan 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua aloitusannoksesta. Kokemusta hoidon aloituksesta yksinään adalimumabilla on rajallisesti. Amgevita-hoidon voi aloittaa yhdessä kortikosteroidin ja/tai toisen ei-biologisen immunomoduloivan hoidon kanssa. Samanaikaista kortikosteroidiannosta voidaan pienentää hoitosuosituksen mukaisesti kahden viikon kuluttua Amgevita-hoidon aloituksesta.

On suositeltavaa, että jatkuvan, pitkäaikaisen hoidon hyödyt ja riskit arvioidaan vuosittain (ks. kohta 5.1).

Amgevita voi olla saatavana eri vahvuuksina ja/tai annostelumuotoina yksilöllisten hoitotarpeiden mukaan.

### Erityisryhmät

#### *Iäkkäät potilaat*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

#### *Munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta*

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

#### *Pediatriset potilaat*

#### Idiopaattinen juveniili artriitti

Idiopaattinen juveniili polyartriitti 2 vuoden iästä alkaen

Idiopaattista juveniilia polyartriittia sairastavien potilaiden Amgevitan suositeltu kerta-annos 2 vuoden iästä alkaen lasketaan potilaan painon perusteella (taulukko 1). Amgevita annostellaan joka toinen viikko injektiona ihon alle.

**Taulukko 1. Amgevita-annos idiopaattista juveniilia polyartriittia sairastaville potilaille**

| Potilaan paino  | Annos                    |
|-----------------|--------------------------|
| 10 kg - < 30 kg | 20 mg joka toinen viikko |
| ≥ 30 kg         | 40 mg joka toinen viikko |

Saatavilla olevien tietojen perusteella kliininen vaste saavutetaan yleensä 12 hoitoviikossa. Jos potilas ei saavuta vastetta tämän ajan kuluessa, hoidon jatkamista on harkittava tarkoin.

Ei ole asianmukaista käyttää adalimumabia alle 2 vuoden ikäisille tämän käyttöaiheen hoidossa.

Amgevita voi olla saatavana eri vahvuuksina ja/tai annostelumuotoina yksilöllisten hoitotarpeiden mukaan.

#### Entesiitteihin liittyvä artriitti

Entesiitteihin liittyvää artriittia sairastavilla potilailla Amgevitaa suositeltu kerta-annos 6 vuoden iästä alkaen lasketaan potilaan painon perusteella (taulukko 2). Amgevita annostellaan joka toinen viikko injektiona ihon alle.

**Taulukko 2. Amgevita-annos entesiitteihin liittyvää artriittia sairastaville potilaille**

| Potilaan paino | Annos                    |
|----------------|--------------------------|
| 15 kg -< 30 kg | 20 mg joka toinen viikko |
| ≥ 30 kg        | 40 mg joka toinen viikko |

Adalimumabia ei ole tutkittu entesiitteihin liittyvää artriittia sairastavilla alle 6-vuotiailla potilailla.

Amgevita voi olla saatavana eri vahvuuksina ja/tai annostelumuotoina yksilöllisten hoitotarpeiden mukaan.

#### *Nivelpsoriaasi ja aksiaalinen spondylartriitti (myös selkärankareuma)*

Ei ole asianmukaista käyttää adalimumabia pediatrien potilaiden selkärankareuman ja nivelpsoriaasin hoitoon.

#### *Läiskäpsoriaasi lapsilla*

Läiskäpsoriaasia sairastavien 4–17-vuotiaiden potilaiden suositeltu Amgevitaa kerta-annos lasketaan painon perusteella (taulukko 3). Amgevita annostellaan injektiona ihon alle.

**Taulukko 3. Amgevita-annos läiskäpsoriaasia sairastaville lapsipotilaille**

| Potilaan paino | Annos                                                                                                  |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 15 kg-< 30 kg  | Aloitussuositus 20 mg, jonka jälkeen 20 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua aloitusannoksesta |
| ≥ 30 kg        | Aloitussuositus 40 mg, jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua aloitusannoksesta |

Jos potilas ei saavuta vastetta 16 viikon kuluessa, hoidon jatkamista on harkittava tarkoin.

Jos uusintahoidon Amgevitalla on aiheellista, noudatetaan edellä annettuja ohjeita annoksesta ja hoidon kestosta.

Adalimumabin turvallisuutta on arvioitu pediatriassa läiskäpsoriaasipotilailla keskimäärin 13 kuukauden ajan.

Ei ole asianmukaista käyttää adalimumabia alle 4 vuoden ikäisille lapsille tämän käyttöaiheen hoidossa.

Amgevita voi olla saatavana eri vahvuuksina ja/tai annostelumuotoina yksilöllisten hoitotarpeiden mukaan.

*Hidradenitis suppurativa nuorilla (12 vuoden iästä alkaen, kun paino on vähintään 30 kg)*

Nuorilla HS-tautia sairastavilla potilailla ei ole tehty kliinisiä adalimumabitutkimuksia. Amgevitan annostus näillä potilailla on määritetty farmakokineettisen mallinnuksen ja simulaation avulla (ks. kohta 5.2).

Suosittelun Amgevita-annos on 80 mg ihonalaisena injektiona viikolla 0, jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikosta 1.

Nuorille potilaille, joilla vaste 40 mg Amgevita-annokselle joka toinen viikko on riittämätön, voidaan harkita annoksen suurentamista 40 mg:aan joka viikko tai 80 mg:aan joka toinen viikko.

Antibioottihoitoa voidaan tarvittaessa jatkaa Amgevita-hoidon aikana. On suositeltavaa, että potilas käsittelee HS-leesiot paikallisesti käytettävällä antiseptisellä ihohuuhteella päivittäin Amgevita-hoidon aikana.

Jos oireet eivät lieviy 12 viikon kuluessa, hoidon jatkamista on harkittava tarkoin.

Jos hoito on keskeytettävä, Amgevita voidaan aloittaa uudelleen asianmukaisella tavalla.

Pitkäaikaishoidon jatkamisen hyödyt ja riskit on arvioitava säännöllisin väliajoin (ks. aikuisia koskeva tieto kohdasta 5.1).

Ei ole asianmukaista käyttää Amgevitaa alle 12 vuoden ikäisille tämän käyttöaiheen hoidossa.

Amgevitaa voi olla saatavana eri vahvuuksina ja/tai annostelumuotoina yksilöllisten hoitotarpeiden mukaan.

*Crohnin tauti lapsilla*

Crohnin tautia sairastavien 6–17-vuotiaiden potilaiden suositeltu Amgevitan kerta-annos lasketaan painon perusteella (taulukko 4). Amgevita annostellaan injektiona ihon alle.

**Taulukko 4. Amgevita-annos Crohnin tautia sairastavilla pediatriisilla potilailla**

| Potilaan paino | Aloituseros                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ylläpitoannos alkaen viikolta 4 |
|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| < 40 kg        | <ul style="list-style-type: none"><li>40 mg viikolla 0 ja 20 mg viikolla 2</li></ul> <p>Jos nopeampi hoitovaste on tarpeen, voidaan antaa</p> <ul style="list-style-type: none"><li>80 mg viikolla 0 ja 40 mg viikolla 2</li></ul> <p>On kuitenkin muistettava, että suurempia aloituseroksia käytettäessä haittatapahtumariski voi olla suurempi.</p>  | 20 mg joka toinen viikko        |
| ≥ 40 kg        | <ul style="list-style-type: none"><li>80 mg viikolla 0 ja 40 mg viikolla 2</li></ul> <p>Jos nopeampi hoitovaste on tarpeen, voidaan antaa</p> <ul style="list-style-type: none"><li>160 mg viikolla 0 ja 80 mg viikolla 2</li></ul> <p>On kuitenkin muistettava, että suurempia aloituseroksia käytettäessä haittatapahtumariski voi olla suurempi.</p> | 40 mg joka toinen viikko        |

Potilaat, joilla vaste on riittämätön, saattavat hyötyä annoksen suurentamisesta:

- < 40 kg: 20 mg joka viikko
- ≥ 40 kg: 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.

Hoidon jatkamista on harkittava tarkoin, jos potilas ei saavuta vastetta viikkoon 12 mennessä.

Ei ole asianmukaista käyttää adalimumabia alle 6 vuoden ikäisille tämän käyttöaiheen hoidossa.

Amgevita voi olla saatavana eri vahvuuksina ja/tai annostelumuotoina yksilöllisten hoitotarpeiden mukaan.

#### *Ulseratiivinen koliitti lapsilla*

Ulseratiivista koliittia sairastavien 6–17-vuotiaiden potilaiden suositeltu Amgevita-annos lasketaan painon perusteella (taulukko 5). Amgevita annostellaan injektiona ihon alle.

**Taulukko 5. Amgevita-annos ulseratiivista koliittia sairastavilla pediatriisilla potilailla**

| Potilaan paino | Aloituserosannos                                                                                                                                                                                                                               | Ylläpitoannos alkaen viikolta 4* |
|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| < 40 kg        | <ul style="list-style-type: none"><li>80 mg viikolla 0 (yksi 80 mg:n injektio yhtenä päivänä) ja</li><li>40 mg viikolla 2 (yksi 40 mg:n injektio)</li></ul>                                                                                    | 40 mg joka toinen viikko         |
| ≥ 40 kg        | <ul style="list-style-type: none"><li>160 mg viikolla 0 (kaksi 80 mg:n injektiota yhtenä päivänä tai yksi 80 mg:n injektio päivässä kahtena peräkkäisenä päivänä) ja</li><li>80 mg viikolla 2 (yksi 80 mg:n injektio yhtenä päivänä)</li></ul> | 80 mg joka toinen viikko         |

\* Pediatrien potilaiden, jotka täyttävät 18 vuotta Amgevita-hoidon aikana, tulee jatkaa hoitoa heille määrättyllä ylläpitoannoksella.

Hoidon jatkamista on harkittava tarkoin, jos potilas ei saavuta vastetta viikkoon 8 mennessä.

Ei ole asianmukaista käyttää Amgevita alle 6 vuoden ikäisille tämän käyttöaiheen hoidossa.

Amgevita voi olla saatavana eri vahvuuksina ja/tai annostelumuotoina yksilöllisten hoitotarpeiden mukaan.

#### *Uveitti lapsilla*

Uveittia sairastavien pediatrien potilaiden suositeltu Amgevitan kerta-annos 2 vuoden iästä alkaen lasketaan painon perusteella (taulukko 6). Amgevita pistetään injektiona ihon alle.

Ei ole olemassa kokemuksia lasten uveitin hoidosta Amgevitala ilman samanaikaista metotreksaattihoitoa.

**Taulukko 6. Amgevita-annos uveittia sairastavilla pediatriisilla potilailla**

| Potilaan paino | Annos                                                  |
|----------------|--------------------------------------------------------|
| < 30 kg        | 20 mg joka toinen viikko yhdessä metotreksaatin kanssa |
| ≥ 30 kg        | 40 mg joka toinen viikko yhdessä metotreksaatin kanssa |

Kun Amgevita-hoito aloitetaan, voidaan viikkoa ennen ylläpito-hoidon aloitusta antaa 40 mg:n latausannos < 30 kg painaville potilaille tai 80 mg:n latausannos ≥ 30 kg painaville potilaille. Kliinistä tutkimustietoa Amgevita-latausannoksen käytöstä alle 6-vuotiailla lapsilla ei ole (ks. kohta 5.2).

Ei ole asianmukaista käyttää Amgevita alle 2 vuoden ikäisille tämän käyttöaiheen hoidossa.

Pitkäaikaisen hoidon hyödyt ja riskit on suositeltavaa arvioida vuosittain (ks. kohta 5.1).

Amgevita voi olla saatavana eri vahvuuksina ja/tai annostelumuotoina yksilöllisten hoitotarpeiden mukaan.

#### Antotapa

Amgevita pistetään ihon alle (subkutaanisesti). Katso käyttöohjeet pakkausselosteesta.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

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

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

#### Infektiot

Potilaat, jotka käyttävät TNF-salpaajia ovat herkempiä vakaville infektioille. Heikentynyt keuhkojen toiminta voi lisätä infektioiden kehittymisen riskiä. Potilaita tulee täten seurata huolellisesti infektioiden (mm. tuberkuloosin) varalta ennen Amgevita-hoidon aloittamista, hoidon aikana ja sen jälkeen. Koska adalimumabin eliminoituminen voi viedä neljä kuukautta, seuranta tulee jatkaa siihen saakka.

Amgevita-hoitoa ei tule aloittaa potilailla, joilla on aktiivinen infektio (krooninen tai paikallinen), ennen kuin infektio on hallinnassa. Potilailla, jotka ovat altistuneet tuberkuloosille, sekä potilailla, jotka ovat matkustaneet korkean tuberkuloosin tai endeemisen mykoosin (kuten histoplasmoosi, koksidioidomykoosi tai blastomykoosi) riskialueilla, Amgevita-hoidon hyödyt ja riskit on huomioitava ennen hoidon aloittamista (ks. Muut opportunistiset infektiot).

Potilaita, joille kehittyy uusi infektio Amgevita-hoidon aikana, tulee seurata huolellisesti ja heille on tehtävä täydellinen diagnostinen arvio. Jos potilaalle kehittyy uusi, vakava infektio tai sepsis, tarvittava antimikrobinen tai antimykoottinen hoito on aloitettava ja Amgevitan antaminen on keskeytettävä, kunnes infektio saadaan hallintaan. Lääkärien tulee noudattaa varovaisuutta harkitessaan Amgevitan käyttöä potilailla, joilla on ollut toistuvia infektioita tai perussairaus, joka voi altistaa infektioille mukaan lukien samanaikainen immunosuppressiivisen lääkityksen käyttö.

#### *Vakavat infektiot*

Vakavia infektioita, mukaan lukien sepsis, joka johtuu bakteereista, mykobakteereista, invasiivisista sieninfektioista, parasiiteista, viruksista tai muista opportunistisista infektioista, kuten listerioosista, legionelloosista ja pneumokystoosista, on raportoitu adalimumabia käyttävillä potilailla.

Muita vakavia infektioita, joita on ilmennyt kliinisissä tutkimuksissa, sisältävät pneumonian, pyelonefriitin, septisen niveltulehduksen ja sepsiksen kaltaisia infektioita. Infektioihin liittyvää sairaalahoitoa tai kuolemaan johtavia tapauksia on raportoitu.

## *Tuberkuloosi*

Adalimumabihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu tuberkuloosia, mukaan lukien tuberkuloosin reaktivaatiota ja uusia tapauksia. Raportit sisälsivät sekä keuhko- että keuhkojen ulkopuolista (eli disseminoitunutta) tuberkuloosia.

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

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

Alla kuvatuissa tilanteissa Amgevita-hoidon hyötyjen ja riskien suhdetta on harkittava hyvin huolellisesti.

Jos potilaalla epäillään latenttia tuberkuloosia, on tuberkuloosin hoitoon perehtynyttä lääkärinä konsultoitava.

Jos potilaalla todetaan latentti tuberkuloosi, sen hoito profylaktisella tuberkuloosihoidolla on käynnistettävä ennen Amgevita-hoidon aloittamista ja paikallisten suositusten mukaisesti.

Profylaktista tuberkuloosihoidoa on harkittava ennen Amgevita-hoidon aloittamista myös siinä tapauksessa, että potilaalla on useita tai merkittäviä tuberkuloosin riskitekijöitä, mutta latentin tuberkuloosin osoituskoe on negatiivinen, ja potilaalla, jolla on aiemmin ollut latentti tai aktiivinen tuberkuloosi, eikä hoidon asianmukaisesta toteutuksesta ole varmuutta.

Adalimumabihoitoa saaneilla potilailla on ilmennyt tuberkuloosin reaktivaatiotapauksia tuberkuloosin profylaktisesta hoidosta huolimatta. Joillekin potilaille, joita on aiemmin hoidettu menestyksekkäästi aktiivisen tuberkuloosin vuoksi, on uudelleen kehittynyt tuberkuloosi adalimumabihoidon aikana.

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

### *Muut opportunistiset infektiot*

Adalimumabia saavilla potilailla on tavattu opportunistisia infektioita, kuten invasiivisia sieni-infektioita. TNF-salpaajia saavilla potilailla näitä infektioita ei ole välttämättä tunnistettu ja tämä on johtanut asianmukaisen hoidon viivästymiseen ja joskus kuolemaan.

Jos potilaalle kehittyy sellaisia merkkejä ja oireita kuten kuume, huonovointisuus, painonlasku, hikoilu, yskä, hengenahdistus, ja/tai keuhkoinfiltraatteja tai muita vakavia systeemisiä sairauksia, liittyi niihin sokki tai ei, invasiivista sieni-infektiota tulisi epäillä ja Amgevitan anto lopettaa viipymättä. Diagnoosi ja empiirisen antifungaalisen hoidon aloitus tulisi tehdä yhteistyössä lääkärin kanssa, jolla on kokemusta invasiivisten sieni-infektioiden hoidosta.

### B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen

B-hepatiittiviruksen kroonisilla kantajilla (eli pinta-antigeeni-positiivisilla) on todettu B-hepatiitin uudelleenaktivoitumista TNF-salpaajahoidon, myös adalimumabihoidon, aikana. Jotkin tapaukset ovat

johtaneet kuolemaan. Potilaat on tutkittava HBV-infektion varalta ennen Amgevita-hoidon aloittamista. Jos potilas osottautuu HBV-tartunnan kantajaksi, suositellaan hepatiitti B-infektion hoitoon perehtyneen lääkärin konsultoimista.

Jos HBV-kantaja tarvitsee ehdottomasti Amgevita-hoitoa, häntä on seurattava tarkasti aktiiviseen HBV-infektioon viittaavien merkkien ja oireiden varalta koko hoitojakson ajan ja useita kuukausia hoidon päättymisen jälkeen. TNF-salpaajahoitoa saavien HBV-kantajien hoitamisesta samanaikaisesti viruslääkkeillä B-hepatiitin uudelleenaktivoitumisen estämiseksi ei ole riittävästi tietoa. Jos potilaan B-hepatiitti aktivoituu uudelleen, on Amgevita-hoito lopetettava ja tehokas viruslääkitys ja asianmukainen tukihoido aloitettava.

### Neurologiset tapahtumat

TNF-salpaajiin, kuten adalimumabiin, on harvinaisissa tapauksissa liittynyt keskushermoston demyelinoivan sairauden (mukaan lukien MS-tauti ja optikusneuriitti) ja ääreishermoston demyelinoivan sairauden (mukaan lukien Guillain-Barrén oireyhtymä) kliinisten oireiden ja/tai röntgenlöydösten ilmeneminen tai paheneminen. Varovaisuutta tulee siis noudattaa määrättäessä Amgevita potilaille, joilla on joko aiemmin tai hiljattain alkanut keskus- tai ääreishermoston myeliinikosairaus. Amgevita-hoidon keskeytystä on harkittava, jos potilaalle kehittyy jokin näistä sairauksista. Intermediaarisen uveitin ja keskushermoston demyelinoivien sairauksien välillä on tunnettu yhteys. Potilaille, joilla on ei-infektioperäinen intermediaarinen uveitti, on ennen Amgevita-hoidon aloitusta sekä säännöllisesti hoidon aikana tehtävä neurologinen arvio, jossa arvioidaan aiemmin alkaneita tai kehittymässä olevia keskushermoston demyelinoivia sairauksia.

### Allergiset reaktiot

Kliinisissä tutkimuksissa adalimumabihoitoon liittyvät vakavat allergiset reaktiot olivat harvinaisia. Adalimumabiin liitetyt lievät allergiset reaktiot olivat kliinisissä tutkimuksissa melko harvinaisia. Adalimumabin annon yhteydessä on raportoitu vakavia allergisia reaktioita, mukaan lukien anafylaksia. Jos anafylaktinen tai muu vakava allerginen reaktio ilmenee, tulee Amgevitan antaminen keskeyttää välittömästi ja aloittaa asianmukainen hoito.

### Immunosuppressio

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

### Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset häiriöt

TNF-salpaajilla tehtyjen adalimumabin kliinisten tutkimusten kontrolloiduissa osioissa TNF-salpaajia saaneilla potilailla on havaittu enemmän maligniteetteja, mukaan lukien lymfoomia, kuin verrokeilla. Niitä esiintyi kuitenkin harvoin. Leukemiaa on raportoitu markkinoilletulon jälkeen potilailla, joita hoidettiin TNF-salpaajilla. Lymfooman ja leukemian taustariski on suurentunut nivelreumapotilailla, joilla on hyvin aktiivinen, pitkään kestänyt tulehduksellinen tauti, mikä vaikeuttaa riskin arviointia. Tämänhetkisten tietojen perusteella lymfoomien, leukemian ja muiden maligniteettien kehittymisriskiä ei voida sulkea pois TNF-salpaajahoitoa saavien potilaiden kohdalla.

Maligniteetteja, myös kuolemaan johtaneita, on ilmoitettu lapsilla, nuorilla ja nuorilla aikuisilla (alle 22-vuotiailla), jotka ovat saaneet TNF-salpaajahoitoa (hoidon aloitusikä  $\leq 18$  vuotta), markkinoilletulon jälkeinen adalimumabihoito mukaan lukien. Noin puolet tapauksista oli lymfoomia. Muut tapaukset olivat erilaisia maligniteetteja, ja mukana oli harvinaisia, yleensä immunosuppressioon liittyviä muotoja. Maligniteettiriskiä ei voida sulkea pois lapsilla ja nuorilla, jotka saavat TNF-salpaajahoitoa.

Adalimumabilla hoidetuilla potilailla on markkinoilletulon jälkeen raportoitu harvoin hepatospleenistä T-solulymfoomaa. Tämä harvinainen T-solulymfooma on taudinkuvaltaan aggressiivinen ja tavallisesti fataali. Osa adalimumabihoidon aikana ilmenneistä hepatospleenisistä T-solulymfoomista on ilmennyt nuorilla aikuisilla, joilla on hoidettu tulehduksellista suolistotautia samanaikaisesti atsatiopriinilla tai 6-merkaptopuriinilla. Atsatiopriinin tai 6-merkaptopuriinin ja Amgevitan yhdistelmähoitoon liittyvä mahdollinen riski on huomioitava. Hepatospleenisen T-solulymfooman kehittymisen riskiä ei voida poissulkea potilailla, joita hoidetaan Amgevitalla (ks. kohta 4.8).

Tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on ollut jokin maligniteetti ennen adalimumabihoitoa, tai joilla adalimumabihoitoa olisi jatkettu maligniteetin kehittymisen jälkeen. Siksi erityistä varovaisuutta tulee noudattaa harkittaessa Amgevita-hoitoa näille potilaille (ks. kohta 4.8).

Kaikki potilaat tulee tutkia muiden ihosyöpien kuin melanooman varalta ennen Amgevita-hoitoa ja sen aikana. Tämä koskee etenkin potilaita, jotka ovat käyttäneet runsaasti immunosuppressiivisia hoitoja, sekä PUVA-hoitoa saaneita psoriaasipotilaita. TNF-salpaajia, kuten adalimumabia, saaneilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen myös melanoomaa ja merkelinsolukarsinoomaa (ks. kohta 4.8).

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

Tämänhetkisen tiedon perusteella ei tiedetä vaikuttaako adalimumabihoito dysplasian tai paksusuolen syövän kehittymisen riskiin. Kaikki ulseratiivista koliittia sairastavat potilaat, joilla on lisääntynyt riski dysplasiaan tai paksusuolen syöpään (esimerkiksi potilaat, joilla on pitkäaikainen ulseratiivinen koliitti tai primaarinen sklerosoiva kolangiitti), tai potilaat, joilla on aiemmin ollut dysplasia tai paksusuolen syöpä, tulee seuloa dysplasian varalta säännöllisin väliajoin ennen hoidon aloitusta ja hoidon aikana. Seulonnan tulisi sisältää kolonoskopia ja biopsia paikallisten suositusten mukaisesti.

### Verenkuvamuutokset

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

### Rokotukset

Kun 226 aikuista nivelreumapotilasta sai adalimumabi- tai lumelääkehoitoa, havaitut vasta-ainevasteet tavanomaiselle 23-valentille pneumokokkrokotteelle ja trivalentille influenssavirusrokotteelle olivat samankaltaiset. Elävien rokotteiden aiheuttamista infektioiden sekundaarisista siirtymistä ei ole tietoa adalimumabihoitoa saaneilla potilailla.

Kaikkien lapsipotilaiden kohdalla on suositeltavaa varmistaa mahdollisuuksien mukaan, että potilas saa kaikki ajankohtaisten rokotussuositusten mukaiset rokotukset ennen Amgevita-hoidon aloittamista.

Potilaille voidaan antaa rokotuksia Amgevita-hoidon aikana eläviä rokotteita lukuun ottamatta. Elävien rokotteiden (esim. BCG-rokotteen) antamista vauvoille, jotka ovat altistuneet Amgevitalle kohdussa, ei suositella 5 kuukauteen äidin viimeisestä raskaudenaikaisesta Amgevita-injektiosta.

### Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta

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

### Autoimmuuniprosessit

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

### Samanaikainen biologisten DMARDien tai TNF-salpaajien antaminen

Kliinisissä tutkimuksissa anakinran ja toisen TNF-salpaajan, etanerseptin, yhteiskäytössä on todettu vakavia infektiota, eikä yhteiskäytöstä ollut lisääntynyttä kliinistä hyötyä verrattuna etanerseptin antamiseen yksinään. Etanerseptin ja anakinran yhteiskäytössä havaittujen haittatapahtumien luonteen vuoksi samankaltainen toksisuus on mahdollista anakinran ja muiden TNF-salpaajien yhteiskäytössä. Siksi Amgevitan ja anakinran yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Amgevitan ja muiden biologisten DMARDien (kuten anakinra ja abatasepti) tai muiden TNF-salpaajien samanaikaista antoa ei suositella perustuen infektioiden mahdollisesti lisääntyneeseen riskiin, mukaan lukien vakavat infektiot ja muut farmakologiset yhteisvaikutukset (ks. kohta 4.5).

### Leikkaus

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

### Ohutsuolitukos

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

### lääkkää potilaat

Vakavien infektioiden esiintyvyys oli korkeampi yli 65-vuotiailla potilailla (3,7 %), joita hoidettiin adalimumabilla, kuin alle 65-vuotiailla (1,5 %). Jotkin näistä infektiosta olivat fataaleja. Vanhuksia hoidettaessa tulee erityisesti ottaa huomioon infektioriski.

### Pediatriset potilaat

Katso Rokotukset yllä.

### Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 0,8 ml:n annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Adalimumabia on tutkittu nivelreumaa, idiopaattista juveniilia polyartriittia ja nivelpsoriaasia sairastavilla potilailla sekä yksinään että metotreksaattiin yhdistettynä. Vasta-ainemuodostus oli vähäisempää metotreksaatin kanssa annettuna kuin yksinään. Adalimumabin käyttö ilman metotreksaattia lisäsi vasta-ainemuodostusta, tehosti adalimumabin puhdistumaa ja heikensi sen tehoa (ks. kohta 5.1).

Amgevitan ja anakinran yhdistämistä ei suositella (ks. kohta 4.4 Samanaikainen biologisten DMARDien tai TNF-salpaajien antaminen).

Amgevitan ja abataseptin yhdistämistä ei suositella (ks. kohta 4.4 Samanaikainen biologisten DMARDien tai TNF-salpaajien antaminen).

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on harkittava riittävää raskauden ehkäisyä Amgevita-hoidon aikana ja vähintään viiden kuukauden ajan viimeisen Amgevita-annoksen jälkeen.

##### Raskaus

Laajat tiedot eivät viittaa epämuodostumien lisääntymiseen vastasyntyneillä. Tiedot kerättiin prospektiivisesti noin 2 100 raskaudesta, joiden aikana oli tapahtunut adalimumabialtistus ja jotka olivat johtaneet elävän lapsen syntymään tiedossa olevin lopputuloksin (mukaan lukien tiedot yli 1 500:sta ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana tapahtuneesta altistuksesta).

Prospektiivisessa kohorttirekisterissä oli mukana 257 naista, joilla oli nivelreuma tai Crohnin tauti ja jotka saivat adalimumabia vähintään ensimmäisellä raskauskolmanneksella, ja 120 naista, joilla oli nivelreuma tai Crohnin tauti ja jotka eivät saaneet adalimumabia. Ensisijainen päätetapahtuma oli merkittävien synnynnäisten kehityshäiriöiden esiintyvyys syntymähetkellä. Vähintään yhden elävän, merkittävästi kehityshäiriöisen lapsen syntymään johtaneiden raskauksien osuus oli adalimumabihoitoa saaneilla nivelreumaa sairastavilla naisilla 6/69 (8,7 %) ja hoitamattomilla nivelreumaa sairastavilla naisilla 5/74 (6,8 %) (korjaamaton vetosuhde 1,31; 95 % luottamusväli [lv] 0,38–4,52). Adalimumabihoitoa saaneilla Crohnin tautia sairastavilla naisilla vastaava osuus oli 16/152 (10,5 %) ja hoitamattomilla Crohnin tautia sairastavilla naisilla 3/32 (9,4 %) (korjaamaton vetosuhde 1,14; 95 % lv 0,31–4,16). Korjattu vetosuhde (lähtötilanteen eroja koskeva) oli 1,10 (95 % lv 0,45–2,73), kun nivelreumaa ja Crohnin tautia koskevat tiedot yhdistettiin. Selviä eroja adalimumabihoitoa saaneiden ja hoitamattomien naisten välillä ei todettu toissijaisten päätetapahtumien kohdalla. Näitä olivat keskenmenot, vähäiset synnynnäiset kehityshäiriöt, ennenaikaiset synnytykset, syntymäkoko ja vakavat infektiot tai opportunistiset infektiot. Kohtukuolemia ja maligniteetteja ei ilmoitettu. Rekisterin metodologiset rajoitukset, mm. pieni otoskoko ja satunnaistamaton tutkimusasetelma, saattavat vaikuttaa tietojen tulkintaan.

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

Koska adalimumabi estää TNF $\alpha$ :aa, sen antaminen raskausaikana voi vaikuttaa vastasyntyneen normaaliin immuunivasteeseen. Amgevita saa käyttää raskausaikana vain, jos se on selvästi tarpeellista.

Adalimumabi voi läpäistä adalimumabihoitoa saavan naisen istukan ja päätyä sikiön verenkiertoon raskauden aikana. Tästä johtuen näillä imeväisillä voi olla syntymän jälkeen kohonnut infektioriski.

Elävien rokotteiden (esim. BCG-rokotteen) antamista imeväisille, jotka ovat altistuneet adalimumabille *in utero*, ei suositella 5 kuukauteen äidin viimeisestä raskaudenaikaisesta adalimumabi-injektioista.

### Imetys

Julkaistusta kirjallisuudesta saadut suppeat tiedot viittaavat siihen, että adalimumabi erittyy hyvin pieninä pitoisuuksina ihmisen rintamaitoon ja sen pitoisuus ihmisen rintamaidossa on 0,1–1 % äidin seerumin adalimumabipitoisuudesta. Suun kautta annettuna immunoglobuliini G -proteiinit hajoavat suolistossa proteolyyysin kautta, ja niiden biologinen hyötyosuus on pieni. Imetettävään vastasyntyneeseen / vauvaan kohdistuvia vaikutuksia ei ole odotettavissa. Näin ollen Amgevita voi käyttää imetyksen aikana.

### Hedelmällisyys

Prekliinistä tietoa adalimumabin vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole saatavilla.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Amgevitalla saattaa olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Amgevitaa ottamisen jälkeen saattaa esiintyä kiertohuimausta ja näön heikkenemistä (ks. kohta 4.8).

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Adalimumabia on tutkittu tärkeimmissä kontrolloiduissa ja avoimissa tutkimuksissa 9 506 potilaalla jopa 60 kuukauden ajan tai yli. Näihin tutkimuksiin osallistui nivelreumapotilaita, joiden tauti oli kestänyt lyhyen tai pitkän aikaa, sekä idiopaattista juveniilia artriittia (idiopaattista juveniilia polyartriittia ja entesiitteihin liittyvää artriittia), aksiaalista spondylartriittia (selkärankareumaa ja aksiaalista spondylartriittia (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta)), nivelpsoriaasia, Crohnin tautia, ulseratiivista koliittia, psoriaasia, hidradenitis suppurativaa ja uveittia sairastavia potilaita. Tärkeimmissä kontrolloiduissa tutkimuksissa 6 089 potilasta sai adalimumabia ja 3 801 potilasta sai lumevalmistetta tai vaikuttavaa vertailuvalmistetta kontrolloidun vaiheen aikana.

Tärkeimmissä kontrolloiduissa kaksoissokkotutkimuksissa hoidon keskeytti haittatapahtumien vuoksi 5,9 % adalimumabia ja 5,4 % vertailuhoitoa saaneista potilaista.

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat infektiot (esim. nenänielutulehdus, ylähengitystieinfektiot ja sinuiitti), pistoskohdan reaktiot (punoitus, kutina, verenvuoto, kipu tai turvotus), päänsärky ja tuki- ja liikuntaelimistön kipu.

Adalimumabihoidon yhteydessä on ilmoitettu vakavia haittavaikutuksia. TNF-salpaajat, kuten Amgevita, vaikuttavat immuunijärjestelmään, ja niiden käyttö voi vaikuttaa elimistön kykyyn torjua infektioita ja syöpää.

Adalimumabin käytön yhteydessä on ilmoitettu kuolemaan johtaneita ja henkeä uhanneita infektioita (mm. sepsistä, opportunistisia infektioita ja tuberkuloosia), HBV-infektion reaktivaatiota ja eri syöpätauteja (mm. leukemiaa, lymfoomia ja hepatospleenistä T-solulymfoomaa).

Myös vakavia hematologisia, neurologisia ja autoimmuunireaktioita on ilmoitettu. Näistä pansytopeniaa, aplastista anemiaa ja keskus- ja ääreishermoston myeliinikatotapauksia on ilmoitettu harvoin. Myös lupusta, lupuksen kaltaisia oireistoja ja Stevens–Johnsonin oireyhtymää on ilmoitettu.

### Pediatriset potilaat

Lapsipotilailla todetut haittatapahtumat olivat yleisesti ottaen yleisyydeltään ja luonteeltaan samanlaisia kuin aikuispotilailla todetut haitat.

## Haittavaikutustaulukko

Allaolevassa taulukossa 7 on lueteltu kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoilletulon jälkeen esiin tulleet haittatapahtumat, ja ne on jaoteltu elinryhmittäin ja esiintyvyyden perusteella: hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ); yleiset ( $\geq 1/100$  ja  $< 1/10$ ); melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000$  ja  $< 1/100$ ); harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$  ja  $< 1/1\ 000$ ); sekä tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Kunkin yleisyysluokan haittavaikutukset on esitetty vakavuuden mukaisessa järjestyksessä vakavimmasta haittavaikutuksesta alkaen. Eri käyttöaiheiden tiedoista on valittu suurin yleisyysluku. Elinjärjestelmäsarakkeessa oleva tähti (\*) tarkoittaa, että kohdissa 4.3, 4.4 ja 4.8 on lisätietoa aiheesta.

**Taulukko 7. Haittavaikutukset**

| <b>Elinjärjestelmä</b>                                                 | <b>Yleisyys</b>   | <b>Haittavaikutukset</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infektiot*                                                             | Hyvin yleiset     | Hengitystieinfektiot (mm. ylä- ja alahengitystieinfektiot, keuhkokuume, sinuiitti, nielutulehdus, nenänielutulehdus ja herpesviruspneumonia)                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                        | Yleiset           | Systeemiset infektiot (mm. sepsis, kandidiaasi ja influenssa), suolistoinfektiot (mm. virusperäinen gastroenteriitti), iho- ja pehmytkudosinfektiot (mm. paronykia, selluliitti, märkärupi, nekrotisoiva faskiitti ja vyöruusu), korvatulehdukset, suutulehdukset (mm. herpes simplex, huuliherpes ja hammasinfektiot), sukuelininfektiot (mm. vulvovaginan sieni-infektiot), virtsatieinfektiot (mm. pyelonefriitti), sieni-infektiot, nivelinfektiot |
|                                                                        | Melko harvinaiset | Hermostoinfektiot (mm. virusmeningiitti), opportunistiset infektiot ja tuberkuloosi (mm. koksidioidomykoosi, histoplasmoosi ja <i>Mycobacterium avium</i> -infektiot), bakteeriperäiset infektiot, silmäinfektiot, divertikuliitti <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                       |
| Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)* | Yleiset           | Ei-melanoomatyypiset ihosyövät (mm. tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä), hyvänlaatuiset kasvaimet                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                        | Melko harvinaiset | Lymfooma**, kiinteät kasvaimet (mm. rintasyöpä, keuhkokasvaimet ja kilpirauhaskasvaimet), melanooma**                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                                        | Harvinaiset       | Leukemia <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                                        | Tuntematon        | Hepatospleeninen T-solulyymfooma <sup>1)</sup> , merkelinsolukarsinoma (ihon neuroendokriininen karsinoma) <sup>1)</sup> , Kaposin sarkooma                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Veri ja imukudos*                                                      | Hyvin yleiset     | Leukopenia (mm. neutropenia ja agranulosytoosi), anemia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                                                        | Yleiset           | Leukosytoosi, trombositopenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                        | Melko harvinaiset | Idiopaattinen trombositopeeninen purppura                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                                        | Harvinaiset       | Pansytopenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

| <b>Elinjärjestelmä</b>                    | <b>Yleisyys</b>   | <b>Haittavaikutukset</b>                                                                                                        |
|-------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Immuunijärjestelmä*                       | Yleiset           | Yliherkkyys, allergiat (myös kausiallergiat)                                                                                    |
|                                           | Melko harvinaiset | Sarkoidoosi <sup>1)</sup> , vaskuliitti                                                                                         |
|                                           | Harvinaiset       | Anafylaksia <sup>1)</sup>                                                                                                       |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus             | Hyvin yleiset     | Kohonneet rasva-arvot                                                                                                           |
|                                           | Yleiset           | Hypokalemia, kohonneet virtsahappoarvot, poikkeavat veren natriumarvot, hypokalsemia, hyperglykemia, hypofosfatemia, nestehukka |
| Psyykkiset häiriöt                        | Yleiset           | Mielialanvaihtelut (mm. masennus), ahdistuneisuus, unettomuus                                                                   |
| Hermosto*                                 | Hyvin yleiset     | Päänsärky                                                                                                                       |
|                                           | Yleiset           | Parestesia (mm. hypestesia), migreeni, hermojuuren kompressio                                                                   |
|                                           | Melko harvinaiset | Aivoverenkiertohäiriö <sup>1)</sup> , vapina, neuropatia                                                                        |
|                                           | Harvinaiset       | MS-tauti, myeliinikatohäiriöt (esim. optikusneuriitti, Guillain-Barrén oireyhtymä) <sup>1)</sup>                                |
| Silmät                                    | Yleiset           | Näköhäiriöt, sidekalvotulehdus, luomitulehdus, silmän turvotus                                                                  |
|                                           | Melko harvinaiset | Kaksoiskuvat                                                                                                                    |
| Kuulo ja tasapainoelin                    | Yleiset           | Kiertohuimaus                                                                                                                   |
|                                           | Melko harvinaiset | Kuurous, tinnitus                                                                                                               |
| Sydän*                                    | Yleiset           | Takykardia                                                                                                                      |
|                                           | Melko harvinaiset | Sydänkohtaus <sup>1)</sup> , rytmihäiriöt, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta                                                 |
|                                           | Harvinaiset       | Sydämenpysähdys                                                                                                                 |
| Verisuonisto                              | Yleiset           | Hypertensio, kuumat aallot, hematoomat                                                                                          |
|                                           | Melko harvinaiset | Aortan aneurysma, valtimotukos, tromboflebiitti                                                                                 |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina* | Yleiset           | Astma, hengenahdistus, yskä                                                                                                     |
|                                           | Melko harvinaiset | Keuhkoembolia <sup>1)</sup> , interstitiaalinen keuhkosairaus, keuhkoahdamatauti, pneumoniitti, pleuraeffuusio <sup>1)</sup>    |
|                                           | Harvinaiset       | Keuhkofibroosi <sup>1)</sup>                                                                                                    |

| <b>Elinjärjestelmä</b>                               | <b>Yleisyys</b>      | <b>Haittavaikutukset</b>                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------------------------------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ruoansulatus-<br>elimistö                            | Hyvin yleiset        | Vatsakipu,<br>pahoinvointi ja oksentelu                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                      | Yleiset              | Ruoansulatuskanavan verenvuoto,<br>dyspepsia,<br>refluksitauti,<br>Sjögrenin oireyhtymä                                                                                                                                                                                          |
|                                                      | Melko<br>harvinaiset | Haimatulehdus,<br>dysfagia,<br>kasvojen turvotus                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                      | Harvinaiset          | Suolen puhkeama <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Maksa ja sappi*                                      | Hyvin yleiset        | Kohonneet maksaentsyymiarvot                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                      | Melko<br>harvinaiset | Kolekystiitti ja sappikivet,<br>maksan rasvoittuminen,<br>kohonneet bilirubiiniarvot                                                                                                                                                                                             |
|                                                      | Harvinaiset          | Hepatiitti,<br>B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen <sup>1)</sup> ,<br>autoimmuunihepatiitti <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                       |
|                                                      | Tuntematon           | Maksan vajaatoiminta <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                               |
| Iho ja ihonalainen<br>kudos                          | Hyvin yleiset        | Ihottuma (mm. eksfoliatiivinen ihottuma)                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                      | Yleiset              | Psoriaasin puhkeaminen tai paheneminen (mukaan<br>lukien palmoplantaarinen pustuloosi psoriaasi) <sup>1)</sup> ,<br>nokkosihottuma,<br>mustelmat (mm. purppura),<br>ihotulehdus (mm. ekseema),<br>kynsien murtuminen,<br>voimakas hikoilu,<br>alopecia <sup>1)</sup> ,<br>kutina |
|                                                      | Melko<br>harvinaiset | Öinen hikoilu,<br>arpimuodostus                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                      | Harvinaiset          | Erythema multiforme <sup>1)</sup> ,<br>Stevens–Johnsonin oireyhtymä <sup>1)</sup> ,<br>angioedeema <sup>1)</sup> ,<br>ihon vaskuliitti <sup>1)</sup> ,<br>likenoidi (punajäkälää muistuttava) ihoreaktio <sup>1)</sup>                                                           |
|                                                      | Tuntematon           | Dermatomyosiitin oireiden paheneminen <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                              |
| Luusto, lihakset ja<br>sidekudos                     | Hyvin yleiset        | Luusto- ja lihaskipu                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                                                      | Yleiset              | Lihasspasmit (mm. kohonneet veren kreatiini-<br>fosfokinaasiarvot)                                                                                                                                                                                                               |
|                                                      | Melko<br>harvinaiset | Rabdomyolyyysi,<br>systeeminen lupus erythematosus (SLE/LED)                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                      | Harvinaiset          | Lupuksen kaltainen oireyhtymä <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                      |
| Munuaiset ja<br>virtsatiet                           | Yleiset              | Munuaisten vajaatoiminta,<br>hematuria                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                      | Melko<br>harvinaiset | Nokturia                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Sukupuolielimet ja<br>rinnat                         | Melko<br>harvinaiset | Erektiohäiriöt                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Yleisoireet ja<br>antopaikassa<br>todettavat haitat* | Hyvin yleiset        | Pistoskohdan reaktiot (mm. pistoskohdan punoitus)                                                                                                                                                                                                                                |
|                                                      | Yleiset              | Rintakipu,<br>turvotus,<br>kuume <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                      | Melko<br>harvinaiset | Inflammaatio                                                                                                                                                                                                                                                                     |

| Elinjärjestelmä       | Yleisyys   | Haittavaikutukset                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tutkimukset*          | Yleiset    | Hyytymis- ja verenvuotohäiriöt (mm. APTT-ajan piteneminen),<br>positiivinen tulos autovasta-ainetestissä (mm. kaksijuosteisen DNA:n vasta-aineet),<br>kohonneet veren laktaattidehydrogenaasiarvot |
|                       | Tuntematon | Painonnousu <sup>2)</sup>                                                                                                                                                                          |
| Vammat ja myrkytykset | Yleiset    | Hidas paraneminen                                                                                                                                                                                  |

\* lisätietoa kohdissa 4.3, 4.4 ja 4.8

\*\* myös avoimissa jatkotutkimuksissa

<sup>1)</sup> Mukaan lukien spontaaniraportit.

<sup>2)</sup> Adalimumabin yhteydessä keskimääräinen painon muutos lähtötilanteesta oli 0,3–1,0 kg aikuisten käyttöaiheissa, kun taas lumelääkettä käytettäessä paino laski tai nousi keskimäärin 0,4 kg 4–6 kuukauden pituisen hoitojakson aikana. Pitkäaikaisissa jatkotutkimuksissa, joissa ei ollut vertailuryhmää, on havaittu myös 5–6 kg:n painonnousua, kun potilaat ovat altistuneet lääkevalmisteelle noin 1–2 vuoden ajan. Tämä koskee erityisesti potilaita, joilla on Crohnin tauti ja haavainen paksusuolitulehdus. Mekanismi, johon tämä vaikutus perustuu, on epäselvä, mutta se voi liittyä adalimumabin tulehduksia estävään ja lievittävään vaikutukseen.

### Hidradenitis suppurativa

Turvallisuusprofiili adalimumabia viikoittain saaneilla HS-potilailla oli yhdenmukainen adalimumabin tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa.

### Uveiitti

Turvallisuusprofiili adalimumabia joka toinen viikko saaneilla uveiittipotilailla oli yhdenmukainen adalimumabin tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa.

### Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

#### *Pistoskohdan reaktiot*

Tärkeimmissä kontrolloiduissa tutkimuksissa aikuisilla ja lapsilla pistoskohdan reaktioita (punoitus ja/tai kutina, verenvuoto, kipu tai turvotus) ilmeni 12,9 %:lla adalimumabia ja 7,2 %:lla lumevalmistetta tai vaikuttavaa vertailuvalmistetta saaneista potilaista. Pistoskohdan reaktioiden yhteydessä ei lääkityksen keskeyttäminen yleensä ollut tarpeen.

#### *Infektiot*

Tärkeimmissä kontrolloiduissa tutkimuksissa aikuisilla ja lapsilla infektioiden esiintyvyys oli adalimumabia saaneilla 1,51 tapausta ja lumevalmistetta tai vaikuttavaa vertailuvalmistetta saaneilla 1,46 tapausta potilasvuotta kohti. Valtaosa infektiosta oli nenänielutulehduksia, ylähengitystieinfektioita ja nenän sivuontelotulehduksia (sinuiitti). Useimmat potilaat jatkoivat adalimumabilääkitystä infektion parannuttua.

Vakavien infektioiden esiintyvyys oli adalimumabia saaneilla 0,04 tapausta ja lumevalmistetta tai vaikuttavaa vertailuvalmistetta saaneilla 0,03 tapausta potilasvuotta kohti.

Adalimumabilla tehdyissä kontrolloiduissa ja avoimissa tutkimuksissa aikuisilla ja lapsilla on ilmoitettu vakavia infektiota (myös kuolemaan johtaneita infektiota, joita esiintyi harvoin), esim. tuberkuloosia (esim. miliaarituberkuloosia ja keuhkojen ulkopuolella esiintyvää tuberkuloosia) ja invasiivisia opportunistisia infektiota (esim. disseminoitunutta tai extrapulmonaalista histoplasmoosia, blastomykoosia, koksidioidomykoosia, pneumokystoosia, kandidiaasia, aspergilloosia ja listerioosia). Valtaosa tuberkuloositapauksista kehittyi kahdeksan kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta, mikä saattaa viitata latentin sairauden uudelleenaktivoitumiseen.

## *Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset häiriöt*

Idiopaattista juveniilia artriittia (idiopaattista juveniilia polyartriittia ja entesiitteihin liittyvää artriittia) koskeneissa adalimumabitutkimuksissa 249 pediatriisella potilaalla, joiden kokonaisaltistus oli 655,6 potilasvuotta, ei havaittu maligniteetteja. Maligniteetteja ei havaittu myöskään lasten Crohnin tautia koskeneissa adalimumabitutkimuksissa 192 lapsipotilaalla, joiden kokonaisaltistus oli 498,1 potilasvuotta. Maligniteetteja ei havaittu 77 pediatriisella potilaalla lasten kroonista läiskäpsoriaasia koskeneissa adalimumabitutkimuksissa, jossa kokonaisaltistus oli 80,0 potilasvuotta. Ulseratiivista koliittia koskeneissa adalimumabitutkimuksissa 93:lla pediatriisella potilaalla, joiden kokonaisaltistus oli 65,3 potilasvuotta, ei havaittu maligniteetteja. Lasten uveittia koskeneissa adalimumabitutkimuksissa 60 lapsipotilaalla, joiden kokonaisaltistus oli 58,4 potilasvuotta, ei havaittu maligniteetteja.

Tärkeimpiin vähintään 12 viikkoa kestäneisiin aikuisten adalimumabitutkimuksiin osallistui potilaita, joilla oli keskivaikea tai vaikea aktiivinen nivelreuma, selkärankareuma, aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta), nivelpsoriaasi, psoriaasi, hidradenitis suppurativa, Crohnin tauti, ulseratiivinen koliitti tai uveitti. Näiden tutkimusten kontrolloiduissa osissa 5 291:llä adalimumabihoitoa saaneella potilaalla havaittiin 6,8 (95 % luottamusväli 4,4–10,5) maligniteettia (lukuun ottamatta lymfoomia ja muita ihosyöpiä kuin melanoomia) 1 000 potilasvuotta kohti, kun taas 3 444 verrokkipotilaalla todettiin 6,3 (95 % luottamusväli 3,4–11,8) tapausta 1 000 potilasvuotta kohti. Hoidon mediaanikesto oli 4,0 kk adalimumabiryhmässä ja 3,8 kk verrokkipotilailla. Muiden ihosyöpien kuin melanooman esiintymistiheys oli adalimumabihoitoa saaneilla potilailla 8,8 (95 % luottamusväli 6,0–13,0) tapausta 1 000 potilasvuotta kohti ja verrokkipotilailla 3,2 (95 % luottamusväli 1,3–7,6) tapausta 1 000 potilasvuotta kohti. Näistä ihosyövistä levyepiteelikarsinoomien esiintymistiheys oli adalimumabihoitoa saaneilla potilailla 2,7 (95 % luottamusväli 1,4–5,4) tapausta 1 000 potilasvuotta kohti ja verrokkipotilailla 0,6 (95 % luottamusväli 0,1–4,5) tapausta 1 000 potilasvuotta kohti. Lymfoomien esiintymistiheys oli adalimumabihoitoa saaneilla potilailla 0,7 (95 % luottamusväli 0,2–2,7) tapausta 1 000 potilasvuotta kohti ja verrokkiryhmässä 0,6 (95 % luottamusväli 0,1–4,5) tapausta 1 000 potilasvuotta kohti.

Näiden tutkimusten kontrolloitujen osien ja adalimumabia koskevien parhaillaan tehtävien sekä lopetettujen avointen jatkotutkimusten mediaanikesto on noin 3,3 vuotta, ja niihin on osallistunut 6 427 potilasta yhteensä yli 26 439 potilashoitovuoden ajan. Kun näiden tutkimusten tulokset yhdistetään, havaittujen maligniteettien esiintymistiheydeksi saadaan noin 8,5 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti (lymfoomia ja muita ihosyöpiä kuin melanoomaa lukuun ottamatta). Muiden ihosyöpien kuin melanooman havaittu esiintymistiheys on noin 9,6 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti, ja lymfoomien havaittu esiintymistiheys noin 1,3 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti.

Markkinoilletulon jälkeen tammikuusta 2003 joulukuuhun 2010 pääasiassa nivelreumapotilailla spontaanisti ilmoitettujen maligniteettien esiintymistiheys on noin 2,7 tapausta 1 000 potilashoitovuotta kohti. Muiden ihosyöpien kuin melanooman spontaanisti ilmoitettu esiintymistiheys on noin 0,2 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti ja lymfoomien spontaanisti ilmoitettu esiintymistiheys noin 0,3 tapausta 1 000 potilashoitovuotta kohti (ks. kohta 4.4).

Adalimumabilla hoidetuilla potilailla on markkinoilletulon jälkeen raportoitu harvoin hepatospleenistä T-solulymfoomaa (ks. kohta 4.4)

## *Autovasta-aineet*

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

## *Maksa- ja sappitapahtumat*

Nivelreuma- ja nivelpsoriaasipotilailla tehdyissä kontrolloiduissa vaiheen 3 adalimumabitutkimuksissa, joiden kontrolloidun osan kesto oli 4–104 viikkoa, ALAT-arvojen suurenemista  $\geq 3$  kertaa viitevälin ylärajan (ULN) suuruiseksi esiintyi 3,7 %:lla adalimumabihoitoa saaneista ja 1,6 %:lla vertailuhoitoa saaneista.

Idiopaattista juveniilia polyartriittia sairastavilla 4–17-vuotiailla potilailla ja entesiitteihin liittyvää artriittia sairastavilla 6–17-vuotiailla potilailla tehdyissä kontrolloiduissa vaiheen 3 adalimumabitutkimuksissa ALAT-tason suurenemista tasolle  $\geq 3 \times \text{ULN}$  esiintyi 6,1 %:lla adalimumabihoitoa saaneista ja 1,3 %:lla vertailuhoitoa saaneista. ALAT-tason suurenemisista useimmat havaittiin potilailla, jotka käyttivät samanaikaisesti myös metotreksaattia. Kenelläkään vaiheen 3 adalimumabitutkimukseen osallistuneista idiopaattista juveniilia polyartriittia sairastavista 2 – < 4-vuotiaista potilaista ei esiintynyt ALAT-tason suurenemista  $\geq 3 \times \text{ULN}$ .

Crohnin tautia tai ulseratiivista koliittia sairastavilla potilailla tehdyissä kontrolloiduissa vaiheen 3 adalimumabitutkimuksissa, joiden kontrolloidun osan kesto oli 4–52 viikkoa, ALAT-arvojen suurenemista tasolle  $\geq 3 \times \text{ULN}$  esiintyi 0,9 %:lla adalimumabihoitoa saaneista ja 0,9 %:lla vertailuhoitoa saaneista.

Crohnin tautia sairastavilla lapsipotilailla tehdyssä vaiheen 3 kliinisessä tutkimuksessa, jossa selvitettiin adalimumabin tehoa ja turvallisuutta painonmukaisen induktiohoidon jälkeisessä ylläpito-hoidossa lapsipotilailla, jotka saivat adalimumabia painonmukaisella annoksella (2 painoluokkaa) 52 viikon ajan, ALAT-arvojen suurenemista tasolle  $\geq 3 \times \text{ULN}$  esiintyi 2,6 %:lla (5/192) potilaista. Näistä potilaista 4 oli saanut samanaikaista immunosuppressiivista hoitoa lähtötilanteessa.

Läiskäpsoriaasipotilailla tehdyissä kontrolloiduissa vaiheen 3 adalimumabitutkimuksissa, joiden kontrolloidun osan kesto oli 12–24 viikkoa, ALAT-arvojen suurenemista tasolle  $\geq 3 \times \text{ULN}$  esiintyi 1,8 %:lla adalimumabihoitoa saaneista ja 1,8 %:lla vertailuhoitoa saaneista.

Kenelläkään vaiheen 3 adalimumabitutkimukseen osallistuneista läiskäpsoriaasia sairastaneista lapsipotilaista ei havaittu ALAT-tason suurenemista  $\geq 3 \times \text{ULN}$ .

Hidradenitis suppurativaa sairastavilla potilailla tehdyissä kontrolloiduissa adalimumabitutkimuksissa (aloitusannos 160 mg viikolla 0 ja 80 mg viikolla 2, minkä jälkeen 40 mg kerran viikossa alkaen viikolta 4), joiden kontrolloidun osan kesto oli 12–16 viikkoa, ALAT-arvojen kohoamista  $\geq 3 \times \text{ULN}$  esiintyi 0,3 %:lla adalimumabihoitoa saaneista ja 0,6 %:lla vertailuhoitoa saaneista.

Uveittia sairastavilla aikuispotilailla tehdyissä kontrolloiduissa 80 viikkoa kestäneissä adalimumabitutkimuksissa (aloitusannos 80 mg viikolla 0, jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikolta 1), joissa altistumisajan mediaani adalimumabihoitoa saaneilla potilailla oli 166,5 vuorokautta ja vertailuhoitoa saaneilla potilailla 105,0 vuorokautta, ALAT-arvojen kohoamista  $\geq 3 \times \text{ULN}$  esiintyi 2,4 %:lla adalimumabihoitoa saaneista ja 2,4 %:lla vertailuhoitoa saaneista.

Ulseratiivista koliittia sairastavilla pediatriisilla potilailla (N = 93) tehdyssä kontrolloidussa vaiheen 3 tutkimuksessa, jossa arvioitiin adalimumabin tehoa ja turvallisuutta ylläpitoannoksella 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) joka toinen viikko (N = 31) ja ylläpitoannoksella 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) viikossa (N = 32) sen jälkeen, kun potilaat olivat saaneet painonmukaista induktiohoitoa annoksella 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0 ja viikolla 1 sekä annoksella 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2 (N = 63) tai induktiohoitoa annoksella 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0, lumelääkettä viikolla 1 ja induktiohoitoa annoksella 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2 (N = 30), ALAT-arvojen suurenemista tasolle  $\geq 3 \times \text{ULN}$  esiintyi 1,1 %:lla (1/93) potilaista.

Potilaat, joilla esiintyi ALAT-arvojen suurenemista, olivat kaikkien käyttöaiheiden kliinisissä tutkimuksissa oireettomia. Arvojen suureneminen oli useimmiten ohimenevää ja korjautui, kun hoitoa jatkettiin. Adalimumabilla hoidetuilla potilailla on kuitenkin markkinoilletulon jälkeen raportoitu myös

maksan vajaatoimintaa ja lievempiä maksan häiriöitä, jotka saattavat edeltää maksan vajaatoimintaa, mm. hepatiittia (myös autoimmuunihepatiittia).

#### Samanaikainen hoito atsatiopriinilla/6-merkaptopuriinilla

Aikuisten Crohnin tautia käsittelevissä tutkimuksissa pahanlaatuisten ja vakavien infektioiden liittyvien haittatapahtumien ilmaantuvuus oli suurempi käytettäessä adalimumabin ja atsatiopriinin/6-merkaptopuriinin yhdistelmähoitoa verrattuna pelkkään adalimumabiin.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

### **4.9 Yliannostus**

Annosta rajoittavaa toksisuutta ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa. Suurin tutkittu annos on 10 mg/kg laskimonsisäisesti toistuvina annoksina, mikä on noin 15 kertaa suositusannoksen verran.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit, Tuumorinekroositekijä alfan (TNF- $\alpha$ ) estäjät, ATC-koodi: L04AB04

Amgevita on ns. biosimilaari lääkevalmiste. Yksityiskohtaisempaa tietoa on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulta: <http://www.ema.europa.eu>.

#### Vaikutusmekanismi

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

Adalimumabi säätelee myös TNF:n indusioimia tai säätelemiä biologisia vasteita, mm. leukosyyttien migraatiosta vastaavien adheesiomolekyylien määrän muutoksia (ELAM-1, VCAM-1 ja ICAM-1, joilla IC<sub>50</sub> on 0,1–0,2 nM).

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Adalimumabia käyttävillä idiopaattista juveniilia polyartriittia, Crohnin tautia, ulseratiivista koliittia ja hidradenitis suppurativaa sairastavilla potilailla todettiin myös CRP-arvojen pienenevän nopeasti. Crohnin tauti -potilailla havaittiin tulehdusmarkkereita ilmentävien solujen määrän väheneminen paksusuolella, mukaan lukien TNF $\alpha$ :n ilmentymisen merkittävä väheneminen. Suolen limakalvon endoskooppiset tutkimukset ovat osoittaneet limakalvon paranemista tapahtuvan adalimumabilla hoidetuilla potilailla.

## Kliininen teho ja turvallisuus

### *Nivelreuma*

Adalimumabia on kliinisissä tutkimuksissa arvioitu yhteensä yli 3 000 nivelreumapotilaalla. Adalimumabin tehoa ja turvallisuutta nivelreuman hoidossa on arvioitu viidessä satunnaistetussa, hyvin kontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa. Osa potilaista sai hoitoa 120 kuukauden ajan.

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

Nivelreumatutkimuksessa II arvioitiin 544 vähintään 18-vuotiasta keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista nivelreumaa sairastavaa potilasta, joilla hoito vähintään yhdellä taudin kulkuun vaikuttavalla reumalääkkeellä oli epäonnistunut. Adalimumabia annettiin ihonalaisina injektioina 20 mg:n tai 40 mg:n annoksina siten, että adalimumabia annettiin yksinään joko viikoittain tai vuoroviikoin lumevalmisteen kanssa 26 viikon ajan; lumevalmistetta annettiin viikoittain samanmittaisen ajanjakson verran. Muiden taudin kulkuun vaikuttavien reumalääkkeiden käyttö ei ollut sallittua.

Nivelreumatutkimuksessa III arvioitiin 619 vähintään 18-vuotiasta keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista nivelreumaa sairastavaa potilasta, joilla metotreksaattihoito ei ollut riittävän tehokas annostasolla 12,5–25 mg/vko tai jotka eivät sietäneet 10 mg/vko annoksia metotreksaattia. Tutkimuksessa oli kolme ryhmää. Ensimmäinen ryhmä sai lumevalmistetta viikoittain pistoksena 52 viikon ajan. Toinen ryhmä sai 20 mg adalimumabia viikoittain 52 viikon ajan. Kolmas ryhmä sai vuoroviikoin 40 mg adalimumabia ja vuoroviikoin lumevalmistetta. Ensimmäisten 52 viikon jälkeen 457 potilasta siirrettiin avoimeen jatkovaiheeseen, jossa annettiin 40 mg adalimumabia/metotreksaattia joka toinen viikko enintään 10 vuoden ajan.

Nivelreumatutkimuksessa IV arvioitiin ensisijaisesti turvallisuutta 636:lla vähintään 18-vuotiaalla keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista nivelreumaa sairastavalla potilaalla. Potilailla ei ollut aikaisempaa taudin kulkuun vaikuttavaa reumalääkitystä tai he saivat jatkaa nykyistä reumalääkitystään, kunhan hoito pysyi samana vähintään 28 päivän ajan. Lääkitys oli metotreksaatti, leflunomidi, hydroksiklorokiini, sulfasalatsiini ja/tai kultasuolat. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko 40 mg adalimumabia tai lumevalmistetta joka toinen viikko 24 viikon ajan.

Nivelreumatutkimuksessa V arvioitiin 799 aikuispotilasta, joilla oli keskivaikea tai vaikea aktiivinen varhaisvaiheen nivelreuma (taudin kesto keskimäärin alle 9 kuukautta) ja jotka eivät olleet saaneet aiemmin metotreksaattihoitoa. Tässä tutkimuksessa arvioitiin eri hoitojen tehoa nivelvaurioiden oireiden ja löydösten vähenemisen sekä nivelvaurioiden etenemisen hidastumisen suhteen nivelreumapotilailla 104 viikon aikana, ja tutkittavat hoidot olivat: adalimumabi 40 mg joka toinen viikko yhdistelmänä metotreksaatin kanssa, adalimumabi 40 mg joka toinen viikko monoterapiana ja metotreksaatti monoterapiana. Ensimmäisen 104 viikon jälkeen 497 potilasta siirrettiin avoimeen jatkovaiheeseen, jossa annettiin 40 mg adalimumabia joka toinen viikko enintään 10 vuoden ajan.

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

### ACR-vaste

Prosentuaaliset osuudet niistä adalimumabia saaneista potilaista, jotka saavuttivat ACR 20, 50 ja 70 -vasteet, olivat yhdenmukaiset nivelreumatutkimuksissa I, II ja III. Yhteenvedo annostasolla 40 mg joka toinen viikko saaduista tuloksista on esitetty taulukossa 8.

**Taulukko 8. ACR-vasteet lumevertailututkimuksissa (prosentuaalinen osuus potilaista)**

| Vaste          | Nivelreumatutkimus I <sup>a**</sup> |                                                       | Nivelreumatutkimus II <sup>a**</sup> |                                     | Nivelreumatutkimus III <sup>a**</sup> |                                                           |
|----------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
|                | Lume / MTX <sup>c</sup><br>n = 60   | Adalimumabi <sup>b</sup> / MTX <sup>c</sup><br>n = 63 | Lume<br>n = 110                      | Adalimumabi <sup>b</sup><br>n = 113 | Lume/<br>MTX <sup>c</sup><br>n = 200  | Adalimumabi <sup>b</sup> /<br>MTX <sup>c</sup><br>n = 207 |
| ACR 20         |                                     |                                                       |                                      |                                     |                                       |                                                           |
| 6 kk kuluttua  | 13,3 %                              | 65,1 %                                                | 19,1 %                               | 46,0 %                              | 29,5 %                                | 63,3 %                                                    |
| 12 kk kuluttua | NA                                  | NA                                                    | NA                                   | NA                                  | 24,0 %                                | 58,9 %                                                    |
| ACR 50         |                                     |                                                       |                                      |                                     |                                       |                                                           |
| 6 kk kuluttua  | 6,7 %                               | 52,4 %                                                | 8,2 %                                | 22,1 %                              | 9,5 %                                 | 39,1 %                                                    |
| 12 kk kuluttua | NA                                  | NA                                                    | NA                                   | NA                                  | 9,5 %                                 | 41,5 %                                                    |
| ACR 70         |                                     |                                                       |                                      |                                     |                                       |                                                           |
| 6 kk kuluttua  | 3,3 %                               | 23,8 %                                                | 1,8 %                                | 12,4 %                              | 2,5 %                                 | 20,8 %                                                    |
| 12 kk kuluttua | NA                                  | NA                                                    | NA                                   | NA                                  | 4,5 %                                 | 23,2 %                                                    |

<sup>a</sup> Nivelreumatutkimus I viikolla 24, nivelreumatutkimus II viikolla 26 ja nivelreumatutkimus III viikoilla 24 & 52

<sup>b</sup> 40 mg adalimumabia joka toinen viikko

<sup>c</sup> MTX = metotreksaatti

\*\* p < 0,01, adalimumabi vs. lume

Nivelreumatutkimuksissa I–IV viikon 24 tai 26 kohdalla mitattu paraneminen ACR-vastekriteerien kaikkien yksittäisten osa-alueiden osalta [aristavien ja turvonneiden nivelten lukumäärä, lääkärin ja potilaan arvio sairauden aktiivisuudesta ja kivusta, toimintakykyindeksin (HAQ) pisteet ja CRP (mg/dl)] oli huomattavampaa kuin lumelääkeryhmässä. Nivelreumatutkimuksessa III paranemiset säilyivät 52 viikon ajan.

Nivelreumatutkimuksen III avoimessa jatkovaiheessa vaste säilyi useimmilla ACR-vasteen saavuttaneilla potilailla enintään 10 vuoden seurannan ajan. 207 potilaasta, jotka oli satunnaistettu käyttämään 40 mg:n adalimumabiannostusta joka toinen viikko, 114 jatkoi 40 mg:n adalimumabiannosten käyttöä joka toinen viikko 5 vuoden ajan. Näistä potilaista 86 (75,4 %) saavutti ACR 20 -vasteen, 72 potilasta (63,2 %) saavutti ACR 50 -vasteen ja 41 potilasta (36 %) ACR 70 -vasteen. 207 potilaasta 81 jatkoi 40 mg:n adalimumabiannosten käyttöä joka toinen viikko 10 vuoden ajan. Näistä potilaista 64 (79,0 %) saavutti ACR 20 -vasteen, 56 potilasta (69,1 %) saavutti ACR 50 -vasteen ja 43 potilasta (53,1 %) ACR 70 -vasteen.

Nivelreumatutkimuksessa IV adalimumabia ja standardihoitoa saaneiden potilaiden ACR 20 -vaste oli tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin lumelääkettä ja standardihoitoa saaneiden (p < 0,001).

Nivelreumatutkimuksissa I–IV adalimumabia saaneet potilaat saavuttivat lumelääkkeeseen verrattuna tilastollisesti merkitsevät ACR 20 ja 50 -vasteet jopa 1–2 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta.

Nivelreumatutkimuksessa V potilailla, joilla oli varhaisvaiheen nivelreuma ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet metotreksaattihoitoa, adalimumabin ja metotreksaatin yhdistelmä sai aikaan nopeamman ja merkitsevästi paremman ACR-vasteen viikolla 52 kuin pelkkä metotreksaatti tai pelkkä adalimumabi, ja vaste säilyi viikkoon 104 saakka (ks. taulukko 9).

**Taulukko 9. ACR-vasteet nivelreumatutkimuksessa V (potilaiden prosentuaalinen osuus)**

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

<sup>a</sup> p-arvo on saatu metotreksaattimonoterapian ja adalimumabi/metotreksaattiyhdistelmähoidon parivertailusta Mann–Whitneyn U -testillä.

<sup>b</sup> p-arvo on saatu adalimumabimonoterapian ja adalimumabi/metotreksaattiyhdistelmähoidon parivertailusta Mann–Whitneyn U -testillä.

<sup>c</sup> p-arvo on saatu adalimumabimonoterapian ja metotreksaattimonoterapian parivertailusta Mann–Whitneyn U -testillä.

Nivelreumatutkimuksen V avoimessa jatkovaiheessa ACR-vasteet säilyivät enintään 10 vuoden seurannassa. Niistä 542 potilaasta, jotka oli satunnaistettu saamaan 40 mg adalimumabia joka toinen viikko, 170 jatkoi 40 mg:n adalimumabiannosten käyttöä joka toinen viikko 10 vuoden ajan. Näistä potilaista 154 (90,6 %) saavutti ACR 20 -vasteen, 127 potilasta (74,7 %) saavutti ACR 50 -vasteen ja 102 potilasta (60,0 %) ACR 70 -vasteen.

Viikolla 52 adalimumabi/metotreksaattiyhdistelmähoidoa saaneista potilaista 42,9 %:lla saavutettiin kliininen remissio (DAS28 (CRP) < 2,6), kun vastaava luku oli pelkkää metotreksaattia saaneilla 20,6 % ja pelkkää adalimumabia saaneilla 23,4 %. Adalimumabi/metotreksaattiyhdistelmähoido lievitti tautia kliinisesti ja tilastollisesti paremmin kuin pelkkä metotreksaatti (p < 0,001) tai pelkkä adalimumabi (p < 0,001) potilailla, joilla oli äskettäin diagnosoitu keskivaikea tai vaikea nivelreuma. Vasteet olivat samankaltaiset näissä kahdessa monoterapiaryhmässä (p = 0,447). Niistä 342 potilaasta, jotka oli alun perin satunnaistettu saamaan adalimumabia monoterapiana tai adalimumabi/metotreksaattiyhdistelmähoidoa ja jotka jatkoivat avoimessa jatkotutkimuksessa, 171 jatkoi adalimumabihoitoa 10 vuotta. Heistä 109:n (63,7 %) raportoitiin olevan remissiossa 10 vuoden kohdalla.

#### Radiologinen vaste

Nivelreumatutkimuksessa III, jossa adalimumabia saavilla potilailla oli ollut nivelreuma noin 11 vuotta, rakenteelliset nivelvauriot arvioitiin röntgenkuvista ja ilmaistiin muutoksina modifioituissa Sharpin (TSS) kokonaispisteissä ja sen komponenteissa, eroosiopisteissä ja nivelraon madaltumispisteissä. Adalimumabi/metotreksaattipotilailla todettiin 6 ja 12 kuukauden kohdalla merkitsevästi vähemmän etenemistä kuin pelkkää metotreksaattia saavilla potilailla (ks. taulukko 10).

Avoimen nivelreumatutkimuksen III jatkotutkimuksessa rakenteellisten vaurioiden etenemisnopeuden hidastuminen säilyy 8 ja 10 vuotta osalla potilaista. 8 vuoden kohdalla arvioitiin röntgenkuvista 81 potilasta 207 potilaasta, joita alun perin hoidettiin adalimumabilla (40 mg joka toinen viikko). 48 potilaalla näistä ei havaittu rakenteellisten vaurioiden etenemistä (määritelmä: mTSS-arvon muutokset lähtötilanteesta 0,5 tai vähemmän). 10 vuoden kohdalla tehtiin radiologiset arvioinnit 79:lle 207 potilaasta, joita alun perin hoidettiin adalimumabilla (40 mg joka toinen viikko). 40:llä näistä potilaista ei todettu rakenteellisten vaurioiden etenemistä (määritelmä: mTSS-arvon muutos lähtötilanteesta enintään 0,5 pistettä).

**Taulukko 10. Radiologiset keskiarvomuutokset 12 kuukauden aikana nivelreumatutkimuksessa III**

|                        | <b>Lume/<br/>MTX<sup>a</sup></b> | <b>Adalimumabi/MTX<br/>40 mg joka<br/>toinen viikko</b> | <b>Lume/MTX-<br/>adalimumabi/MTX<br/>(95 %<br/>luottamusväli<sup>b</sup>)</b> | <b>p-arvo</b>        |
|------------------------|----------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| TSS                    | 2,7                              | 0,1                                                     | 2,6 (1,4; 3,8)                                                                | < 0,001 <sup>c</sup> |
| Eroosioaste            | 1,6                              | 0,0                                                     | 1,6 (0,9; 2,2)                                                                | < 0,001              |
| Nivelraon<br>madaltuma | 1,0                              | 0,1                                                     | 0,9 (0,3; 1,4)                                                                | 0,002                |

<sup>a</sup> Metotreksaatti

<sup>b</sup> 95 % luottamusväli muutosasteen eroissa metotreksaatin ja adalimumabin välillä

<sup>c</sup> perustuu ranking analyysiin

Nivelreumatutkimuksessa V rakenteelliset nivelvauriot arvioitiin röntgenkuvista ja ilmaistiin muutoksina modifioiduissa Sharpin kokonaispisteissä (ks. taulukko 11).

**Taulukko 11. Radiologiset keskiarvomuutokset viikolla 52 nivelreumatutkimuksessa V**

|                        | <b>MTX<br/>n = 257<br/>(95 %<br/>luottamusväli)</b> | <b>Adalimumabi<br/>n = 274<br/>(95 %<br/>luottamusväli)</b> | <b>Adalimumabi/<br/>MTX<br/>n = 268<br/>(95 %<br/>luottamusväli)</b> | <b>p-arvo<sup>a</sup></b> | <b>p-arvo<sup>b</sup></b> | <b>p-arvo<sup>c</sup></b> |
|------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| TSS                    | 5,7 (4,2–7,3)                                       | 3,0 (1,7–4,3)                                               | 1,3 (0,5–2,1)                                                        | < 0,001                   | 0,0020                    | < 0,001                   |
| Eroosioaste            | 3,7 (2,7–4,7)                                       | 1,7 (1,0–2,4)                                               | 0,8 (0,4–1,2)                                                        | < 0,001                   | 0,0082                    | < 0,001                   |
| Nivelraon<br>madaltuma | 2,0 (1,2–2,8)                                       | 1,3 (0,5–2,1)                                               | 0,5 (0–1,0)                                                          | < 0,001                   | 0,0037                    | 0,151                     |

<sup>a</sup> p-arvo on saatu metotreksaattimonoterapian ja adalimumabi/metotreksaattiyhdistelmähoidon parivertailusta Mann–Whitneyn U -testillä.

<sup>b</sup> p-arvo on saatu adalimumabimonoterapian ja adalimumabi/metotreksaattiyhdistelmähoidon parivertailusta Mann–Whitneyn U -testillä.

<sup>c</sup> p-arvo on saatu adalimumabimonoterapian ja metotreksaattimonoterapian parivertailusta Mann–Whitneyn U -testillä.

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

Avoimessa nivelreumatutkimuksen V jatkovaiheessa keskimääräinen muutos lähtötilanteesta 10 vuoden kohdalla modifioiduissa Sharpin kokonaispisteissä (TSS) oli alun perin metotreksaattimonoterapiaan satunnaistetuilla potilailla 10,8, adalimumabimonoterapiaan satunnaistetuilla potilailla 9,2 ja adalimumabi/metotreksaatti-yhdistelmähoitoon satunnaistetuilla potilailla 3,9. Vastaavat osuudet potilaista, joilla ei tapahtunut radiologista etenemistä, olivat 31,3 %, 23,7 % ja 36,7 %.

### Elämänlaatu ja fyysinen toimintakyky

Terveysteen liittyvää elämänlaatua ja fyysistä toimintakykyä arvioitiin kaikissa neljässä asianmukaisessa ja hyvin kontrolloidussa tutkimuksessa toimintakykyindeksillä (HAQ), joka oli nivelreumatutkimuksessa III ennalta määritelty ensisijainen päätetapahtuma viikolla 52. Kaikki adalimumabiannokset/annostusohjelmat kaikissa neljässä tutkimuksessa osoittivat, että paraneminen mitattuna HAQ-toimintakykyindeksillä lähtötasolta kuukaudelle 6 oli lumevalmisteseen verrattuna tilastollisesti merkitsevästi parempaa, ja nivelreumatutkimuksessa III havaittiin samaa viikolla 52.

Short Form Health Survey (SF 36) -kyselyn tulokset adalimumabin kaikkien annosten/annostusohjelmien osalta tukevat näitä löydöksiä (mm. PCS-pisteet ja kipu- ja vitaliteettiosioiden pisteet annokselle 40 mg joka toinen viikko olivat tilastollisesti merkitseviä). FACIT-pisteet osoittavat, että väsymys väheni tilastollisesti merkitsevästi kaikissa niissä kolmessa tutkimuksessa, joissa sitä arvioitiin (nivelreumatutkimukset I, III, IV).

Nivelreumatutkimuksessa III useimmilla potilailla, joiden fyysinen toimintakyky parani ja jotka jatkoivat hoitoa, paraneminen säilyi avoimen tutkimuksen viikkoon 520 asti (120 kuukautta). Elämänlaadun paraneminen mitattiin viikolle 156 (36 kuukautta) asti. Elämänlaadun paraneminen pysyi samalla tasolla koko tämän ajan.

Nivelreumatutkimuksessa V toimintakykyindeksin (HAQ) ja SF 36 -kyselyn fyysisen komponentin paraneminen oli merkittävämpää ( $p < 0,001$ ) adalimumabi/metotreksaattiyhdistelmähoidon kuin pelkän metotreksaattihoidon tai pelkän adalimumabihoidon yhteydessä viikolla 52, ja vaikutus säilyi viikolle 104. Niillä 250 potilaalla, jotka olivat avoimessa jatkotutkimuksessa loppuun asti, fyysisessä toimintakyvyssä havaitut paranemiset säilyivät 10 hoitovuoden ajan.

#### *Aksiaalinen spondylartriitti*

#### Selkärankareuma

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

Suuremmassa selkärankareumatutkimuksessa I, johon osallistui 315 potilasta, adalimumabia saaneiden potilaiden selkärankareuman merkeissä ja oireissa todettiin tilastollisesti merkitsevää paranemista lumevalmistetta saaneisiin potilaisiin verrattuna. Merkitsevä vaste havaittiin ensimmäisen kerran viikon 2 kohdalla, ja se säilyi viikolle 24 asti (taulukko 12).

**Taulukko 12. Tehokkuusvaste selkärankareuman lumevertailututkimuksessa (selkärankareumatutkimus I) – Merkkien ja oireiden väheneminen**

| Vaste                | Lume<br>N = 107 | Adalimumabi<br>N = 208 |
|----------------------|-----------------|------------------------|
| ASAS <sup>a</sup> 20 |                 |                        |
| Viikko 2             | 16 %            | 42 %***                |
| Viikko 12            | 21 %            | 58 %***                |
| Viikko 24            | 19 %            | 51 %***                |
| ASAS 50              |                 |                        |
| Viikko 2             | 3 %             | 16 %***                |
| Viikko 12            | 10 %            | 38 %***                |
| Viikko 24            | 11 %            | 35 %***                |
| ASAS 70              |                 |                        |
| Viikko 2             | 0 %             | 7 %**                  |
| Viikko 12            | 5 %             | 23 %***                |
| Viikko 24            | 8 %             | 24 %***                |

| Vaste                  | Lume<br>N = 107 | Adalimumabi<br>N = 208 |
|------------------------|-----------------|------------------------|
| BASDAI <sup>b</sup> 50 |                 |                        |
| Viikko 2               | 4 %             | 20 %***                |
| Viikko 12              | 16 %            | 45 %***                |
| Viikko 24              | 15 %            | 42 %***                |

\*\*\*, \*\* Tilastollisesti merkitsevä  $p < 0,001$ ;  $< 0,01$  kaikissa adalimumabi/lume-vertailuissa viikkojen 2, 12 ja 24 kohdalla

<sup>a</sup> Selkärankareumaan liittyvät arvioinnit

<sup>b</sup> BASDAI-indeksi (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

Adalimumabihoitoa saaneilla potilailla todettiin merkitsevästi voimakkaampi paraneminen viikon 12 kohdalla, ja se säilyi viikkoon 24 asti sekä SF36-kyselyllä että selkärankareumaa koskevalla elämänlaatukyselyllä (ASQoL) mitattuna.

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

#### Aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta)

Adalimumabin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa potilailla, joilla oli röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti. Tutkimuksessa nr-axSpA I arvioitiin potilaita, joilla oli aktiivinen röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti. Tutkimus nr-axSpA II oli hoidon keskeyttämistutkimus aktiivista röntgennegatiivista aksiaalista spondylartriittia sairastavilla potilailla, jotka saavuttivat remission avoimen adalimumabihoitoa aikana.

#### Tutkimus nr-axSpA I

Tutkimuksessa nr-axSpA I adalimumabihoitoa (40 mg joka toinen viikko) arvioitiin 185 potilaalla satunnaistetussa, 12 viikon pituisessa lumekontrolloidussa kaksoissokkoutetussa, johon osallistuneilla potilailla oli aktiivinen, röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti (tautiaktiivisuuspisteiden [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI] lähtötilanteen keskiarvo adalimumabiryhmässä 6,4 ja lumeryhmässä 6,5) ja  $\geq 1$  tulehduskipulääke oli ollut teholtaan riittämätön tai huonosti siedetty tai tulehduskipulääkkeiden käyttö oli vasta-aiheista.

33 potilasta (18 %) käytti samanaikaisesti tautiprosessiin vaikuttavia reumalääkkeitä, ja 146 potilasta (79 %) käytti lähtötilanteessa tulehduskipulääkettä. Kaksoissokkovaiheen jälkeen seurasi avoin hoitovaihe, jonka aikana kaikki potilaat saivat adalimumabihoitoa (40 mg ihon alle joka toinen viikko) vielä enintään 144 viikon ajan. Viikon 12 tulokset osoittivat, että aktiivisen röntgennegatiivisen spondylartriitin oireet ja löydökset lievittyivät adalimumabiryhmässä tilastollisesti merkitsevästi verrattuna lumeryhmään (taulukko 13).

#### Taulukko 13. Teho lumekontrolloidussa nr-axSpA I -tutkimuksessa

| Kaksoissokkovaihe<br>vaste viikolla 12 | Lume<br>N = 94 | Adalimumabi<br>N = 91 |
|----------------------------------------|----------------|-----------------------|
| ASAS <sup>a</sup> 40                   | 15 %           | 36 %***               |
| ASAS 20                                | 31 %           | 52 %**                |
| ASAS 5/6                               | 6 %            | 31 %***               |
| ASAS, osittainen remissio              | 5 %            | 16 %*                 |
| BASDAI <sup>b</sup> 50                 | 15 %           | 35 %**                |
| ASDAS <sup>c,d,e</sup>                 | -0,3           | -1,0***               |
| ASDAS, inaktiivinen tauti              | 4 %            | 24 %***               |
| hs-CRP <sup>d,f,g</sup>                | -0,3           | -4,7***               |

| <b>Kaksoissokkovaihe<br/>vaste viikolla 12</b>                 | <b>Lume<br/>N = 94</b> | <b>Adalimumabi<br/>N = 91</b> |
|----------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------|
| SPARCC <sup>h</sup> MRI sakroiliaaliset nivelet <sup>d,i</sup> | -0,6                   | -3,2**                        |
| SPARCC MRI selkäranka <sup>d,j</sup>                           | -0,2                   | -1,8**                        |

<sup>a</sup> Arviointi: SpondyloArthritis international Society

<sup>b</sup> Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

<sup>c</sup> Selkärankareumaan liittyvät tautiaktiivisuuspisteet (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)

<sup>d</sup> keskimääräinen muutos lähtöarvoihin nähden

<sup>e</sup> n = 91 lume ja n = 87 adalimumabi

<sup>f</sup> herkkä CRP-määritys (mg/l)

<sup>g</sup> n = 73 lume ja n = 70 adalimumabi

<sup>h</sup> Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

<sup>i</sup> n = 84 lume ja adalimumabi

<sup>j</sup> n = 82 lume ja n = 85 adalimumabi

\*\*\*, \*\*, \*: tilastollisesti merkitsevä, p-arvot < 0,001, < 0,01 ja < 0,05 kaikille vertailuille adalimumabin ja lumelääkkeen välillä

Avoimessa jatkotutkimuksessa adalimumabihoitoa saaneilla potilailla paranema havaituissa oireissa ja löydöksissä säilyi 156 viikon ajan.

### Inflammaation esto

Adalimumabia saaneilla potilailla herkällä CRP-määrityksellä (hs-CRP) mitattuna tulehdusarvossa havaittiin merkitsevä paranema, joka säilyi 156 viikon ajan, ja sakroiliaalinivelten ja selkärangan MRI:n tulehduslöydöksissä havaittiin merkitsevä paranema 104 viikon ajan.

### Elämänlaatu ja fyysinen toimintakyky

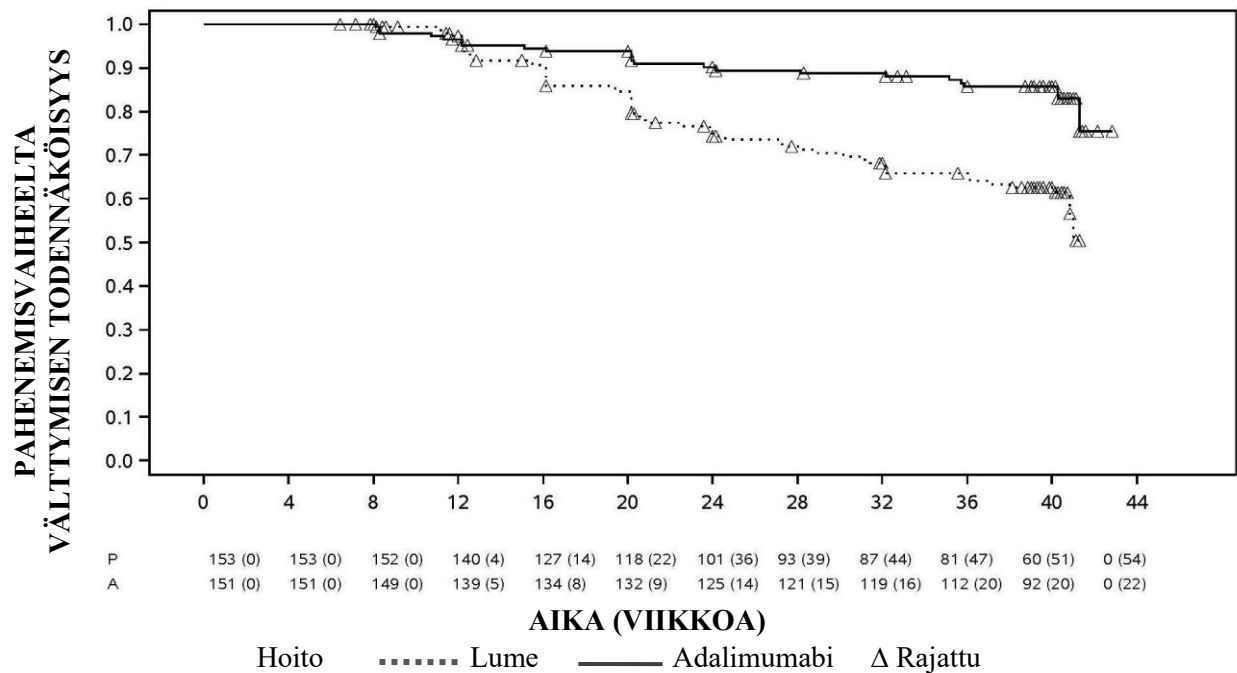
Terveysteen liittyvää elämänlaatua ja fyysistä toimintakykyä arvioitiin HAQ-S- ja SF-36-kyselylomakkeilla. Adalimumabi paransi HAQ-S-kokonaispisteitä ja SF-36-mittarin fyysisen osion pisteitä (Physical Component Score, PCS) tilastollisesti merkitsevästi enemmän kuin lumelääke, kun viikon 12 arvoja verrattiin lähtöarvoihin. Terveysteen liittyvän elämänlaadun ja fyysisen toimintakyvyn paranema säilyi avoimen jatkotutkimuksen ajan viikolle 156.

### Tutkimus nr-axSpA II

Tutkimuksen nr-axSpA II avoimeen vaiheeseen otettiin 673 potilasta, joilla oli aktiivinen röntgennegatiivinen aksiaalinen spondylartriitti (tautiaktiivisuuspisteiden [BASDAI] lähtötilanteen keskiarvo 7,0) ja joilla vaste  $\geq 2$  tulehduskipulääkkeeseen oli riittämätön tai jotka eivät sietäneet tulehduskipulääkkeitä tai joilla tulehduskipulääkkeiden käyttö oli vasta-aiheista. Avoimen vaiheen aikana potilaat saivat adalimumabia 40 mg joka toinen viikko 28 viikon ajan. Potilailla oli myös objektiivista näyttöä tulehduksesta (magneettikuvauksessa todettu sakroiliaalinivelen tai selkärangan tulehdus tai erittäin herkkä CRP koholla). Potilaat, jotka saavuttivat avoimessa vaiheessa pitkäkestoisen, vähintään 12 viikon pituisen remission (N = 305) (ASDAS < 1,3 viikoilla 16, 20, 24 ja 28), satunnaistettiin tämän jälkeen joko jatkamaan adalimumabihoitoa (40 mg joka toinen viikko; N = 152) tai saamaan lumehoitoa (N = 153) vielä 40 viikon ajan kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa vaiheessa (tutkimuksen kokonaiskesto 68 viikkoa). Jos tutkittavalle kehittyi pahenemisvaihe kaksoissokkoutetun vaiheen aikana, hänelle voitiin antaa varahoitona adalimumabia (40 mg joka toinen viikko) vähintään 12 viikon ajan.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, joille ei kehittynyt pahenemisvaihetta tutkimuksen viikkoon 68 mennessä. Pahenemisvaiheeksi määriteltiin ASDAS-pistemäärä  $\geq 2,1$  kahdella peräkkäisellä käynnillä, joiden välillä kului neljä viikkoa. Potilaita, joille ei kehittynyt pahenemisvaihetta kaksoissokkoutetun vaiheen aikana, oli adalimumabiryhmässä enemmän kuin lumeryhmässä (70,4 % vs. 47,1 %, p < 0,001) (kuva 1).

**Kuva 1. Pahenemisvaiheeseen kulunut aika Kaplan–Meier-yhteenvetokäyrinä tutkimuksessa nr-axSpA II**



Huom. P = lume (riskille alttiina (pahenemisvaiheen kokeneet)); A = adalimumabi (riskille alttiina (pahenemisvaiheen kokeneet)).

Hoidon keskeytysryhmässä 68 potilaalle kehittyi pahenemisvaihe. Heistä 65 käytti adalimumabivaroitusta 12 viikon ajan. Näistä potilaista 37 (56,9 %) saavutti uudelleen remission (ASDAS < 1,3) 12 viikon kuluessa avoimen hoidon uudelleenaloittamisesta.

Tutkimuksen kaksoissokkoutetun vaiheen aikana todettiin, että aktiivisen röntgennegatiivisen aksiaalisen spondylartriitin oireet ja löydökset lievittyivät viikkoon 68 mennessä tilastollisesti merkitsevästi enemmän potilailla, jotka saivat jatkuvaa adalimumabihoitoa, kuin hoidon keskeytysryhmään määrättyillä potilailla (taulukko 14).

**Taulukko 14. Teho nr-axSpA II -tutkimuksen lumekontrolloidussa vaiheessa**

| Kaksoissokkoutettu vaste viikolla 68    | Lume<br>N = 153 | Adalimumabi<br>N = 152 |
|-----------------------------------------|-----------------|------------------------|
| ASAS <sup>a,b</sup> 20                  | 47,1 %          | 70,4 %***              |
| ASAS <sup>a,b</sup> 40                  | 45,8 %          | 65,8 %***              |
| ASAS <sup>a</sup> , osittainen remissio | 26,8 %          | 42,1 %**               |
| ASDAS <sup>c</sup> , inaktiivinen tauti | 33,3 %          | 57,2 %***              |
| Osittainen pahenemisvaihe <sup>d</sup>  | 64,1 %          | 40,8 %***              |

<sup>a</sup> Arviointi: SpondyloArthritis international Society.

<sup>b</sup> Lähtötilanne määritellään avoimen vaiheen lähtötilanteeksi, jos potilaalla on aktiivinen tauti.

<sup>c</sup> Selkärankareumaan liittyvät tautiaktiivisuuspisteet (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score).

<sup>d</sup> Osittaisen pahenemisvaiheen määritelmä on ASDAS  $\geq 1,3$  mutta < 2,1 kahdella peräkkäisellä käynnillä.

\*\*\*, \*\* Tilastollisesti merkitsevä p-arvojen ollessa < 0,001 (\*\*\*) ja < 0,01 (\*\*). Kaikki vertailut adalimumabin ja lumeryhmän välillä.

## Nivelpsoriaasi

Adalimumabia (40 mg joka toinen viikko) tutkittiin kahdessa lumevertailututkimuksessa (nivelpsoriaasitutkimukset I ja II) potilailla, joilla oli keskivaikea tai vaikea aktiivinen nivelpsoriaasi. Nivelpsoriaasitutkimus I kesti 24 viikkoa, ja siihen osallistui 313 aikuispotilasta, joilla steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet eivät olleet saaneet aikaan tyydyttävää vastetta. Noin 50 % näistä potilaista käytti metotreksaattia. Nivelpsoriaasitutkimus II kesti 12 viikkoa, ja siihen osallistui 100 potilasta, joilla DMARD-hoito ei ollut saanut aikaan tyydyttävää vastetta. Näiden tutkimusten päätyttyä 383 potilasta siirtyi avoimeen jatkotutkimukseen, jossa he jatkoivat adalimumabia annoksella 40 mg joka toinen viikko.

Adalimumabin tehokkuudesta ei ole riittävästi näyttöä potilailla, joilla on selkärankareuman kaltainen psoriaattinen arthropatia, sillä tutkittujen potilaiden lukumäärä on pieni.

### Taulukko 15. ACR-vaste nivelpsoriaasin lumevertailututkimuksissa (potilaiden prosentuaalinen osuus)

|           | Nivelpsoriaasitutkimus I |                        | Nivelpsoriaasitutkimus II |                       |
|-----------|--------------------------|------------------------|---------------------------|-----------------------|
| Vaste     | Lume<br>N = 162          | Adalimumabi<br>N = 151 | Lume<br>N = 49            | Adalimumabi<br>N = 51 |
| ACR 20    |                          |                        |                           |                       |
| Viikko 12 | 14 %                     | 58 %***                | 16 %                      | 39 %*                 |
| Viikko 24 | 15 %                     | 57 %***                | N/A                       | N/A                   |
| ACR 50    |                          |                        |                           |                       |
| Viikko 12 | 4 %                      | 36 %***                | 2 %                       | 25 %***               |
| Viikko 24 | 6 %                      | 39 %***                | N/A                       | N/A                   |
| ACR 70    |                          |                        |                           |                       |
| Viikko 12 | 1 %                      | 20 %***                | 0 %                       | 14 %*                 |
| Viikko 24 | 1 %                      | 23 %***                | N/A                       | N/A                   |

\*\*\* p < 0,001 kaikissa adalimumabi/lume-vertailuissa

\* p < 0,05 kaikissa adalimumabi/lume-vertailuissa

N/A ei käytettävissä

Nivelpsoriaasitutkimuksessa I ACR-vasteet olivat samankaltaiset riippumatta siitä, saivatko potilaat samanaikaisesti metotreksaattihoitoa vai eivät. ACR-vasteet säilyivät avoimessa jatkotutkimuksessa jopa 136 viikon ajan.

Nivelpsoriaasitutkimuksissa arvioitiin radiologisesti todettavia muutoksia. Kädet, ranteet ja jalkaterät röntgenkuvattiin lähtötilanteessa ja viikolla 24, kun potilaat saivat kaksoissokkoutetusti joko adalimumabia tai lumelääkettä, sekä viikolla 48, jolloin kaikki potilaat saivat avoimesti adalimumabia. Arvioinnissa käytettiin modifioitua TSS-pisteytystä (mTSS), jossa sormien ja varpaiden kärkinivelet otettiin huomioon (ts. pisteytys erosi nivelreuman arviointiin käytetystä TSS-pisteytyksestä).

Adalimumabihoito hidasti perifeeristen nivelvaurioiden etenemistä verrattuna lumehoitoon. Lumeryhmässä mTSS-arvon muutos lähtötilanteeseen nähden (keskiarvo ± keskihajonta) oli  $0,8 \pm 2,5$  viikolla 24, kun taas adalimumabiryhmässä se oli  $0,0 \pm 1,9$  viikolla 48 ( $p < 0,001$ ).

Taudin radiologinen eteneminen pysähtyi hoitoviikkoon 144 asti 84 prosentilla niistä adalimumabihoitoa saaneista potilaista, joiden tauti ei ollut radiologisesti edennyt lähtötilanteen ja viikon 48 välillä ( $n = 102$ ). Adalimumabihoitoa saaneiden potilaiden fyysinen toimintakyky parani tilastollisesti merkitsevästi, kun sitä arvioitiin HAQ-indeksillä ja SF 36 -kyselyllä (Short Form Health Survey) ja verrattiin lumehoitoon viikolla 24. Fyysinen toimintakyky pysyi lähtötilannetta parempana avoimen jatkotutkimuksen viikkoon 136 asti.

Adalimumabin tehoa ja turvallisuutta tutkittiin satunnaistetuissa, kaksoissokkoutetuissa tutkimuksissa aikuispotilailla, joilla oli krooninen läiskäpsoriaasi ( $\geq 10$  % kehon pinta-alasta ja PASI-indeksi  $\geq 12$  tai  $\geq 10$ ) ja joille harkittiin systeemistä hoitoa tai valohoitoa. 73 % psoriaasitutkimuksiin I ja II osallistuneista potilaista oli käyttänyt aiemmin systeemistä hoitoa tai valohoitoa. Adalimumabin tehoa ja turvallisuutta tutkittiin satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa (Psoriaasitutkimus III) myös aikuispotilailla, jotka sairastivat keskivaikeaa tai vaikeaa kroonista läiskäpsoriaasia ja siihen liittyvää käsi- ja/tai jalkapsoriaasia ja joille harkittiin systeemistä hoitoa.

Psoriaasitutkimuksessa I (REVEAL) arvioitiin 1 212 potilasta kolmen hoitojakson puitteissa. Hoitojaksolla A potilaat saivat joko lumehoitoa tai adalimumabihoitoa (80 mg aloitusannos, jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko; ensimmäinen 40 mg:n annos otettiin viikon kuluttua aloitusannoksesta). 16 hoitoviikon jälkeen ne potilaat, joilla saavutettiin vähintään PASI 75 -vaste (PASI-indeksi parani vähintään 75 % lähtötilanteeseen nähden), siirtyivät hoitojaksoon B ja saivat avointa adalimumabihoitoa annoksella 40 mg joka toinen viikko. Potilaat, joilla oli edelleen  $\geq$  PASI 75 -vaste viikolla 33 ja jotka oli alun perin satunnaistettu hoitojaksolla A saamaan vaikuttavaa hoitoa, satunnaistettiin uudelleen hoitojaksolla C saamaan joko lumehoitoa tai 40 mg adalimumabia joka toinen viikko vielä 19 viikon ajan. Kaikissa hoitoryhmissä lähtötilanteen PASI-indeksi oli keskimäärin 18,9 ja lääkärin yleisarvio potilaan sairaudesta oli lähtötilanteessa ”keskivaikea” (53 % tutkimushenkilöistä), ”vaikea” (41 %) tai ”hyvin vaikea” (6 %).

Psoriaasitutkimuksessa II (CHAMPION) adalimumabin tehoa ja turvallisuutta verrattiin metotreksaattiin ja lumehoitoon 271 potilaalla. Potilaat saivat 16 viikon ajan joko lumehoitoa, metotreksaattia (aloitusannos 7,5 mg, jonka jälkeen annosta nostettiin viikolle 12 asti; maksimiannos 25 mg) tai adalimumabihoitoa (80 mg aloitusannos, jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko; ensimmäinen 40 mg annos viikon kuluttua aloitusannoksesta). Adalimumabia ja metotreksaattia vertailevia tietoja 16 hoitoviikkoa pidemmältä ajalta ei ole. Metotreksaattiryhmässä potilaiden annosta ei enää nostettu, jos heillä saavutettiin  $\geq$  PASI 50 -vaste viikolla 8 ja/tai viikolla 12. Kaikissa hoitoryhmissä lähtötilanteen PASI-indeksi oli keskimäärin 19,7 ja lääkärin yleisarvio potilaan sairaudesta oli lähtötilanteessa ”lievä” (< 1 % tutkimushenkilöistä), ”keskivaikea” (48 %), ”vaikea” (46 %) tai ”hyvin vaikea” (6 %).

Kaikkiin vaiheen 2 ja vaiheen 3 psoriaasitutkimuksiin osallistuneet potilaat soveltuivat avoimeen jatkotutkimukseen, jossa adalimumabia annettiin vielä vähintään 108 viikon ajan.

Psoriaasitutkimusten I ja II ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat viikolla 16 PASI 75 -vasteen lähtötilanteeseen nähden (ks. taulukot 16 ja 17).

**Taulukko 16. Psoriaasitutkimus I (REVEAL) – Tehotulokset 16 viikon kohdalla**

|                                                       | <b>Lumehoito</b><br><b>N = 398</b><br><b>n (%)</b> | <b>Adalimumabi (40 mg joka 2. viikko)</b><br><b>N = 814</b><br><b>n (%)</b> |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| <b><math>\geq</math> PASI 75<sup>a</sup></b>          | 26 (6,5)                                           | 578 (70,9) <sup>b</sup>                                                     |
| <b>PASI 100</b>                                       | 3 (0,8)                                            | 163 (20,0) <sup>b</sup>                                                     |
| <b>Lääkärin yleisarvio:<br/>puhdas/melkein puhdas</b> | 17 (4,3)                                           | 506 (62,2) <sup>b</sup>                                                     |

<sup>a</sup> PASI 75 -vasteen saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus laskettiin keskusten mukaan vakioituna

<sup>b</sup>  $p < 0,001$ , adalimumabi vs. lumehoito

**Taulukko 17. Psoriaasitutkimus II (CHAMPION) – Tehotulokset 16 viikon kohdalla**

|                                                       | <b>Lumehoito</b><br>N = 53<br>n (%) | <b>Metotreksaatti</b><br>N = 110<br>n (%) | <b>Adalimumabi (40 mg joka 2. viikko)</b><br>N = 108<br>n (%) |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| <b>≥ PASI 75</b>                                      | 10 (18,9)                           | 39 (35,5)                                 | 86 (79,6) <sup>a, b</sup>                                     |
| <b>PASI 100</b>                                       | 1 (1,9)                             | 8 (7,3)                                   | 18 (16,7) <sup>c, d</sup>                                     |
| <b>Lääkärin yleisarvio:<br/>puhdas/melkein puhdas</b> | 6 (11,3)                            | 33 (30,0)                                 | 79 (73,1) <sup>a, b</sup>                                     |

<sup>a</sup> p < 0,001 adalimumabi vs. lumehoito

<sup>b</sup> p < 0,001 adalimumabi vs. metotreksaatti

<sup>c</sup> p < 0,01 adalimumabi vs. lumehoito

<sup>d</sup> p < 0,05 adalimumabi vs. metotreksaatti

Psoriaasitutkimuksessa I 28 % potilaista, joilla saavutettiin PASI 75 -vaste ja jotka satunnaistettiin uudelleen saamaan lumehoitoa viikolla 33, menetti riittävän vasteen (PASI-indeksi viikon 33 jälkeen ja viikolla 52 tai sitä ennen oli sellainen, että PASI-vaste lähtötilanteeseen nähden oli < 50, ja indeksi suureni vähintään 6 pistettä viikkoon 33 nähden). Adalimumabihoitoa jatkaneessa ryhmässä näin tapahtui vain 5 %:lle potilaista (p < 0,001). 38 % (25/66) niistä potilaista, jotka menettivät riittävän vasteen lumehoitoon satunnaistamisen jälkeen ja siirtyivät myöhemmin avoimeen jatkotutkimukseen, saavutti jälleen PASI 75 -vasteen 12 hoitoviikon jälkeen ja 55 % (36/66) 24 hoitoviikon jälkeen.

Yhteensä 233 PASI 75 -vasteen viikolla 16 ja viikolla 33 saavuttanutta potilasta sai jatkuvaa adalimumabihoitoa 52 viikon ajan psoriaasitutkimuksessa I ja jatkoi adalimumabihoitoa avoimessa jatkotutkimuksessa. 108 viikon avoimen lisähoidon jälkeen (tutkimuksen alusta yhteensä 160 hoitoviikkoa) 74,7 % potilaista sai PASI 75 -vasteen ja 59,0 %:lla iho oli lääkärin yleisarvion mukaan puhdas tai melkein puhdas. Analyysissä, jossa kaikki potilaat, jotka keskeyttivät tutkimuksen haittatapahtumien tai riittämättömän tehon vuoksi tai joiden annosta suurennettiin, luokiteltiin ilman vastetta jääneiksi potilaiksi, PASI 75 -vasteen sai 69,6 % potilaista ja 55,7 %:lla iho oli lääkärin yleisarvion mukaan puhdas tai melkein puhdas 108 viikon avoimen lisähoidon jälkeen (yhteensä 160 viikkoa).

Yhteensä 347 pysyvän vasteen saanutta potilasta osallistui hoidon keskeyttämistä ja uusintahoidon arvioivaan avoimeen jatkotutkimukseen. Keskeyttämisjakson aikana psoriaasioireet uusiutuivat ajan myötä, ja relapsiin (lääkärin yleisarvio huononi ”keskivaikeaksi” tai huonommaksi) kuluneen ajan mediaani oli noin 5 kuukautta. Yhdelläkään potilaista ei esiintynyt rebound-ilmiötä keskeyttämisjakson aikana. Yhteensä 76,5 %:lla (218/285) uusintahoitotutkimuksen aloittaneista potilaista lääkärin yleisarvio oli ”puhdas” tai ”melkein puhdas” 16 uusintahoitoviikon kuluttua riippumatta siitä, esiintyikö relapseja keskeyttämisjakson aikana (69,1 % [123/178] potilaista, joilla oli relapsi keskeyttämisjakson aikana, ja 88,8 % [95/107] potilaista, joilla ei ollut relapsia keskeyttämisjakson aikana). Uusintahoidon aikana turvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin ennen hoidon keskeyttämistä.

DLQI-elämänlaatumittarilla (Dermatology Life Quality Index) mitattuna potilaiden vointi koheni merkitsevästi viikkoon 16 mennessä lähtötilanteeseen nähden, kun tuloksia verrattiin lumehoitoon (tutkimukset I ja II) ja metotreksaattiin (tutkimus II). Tutkimuksessa I myös SF-36-mittarin fyysisten ja psyykkisten osioiden yhteispisteet paranivat merkitsevästi verrattuna lumehoitoon.

Avoimessa jatkotutkimuksessa osa potilaista siirtyi riittämättömän PASI-vasteen (< 50 %) vuoksi käyttämään 40 mg:n annosta joka viikko joka toisen viikon sijasta. Näistä potilaista 26,4 % (92/349) saavutti PASI 75 -vasteen 12 viikon kuluttua ja 37,8 % (132/349) 24 viikon kuluttua tehostettuun hoitoon siirtymisestä.

Psoriaasitutkimus III (REACH) vertasi adalimumabi- ja lumehoidon tehoa ja turvallisuutta 72 potilaalla, joilla oli keskivaikea tai vaikea krooninen läiskäpsoriaasi ja käsi- ja/tai jalkapsoriaasi. Potilaat saivat 16 viikon ajan joko lumehoitoa tai adalimumabia aloitusannoksen 80 mg ja tämän jälkeen 40 mg joka toinen viikko (alkaen yksi viikko aloitusannoksen jälkeen). 16 viikon kohdalla

tilastollisesti merkitsevästi suuremmalla osalla potilaista, jotka saivat adalimumabihoitoa (30,6 %), iho oli lääkärin yleisarvion mukaan puhdas tai melkein puhdas käsien ja/tai jalkojen osalta verrattuna niihin potilaisiin, jotka saivat lumehoitoa (4,3 %, [p = 0,014]).

Psoriaasitutkimus IV vertasi adalimumabin ja lumelääkkeen tehoa ja turvallisuutta 217 aikuispotilaalla, joilla oli keskivaikea tai vaikea kynsipsoriaasi. Potilaat saivat joko adalimumabia (aloitusannos 80 mg, jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua aloitusannoksesta) tai lumelääkettä 26 viikon ajan, minkä jälkeen he jatkoivat avointa adalimumabihoitoa toiset 26 viikkoa. Kynsipsoriaasia arvioitiin mNAPSI (Modified Nail Psoriasis Severity Index), PGA-F (Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis) ja NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index) -mittareilla (ks. taulukko 18). Kynsipsoriaasipotilaat, joilla oli eriasteisia iho-oireita (60 %:lla potilaista psoriaasi peitti  $\geq 10$  % kehon pinta-alasta ja 40 %:lla potilaista psoriaasi peitti  $< 10$  % ja  $\geq 5$  % kehon pinta-alasta) hyötyivät adalimumabihoidosta.

**Taulukko 18. Psoriaasitutkimus IV – Tehotulokset 16, 26 ja 52 viikon kohdalla**

| Päätetapahtuma                                                                     | Viikko 16<br>lumekontrolloitu |                                                   | Viikko 26<br>lumekontrolloitu |                                                   | Viikko 52<br>avoin jakso                         |
|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
|                                                                                    | lume-<br>lääke<br>N = 108     | Adalimumabi<br>40 mg joka<br>2. viikko<br>N = 109 | lume-<br>lääke<br>N = 108     | Adalimumabi<br>40 mg joka<br>2. viikko<br>N = 109 | Adalimumabi<br>40 mg joka<br>2. viikko<br>N = 80 |
| $\geq$ mNAPSI 75 (%)                                                               | 2,9                           | 26,0 <sup>a</sup>                                 | 3,4                           | 46,6 <sup>a</sup>                                 | 65,0                                             |
| PGA-F<br>puhdas/melkein<br>puhdas ja $\geq 2$ asteen<br>paraneminen (%)            | 2,9                           | 29,7 <sup>a</sup>                                 | 6,9                           | 48,9 <sup>a</sup>                                 | 61,3                                             |
| Prosentuaalinen<br>muutos<br>sormenkynsien<br>kokonais-NAPSI-<br>pistemäärässä (%) | -7,8                          | -44,2 <sup>a</sup>                                | -11,5                         | -56,2 <sup>a</sup>                                | -72,2                                            |
| <sup>a</sup> p < 0,001, adalimumabi vs. lumelääke                                  |                               |                                                   |                               |                                                   |                                                  |

Adalimumabihoitoa saaneilla potilailla elämänlaatu parani tilastollisesti merkitsevästi verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin DLQI-elämänlaatumittarilla mitattuna 26 hoitoviikon kohdalla.

### *Hidradenitis suppurativa*

Adalimumabin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin satunnaistetuissa, kaksoissokkoutetuissa, lumekontrolloiduissa tutkimuksissa ja avoimessa jatkotutkimuksessa keskivaikeaa tai vaikeaa hidradenitis suppurativaa (HS-tautia) sairastavilla aikuispotilailla, kun potilas ei sietänyt systeemistä antibioottihoitoa, kyseinen hoito oli vasta-aiheinen tai kyseisellä hoidolla ei saatu riittävää vastetta vähintään 3 kuukaudessa. HS-I- ja HS-II-tutkimuksien potilailla oli Hurley-asteen II tai III tauti, johon liittyi vähintään 3 absessia tai tulehduksellista kyhmyä.

HS-I-tutkimuksessa (PIONEER I) arvioitiin 307 potilasta kahden hoitojakson puitteissa. Hoitojaksolla A potilaat saivat lumehoitoa tai adalimumabia (aloitusannos 160 mg viikolla 0, 80 mg viikolla 2 ja 40 mg kerran viikossa viikolta 4 viikolle 11). Samanaikainen antibioottien käyttö ei ollut sallittua tutkimuksen aikana. 12 hoitoviikon jälkeen hoitojaksolla A adalimumabia saaneet potilaat satunnaistettiin uudelleen hoitojaksolla B yhteen kolmesta hoitoryhmästä (adalimumabi 40 mg kerran viikossa, adalimumabi 40 mg joka toinen viikko tai lumehoito viikolta 12 viikolle 35). Hoitojaksolla A lumehoitoryhmään satunnaistetut potilaat saivat hoitojaksolla B 40 mg adalimumabia kerran viikossa.

HS-II-tutkimuksessa (PIONEER II) arvioitiin 326 potilasta kahden hoitojakson puitteissa. Hoitojaksolla A potilaat saivat lumehoitoa tai adalimumabia (aloitusannos 160 mg viikolla 0, 80 mg viikolla 2 ja 40 mg kerran viikossa viikolta 4 viikolle 11). 19,3 % potilaista jatkoi lähtötilanteen

oraalista antibioottihoitoa tutkimuksen aikana. 12 hoitoviikon jälkeen hoitojaksolla A adalimumabia saaneet potilaat satunnaistettiin uudelleen hoitojaksolla B yhteen kolmesta hoitoryhmästä (adalimumabi 40 mg kerran viikossa, adalimumabi 40 mg joka toinen viikko tai lumehoito viikolta 12 viikolle 35). Hoitojaksolla A lumehoitoryhmään satunnaistetut potilaat saivat lumehoittoa hoitojaksolla B.

HS-I- ja HS-II-tutkimuksiin osallistuneet potilaat soveltuivat avoimeen jatkotutkimukseen, jossa adalimumabia annettiin 40 mg kerran viikossa. Keskimääräinen altistusaika kaikilla adalimumabia saaneilla oli 762 päivää. Potilaat käyttivät paikallisesti antiseptistä ihohuuhdetta päivittäin kaikkien kolmen tutkimuksen ajan.

### Kliininen vaste

Tulehduksellisten leesioden vähenemistä ja absessien ja vuotavien fistelien pahenemisen ehkäisemistä arvioitiin HiSCR-vasteen avulla (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response; absessien ja tulehduksellisten kyhmyjen kokonaismäärän pieneneminen vähintään 50 %:lla ilman absessien ja vuotavien fistelien määrän lisääntymistä suhteessa lähtötilanteeseen). HS-tautiin liittyvän ihokivun vähenemistä arvioitiin numeerisella arviointiasteikolla potilailla, joilla lähtötilanteen aloituspistemäärä oli tutkimukseenottohetkellä vähintään kolme 11-portaisella asteikolla.

Merkitsevästi suurempi osuus adalimumabia saaneista potilaista saavutti HiSCR-vasteen viikon 12 kohdalla verrattuna lumehoittoa saaneisiin. HS-II-tutkimuksessa merkitsevästi suuremmalla osalla potilaista HS-tautiin liittyvä ihokipu väheni kliinisesti merkittävästi viikon 12 kohdalla (ks. taulukko 19). Adalimumabia saaneilla potilailla taudin pahenemisvaiheen riski oli merkitsevästi pienempi ensimmäisten 12 hoitoviikon aikana.

**Taulukko 19. Tehotulokset 12 viikon kohdalla (HS-tutkimukset I ja II)**

|                                                                       | HS-tutkimus I          |                                    | HS-tutkimus II         |                                    |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------------------|------------------------|------------------------------------|
|                                                                       | Lumehoito              | 40 mg adalimumabia kerran viikossa | Lumehoito              | 40 mg adalimumabia kerran viikossa |
| HiSCR-vaste (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response) <sup>a</sup> | N = 154<br>40 (26,0 %) | N = 153<br>64 (41,8 %)*            | N = 163<br>45 (27,6 %) | N = 163<br>96 (58,9 %)**           |
| ≥ 30 % ihokivun vähenemä <sup>b</sup>                                 | N = 109<br>27 (24,8 %) | N = 122<br>34 (27,9 %)             | N = 111<br>23 (20,7 %) | N = 105<br>48 (45,7 %)**           |

\* p < 0,05, \*\*p < 0,001, adalimumabi vs. lumehoito

<sup>a</sup> Kaikkien satunnaistettujen potilaiden keskuudessa.

<sup>b</sup> Potilailla, joilla HS-tautiin liittyvän ihokivun arvioitu pistemäärä lähtötilanteessa ≥ 3 numeerisella arviointiasteikolla 0–10; 0 = ei ihokipua, 10 = pahin kuviteltavissa oleva ihokipu.

Adalimumabihoito (40 mg kerran viikossa) pienensi merkitsevästi absessien ja vuotavien fistelien pahenemisen riskiä. Lumeryhmässä adalimumabiryhmään verrattuna noin kaksinkertaisella määrällä potilaita esiintyi absessien pahenemista (23,0 % vs. 11,4 %) ja vuotavien fistelien pahenemista (30,0 % vs. 13,9 %) HS-I- ja HS-II-tutkimuksen ensimmäisten 12 viikon aikana.

Viikon 12 kohdalla seuraavilla osa-alueilla tapahtui lähtötilanteeseen verrattuna enemmän kohentumista kuin lumehoidossa: ihospesifinen terveyteen liittyvä elämänlaatu DLQI-elämänlaatumittarilla mitattuna (HS-I- ja HS-II-tutkimus), potilaan yleinen tyytyväisyys lääkehoitoon TSQM-kyselylomakkeella mitattuna (HS-I- ja HS-II-tutkimus) ja fyysinen terveys SF-36-mittarin fyysisen osion yhteispisteillä mitattuna (HS-I-tutkimus).

Vähintään osittaisen vasteen adalimumabihoitoon (40 mg kerran viikossa) viikon 12 kohdalla saaneilla potilailla HiSCR-prosentti viikon 36 kohdalla oli adalimumabihoitoa viikoittain jatkaneilla potilailla suurempi kuin potilailla, joilla annostelutiheyttä harvennettiin joka toiseen viikkoon tai joilla hoito keskeytettiin (ks. taulukko 20).

**Taulukko 20. Osuus potilaista<sup>a</sup>, jotka saavuttivat HiSCR-vasteen<sup>b</sup> 24 ja 36 viikon kuluttua siitä, kun heidät viikoittaisen adalimumabihoiton jälkeen uudelleensatunnaistettiin (viikko 12)**

|           | <b>Lumehoito<br/>(hoidon<br/>keskeyttäminen)<br/>N = 73</b> | <b>40 mg<br/>adalimumabia<br/>joka toinen viikko<br/>N = 70</b> | <b>40 mg<br/>adalimumabia<br/>kerran viikossa<br/>N = 70</b> |
|-----------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Viikko 24 | 24 (32,9 %)                                                 | 36 (51,4 %)                                                     | 40 (57,1 %)                                                  |
| Viikko 36 | 22 (30,1 %)                                                 | 28 (40,0 %)                                                     | 39 (55,7 %)                                                  |

<sup>a</sup> Potilaat, jotka saivat vähintään osittaisen vasteen adalimumabihoitolle (40 mg kerran viikossa) 12 hoitoviikon jälkeen.

<sup>b</sup> Jos tutkimussuunnitelmassa nimetyt kriteerit täyttyivät eli vaste menetettiin tai tila ei kohentunut, potilaan oli keskeytettävä osallistuminen tutkimukseen ja potilas tulkittiin ei vastetta saaneeksi.

Potilaista, jotka saivat vähintään osittaisen vasteen viikolla 12 ja jotka saivat jatkuvaa viikoittaista adalimumabihoitoa, 68,3 % saavutti HiSCR-vasteen viikolla 48 ja 65,1 % viikolla 96. Pidempään, 96 viikon ajan, jatkuneen adalimumabihoiton (40 mg kerran viikossa) aikana ei ilmennyt uusia turvallisuuslöydöksiä.

Potilailla, joilla adalimumabihoito keskeytettiin HS-I- ja HS-II-tutkimuksissa viikon 12 kohdalla, HiSCR-prosentti palautui 12 viikon kuluttua adalimumabihoiton (40 mg kerran viikossa) uudelleenaloittamisesta samalle tasolle kuin ennen keskeyttämistä (56,0 %).

### *Crohnin tauti*

Adalimumabin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin satunnaistetuissa, kaksoissokkoutetuissa ja lumekontrolloiduissa tutkimuksissa yli 1 500 potilaalla, joilla oli keskivaikea tai vaikea aktiivinen Crohnin tauti (pisteet taudin aktiivisuutta mittaavalla CDAI-indeksillä  $\geq 220$  ja  $\leq 450$ ). Aminosalisylaattit, kortikosteroidit ja/tai immunomodulaattorit muuttumattomina annoksina olivat tutkimuksen aikana sallittuja, ja 80 % potilaista sai ainakin yhtä näistä lääkityksistä.

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

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

Crohn-tutkimuksissa I ja II saavutetut remissio- ja vaste prosentit on esitetty taulukossa 21.

**Taulukko 21. Kliininen remissio ja vasteet (% potilaista)**

|                          | <b>Crohn-tutkimus I: potilaat, jotka eivät olleet aiemmin saaneet infliksimabia</b> |                                            |                                             | <b>Crohn-tutkimus II: aiemmin infliksimabia saaneet potilaat</b> |                                              |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
|                          | <b>Lumelääke<br/>N = 74</b>                                                         | <b>Adalimumabi<br/>80/40 mg<br/>N = 75</b> | <b>Adalimumabi<br/>160/80 mg<br/>N = 76</b> | <b>Lumelääke<br/>N = 166</b>                                     | <b>Adalimumabi<br/>160/80 mg<br/>N = 159</b> |
| <b>Viikko 4</b>          |                                                                                     |                                            |                                             |                                                                  |                                              |
| Kliininen remissio       | 12 %                                                                                | 24 %                                       | 36 %*                                       | 7 %                                                              | 21 %*                                        |
| Kliininen vaste (CR-100) | 24 %                                                                                | 37 %                                       | 49 %**                                      | 25 %                                                             | 38 %**                                       |

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

\* p < 0,001

\*\* p < 0,01

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

Crohn-tutkimuksessa III 58 %:lla potilaista (499/854) todettiin kliininen vaste viikolla 4, ja nämä potilaat otettiin mukaan päävasteanalyysiin. Viikkoon 4 mennessä kliinisen hoitovasteen saavuttaneista potilaista 48 % oli saanut aiemmin jotain muuta TNF-salpaajahoidtoa. Remission ja vasteiden pysyvyys on esitetty taulukossa 22. Kliinisen remission ylläpidon suhteen tulokset pysyivät melko muuttumattomina aiemmista TNF-salpaajahoidoista riippumatta.

Sairauteen liittyvien sairaalahoitjaksojen ja leikkausten määrä väheni adalimumabihoidolla lumehoitoon verrattuna tilastollisesti merkitsevästi viikolla 56.

**Taulukko 22. Kliinisen remission ja vasteiden ylläpito (% potilaista)**

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

\* p < 0,001 saatu adalimumabin ja lumelääkkeen osuuksien parivertailuista

\*\* p < 0,02 saatu adalimumabin ja lumelääkkeen osuuksien parivertailuista

<sup>a</sup> Potilaista, jotka käyttivät lähtötilanteessa kortikosteroideja

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

117/276 potilasta Crohn-tutkimuksesta I ja 272/777 potilasta Crohn-tutkimuksista II ja III seurattiin vähintään 3 vuoden ajan avoimessa adalimumabihoidossa. 88 (tutkimuksessa I) ja 189 (tutkimuksissa II ja III) potilasta pysyivät kliinisessä remissiossa. Kliininen vaste (CR-100) säilyi 102 (tutkimuksessa I) ja 233 potilaalla (tutkimuksissa II ja III).

### Elämänlaatu

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

### *Ulseratiivinen koliitti*

Toistuvien adalimumabiannosten turvallisuutta ja tehoa arvioitiin satunnaistetuissa, kaksoissokkoutetuissa, lumekontrolloiduissa tutkimuksissa aikuispotilailla, joiden ulseratiivinen koliitti oli aktiivisuudeltaan keskivaikea tai vaikea (Mayo-pisteet 6–12, endoskopiaosion pisteet 2–3).

UC-I-tutkimuksessa 390 potilasta, jotka eivät olleet saaneet aiemmin TNF-salpaajia, satunnaistettiin saamaan joko lumelääkettä viikkojen 0 ja 2 kohdalla tai 160 mg adalimumabia viikon 0 kohdalla ja tämän jälkeen 80 mg viikon 2 kohdalla tai 80 mg adalimumabia viikon 0 kohdalla ja tämän jälkeen 40 mg viikon 2 kohdalla. Viikon 2 jälkeen kummankin adalimumabiryhmän potilaat saivat 40 mg 2 viikon välein. Kliinisen remission saavuttaminen (määritelmänä Mayo-pisteet  $\leq 2$ , kunkin osion pisteet  $\leq 1$ ) arvioitiin viikon 8 kohdalla.

UC-II-tutkimuksessa 248 potilasta sai 160 mg adalimumabia viikon 0 kohdalla, 80 mg viikon 2 kohdalla ja tämän jälkeen 40 mg 2 viikon välein, ja 246 potilasta sai lumelääkettä. Kliinisiä tuloksia arvioitiin remission induktion osalta viikon 8 kohdalla ja remission ylläpidon osalta viikon 52 kohdalla.

8 viikon kohdalla todettu kliinisen remission saavuttaneiden osuus oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi alussa 160/80 mg adalimumabia saaneilla potilailla kuin lumelääkettä saaneilla sekä UC-I-tutkimuksessa (adalimumabi 18 % vs. lume 9 %,  $p = 0,031$ ) että UC-II-tutkimuksessa (adalimumabi 17 % vs. lume 9 %,  $p = 0,019$ ). UC-II-tutkimuksessa niistä adalimumabia saaneista potilaista, jotka saavuttivat remission viikon 8 kohdalla, 21/41 (51 %) oli edelleen remissiossa viikon 52 kohdalla.

Taulukossa 23 esitetään koko UC-II-tutkimuspopulaation tulokset.

### **Taulukko 23. Hoitovaste, remissio ja limakalvon paraneminen UC-II-tutkimuksessa (prosenttia potilaista)**

|                                                                  | <b>Lume</b>      | <b>Adalimumabi 40 mg<br/>joka toinen viikko</b> |
|------------------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------------------------|
| Viikko 52                                                        | <b>N = 246</b>   | <b>N = 248</b>                                  |
| Kliininen vaste                                                  | 18 %             | 30 %*                                           |
| Kliininen remissio                                               | 9 %              | 17 %*                                           |
| Limakalvon paraneminen                                           | 15 %             | 25 %*                                           |
| Remissiossa ilman steroidihoitoa $\geq 90$ vrk ajan <sup>a</sup> | 6 %<br>(N = 140) | 13 %*<br>(N = 150)                              |

|                                       | <b>Lume</b> | <b>Adalimumabi 40 mg<br/>joka toinen viikko</b> |
|---------------------------------------|-------------|-------------------------------------------------|
| Viikot 8 ja 52                        |             |                                                 |
| Pitkäkestoinen vaste                  | 12 %        | 24 %**                                          |
| Pitkäkestoinen remissio               | 4 %         | 8 %*                                            |
| Pitkäkestoinen limakalvon paraneminen | 11 %        | 19 %*                                           |

Kliininen remissio: Mayo-pisteet  $\leq 2$ , kunkin osion pisteet  $\leq 1$

Kliininen vaste: Mayo-pisteiden lasku  $\geq 3$  pistettä ja  $\geq 30$  % lähtötilanteesta; lisäksi rektaaliverenvuotoa kuvaavan RBS-pistearvon tulee laskea  $\geq 1$  tai absoluuttisen RBS-arvon tulee olla 0 tai 1.

\* $p < 0,05$ , adalimumabi vs. lume, prosenttiosuuksien pareittainen vertailu

\*\* $p < 0,001$ , adalimumabi vs. lume, prosenttiosuuksien pareittainen vertailu

<sup>a</sup> Potilaista, jotka saivat kortikosteroidihoitoa lähtötilanteessa

Niistä potilaista, jotka saivat vasteen viikolla 8, viikon 52 kohdalla 47 % oli säilyttänyt vasteen, 29 % oli remissiossa, 41 %:lla havaittiin limakalvon paraneminen ja 20 % oli ollut steroidivapaassa remissiossa  $\geq 90$  vuorokautta.

Aiempi infliksimabilla toteutettu TNF-salpaajahoito oli epäonnistunut noin 40 prosentilla UC-II-tutkimuksen potilaista. Näillä potilailla adalimumabin teho oli heikompi kuin potilailla, jotka eivät olleet saaneet aiempaa TNF-salpaajahoitoa. Potilaista, joiden aiempi TNF-salpaajahoito oli epäonnistunut, viikon 52 kohdalla remission saavutti 3 % lumehoitoa saaneista ja 10 % adalimumabihoitoa saaneista.

UC-I- ja UC-II-tutkimusten potilaat saivat siirtyä avoimeen, pitkäkestoiseen jatkotutkimukseen (UC-III). Seuraavan kolmen vuoden adalimumabihoidon jälkeen 75 % (301/402) oli edelleen kliinisessä remissiossa osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan.

### Sairaalahoitoon joutuminen

Adalimumabitutkimushaarassa hoidetut potilaat tarvitsivat vähemmän sekä kaikista syistä johtuvaa että ulseratiiviseen koliittiin liittyvää sairaalahoitoa 52 viikkoa kestäneiden UC-I- ja UC-II-tutkimusten aikana kuin lumelääketutkimushaarassa hoidetut potilaat. Kun huomioon otettiin kaikki sairaalahoitoon johtaneet syyt, adalimumabihoitoa saaneista 0,18 ja lumehoitoa saaneista 0,26 tapausta/potilasvuosi tarvitsi sairaalahoitoa. Vastaavasti ulseratiivisen koliitin vuoksi sairaalahoitoon joutui adalimumabihoitoa saaneista 0,12 ja lumehoitoa saaneista 0,22 tapausta/potilasvuosi.

### Elämänlaatu

UC-II-tutkimuksessa Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) -pisteet paranivat adalimumabihoitoa saaneilla.

### Uveiitti

Adalimumabin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa (UV I ja II) aikuispotilailla, joilla oli ei-infektioperäinen intermediaarinen uveiitti, posteriorinen uveiitti tai panuveiitti. Pois suljettiin potilaat, joilla oli isoitu anteriorinen uveiitti. Potilaat saivat joko lumehoitoa tai adalimumabia (80 mg:n aloitusannos, jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko; ensimmäinen 40 mg:n annos otettiin viikon kuluttua aloitusannoksesta). Samanaikainen hoito yhdellä vakaa-annoksisella ei-biologisella immunosuppressantilla sallittiin.

UV I -tutkimuksessa arvioitiin 217 potilasta, joilla oli aktiivinen uveiitti kortikosteroidihoidosta huolimatta (perorallinen prednisoni annoksella 10–60 mg/vrk). Kaikki potilaat saivat 2 viikon ajan prednisonihoitoa standardiannoksella 60 mg/vrk tutkimukseenottovaiheessa, minkä jälkeen oli pakollinen annoksen pienentämisvaihe, ja kortikosteroidihoito lopetettiin kokonaan viikkoon 15 mennessä.

UV II -tutkimuksessa arvioitiin 226 potilasta, joiden inaktiivinen uveitti vaati lähtötilanteessa pitkäaikaista kortikosteroidihoitoa (perorallinen prednisoni 10–35 mg/vrk) taudin hallinnassa pysymiseksi. Tämän jälkeen oli pakollinen annoksen pienentämisvaihe, ja kortikosteroidihoito lopetettiin kokonaan viikkoon 19 mennessä.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli kummassakin tutkimuksessa ”hoidon epäonnistumiseen kuluva aika”. Hoidon epäonnistumisen määritelmänä oli monitekijäinen vastemuuttaja, joka perustui inflammatorisiin suoni- ja verkkokalvon ja/tai inflammatorisiin verkkokalvon verisuonien leesioihin, etukammion solujen määrään, lasiaissamentumien asteeseen ja parhaaseen lasikorjattuun näöntarkkuuteen (BCVA).

Potilaat, jotka olivat mukana UV I ja UV II -tutkimuksissa, olivat oikeutettuja osallistumaan kontrolloimattomaan pitkäkestoiseen jatkotutkimukseen, jonka alkuperäinen suunniteltu kesto oli 78 viikkoa. Potilaat saivat jatkaa tutkimuslääkkeellä viikon 78 jälkeen, siihen saakka kun he saivat adalimumabia.

#### Klininen vaste

Kummassakin tutkimuksessa havaittiin adalimumabiryhmässä tilastollisesti merkitsevä hoidon epäonnistumisriskin pienentyminen lumeryhmään verrattuna (ks. taulukko 24). Kummassakin tutkimuksessa adalimumabilla havaittiin varhainen ja pitkäkestoinen vaikutus hoidon epäonnistumisosuuteen lumeryhmään verrattuna (ks. kuva 2).

**Taulukko 24. Hoidon epäonnistumiseen kulunut aika UV I- ja UV II -tutkimuksissa**

| Analyysi<br>Hoito                                                                                                                 | N   | Epäonnistuminen<br>N (%) | Mediaaniaika<br>epäonnistumiseen<br>(kk) | HR <sup>a</sup> | 95 %<br>luottamus-<br>väli,<br>HR <sup>a</sup> | P-arvo <sup>b</sup> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------|------------------------------------------|-----------------|------------------------------------------------|---------------------|
| <b>Hoidon epäonnistumiseen kulunut aika viikon 6 kohdalla tai sen jälkeen UV I -tutkimuksessa</b><br>Ensisijainen analyysi (ITT)  |     |                          |                                          |                 |                                                |                     |
| Lume                                                                                                                              | 107 | 84 (78,5)                | 3,0                                      | --              | --                                             | --                  |
| Adalimumabi                                                                                                                       | 110 | 60 (54,5)                | 5,6                                      | 0,50            | 0,36–0,70                                      | < 0,001             |
| <b>Hoidon epäonnistumiseen kulunut aika viikon 2 kohdalla tai sen jälkeen UV II -tutkimuksessa</b><br>Ensisijainen analyysi (ITT) |     |                          |                                          |                 |                                                |                     |
| Lume                                                                                                                              | 111 | 61 (55,0)                | 8,3                                      | --              | --                                             | --                  |
| Adalimumabi                                                                                                                       | 115 | 45 (39,1)                | EA <sup>c</sup>                          | 0,57            | 0,39–0,84                                      | 0,004               |

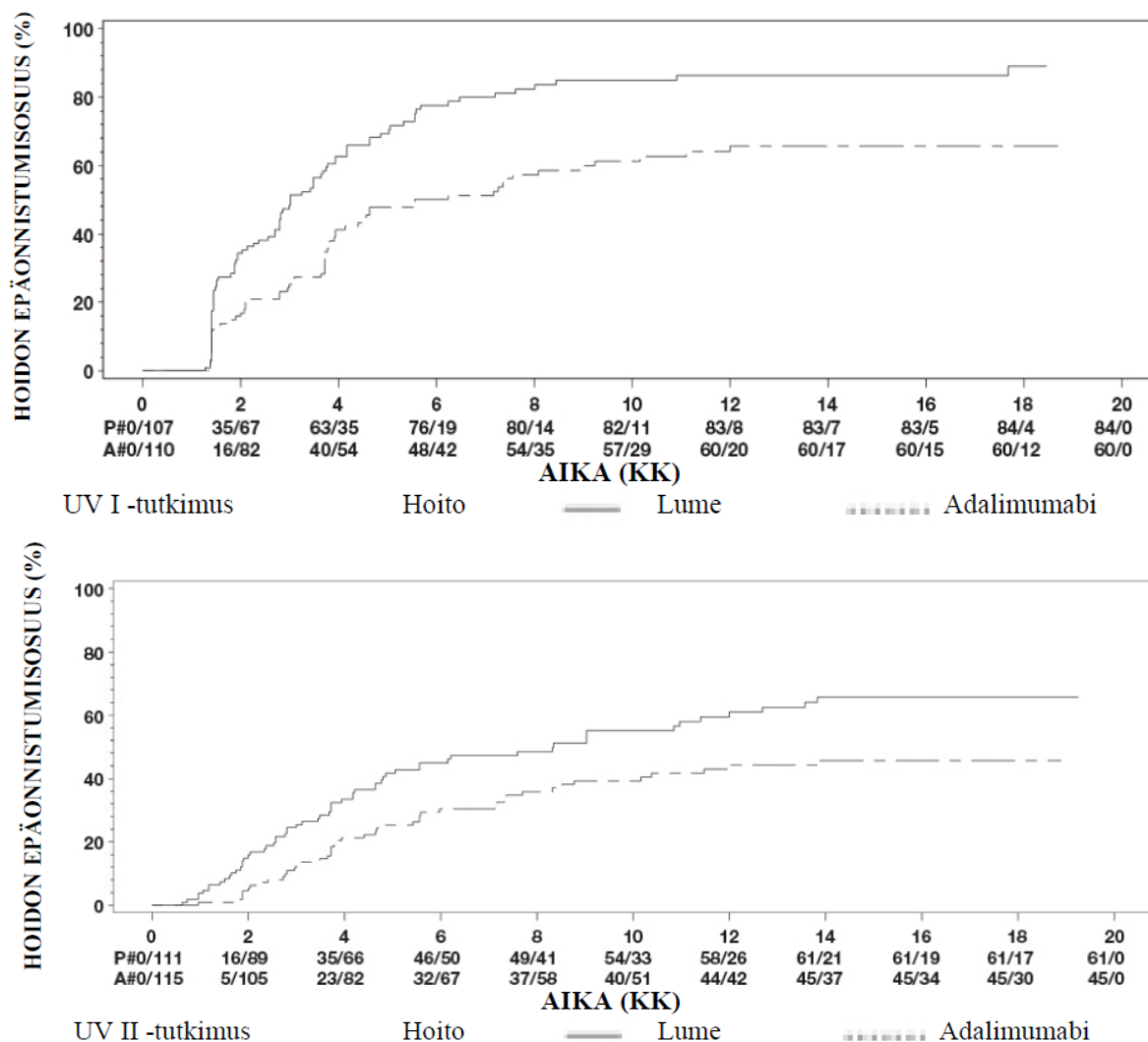
Huom. Hoidon epäonnistuminen viikon 6 kohdalla tai sen jälkeen (UV I -tutkimus) tai viikon 2 kohdalla tai sen jälkeen (UV II -tutkimus) laskettiin tapahtumaksi. Muusta syystä kuin hoidon epäonnistumisesta johtuneet keskeytykset tutkimuksessa rajattiin keskeytyshetken kohdalta.

<sup>a</sup> Adalimumabin ja lumeen riskisuhde (HR) laskettiin suhteellisen riskin regressiolla, jossa tekijänä oli hoito.

<sup>b</sup> 2-tahoinen p-arvo laskettiin log-rank-testillä.

<sup>c</sup> EA = ei arvioitavissa. Alle puolella riskille alttiista potilaista esiintyi tapahtuma.

**Kuva 2. Hoidon epäonnistumiseen kulunut aika yhteenvetona Kaplan–Meier-käyrinä viikon 6 kohdalla tai sen jälkeen (UV I -tutkimus) tai viikon 2 kohdalla tai sen jälkeen (UV II -tutkimus)**



Huom. P# = Lume (tapahtumien määrä / riskille alttiiden määrä); A# = Adalimumabi (tapahtumien määrä / riskille alttiiden määrä).

UV I -tutkimuksessa havaittiin tilastollisesti merkitseviä eroja adalimumabin hyväksi lumeeseen verrattuna kunkin hoidon epäonnistumisen osatekijän osalta. UV II -tutkimuksessa havaittiin tilastollisesti merkitseviä eroja vain näöntarkkuuden osalta, mutta muutkin osatekijät olivat adalimumabilla numeerisesti paremmat.

Tutkimusten UV I ja UV II kontrolloimattomaan pitkäkestoiseen jatkotutkimukseen otettiin 424 tutkittavaa. Heistä 60 tutkittavan ei katsottu soveltuvan analyysiin (esim. poikkeamien, diabeettisen retinopatian komplikaatioiden, kaihi-leikkauksen tai vitrektomian vuoksi), ja heidät suljettiin pois ensisijaisesta tehoanalyysistä. Jäljelle jääneistä 364 tutkittavasta 269 arviointikelpoista tutkittavaa (74 %) sai avointa adalimumabihoitoa 78 viikon ajan. Havaintotietojen perusteella 216 tutkittavan (80,3 %) tilanne oli rauhallinen (ei aktiivisia tulehdusmuutoksia, etukammion solujen määrä  $\leq 0,5+$ , lasiaissamentumien aste  $\leq 0,5+$ ) ja samanaikaisesti käytössä ollut steroidiannos oli  $\leq 7,5$  mg/vrk. 178 tutkittavalla (66,2 %) tilanne oli rauhallinen eikä käytössä ollut steroidilääkitystä. Paras lasikorjattu näöntarkkuus (BCVA) oli joko aiempaa parempi tai ennallaan (huonontunut  $< 5$  kirjaimen verran) 88,6 %:ssa silmistä viikolla 78. Viikon 78 jälkeiset tiedot olivat yleisesti yhdenmukaisia näiden tulosten kanssa, mutta (tutkimukseen) osallistuneiden määrä laski tämän ajan jälkeen. Kaiken kaikkiaan tutkimuksen keskeyttäneistä tutkittavista 18 % keskeytti osallistumisensa haittatapahtumien vuoksi ja 8 % siksi, että adalimumabihoidolla saavutettu vaste oli riittämätön.

## Elämänlaatu

Kummassakin kliinisessä tutkimuksessa arvioitiin potilaiden ilmoittamia lopputulemia näköön liittyvästä toimintakyvystä NEI VFQ-25 -kyselyllä. Adalimumabi oli numeerisesti parempi valtaosassa alaosioista, ja tilastollisesti merkitsevät keskimääräiset erot saavutettiin UV I -tutkimuksessa yleisen näkökyvyn, silmäkivun, lähinäön, mielenterveyden ja kokonaispisteiden alaosioissa sekä UV II -tutkimuksessa yleisen näkökyvyn ja mielenterveyden alaosioissa. Näkökykyyn liittyvät vaikutukset eivät olleet adalimumabilla numeerisesti parempia UV I -tutkimuksessa värinäön osalta ja UV II -tutkimuksessa värinäön, perifeerisen näön ja lähinäön osalta.

## Immunogeenisuus

Adalimumabihoidon aikana voi kehittyä adalimumabin vasta-aineita. Adalimumabin vasta-aineiden muodostus tehostaa adalimumabin puhdistumaa ja heikentää sen tehoa. Adalimumabin vasta-aineiden muodostuksen ja haittatapahtumien esiintymistiheyden välillä ei ole mitään selkeää yhteyttä.

## Pediatriset potilaat

### *Idiopaattinen juveniili artriitti (JIA)*

### *Idiopaattinen juveniili polyartriitti (pJIA)*

Adalimumabin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kahdessa tutkimuksessa (pJIA-tutkimukset I ja II) lapsilla, joilla oli aktiivinen idiopaattinen juveniili polyartriitti tai taudinkulultaan polyartikulaarinen idiopaattinen juveniili artriitti. Idiopaattisen juveniilin artriitin alkuvaihe vaihteli, mutta useimmiten kyseessä oli aluksi reumatekijänegatiivinen tai -positiivinen polyartriitti tai leviävä oligoartriitti.

### pJIA-I

Adalimumabin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmissä toteutetussa monikeskustutkimuksessa, johon osallistui 171 lasta, joilla oli idiopaattinen juveniili polyartriitti (ikä 4–17 v). Avoimessa aloitusvaiheessa potilaat stratifioitiin kahteen ryhmään, metotreksaattia käyttäviin ja ei metotreksaattia käyttäviin. Potilaat, jotka eivät käyttäneet metotreksaattia, eivät joko olleet käyttäneet sitä koskaan tai olivat lopettaneet sen käytön viimeistään kaksi viikkoa ennen tutkimuslääkkeen antamista. Potilaat käyttivät edelleen vakaina annoksina NSAID-lääkkeitä ja/tai prednisonia ( $\leq 0,2$  mg/kg/vrk tai enintään 10 mg/vrk). Avoimessa aloitusvaiheessa kaikki potilaat saivat 24 mg/m<sup>2</sup> adalimumabihoitoa (enintään 40 mg) joka toinen viikko 16 viikon ajan. Potilaiden jakaumat iän ja avoimessa aloitusvaiheessa käytetyn minimi-, mediaani- ja maksimiannoksen mukaan esitetään taulukossa 25.

**Taulukko 25. Potilaiden jakauma iän ja avoimessa aloitusvaiheessa käytetyn adalimumabiannoksen mukaan**

| Ikäryhmä | Potilasmäärä lähtötilanteessa, n (%) | Minimi-, mediaani- ja maksimiannos |
|----------|--------------------------------------|------------------------------------|
| 4–7 v    | 31 (18,1)                            | 10, 20 ja 25 mg                    |
| 8–12 v   | 71 (41,5)                            | 20, 25 ja 40 mg                    |
| 13–17 v  | 69 (40,4)                            | 25, 40 ja 40 mg                    |

Potilaat, joilla saavutettiin ACR Paediatric 30 -vaste viikolla 16, voitiin satunnaistaa kaksoissokkoutettuun vaiheeseen, jossa he saivat joko adalimumabia (24 mg/m<sup>2</sup>, enintään 40 mg) tai lumelääkettä joka toinen viikko vielä 32 viikon ajan tai taudin pahenemisvaiheeseen saakka. Pahenemisvaiheen kriteerit määriteltiin seuraavasti: lähtötasoon verrattuna  $\geq 30$  % huonompi tulos vähintään 3:ssa ACR Paediatric -kriteerien 6 keskeisestä kriteeristä, tautiaktiivisuutta  $\geq 2$  nivelessä ja  $> 30$  % parempi tulos enintään 1 kriteerin kohdalla 6:sta. 32 viikon kuluttua tai taudin pahenemisvaiheessa potilaat saivat siirtyä avoimeen jatkovaiheeseen.

**Taulukko 26. Idiopaattinen juveniili polyartriittitutkimuksen PedACR 30 -vasteprosentit**

| Ryhmä                                                                                             | Metotreksaatti                  |                             | Ei metotreksaattia      |                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|-------------------------|-----------------------------|
| Vaihe                                                                                             |                                 |                             |                         |                             |
| Avoim aloitusvaihe,<br>16 viikkoa                                                                 |                                 |                             |                         |                             |
| PedACR 30 -vaste (n/N)                                                                            | 94,1 % (80/85)                  |                             | 74,4 % (64/86)          |                             |
| Tehokkuustulokset                                                                                 |                                 |                             |                         |                             |
| Kaksoissokkoutettu<br>vaihe, 32 viikkoa                                                           | Adalimumabi/<br>MTX<br>(N = 38) | Lume/MTX<br>(N = 37)        | Adalimumabi<br>(N = 30) | Lume<br>(N = 28)            |
| Potilaat, joilla esiintyi<br>taudin pahenemis-<br>vaiheita 32 viikon<br>aikana <sup>a</sup> (n/N) | 36,8 % (14/38)                  | 64,9 % (24/37) <sup>b</sup> | 43,3 % (13/30)          | 71,4 % (20/28) <sup>c</sup> |
| Pahenemisvaiheen<br>alkamiseen kuluneen<br>ajan mediaani                                          | > 32 viikkoa                    | 20 viikkoa                  | > 32 viikkoa            | 14 viikkoa                  |

<sup>a</sup> PedACR 30/50/70 -vasteprosentit viikolla 48 merkitsevästi suuremmat kuin lumeryhmässä

<sup>b</sup> p = 0,015

<sup>c</sup> p = 0,031

Jos potilas saavutti vasteen viikolla 16 (n = 144), ACR Paediatric 30/50/70/90 -vaste säilyi jopa 6 vuoden ajan avoimessa jatkovaiheessa niillä potilailla, jotka saivat adalimumabia koko tutkimuksen ajan. Yhteensä 19 tutkimushenkilöä sai hoitoa vähintään 6 vuoden ajan. 11 heistä kuului lähtötilanteessa 4–12-vuotiaiden ikäryhmään ja 8 taas lähtötilanteessa 13–17-vuotiaiden ikäryhmään.

Kokonaisvasteprosentit olivat yleisesti ottaen paremmat ja harvemmille potilaille kehittyi vasta-aineita adalimumabin ja metotreksaatin yhdistelmää käytettäessä kuin pelkän adalimumabihoiton aikana. Kun nämä tulokset otetaan huomioon, adalimumabia suositellaan käytettäväksi yhdessä metotreksaatin kanssa ja käytettäväksi ainoana lääkkeenä niillä potilailla, joille metotreksaatin käyttö ei sovi (ks. kohta 4.2).

#### pJIA-II

Adalimumabin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin avoimessa monikeskustutkimuksessa, johon osallistui 32 lasta (ikä 2 – < 4 v tai ikä vähintään 4 v ja paino < 15 kg), joilla oli keskivaikea tai vaikea, aktiivinen idiopaattinen juveniili polyartriitti. Potilaat saivat adalimumabia kerta-annoksen 24 mg/m<sup>2</sup> kehon pinta-alasta (enintään 20 mg) joka toinen viikko injektiona ihon alle vähintään 24 viikon ajan. Useimmat potilaat käyttivät tutkimuksen aikana samanaikaisesti myös metotreksaattia, kun taas kortikosteroidien tai tulehduskipulääkkeiden käyttöä ilmoitettiin harvemmin.

Viikolla 12 PedACR30-vasteprosentti oli 93,5 % ja viikolla 24 90,0 % (havaintotiedot). Viikolla 12 PedACR50/70/90-vasteen saavutti 90,3 %/61,3 %/38,7 % potilaista ja viikolla 24 83,3 %/73,3 %/36,7 % potilaista. Niistä potilaista, jotka saavuttivat Paediatric ACR 30 -vasteen viikolla 24 (n = 27 yhteensä 30 potilaasta), Paediatric ACR 30 -vaste säilyi jopa 60 viikon ajan avoimessa jatkovaiheessa, kun potilaat saivat adalimumabia koko tämän ajan. Yhteensä 20 potilasta sai hoitoa vähintään 60 viikon ajan.

#### Entesiitteihin liittyvä artriitti

Adalimumabin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa, johon osallistui 46 pediatria potilasta (6–17-vuotiaita), joilla oli keskivaikea entesiitteihin liittyvä artriitti. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko adalimumabia 24 mg/m<sup>2</sup> kehon pinta-alasta (korkeintaan 40 mg) tai lumelääkettä joka toinen viikko 12 viikon ajan.

Tutkimus jatkuu kaksoissokkoutetun jakson jälkeen avoimena tutkimuksena vielä 192 viikon ajan. Avoimen tutkimusjakson aikana potilaat saivat adalimumabia 24 mg/m<sup>2</sup> kehon pinta-alasta (korkeintaan 40 mg) joka toinen viikko injektiona ihon alle. Ensisijaisena päätetapahtuma pidettiin prosentuaalista muutosta lähtötilanteesta viikolle 12 aktiivisten tulehtuneiden nivelten määrässä (nivelen turvotusta, joka ei johtunut epämuodostumasta, tai niveliä, joissa oli liikerajoitteita sekä kipua ja/tai arkuutta). Ensisijainen päätetapahtuma saavutettiin, sillä adalimumabiryhmässä todettiin keskimäärin -62,6 %:n muutos (muutoksen mediaani -88,9 %) ja lumelääkeryhmässä -11,6 %:n muutos (muutoksen mediaani -50,0 %). Aktiivisten tulehtuneiden nivelten määrässä havaittu positiivinen muutos säilyi samana avoimen tutkimusjakson viikolle 156 asti 26:lla tutkimuksessa jatkaneesta adalimumabiryhmän 31:sta potilaasta (84 %). Enemmistöllä potilaista myös toissijaisten päätetapahtumien mittareissa, kuten entesiitin esiintymiskohtien määrä, arkojen nivelten määrä (tender joint count, TJC), turvonneiden nivelten määrä (swollen joint count, SJC), Paediatric ACR 50 -vaste ja Paediatric ACR 70 -vaste, havaittiin kliinistä paranemista, vaikkakaan ei tilastollisesti merkitsevästi.

### *Läiskäpsoriaasi lapsilla*

Adalimumabin tehoa arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa 114:llä vähintään 4-vuotiaalla pediatriisella potilaalla, joilla oli vaikea krooninen läiskäpsoriaasi (määritelmänä lääkärin yleisarvio  $\geq 4$  tai  $> 20$  % kehon pinta-alasta tai  $> 10$  % kehon pinta-alasta sekä hyvin paksuja leesioita tai PASI  $\geq 20$  tai  $\geq 10$  sekä kliinisesti merkittäviä muutoksia kasvoissa, sukuelimissä tai käsissä/jalkaterissä) ja joilla paikallishoito ja auringonvalo hoito tai valo hoito eivät olleet tuottaneet riittävää vastetta.

Potilaat saivat adalimumabia 0,8 mg/kg joka toinen viikko (enintään 40 mg), 0,4 mg/kg joka toinen viikko (enintään 20 mg) tai metotreksaattia 0,1–0,4 mg/kg viikoittain (enintään 25 mg). Viikon 16 kohdalla positiivinen tehovaste (esim. PASI 75) havaittiin useammin adalimumabi 0,8 mg/kg -hoitoon satunnaistetuilla potilailla kuin potilailla, jotka oli satunnaistettu saamaan adalimumabia 0,4 mg/kg joka toinen viikko tai metotreksaattia.

**Taulukko 27. Tehotulokset pediatriisilla läiskäpsoriaasipotilailla 16 viikon kohdalla**

|                                                         | <b>MTX<sup>a</sup><br/>N = 37</b> | <b>Adalimumabi (0,8 mg/kg joka<br/>2. viikko)<br/>N = 38</b> |
|---------------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| PASI 75 <sup>b</sup>                                    | 12 (32,4 %)                       | 22 (57,9 %)                                                  |
| Lääkärin yleisarvio: puhdas/melkein puhdas <sup>c</sup> | 15 (40,5 %)                       | 23 (60,5 %)                                                  |

<sup>a</sup> MTX = metotreksaatti

<sup>b</sup> p = 0,027, adalimumabi 0,8 mg/kg vs. MTX

<sup>c</sup> p = 0,083, adalimumabi 0,8 mg/kg vs. MTX

Jos potilas saavutti PASI 75 -vasteen ja lääkärin yleisarvio oli puhdas tai melkein puhdas, hoito keskeytettiin enintään 36 viikoksi ja potilasta seurattiin taudin pahenemisen varalta (lääkärin yleisarvio huononee vähintään 2 astetta). Tämän jälkeen potilaat saivat uusintahoidon 0,8 mg/kg adalimumabia joka toinen viikko vielä 16 viikon ajan. Uusintahoidon aikana havaitut vasteet olivat samaa luokkaa kuin aiemman kaksoissokkovaiheen aikana: PASI 75 -vasteen saavutti 78,9 % tutkimushenkilöistä (15 tutkimushenkilöä 19:stä) ja lääkärin yleisarvion puhdas tai melkein puhdas iho 52,6 % tutkimushenkilöistä (10 tutkimushenkilöä 19:stä).

Tutkimuksen avoimessa vaiheessa PASI 75 -vaste ja lääkärin yleisarvio puhdas tai melkein puhdas iho säilyivät vielä enintään 52 viikon ajan ilman uusia turvallisuuslöydöksiä.

### *Hidradenitis suppurativa nuorilla*

Nuorilla HS-tautia sairastavilla potilailla ei ole tehty kliinisiä adalimumabitutkimuksia. Adalimumabin teho nuorten HS-tautia sairastavien potilaiden hoidossa on arvioitu perustuen aikuisilla HS-tautia sairastavilla potilailla osoitettuun tehoon ja altistus-vastesuhteeseen sekä siihen todennäköisyyteen,

että taudin kulku, patofysiologia ja lääkkeen vaikutukset ovat olennaisesti samanlaiset kuin aikuisilla samoilla altistumistasoilla. Suositellun adalimumabiannoksen turvallisuus nuorille HS-tautia sairastaville potilaille perustuu adalimumabin turvallisuusprofiiliin muissa käyttöaiheissa sekä aikuis- että lapsipotilailla samoilla tai tiheämmillä annoksilla (ks. kohta 5.2).

### *Crohnin tauti lapsilla*

Adalimumabia arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa kliinisessä monikeskustutkimuksessa, jossa arvioitiin induktio- ja ylläpito-hoidon tehoa ja turvallisuutta painon (< 40 kg tai ≥ 40 kg) mukaisina annoksina 192 lapsipotilaalla, joiden ikä oli 6–17 vuotta ja joilla oli keskivaikkea tai vaikea Crohnin tauti (määritelmä: Paediatric Crohn's Disease Activity Index -pisteet [PCDAI] > 30). Mukaan otettiin vain potilaita, joilla Crohnin taudin tavanomainen hoito (mm. kortikosteroidi- ja/tai immunomodulanttihoito) oli epäonnistunut. Myös aiemman infliksimabihoitovasteen menettäminen tai infliksimabihoitoon liittyneet siedettävyyssongelmat olivat hyväksyttäviä mukaanotto-perusteita.

Kaikki potilaat käyttivät avointa induktiohoitoa, jonka annos riippui heidän painostaan lähtötilanteesta. ≥ 40 kg:n painoiset potilaat saivat 160 mg:n annoksen viikolla 0 ja 80 mg:n annoksen viikolla 2. Alle 40 kg:n painoiset taas saivat 80 mg viikolla 0 ja 40 mg viikolla 2.

Viikolla 4 potilaat satunnaistettiin ajankohtaisen painon mukaan suhteessa 1:1 käyttämään joko pieniä tai tavanomaisia annoksia ylläpito-hoitona (ks. taulukko 28).

### **Taulukko 28. Ylläpitohoito**

| <b>Paino</b> | <b>Pieni annos</b>   | <b>Tavanomainen annos</b> |
|--------------|----------------------|---------------------------|
| < 40 kg      | 10 mg joka 2. viikko | 20 mg joka 2. viikko      |
| ≥ 40 kg      | 20 mg joka 2. viikko | 40 mg joka 2. viikko      |

### Tehotulokset

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli kliininen remissio viikolla 26 (määritelmä: PCDAI-pisteet ≤ 10).

Kliiniset remissio- ja vasteprosentit esitetään taulukossa 29 (kliinisen vasteen määritelmä: PCDAI-pisteet pienenevät vähintään 15 p lähtöarvoihin nähden). Kortikosteroidi- tai immunomodulanttihoitoon lopettamisprosentit esitetään taulukossa 30.

### **Taulukko 29. Tutkimus lasten Crohnin taudista, kliininen PCDAI-remissio ja vaste**

|                    | <b>Tavanomainen annos<br/>40/20 mg joka 2. viikko<br/>N = 93</b> | <b>Pieni annos<br/>20/10 mg joka 2. viikko<br/>N = 95</b> | <b>p-arvo*</b> |
|--------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------|
| <b>Viikko 26</b>   |                                                                  |                                                           |                |
| Kliininen remissio | 38,7 %                                                           | 28,4 %                                                    | 0,075          |
| Kliininen vaste    | 59,1 %                                                           | 48,4 %                                                    | 0,073          |
| <b>Viikko 52</b>   |                                                                  |                                                           |                |
| Kliininen remissio | 33,3 %                                                           | 23,2 %                                                    | 0,100          |
| Kliininen vaste    | 41,9 %                                                           | 28,4 %                                                    | 0,038          |

\* Tavanomaisen ja pienen annoksen vertailun p-arvo.

**Taulukko 30. Tutkimus lasten Crohnin taudista, kortikosteroidien tai immunomodulanttien lopettaminen ja fistelien remissio**

|                                             | <b>Tavanomainen annos<br/>40/20 mg joka 2. viikko</b> | <b>Pieni annos<br/>20/10 mg joka 2.<br/>viikko</b> | <b>p-arvo<sup>1</sup></b> |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------|
| <b>Lopetti kortikosteroidit</b>             | <b>N = 33</b>                                         | <b>N = 38</b>                                      |                           |
| Viikko 26                                   | 84,8 %                                                | 65,8 %                                             | 0,066                     |
| Viikko 52                                   | 69,7 %                                                | 60,5 %                                             | 0,420                     |
| <b>Lopetti immunomodulantit<sup>2</sup></b> | <b>N = 60</b>                                         | <b>N = 57</b>                                      |                           |
| Viikko 52                                   | 30,0 %                                                | 29,8 %                                             | 0,983                     |
| <b>Fistelien remissio<sup>3</sup></b>       | <b>N = 15</b>                                         | <b>N = 21</b>                                      |                           |
| Viikko 26                                   | 46,7 %                                                | 38,1 %                                             | 0,608                     |
| Viikko 52                                   | 40,0 %                                                | 23,8 %                                             | 0,303                     |

<sup>1</sup> Tavanomaisen ja pienen annoksen vertailun p-arvo.

<sup>2</sup> Immunosuppressanttihoito voitiin lopettaa aikaisintaan viikolla 26 tutkijan arvion mukaan, jos kliinisen vasteen kriteerit täyttyivät.

<sup>3</sup> Määritelmä: kaikki lähtötilanteessa vuotaneet fistelit sulkeutuneina vähintään kahdella peräkkäisellä käynnillä lähtötasokäynnin jälkeen.

Molemmissa hoitoryhmissä todettiin, että painoindeksi ja pituuskasvunopeus suurenivat (paranivat) tilastollisesti merkitsevästi lähtötilanteen ja viikkojen 26 ja 52 välillä.

Molemmissa hoitoryhmissä todettiin myös elämänlaatuparametrien (mm. IMPACT III) parantuneen tilastollisesti ja kliinisesti merkitsevästi lähtötilanteeseen nähden.

Lasten Crohnin tauti -tutkimukseen osallistuneista potilaista sata (n = 100) jatkoi avoimeen pitkäkestoiseen jatkotutkimukseen. 5 vuoden adalimumabihoitoa jälkeen 74,0 % (37/50) 50:stä tutkimuksessa jäljellä olevasta potilaasta pysyi kliinisessä remissiossa, ja 92,0 %:lla (46/50) potilaista säilyi kliininen vaste PCDAI:n mukaan.

#### *Ulseratiivinen koliitti lapsilla*

Abalimumabin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa, johon osallistui 93 pediatria potilasta (5–17-vuotiaita), joilla oli keskivaikea tai vaikea ulseratiivinen koliitti (Mayo-pisteet 6–12, endoskopiaosion pisteet 2–3, vahvistettu keskitetysti arvioidulla endoskopiolla) ja joiden kohdalla tavanomaisilla hoidoilla ei ollut saatu riittävää vastetta tai ne olivat olleet huonosti siedettyjä. Aiempi TNF-antagonistihoito oli epäonnistunut noin 16 %:lla tutkimukseen osallistuneista potilaista. Kortikosteroideja tutkimukseenottovaiheessa saaneiden potilaiden kortikosteroidiannoksen pienentäminen sallittiin viikon 4 jälkeen.

Tutkimuksen aloitusvaiheessa 77 potilasta satunnaistettiin suhteessa 3:2 saamaan kaksoissokkoutettua adalimumabihoitoa induktioannoksella 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0 ja viikolla 1 sekä 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2 tai induktioannoksella 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0, lumelääkettä viikolla 1 sekä annoksella 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2. Molemmat ryhmät saivat annoksena 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) viikolla 4 ja viikolla 6. Tutkimusasetelmaan tehdyn muutoksen jälkeen loput 16 aloitusvaiheeseen osallistunutta potilasta saivat avoimesti adalimumabihoitoa induktioannoksella 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0 ja viikolla 1 sekä annoksella 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2.

Viikolla 8 62 potilasta, joilla todettiin kliininen vaste osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan (määritelmä: osittaisen Mayo-pisteiden lasku  $\geq 2$  pistettä ja  $\geq 30$  % lähtötilanteesta), satunnaistettiin yhtäläisessä suhteessa saamaan joko kaksoissokkoutettua adalimumabiylläpitohoitoa annoksella 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) viikossa tai ylläpitoannoksella 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) joka toinen viikko. Lisäksi 12 potilasta, joilla todettiin kliininen vaste osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan,

satunnaistettiin saamaan lumelääkettä ennen tutkimusasetelman muuttamista, mutta heitä ei otettu mukaan tehon varmistamiseksi tehtyyn analyysiin.

Taudin pahenemisvaihe määriteltiin osittaisen Mayo-pisteiden nousuksi vähintään 3 pisteellä (potilaat, joiden osittaiset Mayo-pisteet olivat 0–2 viikolla 8), vähintään 2 pisteellä (potilaat, joiden osittaiset Mayo-pisteet olivat 3–4 viikolla 8) tai vähintään 1 pisteellä (potilaat, joiden osittaiset Mayo-pisteet olivat 5–6 viikolla 8).

Potilaat, jotka täyttivät taudin pahenemisvaiheen kriteerit viikolla 12 tai sen jälkeen, satunnaistettiin saamaan uutena induktioannoksena 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) tai annoksena 0,6 mg/kg (enintään 40 mg), minkä jälkeen he jatkoivat hoitoa omalla ylläpitoannoksellaan.

#### *Tehotulokset*

Tutkimuksen ensisijaisia yhdistettyjä päätetapahtumia olivat kliininen remissio osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan (määritelmä: osittaiset Mayo-pisteet  $\leq 2$  eikä yhdenkään osion pisteet  $> 1$ ) viikolla 8 ja kliininen remissio Mayo-kokonaispisteiden mukaan (määritelmä: Mayo-pisteet  $\leq 2$  eikä yhdenkään osion pisteet  $> 1$ ) viikolla 52 niiden potilaiden osalta, jotka saavuttivat kliinisen vasteen osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan viikolla 8.

Kliiniset remissioprosentit osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan viikolla 8 kaksoissokkoutettua adalimumabi-induktiohoitoa saaneisiin ryhmiin kuuluneilla potilailla esitetään taulukossa 31.

**Taulukko 31. Kliininen remissio osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan viikolla 8**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>Adalimumabi<sup>a</sup><br/>Enintään 160 mg viikolla 0 /<br/>lumelääkettä viikolla 1<br/>N = 30</b> | <b>Adalimumabi<sup>b, c</sup><br/>Enintään 160 mg viikolla 0 ja<br/>viikolla 1<br/>N = 47</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kliininen remissio                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 13/30 (43,3 %)                                                                                         | 28/47 (59,6 %)                                                                                |
| <sup>a</sup> Adalimumabi 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0, lumelääkettä viikolla 1 ja 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2.<br><sup>b</sup> Adalimumabi 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0 ja viikolla 1 sekä 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2.<br><sup>c</sup> Ei sisällä avointa adalimumabi-induktioannosta 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0 ja viikolla 1 sekä 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2.<br>Huomautus 1: Molemmat induktio ryhmät saivat annoksena 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) viikolla 4 ja viikolla 6.<br>Huomautus 2: Potilaiden, joilta puuttui arvoja viikolla 8, ei katsottu saavuttaneen päätetapahtumaa. |                                                                                                        |                                                                                               |

Viikolla 8 hoitoon vastanneiden kliinistä remissiota Mayo-kokonaispisteiden mukaan, viikolla 8 hoitoon vastanneiden kliinistä vastetta Mayo-kokonaispisteiden mukaan (määritelmä: Mayo-pisteiden lasku  $\geq 3$  pistettä ja  $\geq 30$  % lähtötilanteesta), viikolla 8 hoitoon vastanneiden limakalvon paranemista Mayo-kokonaispisteiden mukaan (määritelmä: Mayo-endoskopian pisteet  $\leq 1$ ), viikolla 8 remissiosta olleiden kliinistä remissiota Mayo-kokonaispisteiden mukaan sekä niiden viikolla 8 hoitoon vastanneiden tutkittavien osuutta, jotka olivat remissiosta ilman kortikosteroidihoitoa Mayo-kokonaispisteiden mukaan, arvioitiin viikolla 52 niiden potilaiden osalta, jotka saivat kaksoissokkoutettua adalimumabi-ylläpitohoitoa enintään 40 mg joka toinen viikko (0,6 mg/kg) ja enintään 40 mg viikossa (0,6 mg/kg) (taulukko 32).

**Taulukko 32. Tehotulokset viikolla 52**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <b>Adalimumabi<sup>a</sup><br/>Enintään 40 mg joka<br/>toinen viikko<br/>N = 31</b> | <b>Adalimumabi<sup>b</sup><br/>Enintään 40 mg viikossa<br/>N = 31</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Kliininen remissio potilailla, jotka vastasivat hoitoon viikolla 8 osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 9/31 (29,0 %)                                                                       | 14/31 (45,2 %)                                                        |
| Kliininen vaste potilailla, jotka vastasivat hoitoon viikolla 8 osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 19/31 (61,3 %)                                                                      | 21/31 (67,7 %)                                                        |
| Limakalvon paraneminen potilailla, jotka vastasivat hoitoon viikolla 8 osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 12/31 (38,7 %)                                                                      | 16/31 (51,6 %)                                                        |
| Kliininen remissio potilailla, joiden tauti oli remissiossa viikolla 8 osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 9/21 (42,9 %)                                                                       | 10/22 (45,5 %)                                                        |
| Remissio ilman kortikosteroideja potilailla, jotka vastasivat hoitoon viikolla 8 osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 4/13 (30,8 %)                                                                       | 5/16 (31,3 %)                                                         |
| <sup>a</sup> Adalimumabi 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) joka toinen viikko<br><sup>b</sup> Adalimumabi 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) viikossa<br><sup>c</sup> Potilailla, jotka saivat samanaikaista kortikosteroidihoitoa lähtötilanteessa<br>Huom: Potilaiden, joilta puuttui arvoja viikolla 52 tai jotka satunnaistettiin saamaan uutta induktiohoitoa tai ylläpitohoitoa, ei katsottu vastanneen hoitoon viikon 52 päätetapahtumien osalta. |                                                                                     |                                                                       |

Muita eksploratiivisia tehon päätetapahtumia olivat kliininen vaste pediatriksen ulseratiivisen koliitin aktiivisuusindeksin (PUCAI) mukaan (määritelmä: PUCAI-pisteiden lasku  $\geq 20$  pistettä lähtötilanteesta) ja kliininen remissio PUCAI-pisteiden mukaan (määritelmä: PUCAI-pisteet  $< 10$ ) viikolla 8 ja viikolla 52 (taulukko 33).

**Taulukko 33. Eksploratiivisten päätetapahtumien tulokset PUCAI-pisteiden mukaan**

|                                           | <b>Viikko 8</b>                                                                                        |                                                                                              |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                           | <b>Adalimumabi<sup>a</sup><br/>Enintään 160 mg viikolla 0<br/>/ lumelääkettä viikolla 1<br/>N = 30</b> | <b>Adalimumabi<sup>b,c</sup><br/>Enintään 160 mg viikolla 0 ja<br/>viikolla 1<br/>N = 47</b> |
| Kliininen remissio PUCAI-pisteiden mukaan | 10/30 (33,3 %)                                                                                         | 22/47 (46,8 %)                                                                               |
| Kliininen vaste PUCAI-pisteiden mukaan    | 15/30 (50,0 %)                                                                                         | 32/47 (68,1 %)                                                                               |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Viikko 52                                                                  |                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Adalimumabi <sup>d</sup><br>Enintään 40 mg joka<br>toinen viikko<br>N = 31 | Adalimumabi <sup>e</sup><br>Enintään 40 mg viikossa<br>N = 31 |
| Kliininen remissio PUCAI-pisteiden mukaan potilailla, jotka vastasivat hoitoon viikolla 8 osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 14/31 (45,2 %)                                                             | 18/31 (58,1 %)                                                |
| Kliininen vaste PUCAI-pisteiden mukaan potilailla, jotka vastasivat hoitoon viikolla 8 osittaisen Mayo-pisteytyksen mukaan                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 18/31 (58,1 %)                                                             | 16/31 (51,6 %)                                                |
| <sup>a</sup> Adalimumabi 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0, lumelääkettä viikolla 1 ja 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2<br><sup>b</sup> Adalimumabi 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0 ja viikolla 1 sekä 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2<br><sup>c</sup> Ei sisällä avointa adalimumabi-induktioannosta 2,4 mg/kg (enintään 160 mg) viikolla 0 ja viikolla 1 sekä 1,2 mg/kg (enintään 80 mg) viikolla 2<br><sup>d</sup> Adalimumabi 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) joka toinen viikko<br><sup>e</sup> Adalimumabi 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) viikossa<br>Huomautus 1: Molemmat induktioyhmät saivat annoksena 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) viikolla 4 ja viikolla 6.<br>Huomautus 2: Potilaiden, joilta puuttui arvoja viikolla 8, ei katsottu saavuttaneen päätetapahtumia.<br>Huomautus 3: Potilaiden, joilta puuttui arvoja viikolla 52 tai jotka satunnaistettiin saamaan uutta induktiohoitoa tai ylläpitohoitoa, ei katsottu vastanneen hoitoon viikon 52 päätetapahtumien osalta. |                                                                            |                                                               |

Niistä adalimumabihoitoa saaneista potilaista, jotka saivat uuden induktiohoidon ylläpitovaiheessa, 2/6 (33 %) saavutti kliinisen vasteen Mayo-kokonaispisteiden mukaan viikolla 52.

### Elämänlaatu

Adalimumabihoitoa saaneissa ryhmissä todettiin IMPACT III -pisteiden sekä huoltajan tuottavuuden ja aktiivisuuden heikentymistä mittaavien WPAI-pisteiden parantuneen kliinisesti merkitsevästi lähtötilanteeseen nähden.

Pituuskasvunopeuden kliinisesti merkittävää lisääntymistä (paranemista) lähtötilanteeseen nähden todettiin adalimumabia saaneissa ryhmissä, ja painoindexin kliinisesti merkittävää nousua (paranemista) lähtötilanteeseen nähden todettiin niillä tutkittavilla, jotka saivat suurena ylläpitoannoksena enintään 40 mg (0,6 mg/kg) viikossa.

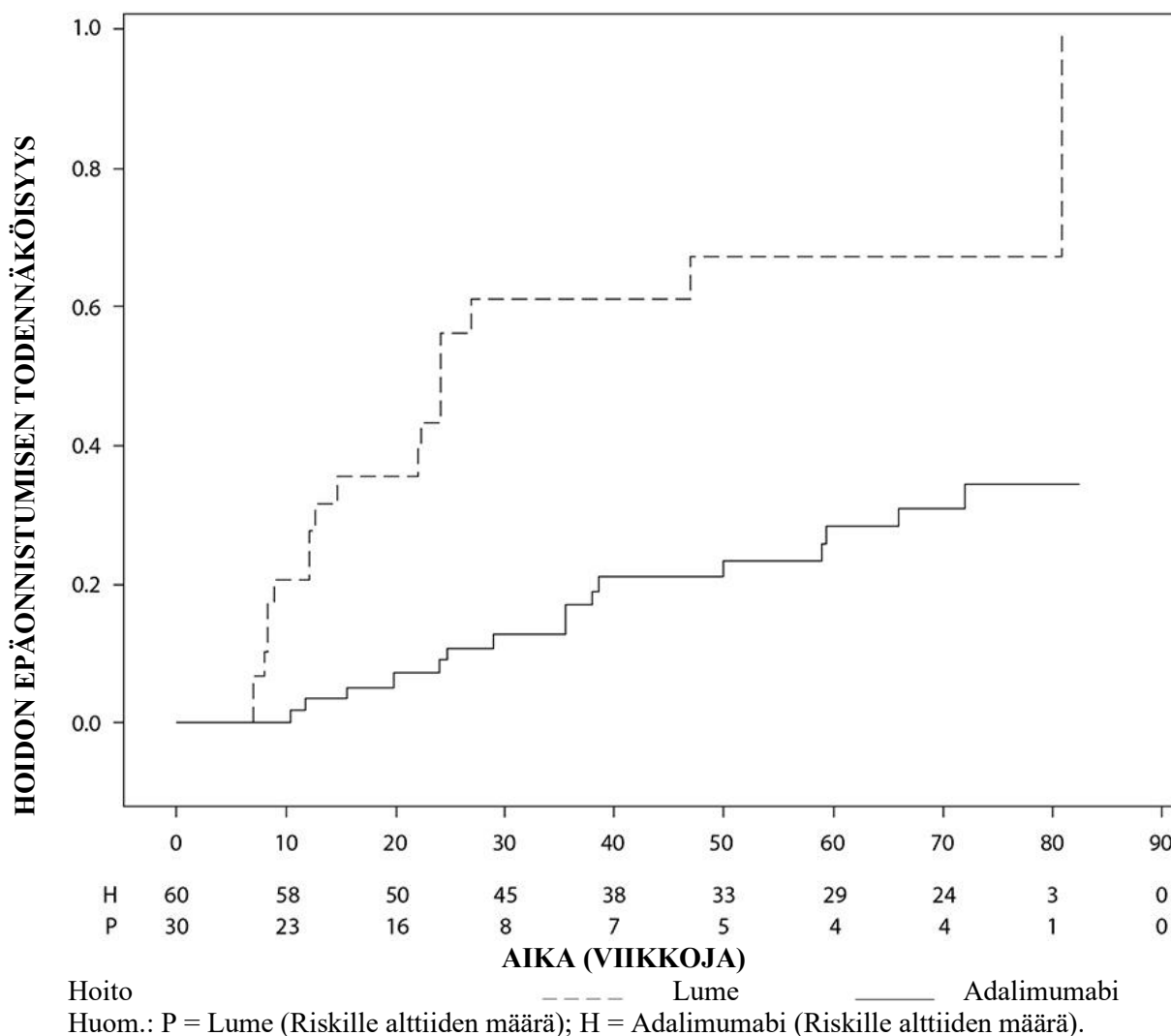
### Uveiitti lapsilla

Adalimumabin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 90 2 – < 18-vuotiasta lapsipotilasta, joilla oli aktiivinen JIA:iin liittyvä ei-infektioperäinen anteriorinen uveiitti, ja joilla tauti oli refraktaarinen vähintään 12 viikkoa kestäneestä metotreksaattihoidosta huolimatta. Potilaat saivat joko lumelääkettä tai 20 mg adalimumabia (paino < 30 kg) tai 40 mg adalimumabia (paino ≥ 30 kg) joka toinen viikko yhdessä lähtötilanteen metotreksaattiannoksensa kanssa.

Ensisijainen päätetapahtuma oli "hoidon epäonnistumiseen kuluva aika". Hoidon epäonnistumisen määritelmänä oli silmän tulehduksen pahentuminen tai pysyvä ei-paraneminen, osittainen paraneminen, johon liittyi muiden samanaikaisten pysyvien silmäsairauksien kehittyminen tai paheneminen, muun samanaikaisen lääkityksen luvaton käyttö ja hoidon keskeytys pidemmäksi ajaksi.

Adalimumabi viivästytti merkitsevästi hoidon epäonnistumiseen kuluvaan aikaan verrattuna lumelääkkeeseen (ks. kuva 3,  $p < 0,0001$  log-rank-testillä). Mediaaniaika hoidon epäonnistumiseen oli 24,1 viikkoa lumelääkettä saaneilla potilailla. Adalimumabihoitoa saaneiden potilaiden mediaaniaikaa hoidon epäonnistumiseen ei voitu arvioida, koska alle puolella heistä hoito epäonnistui. Adalimumabi pienensi merkitsevästi hoidon epäonnistumisen riskiä 75 %:lla verrattuna lumelääkkeeseen, kuten riskisuhde osoittaa ( $HR = 0,25$  [95 % luottamusväli 0,12–0,49]).

**Kuva 3. Hoidon epäonnistumiseen kulunut aika yhteenvetona Kaplan-Meier-käyrinä lasten uveiittitutkimuksessa**



## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen ja jakautuminen

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

Useilla nivelreumapotilailla adalimumabin pitoisuudet nivelnesteessä olivat 31–96 % seerumista mitattaviin pitoisuuksiin verrattuna.

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

Kun idiopaattista juveniilia polyartriittia sairastavat 4–17-vuotiaat potilaat saivat adalimumabia 24 mg/m<sup>2</sup> (enintään 40 mg) ihon alle joka toinen viikko, adalimumabin vakaan tilan minimipitoisuuksien keskiarvo seerumissa (arvot viikoilta 20–48) oli 5,6 ± 5,6 µg/ml (variaatiokerroin 102 %) käytettäessä adalimumabia ilman metotreksaattia ja 10,9 ± 5,2 µg/ml (variaatiokerroin 47,7 %) samanaikaisen metotreksaattihoidon aikana.

Kun idiopaattista juveniilia polyartriittia sairastaville potilaille, joiden ikä oli 2 – < 4 v tai ikä vähintään 4 v ja paino < 15 kg, annettiin adalimumabia 24 mg/m<sup>2</sup>, adalimumabin vakaan tilan minimipitoisuuksien keskiarvo seerumissa oli 6,0 ± 6,1 µg/ml (variaatiokerroin 101 %) käytettäessä adalimumabia ilman metotreksaattia ja 7,9 ± 5,6 µg/ml (variaatiokerroin 71,2 %) samanaikaisen metotreksaattihoidon aikana.

Kun entesiitteihin liittyvää artriittia sairastavat 6–17-vuotiaat potilaat saivat adalimumabia 24 mg/m<sup>2</sup> (enintään 40 mg) ihon alle joka toinen viikko, adalimumabin vakaan tilan minimipitoisuuksien keskiarvo seerumissa (mitattu viikolla 24) oli 8,8 ± 6,6 µg/ml käytettäessä adalimumabia ilman metotreksaattia ja 11,8 ± 4,3 µg/ml samanaikaisen metotreksaattihoidon aikana.

Kun röntgennegatiivista aksiaalista spondylartriittia sairastaville aikuispotilaille annettiin 40 mg adalimumabia ihon alle joka toinen viikko, vakaan tilan minimipitoisuuksien keskiarvo (± keskihajonta) oli viikon 68 kohdalla 8,0 ± 4,6 µg/ml.

Aikuisilla psoriaasipotilailla vakaan tilan minimipitoisuuksien keskiarvo oli 5 µg/ml adalimumabimonoterapian aikana (40 mg joka toinen viikko).

Kun kroonista läiskäpsoriaasia sairastaville lapsipotilaille oli annettu 0,8 mg/kg (enintään 40 mg) adalimumabia ihon alle joka toinen viikko, adalimumabin vakaan tilan minimipitoisuuksien keskiarvo (± keskihajonta) oli noin 7,4 ± 5,8 µg/ml (variaatiokerroin 79 %).

Kun hidradenitis suppurativaa sairastaville aikuispotilaille annettiin 160 mg:n adalimumabiannos viikolla 0 ja sen jälkeen 80 mg viikolla 2, seerumin pienin adalimumabipitoisuus oli noin 7–8 µg/ml viikolla 2 ja viikolla 4. Vakaan tilan minimipitoisuuksien keskiarvo (arvot viikoilta 12–36) oli noin 8–10 µg/ml, kun adalimumabia annettiin 40 mg kerran viikossa.

Adalimumabialtistus nuorilla HS-tautia sairastavilla potilailla arvioitiin käyttämällä populaatiofarmakokineettistä mallinnusta ja simulaatiota, jotka perustuivat muiden käyttöaiheiden farmakokinetiikkaan muilla lapsipotilailla (psoriaasi lapsilla, juveniili idiopaattinen artriitti, Crohnin tauti lapsilla ja entesiitteihin liittyvä artriitti). Nuorille HS-tautia sairastaville potilaille suositeltava annostus on 40 mg joka toinen viikko. Koska elimistön koko voi vaikuttaa adalimumabialtistukseen, nuoret, jotka painavat enemmän ja joiden vaste ei ole riittävä, saattavat hyötyä aikuisille suositellusta annostuksesta 40 mg joka viikko.

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

Keskivaikeaa tai vaikeaa Crohnin tautia sairastavien lapsipotilaiden avoin adalimumabiannos oli induktiohoidon viikoilla 0 ja 2 joko 160/80 mg (vähintään 40 kg:n painoiset) tai 80/40 mg (alle 40 kg:n painoiset). Viikolla 4 potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 käyttämään ylläpitohoitoa painon mukaan joko tavanomaisina annoksina (40/20 mg joka toinen viikko) tai pieninä annoksina (20/10 mg joka toinen viikko). Seerumin adalimumabipitoisuuksien minimin keskiarvo ( $\pm$  keskihajonta) viikolla 4 oli  $15,7 \pm 6,6$   $\mu\text{g/ml}$ , jos potilas painoi  $\geq 40$  kg (160/80 mg), ja  $10,6 \pm 6,1$   $\mu\text{g/ml}$ , jos potilas painoi  $< 40$  kg (80/40 mg).

Satunnaistettua hoitoaan jatkaneilla potilailla adalimumabin minimipitoisuuksien keskiarvo ( $\pm$  keskihajonta) viikolla 52 oli tavanomaisen annoksen ryhmässä  $9,5 \pm 5,6$   $\mu\text{g/ml}$  ja pienen annoksen ryhmässä  $3,5 \pm 2,2$   $\mu\text{g/ml}$ . Minimipitoisuuksien keskiarvo pysyi ennallaan, kun potilaat jatkoivat adalimumabihoidon käyttöä joka toinen viikko 52 viikon ajan. Jos hoitoa tehostettiin ottamalla lääke joka viikko, seerumin adalimumabipitoisuuksien keskiarvo ( $\pm$  keskihajonta) oli viikolla 52 joko  $15,3 \pm 11,4$   $\mu\text{g/ml}$  (40/20 mg joka viikko) tai  $6,7 \pm 3,5$   $\mu\text{g/ml}$  (20/10 mg joka viikko).

Kun ulseratiivista koliittia sairastaville potilaille annettiin 160 mg:n latausannos adalimumabia viikolla 0 ja sen jälkeen 80 mg viikolla 2, seerumin pienimmät adalimumabipitoisuudet olivat hoidon aloitusvaiheen aikana noin 12  $\mu\text{g/ml}$ . Vakaassa tilassa pienimmät pitoisuudet ulseratiivista koliittia sairastavilla potilailla olivat keskimäärin noin 8  $\mu\text{g/ml}$ , kun potilaat saivat 40 mg adalimumabia ylläpitoannoksena joka toinen viikko.

Kun ulseratiivista koliittia sairastaville pediatriisille potilaille annettiin painoon perustuva annos 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) ihon alle joka toinen viikko, keskimääräinen pienin vakaan tilan adalimumabipitoisuus seerumissa oli  $5,01 \pm 3,28$   $\mu\text{g/ml}$  viikolla 52. Potilailla, jotka saivat annoksena 0,6 mg/kg (enintään 40 mg) viikossa, keskimääräinen ( $\pm$  keskihajonta) pienin vakaan tilan adalimumabipitoisuus seerumissa oli  $15,7 \pm 5,60$   $\mu\text{g/ml}$  viikolla 52.

Kun uveiittia sairastaville aikuispotilaille annettiin 80 mg:n latausannos adalimumabia viikolla 0 ja sen jälkeen 40 mg adalimumabia joka toinen viikko alkaen viikolla 1, vakaan tilan pitoisuuden keskiarvo oli noin 8-10  $\mu\text{g/ml}$ .

Adalimumabialtistus uveiittia sairastavilla lapsilla arvioitiin käyttämällä populaatiofarmakokineettistä mallinnusta ja simulaatiota, jotka perustuivat muiden käyttöaiheiden farmakokinetiikkaan muilla lapsipotilailla (psoriaasi lapsilla, juveniili idiopaattinen artriitti, Crohnin tauti lapsilla ja entesiitteihin liittyvä artriitti). Kliinistä tietoa altistumisesta latausannokselle alle 6-vuotiailla lapsilla ei ole saatavilla. Ennustetut altistukset viittaavat siihen, että ilman metotreksaattia latausannos voi johtaa aluksi systeemisen altistuksen nousuun.

Populaatiofarmakokineettinen ja farmakokineettinen/farmakodynaaminen mallinnus ja simulaatio ennustivat adalimumabialtistuksen ja tehon olevan samaa luokkaa annoksella 40 mg kerran viikossa ja 80 mg joka toinen viikko (potilaina aikuisia, joilla oli nivelreuma, HS-tauti, ulseratiivinen koliitti, Crohnin tauti tai läiskäpsoriaasi, nuoria, joilla oli hidradenitis suppurativa, sekä  $\geq 40$  kg painavia lapsipotilaita, joilla oli Crohnin tauti ja ulseratiivinen koliitti).

#### Altistus-vastesuhde pediatriisilla potilailla

Plasmapitoisuuden ja PedACR 50 -vasteen välinen altistus-vastesuhde arvioitiin juveniilia idiopaattista artriittia (pJIA ja ERA) sairastavilla potilailla tehtyjen kliinisten tutkimusten perusteella. Havaittava adalimumabin pitoisuus plasmassa, joka aiheuttaa puolet todennäköisestä PedACR 50 -vasteiden enimmäismäärästä (EC50), oli 3  $\mu\text{g/ml}$  (95 % luottamusväli 1–6  $\mu\text{g/ml}$ ).

Adalimumabipitoisuuden ja tehon välinen altistus-vastesuhde pediatriisilla potilailla, joilla oli vaikea krooninen läiskäpsoriaasi, arvioitiin PASI 75 -vasteelle ja PGA puhdas/melkein puhdas -vasteelle. PASI 75 ja PGA puhdas/melkein puhdas -vasteet paranivat, kun adalimumabipitoisuus nousi. Molemmilla havaittu EC50 oli sama, noin 4,5  $\mu\text{g/ml}$  (95 % luottamusväli 0,4–47,6 [PASI 75] ja 1,9–10,5 [PGA]).

## Eliminaatio

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

## Maksan tai munuaisten vajaatoiminta

Adalimumabia ei ole tutkittu maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Kerta-altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja geenitoksisuutta koskevien tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Makakiapinoilla tehdyssä alkion/sikiön kehitykseen kohdistuvaa toksisuutta/postnataalia kehitystä koskevassa tutkimuksessa ei havaittu adalimumabin aiheuttavan haittaa sikiölle annostasolla 0, 30 ja 100 mg/kg (9–17 apinaa/ryhmä). Adalimumabilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia eikä fertiliteettiä tai postnataalitoksisuutta koskevia standardiarviointoja, koska ei ole saatavilla sopivia malleja, joissa vasta-aine reagoisi rajoitetusti ristiin jyrsijän TNF:n kanssa, ja koska jyrsijöissä kehittyy neutraloivia vasta-aineita.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

L-maitohappo  
Sakkarosi  
Polysorbaatti 80  
Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

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

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä esitäytetty ruisku tai esitäytetty kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Esitäytettyä ruiskua tai esitäytettyä kynää voidaan säilyttää enintään 25 °C:ssa 14 päivän ajan.

Esitäytettyä ruiskua tai esitäytettyä kynää tulee suojata valolta, ja se on hävitettävä, jos sitä ei käytetä 14 päivän aikana.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

### AMGEVITA 20 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

0,2 ml liuosta esitäytetyssä ruiskussa (tyypin I lasia). Männän tulppa on bromobutyylikumia, neula ruostumatonta terästä ja neulansuojus termoplastista elastomeeria.

Pakkauksessa on 1 esitäytetty ruisku.

### AMGEVITA 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

0,4 ml liuosta esitäytetyssä ruiskussa (tyypin I lasia). Männän tulppa on bromobutyylikumia, neula ruostumatonta terästä ja neulansuojus termoplastista elastomeeria.

Pakkauksessa on 1, 2 tai 6 (kerrannaispakkaus, joka sisältää 3 pakkausta, kussakin 2) esitäytettyä ruiskua.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### AMGEVITA 80 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

0,8 ml liuosta esitäytetyssä ruiskussa (tyypin I lasia). Männän tulppa on bromobutyylikumia, neula ruostumatonta terästä ja neulansuojus termoplastista elastomeeria.

Pakkauksessa on 1, 2 tai 3 (kerrannaispakkaus, joka sisältää 3 pakkausta, kussakin 1) esitäytettyä ruiskua.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### AMGEVITA 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

0,4 ml injektionestettä potilaan käyttöön tarkoitetussa esitäytetyssä kynässä, jonka sisällä on esitäytetty ruisku (tyypin I lasia). Kynä on kertakäyttöinen, käytön jälkeen hävitettävä, kädessä pidettävä, mekaaninen injektio-alaite. Esitäytetyn kynän neulansuojus on valmistettu synteettisestä kumista.

Pakkauksessa on 1, 2 tai 6 (kerrannaispakkaus, joka sisältää 3 pakkausta, kussakin 2) esitäytettyä kynää.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### AMGEVITA 80 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

0,8 ml injektionestettä potilaan käyttöön tarkoitetussa esitäytetyssä kynässä, jonka sisällä on esitäytetty ruisku (tyypin I lasia). Kynä on kertakäyttöinen, käytön jälkeen hävitettävä, kädessä pidettävä, mekaaninen injektio-alaite. Esitäytetyn kynän neulansuojus on valmistettu synteettisestä kumista.

Pakkauksessa on 1, 2 tai 3 (kerrannaispakkaus, joka sisältää 3 pakkausta, kussakin 1) esitäytettyä kynää.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Alankomaat

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

AMGEVITA 20 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

EU/1/16/1164/010 – 1 kpl

AMGEVITA 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

EU/1/16/1164/011 – 1 kpl

EU/1/16/1164/012 – 2 kpl

EU/1/16/1164/013 – 6 (3 × 2) kpl (kerrannaispakkaus)

AMGEVITA 80 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

EU/1/16/1164/017 – 1 kpl

EU/1/16/1164/018 – 2 kpl

EU/1/16/1164/019 – 3 (3 × 1) kpl (kerrannaispakkaus)

AMGEVITA 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

EU/1/16/1164/014 – 1 kpl

EU/1/16/1164/015 – 2 kpl

EU/1/16/1164/016 – 6 (3 × 2) kpl (kerrannaispakkaus)

AMGEVITA 80 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

EU/1/16/1164/020 – 1 kpl

EU/1/16/1164/021 – 2 kpl

EU/1/16/1164/022 – 3 (3 × 1) kpl (kerrannaispakkaus)

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22. maaliskuuta 2017  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 9. joulukuuta 2021

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

**A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajien nimet ja osoitteet

Amgen Inc  
One Amgen Center Drive  
Thousand Oaks, California  
91320  
Yhdysvallat

Immunex Rhode Island Corporation  
40 Technology Way  
West Greenwich  
Rhode Island, 02817  
Yhdysvallat

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Alankomaat

Amgen Technology Ireland UC  
Pottery Road  
Dun Laoghaire, Co Dublin  
Irlanti

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgia

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

**B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

**C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan modulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

### **• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Potilaskortit (aikuisten ja lasten) sisältävät seuraavat asiat

- infektiot, mukaan lukien tuberkuloosi
- syöpä
- hermoston häiriöt
- rokotukset.

**LIITE III**  
**MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ESITÄYTETYN RUISKUN KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

AMGEVITA 20 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku  
adalimumabi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 20 mg adalimumabia 0,4 millilitrassa liuosta.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Väkevä etikkahappo, sakkaroosi, polysorbaatti 80, natriumhydroksidi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektioneste, liuos  
20 mg/0,4 ml  
1 esitäytetty ruisku.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Ihon alle.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Vain yhtä käyttökertaa varten.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Alankomaat

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/16/1164/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

AMGEVITA 20 mg/0,4 ml ruisku

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC

SN

NN

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

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

AMGEVITA 20 mg injektioneste  
adalimumabi  
s.c.

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

0,4 ml

**6. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ESITÄYTETYN RUISKUN KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

AMGEVITA 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku  
adalimumabi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 40 mg adalimumabia 0,8 millilitrassa liuosta.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Väkevä etikkahappo, sakkaroosi, polysorbaatti 80, natriumhydroksidi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektioneste, liuos  
40 mg/0,8 ml  
1 esitäytetty ruisku.  
2 esitäytettyä ruiskua.  
4 esitäytettyä ruiskua.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Ihon alle.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Vain yhtä käyttökertaa varten.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Alankomaat

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/16/1164/002 1 kpl

EU/1/16/1164/003 2 kpl

EU/1/16/1164/004 4 kpl

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

AMGEVITA 40 mg/0,8 ml ruisku

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC

SN

NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ESITÄYTETYN RUISKUN KERRANNAISPAKKAUKSEN ULKOKOTELO (sisältää sinisellä kehystetyn alueen)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

AMGEVITA 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku  
adalimumabi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 40 mg adalimumabia 0,8 millilitrassa liuosta.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Väkevä etikkahappo, sakkaroosi, polysorbaatti 80, natriumhydroksidi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektioneste, liuos

40 mg/0,8 ml

Kerrannaispakkaus: 6 (3 pakkausta, kussakin 2) esitäytettyä ruiskua.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Ihon alle.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Vain yhtä käyttökertaa varten.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Alankomaat

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/16/1164/005

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

AMGEVITA 40 mg/0,8 ml ruisku

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC

SN

NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ESITÄYTETYN RUISKUN SISÄKOTELO KERRANNAISPAKKAUKSESSA (ilman sinisellä kehystettyä aluetta)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

AMGEVITA 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku  
adalimumabi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 40 mg adalimumabia 0,8 millilitrassa liuosta.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Väkevä etikkahappo, sakkaroosi, polysorbaatti 80, natriumhydroksidi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektioneste, liuos

40 mg/0,8 ml

2 esitäytettyä ruiskua. Kerrannaispakkauksen osa, ei saa myydä erikseen.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Ihon alle.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Vain yhtä käyttökertaa varten.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Alankomaat

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/16/1164/005

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

AMGEVITA 40 mg/0,8 ml ruisku

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI****18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

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

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

AMGEVITA 40 mg injektioneste  
adalimumabi  
s.c.

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

0,8 ml

**6. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ESITÄYTETYN KYNÄN KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

AMGEVITA 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä  
adalimumabi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi esitäytetty kynä sisältää 40 mg adalimumabia 0,8 millilitrassa liuosta.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Väkevä etikkahappo, sakkaroosi, polysorbaatti 80, natriumhydroksidi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektioneste, liuos

40 mg/0,8 ml

1 SureClick esitäytetty kynä.

2 SureClick esitäytettyä kynää.

4 SureClick esitäytettyä kynää.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Ihon alle.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Vain yhtä käyttökertaa varten.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Alankomaat

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/16/1164/006 1 kpl

EU/1/16/1164/007 2 kpl

EU/1/16/1164/008 4 kpl

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

AMGEVITA 40 mg/0,8 ml kynä

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC

SN

NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ESITÄYTETYN KYNÄN KERRANNAISPAKKAUKSEN ULKOKOTELO (sisältää sinisellä kehystetyn alueen)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

AMGEVITA 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä  
adalimumabi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi esitäytetty kynä sisältää 40 mg adalimumabia 0,8 millilitrassa liuosta.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Väkevä etikkahappo, sakkaroosi, polysorbaatti 80, natriumhydroksidi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektioneste, liuos

40mg/0,8 ml

Kerrannaispakkaus: 6 (3 pakkausta, kussakin 2) SureClick esitäytettyä kynää.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Ihon alle.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Vain yhtä käyttökertaa varten.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTTEET**

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Alankomaat

**12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)**

EU/1/16/1164/009

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

AMGEVITA 40 mg/0,8 ml kynä

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC

SN

NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ESITÄYTETYN KYNÄN SISÄKOTELO KERRANNAISPAKKAUKSESSA (ilman sinisellä kehystettyä aluetta)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

AMGEVITA 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä  
adalimumabi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi esitäytetty kynä sisältää 40 mg adalimumabia 0,8 millilitrassa liuosta.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Väkevä etikkahappo, sakkaroosi, polysorbaatti 80, natriumhydroksidi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektioneste, liuos

40 mg/0,8 ml

2 SureClick esitäytettyä kynää. Osa kerrannaispakkausta, ei saa myydä erikseen.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Ihon alle.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Vain yhtä käyttökertaa varten.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Alankomaat

**12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)**

EU/1/16/1164/009

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

AMGEVITA 40 mg/0,8 ml kynä

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI****18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
ESITÄYTETYN KYNÄN ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

AMGEVITA 40 mg injektioneste  
adalimumabi  
s.c.

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

0,8 ml

**6. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ESITÄYTETYN RUISKUN KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

AMGEVITA 20 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku  
adalimumabi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 20 mg adalimumabia 0,2 millilitrassa liuosta.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

L-maitohappo, sakkaroosi, polysorbaatti 80, natriumhydroksidi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektioneste, liuos  
20 mg/0,2 ml  
1 esitäytetty ruisku.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Ihon alle.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Vain yhtä käyttökertaa varten.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa.  
Ei saa jäätyä.  
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061,  
4817 ZK Breda,  
Alankomaat

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/16/1164/010

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

AMGEVITA 20 mg/0,2 ml ruisku

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

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

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

AMGEVITA 20 mg injektioneste  
adalimumabi  
s.c.

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

0,2 ml

**6. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ESITÄYTETYN RUISKUN KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

AMGEVITA 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku  
adalimumabi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 40 mg adalimumabia 0,4 millilitrassa liuosta.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

L-maitohappo, sakkaroosi, polysorbaatti 80, natriumhydroksidi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektioneste, liuos  
40 mg/0,4 ml  
1 esitäytetty ruisku.  
2 esitäytettyä ruiskua.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Ihon alle.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Vain yhtä käyttökertaa varten.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Alankomaat

**12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)**

EU/1/16/1164/011 1 kpl

EU/1/16/1164/012 2 kpl

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

AMGEVITA 40 mg/0,4 ml ruisku

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC

SN

NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ESITÄYTETYN RUISKUN KERRANNAISPAKKAUKSEN ULKOKOTELO (sisältää sinisellä kehystetyn alueen)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

AMGEVITA 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku  
adalimumabi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 40 mg adalimumabia 0,4 millilitrassa liuosta.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

L-maitohappo, sakkaroosi, polysorbaatti 80, natriumhydroksidi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektioneste, liuos

40 mg/0,4 ml

Kerrannaispakkaus: 6 (3 pakkausta, kussakin 2) esitäytettyä ruiskua.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Ihon alle.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Vain yhtä käyttökertaa varten.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Alankomaat

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/16/1164/013

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

AMGEVITA 40 mg/0,4 ml ruisku

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC

SN

NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ESITÄYTETYN RUISKUN SISÄKOTELO KERRANNAISPAKKAUKSESSA (ilman sinisellä kehystettyä aluetta)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

AMGEVITA 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku  
adalimumabi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 40 mg adalimumabia 0,4 millilitrassa liuosta.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

L-maitohappo, sakkaroosi, polysorbaatti 80, natriumhydroksidi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektioneste, liuos

40 mg/0,4 ml

2 esitäytettyä ruiskua. Kerrannaispakkauksen osa, ei saa myydä erikseen.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Ihon alle.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Vain yhtä käyttökertaa varten.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Alankomaat

**12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)**

EU/1/16/1164/013

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

AMGEVITA 40 mg/0,4 ml ruisku

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI****18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

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

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

AMGEVITA 40 mg injektioneste  
adalimumabi  
s.c.

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

0,4 ml

**6. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ESITÄYTETYN KYNÄN KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

AMGEVITA 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä  
adalimumabi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi esitäytetty kynä sisältää 40 mg adalimumabia 0,4 millilitrassa liuosta.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

L-maitohappo, sakkaroosi, polysorbaatti 80, natriumhydroksidi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektioneste, liuos

40 mg/0,4 ml

1 SureClick esitäytetty kynä.

2 SureClick esitäytettyä kynää.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Ihon alle.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Vain yhtä käyttökertaa varten.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Alankomaat

**12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)**

EU/1/16/1164/014 1 kpl

EU/1/16/1164/015 2 kpl

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

AMGEVITA 40 mg/0,4 ml kynä

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC

SN

NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ESITÄYTETYN KYNÄN KERRANNAISPAKKAUKSEN ULKOKOTELO (sisältää sinisellä kehystetyn alueen)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

AMGEVITA 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä  
adalimumabi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi esitäytetty kynä sisältää 40 mg adalimumabia 0,4 millilitrassa liuosta.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

L-maitohappo, sakkaroosi, polysorbaatti 80, natriumhydroksidi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektioneste, liuos

40 mg/0,4 ml

Kerrannaispakkaus: 6 (3 pakkausta, kussakin 2) SureClick esitäytettyä kynää.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Ihon alle.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Vain yhtä käyttökertaa varten.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Alankomaat

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/16/1164/016

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

AMGEVITA 40 mg/0,4 ml kynä

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC

SN

NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ESITÄYTETYN KYNÄN SISÄKOTELO KERRANNAISPAKKAUKSESSA (ilman sinisellä kehystettyä aluetta)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

AMGEVITA 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä  
adalimumabi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi esitäytetty kynä sisältää 40 mg adalimumabia 0,4 millilitrassa liuosta.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

L-maitohappo, sakkaroosi, polysorbaatti 80, natriumhydroksidi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektioneste, liuos

40 mg/0,4 ml

2 SureClick esitäytettyä kynää. Osa kerrannaispakkausta, ei saa myydä erikseen.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Ihon alle.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Vain yhtä käyttökertaa varten.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Alankomaat

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/16/1164/016

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

AMGEVITA 40 mg/0,4 ml kynä

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI****18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
ESITÄYTETYN KYNÄN ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

AMGEVITA 40 mg injektioneste  
adalimumabi  
s.c.

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

0,4 ml

**6. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ESITÄYTETYN RUISKUN KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

AMGEVITA 80 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku  
adalimumabi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 80 mg adalimumabia 0,8 millilitrassa liuosta.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

L-maitohappo, sakkaroosi, polysorbaatti 80, natriumhydroksidi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektioneste, liuos  
80 mg/0,8 ml  
1 esitäytetty ruisku.  
2 esitäytettyä ruiskua.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Ihon alle.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Vain yhtä käyttökertaa varten.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Alankomaat

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/16/1164/017 1 kpl

EU/1/16/1164/018 2 kpl

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

AMGEVITA 80 mg/0,8 ml ruisku

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC

SN

NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ESITÄYTETYN RUISKUN KERRANNAISPAKKAUKSEN ULKOKOTELO (sisältää sinisellä kehystetyn alueen)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

AMGEVITA 80 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku  
adalimumabi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 80 mg adalimumabia 0,8 millilitrassa liuosta.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

L-maitohappo, sakkaroosi, polysorbaatti 80, natriumhydroksidi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektioneste, liuos

80 mg/0,8 ml

Kerrannaispakkaus: 3 (3 pakkausta, kussakin 1) esitäytettyä ruiskua.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Ihon alle.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Vain yhtä käyttökertaa varten.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Alankomaat

**12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)**

EU/1/16/1164/019

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

AMGEVITA 80 mg/0,8 ml ruisku

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC

SN

NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ESITÄYTETYN RUISKUN SISÄKOTELO KERRANNAISPAKKAUKSESSA (ilman sinisellä kehystettyä aluetta)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

AMGEVITA 80 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku  
adalimumabi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 80 mg adalimumabia 0,8 millilitrassa liuosta.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

L-maitohappo, sakkaroosi, polysorbaatti 80, natriumhydroksidi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektioneste, liuos

80 mg/0,8 ml

1 esitäytetty ruisku. Kerrannaispakkauksen osa, ei saa myydä erikseen.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Ihon alle.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Vain yhtä käyttökertaa varten.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTTEET**

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Alankomaat

**12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)**

EU/1/16/1164/019

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

AMGEVITA 80 mg/0,8 ml ruisku

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI****18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

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

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

AMGEVITA 80 mg injektioneste  
adalimumabi  
s.c.

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

0,8 ml

**6. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ESITÄYTETYN KYNÄN KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

AMGEVITA 80 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä  
adalimumabi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi esitäytetty kynä sisältää 80 mg adalimumabia 0,8 millilitrassa liuosta.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

L-maitohappo, sakkaroosi, polysorbaatti 80, natriumhydroksidi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektioneste, liuos

80 mg/0,8 ml

1 SureClick esitäytetty kynä.

2 SureClick esitäytettyä kynää.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Ihon alle.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Vain yhtä käyttökertaa varten.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Alankomaat

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/16/1164/020 1 kpl

EU/1/16/1164/021 2 kpl

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

AMGEVITA 80 mg/0,8 ml kynä

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC

SN

NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ESITÄYTETYN KYNÄN KERRANNAISPAKKAUKSEN ULKOKOTELO (sisältää sinisellä kehystetyn alueen)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

AMGEVITA 80 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä  
adalimumabi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi esitäytetty kynä sisältää 80 mg adalimumabia 0,8 millilitrassa liuosta.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

L-maitohappo, sakkaroosi, polysorbaatti 80, natriumhydroksidi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektioneste, liuos

80 mg/0,8 ml

Kerrannaispakkaus: 3 (3 pakkausta, kussakin 1) SureClick esitäytettyä kynää.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Ihon alle.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Vain yhtä käyttökertaa varten.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061,  
4817 ZK Breda,  
Alankomaat

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/16/1164/022

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

AMGEVITA 80 mg/0,8 ml kynä

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ESITÄYTETYN KYNÄN SISÄKOTELO KERRANNAISPAKKAUKSESSA (ilman sinisellä kehystettyä aluetta)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

AMGEVITA 80 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä  
adalimumabi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi esitäytetty kynä sisältää 80 mg adalimumabia 0,8 millilitrassa liuosta.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

L-maitohappo, sakkaroosi, polysorbaatti 80, natriumhydroksidi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektioneste, liuos

80 mg/0,8 ml

1 SureClick esitäytetty kynä. Osa kerrannaispakkausta, ei saa myydä erikseen.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Ihon alle.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Vain yhtä käyttökertaa varten.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061,  
4817 ZK Breda,  
Alankomaat

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/16/1164/022

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

AMGEVITA 80 mg/0,8 ml kynä

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
ESITÄYTETYN KYNÄN ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

AMGEVITA 80 mg injektioneste  
adalimumabi  
s.c.

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

0,8 ml

**6. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

**AMGEVITA 20 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku**

**AMGEVITA 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku**  
adalimumabi

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Lääkäri antaa sinulle **Potilaskortin**, jossa kerrotaan ennen hoidon aloittamista ja Amgevita-hoidon aikana huomioitavat turvallisuusohjeet. Pidä tämä **Potilaskortti** mukanasasi.
- Jos sinulla on kysyttävää, käännä lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa (ks. kohta 4).

### Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Amgevita on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Amgevita
3. Miten Amgevita käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Amgevitin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### 1. Mitä Amgevita on ja mihin sitä käytetään

Amgevitin vaikuttava aine on adalimumabi. Adalimumabi on lääkeaine, joka vaikuttaa kehon immuunipuolustusjärjestelmään eli vastustuskykyyn.

Amgevita käytetään seuraavien tulehduksellisten sairauksien hoitoon:

- nivelreuma
- moninivelin lastenreuma
- entesiitteihin liittyvä niveltulehdus
- selkärankareuma
- aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta)
- nivelpsoriaasi
- läiskäpsoriaasi
- hidradenitis suppurativa (HS-tauti)
- Crohnin tauti
- haavainen paksusuolitulehdus
- ei-infektioperäinen uveiitti

Amgevitin vaikuttava aine, adalimumabi, on humaanin monoklonaalinen vasta-aine. Monoklonaaliset vasta-aineet ovat proteiineja, jotka sitoutuvat tiettyihin kohteisiin.

Adalimumabin kohteena on tuumorinekroositekijä (TNF $\alpha$ ) -proteiini, joka on mukana elimistön immuuni(puolustus)järjestelmässä. Edellä lueteltujen tulehduksellisten sairauksien yhteydessä TNF $\alpha$ :n pitoisuus elimistössä suurenee. Sitoutumalla TNF $\alpha$ -proteiiniin Amgevita vähentää näihin sairauksiin liittyviä tulehdusprosesseja.

## Nivelreuma

Nivelreuma on tulehduksellinen nivelsairaus.

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

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

Amgevita hidastaa taudin aiheuttamaa nivelten luu- ja rustovaurioiden etenemistä ja edistää fyysistä toimintakykyä.

Amgevitaa käytetään yleensä yhdessä metotreksaatin kanssa. Jos lääkäri pitää metotreksaattia epätarkoituksenmukaisena, Amgevitaa voidaan antaa yksinään.

## Moninivelinen lastenreuma ja entesiitteihin liittyvä niveltulehdus

Moninivelinen lastenreuma ja entesiitteihin liittyvä niveltulehdus ovat tulehduksellisia nivelsairauksia, jotka yleensä ilmaantuvat jo lapsuudessa.

Amgevitaa käytetään moniniveli­sen lastenreuman hoitoon 2 vuoden iästä alkaen ja entesiitteihin liittyvän niveltulehduksen hoitoon 6 vuoden iästä alkaen. Saat ehkä ensin muita tautiprosessiin vaikuttavia lääkkeitä, kuten metotreksaattia. Jos näillä lääkkeillä ei saada riittäviä tuloksia, saat Amgevitaa moniniveli­sen lastenreuman tai entesiitteihin liittyvän niveltulehduksen hoitoon.

## Selkärankareuma ja aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta)

Selkärankareuma ja aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta) ovat selkärangan tulehduksellisia sairauksia.

Amgevitaa käytetään aikuisilla selkärankareuman ja aksiaalisen spondylartriitin (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta) hoitoon. Jos sinulla on selkärankareuma tai aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta), saat ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Amgevita-hoitoa sairautesi merkkien ja oireiden vähentämiseen.

## Nivelpsoriaasi

Nivelpsoriaasi on tulehduksellinen niveltauti, joka liittyy psoriaasiin.

Amgevitaa käytetään aikuisilla nivelpsoriaasin hoitoon. Amgevita hidastaa taudin aiheuttamaa nivelten luu- ja rustovaurioiden etenemistä sekä parantaa fyysistä toimintakykyä.

## Läiskäpsoriaasi aikuisilla ja lapsilla

Läiskäpsoriaasi on ihosairaus, joka aiheuttaa punaisia, hilseileviä, koppuraisia ihottumaläiskiä, joita peittää hopeanhohtoinen hilse. Läiskäpsoriaasi voi vaikuttaa myös kynsiin aiheuttaen kynsien haurastumista, paksuuntumista ja irtoamista alustastaan. Tämä voi aiheuttaa kipua. Psoriaasin uskotaan johtuvan elimistön immuunijärjestelmän häiriöstä, joka lisää ihosolujen tuotantoa.

Amgevitaa käytetään aikuisilla keskivaikean ja vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon. Amgevitaa käytetään myös vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon 4–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla, joilla paikallishoito ja valohoidot eivät ole vaikuttaneet riittävän tehokkaasti tai joille ne eivät sovellu.

### Hidradenitis suppurativa aikuisilla ja nuorilla

Hidradenitis suppurativa eli HS-tauti (jota nimitetään joskus taiveakneksi) on pitkäaikainen ja usein kivulias tulehduksellinen ihosairaus. Sen oireita voivat olla mm. aristavat kyhmyt ja märkäpesäkkeet (absessit), joista voi vuotaa märkää. Sairaus oireilee usein tietyillä ihoalueilla, kuten rintojen alla, kainaloissa, sisäreisissä, nivusissa ja pakaroissa. Kyseisillä alueilla voi esiintyä myös arpeutumista.

Amgevitaatä käytetään HS-taudin hoitoon aikuisilla ja nuorilla 12 vuoden iästä alkaen. Amgevita voi vähentää kyhmyjen ja märkäpesäkkeiden määrää ja lievittää sairauteen usein liittyvää kipua. Saat ehkä ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Amgevitaatä.

### Crohnin tauti aikuisilla ja lapsilla

Crohnin tauti on tulehduksellinen suolistosairaus.

Amgevitaatä käytetään aikuisilla ja 6–17-vuotiailla lapsilla Crohnin taudin hoitoon. Jos sairastat Crohnin tautia, saat ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Amgevitaatä Crohnin taudin oireiden ja merkkien lievittämiseksi.

### Haavainen paksusuolitulehdus aikuisilla ja lapsilla

Haavainen paksusuolitulehdus on tulehduksellinen paksusuolisairaus.

Amgevitaatä käytetään aikuisilla ja 6–17-vuotiailla lapsilla keskivaikean ja vaikean haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon. Jos sairastat haavaista paksusuolitulehdusta, saat ehkä ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Amgevitaatä sairautesi oireiden ja merkkien lievittämiseksi.

### Ei-infektioperäinen uveiitti aikuisilla ja lapsilla

Ei-infektioperäinen uveiitti on tulehduksellinen sairaus, joka kohdistuu tiettyihin silmän alueisiin.

Amgevitaatä käytetään

- aikuisilla ei-infektioperäisen uveitin hoitoon, kun tulehdus on silmän takaosassa
- lapsilla 2 vuoden iästä alkaen kroonisen ei-infektioperäisen uveitin hoitoon, kun tulehdus on silmän etuosassa.

Tämä tulehdus voi aiheuttaa näkökyvyn heikkenemistä ja/tai lasiaissamentumaa silmässä (mustia täpliä tai rihmoja, jotka liikkuvat näkökentän poikki). Amgevita toimii vähentäen tätä tulehdusta.

## **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Amgevitaatä**

### **Älä käytä Amgevitaatä:**

- Jos olet allerginen adalimumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- Jos sinulla on jokin vakava tulehdus, mukaan lukien aktiivinen tuberkuloosi, sepsis (verenmyrkytys) tai muu opportunistinen infektio (vastustuskyvyn heikkenemiseen liittyvä harvinainen infektio) (ks. Varoitukset ja varotoimet). On tärkeää, että kerrot lääkärillesi, jos sinulla on tulehduksen oireita, kuten esim. kuumetta, haavoja, väsymystä tai hampaisiin liittyviä ongelmia.
- Jos sinulla on keskivaikea tai vaikea sydämen vajaatoiminta. Jos sinulla on tai on ollut jokin vakava sydänsairaus, on erityisen tärkeää, että kerrot asiasta lääkärille (ks. Varoitukset ja varotoimet).

## Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Amgevita.

### Allergiset reaktiot

- Jos sinulla esiintyy allergisia reaktioita, joiden oireita voivat olla hengenahdistus, hengityksen vinkuna, huimaus, turvotus tai ihottuma, lopeta Amgevitän käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin, sillä reaktiot voivat joskus harvoin olla hengenvaarallisia.

### Infektiot

- Jos sinulla on jokin tulehdus, kuten pitkäaikainen tai paikallinen tulehdus (esim. säärihaava), neuvottele lääkärisi kanssa ennen kuin aloitat Amgevitän käytön. Mikäli olet epävarma, käänny lääkärin puoleen.
- Amgevita saattaa lisätä infektio- eli tulehdusalttiutta. Tämä riski voi lisääntyä, jos keuhkojen toiminta on heikentynyt. Nämä infektiot saattavat olla vakavia, ja niitä voivat olla esimerkiksi tuberkuloosi, viruksen, sienen, parasiitin tai bakteerin aiheuttama infektio tai muut opportunistiset infektiot ja verenmyrkytys, jotka voivat harvinaisissa tapauksissa olla hengenvaarallisia. Jos sinulla esiintyy oireita, kuten kuumetta, haavoja, väsymystä tai hampaisiin liittyviä ongelmia, on tärkeää, että kerrot niistä lääkärille. Lääkäri voi suositella Amgevitän väliaikaista keskeyttämistä.

### Tuberkuloosi

- Ennen Amgevita-hoidon aloittamista lääkäri tutkii sinut tuberkuloosin merkkien ja oireiden varalta, koska Amgevita saavilla potilailla on raportoitu tuberkuloosia. Tarkastukseen kuuluvat huolellinen aikaisempien sairauksien kartoitus ja tarvittavat testit (kuten esim. keuhkojen röntgenkuvaus ja tuberkuliinikoe). Nämä tiedot ja tulokset tulee merkitä **Potilaskorttiisi**. Jos sinulla on aikaisemmin ollut tuberkuloosi tai jos olet ollut tekemisissä sellaisen henkilön kanssa, jolla on ollut tuberkuloosi, on erityisen tärkeää, että kerrot siitä lääkärille.
- Tuberkuloosi voi kehittyä hoidon aikana, vaikka olet saanut ennaltaehkäisevää hoitoa tuberkuloosin varalta.
- Jos havaitset hoidon aikana tai sen jälkeen tuberkuloosin (pitkittynyt yskä, painon lasku, voimattomuus, lievä kuume) tai jonkin muun tulehduksen oireita, käänny välittömästi lääkärin puoleen.

### Matkustaminen tai toistuva infektio

- Kerro lääkärille, jos asut tai matkustat alueilla, joilla esiintyy sieni-infektioita, kuten histoplasmoosia, koksidiodomykoosia tai blastomykoosia.
- Jos sinulla on esiintynyt toistuvia tulehduksia tai muita tulehdusriskiä lisääviä tiloja, kerro niistä lääkärille.

### Hepatiitti B -virus

- Kerro lääkärille, jos olet B-hepatiittiviruksen (HBV) kantaja, jos sinulla on aktiivinen HBV-infektio, tai jos epäilet, että HBV-tartunta on kohdallasi mahdollinen. Lääkärin tulisi testata sinut HBV-infektion varalta. Amgevita saattaa aiheuttaa HBV-infektion uudelleenaktivoitumisen tämän viruksen kantajilla. HBV-infektion uudelleenaktivoituminen voi joskus harvoin olla hengenvaarallista, etenkin jos käytät muita immuunijärjestelmän toimintaa hillitseviä lääkkeitä.

### Yli 65 vuoden ikä

- Jos olet yli 65-vuotias, voit olla alttiimpi infektiolle Amgevita-hoidon aikana. Sinun ja lääkärin tulee erityisesti tarkkailla infektion merkkejä Amgevita-hoidon aikana. On tärkeää, että kerrot

lääkärille, jos huomaat infektion merkkejä, kuten kuumetta, haavoja, väsymyksen tunnetta tai ongelmia hampaiden kanssa.

#### Leikkaus tai hammashoito

- Ilmoita lääkärille käyttäväsi Amgevita, mikäli joudut leikkaukseen tai hammashoitoon. Lääkäri voi suositella Amgevitan väliaikaista keskeyttämistä.

#### Demyelinoiva sairaus

- Jos sinulla on tai sinulle tulee demyelinoiva sairaus, kuten esimerkiksi MS-tauti, lääkäri päättää, sopiiko Amgevita-hoito sinulle tai voitko jatkaa sitä. Kerro lääkärille välittömästi, jos sinulle tulee oireita kuten näkömuutoksia, käsivarsien tai jalkojen heikkoutta tai minkä tahansa ruumiinosan puutumista tai pistelyä.

#### Rokotukset

- Tietty, eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia (bakteereja tai viruksia) sisältävät rokotteet voivat aiheuttaa infektioita eikä niitä saa antaa Amgevitan käytön aikana. Kysy neuvoa lääkäriltä ennen minkään rokotuksen ottamista. On hyvä varmistaa aina mahdollisuuksien mukaan, että lapsi saa kaikki ajankohtaisten rokotussuositusten mukaiset rokotukset ennen Amgevita-hoidon aloittamista.
- Jos käytit Amgevita raskaana ollessasi, vauvallasi voi olla korkeampi riski saada tällainen rokotteeseen liittyvä infektio noin viiden kuukauden ajan viimeisen raskaudenaikaisen Amgevita-annoksen jälkeen. On tärkeää, että kerrot vauvaasi hoitavalle lääkärille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille, että olet käyttänyt Amgevita raskauden aikana, jotta he voivat päättää, milloin vauvasi tulisi rokottaa.

#### Sydämen vajaatoiminta

- Jos sinulla on lievä sydämen vajaatoiminta ja käytät Amgevita, on lääkärin seurattava sydämen vajaatoiminnan tilaa tarkoin. On tärkeää, että kerrot lääkärille, mikäli sinulla on tai on ollut vakava sydänvaiva. Mikäli huomaat uusia sydänvaivoja tai aikaisemmat pahenevat (esim. hengenahdistusta tai jalkojen turvotusta), on sinun otettava välittömästi yhteyttä lääkäriin. Lääkäri päättää soveltuuko Amgevita sinulle.

#### Kuume, mustelmataipumus, verenvuototaipumus tai kalpeus

- Joidenkin potilaiden elimistö ei ehkä pysty tuottamaan riittävästi verisoluja, jotka auttavat elimistöäsi torjumaan infektioita ja pysäyttämään verenvuodon. Jos sinulla esiintyy pitkittynyttä kuumeilua, saat helposti mustelmia tai verenvuotoja tai olet hyvin kalpea, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin. Lääkäri saattaa päättää keskeyttää hoidon.

#### Syöpä

- Adalimumabia tai muita TNF-salpaajia käyttäneille lapsi- ja aikuispotilaille on kehittynyt harvinaisissa tapauksissa tiettyntyyppisiä syöpiä. Potilailla, joilla on vakavampi ja pitkään kestänyt nivelreuma, saattaa olla keskimääräistä suurempi lymfooman (syöpä, joka vaikuttaa imukudoksiin) ja leukemian (syöpä, joka vaikuttaa vereen ja luuytimeen) riski.
- Jos käytät Amgevita, riski sairastua lymfoomaan, leukemiaan tai muuhun syöpään saattaa suurentua. Harvinaisissa tapauksissa spesifistä ja vakavaa lymfoomatyyppiä on havaittu adalimumabia käyttävillä potilailla. Joitakin näistä potilaista hoidettiin myös samanaikaisesti atsatiopriinilla tai 6-merkaptopuriinilla. Kerro lääkärille, jos sinua hoidetaan atsatiopriinilla tai 6-merkaptopuriinilla Amgevita-hoidon lisäksi.
- Lisäksi adalimumabihoitoa saavilla potilailla on havaittu muita ihosyöpiä kuin melanoomia. Jos sinulle kehittyy hoidon aikana tai sen jälkeen uusia ihomuutoksia tai aiempien ihomuutosten ulkonäkö muuttuu, kerro asiasta lääkärillesi.

- Keuhkohtaumatautipotilailla, joita on hoidettu eräällä toisella TNF-salpaajalla, on esiintynyt muita syöpiä kuin lymfoomia. Jos sinulla on keuhkohtaumatauti tai tupakoit paljon, keskustele lääkärin kanssa siitä, sopiiko TNF-salpaajahoido sinulle.

#### Autoimmuunisairaus

- Joskus harvoin Amgevita-hoidosta saattaa seurata lupuksen kaltainen oireyhtymä. Käänny lääkärin puoleen, jos ilmenee oireita kuten pitkään jatkuvaa ihottumaa, jonka syy ei selviä, kuumetta, nivelkipua tai väsymystä.

Tämän lääkkeen jäljitettävyyden parantamiseksi lääkärin tai apteekkihenkilökunnan on kirjattava sinulle annetun valmisteen nimi ja eränumero potilastietoihisi. Voit itsekin merkitä nämä tiedot muistiin siltä varalta, että niitä kysytään sinulta myöhemmin.

#### Lapset ja nuoret

- Rokotukset: Jos mahdollista, lasten rokotusten tulisi olla ajantasalla ennen Amgevitän käyttöä.
- Älä anna Amgevita moninivelistä lastenreumaa sairastavalle alle 2-vuotiaalle lapselle.
- Älä anna Amgevita läiskäpsoriaasia sairastavalle alle 4-vuotiaalle lapselle.
- Älä anna Amgevita Crohnin tautia tai haavaista paksusuolitulehdusta sairastavalle alle 6-vuotiaalle lapselle

#### Muut lääkevalmisteet ja Amgevita

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Amgevita voidaan käyttää samanaikaisesti metotreksaatin tai tiettyjen tautia hillitsevien reumalääkkeiden (sulfasalatsiini, hydroksiklorokiini, leflunomidi tai pistoksina annettavat kuitallalääkkeet) sekä steroidien tai kipulääkkeiden, kuten steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden (NSAID-lääkkeiden), kanssa.

Älä käytä Amgevita anakinraa tai abataseptia sisältävien lääkkeiden kanssa kohonneen vakavan infektion riskin vuoksi. Jos sinulla on kysyttävää, ota yhteyttä lääkäriin.

#### Raskaus ja imetys

- Sinun on harkittava riittävää raskauden ehkäisyä Amgevita-hoidon aikana ja vähintään 5 kuukautta viimeisen Amgevita-annoksen jälkeen.
- Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet raskautta, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.
- Amgevita saa käyttää raskausaikana vain, jos se on tarpeellista.
- Raskaustutkimuksen mukaan äidin raskausaikana saama Amgevita-hoito ei suurentanut synnynnäisten kehityshäiriöiden riskiä verrattuna tilanteeseen, jossa samaa sairautta sairastava äiti ei saanut Amgevita-hoitoa.
- Amgevita voidaan käyttää imetysaikana.
- Jos käytät Amgevita raskaana ollessasi, vauvasi voi olla korkeampi riski saada infektio.
- On tärkeää, että kerrot vauvasi hoitavalle lääkärille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille, että olet käyttänyt Amgevita raskauden aikana, ennen kuin vauvasi saa mitään rokotteita (lisätietoa rokotteista, ks. kohta Varoitukset ja varotoimet).

## Ajaminen ja koneiden käyttö

Amgevita voi vaikuttaa vähäisessä määrin autolla tai polkupyörällä ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita. Amgevitan ottamisen jälkeen voi esiintyä kiertohuimausta eli tunnetta, että ympäristö kieppuu silmissä, ja näköhäiriöitä.

## Amgevita sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 0,8 ml:n annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## 3. Miten Amgevitaä käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

### Aikuisten nivelreuma, nivelpsoriaasi, selkärankareuma tai aksiaalinen spondylartriitti ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta

Amgevita pistetään ihon alle (subkutaanisesti). Tavanomainen annos nivelreumaa, selkärankareumaa, aksiaalista spondylartriittia (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta) tai nivelpsoriaasia sairastaville aikuisille on 40 mg:n kerta-annos joka toinen viikko.

Nivelreumapotilailla metotreksaattilääkitystä jatketaan Amgevitan käytön aikana. Jos lääkäri pitää metotreksaattia epätarkoituksenmukaisena, Amgevitaä voidaan antaa yksinään.

Jos sinulla on nivelreuma etkä saa Amgevitan lisäksi metotreksaattia, lääkäri saattaa päättää antaa 40 mg viikoittain tai 80 mg joka toinen viikko.

### Lasten, nuorten ja aikuisten moninivelinen lastenreuma

*Lapset ja nuoret 2 vuoden iästä alkaen, paino 10 kg tai enemmän mutta alle 30 kg*

Amgevita-valmisteen suositusannos on 20 mg joka toinen viikko.

*Lapset, nuoret ja aikuiset 2 vuoden iästä alkaen, paino 30 kg tai enemmän*

Amgevita-valmisteen suositusannos on 40 mg joka toinen viikko.

### Lasten, nuorten ja aikuisten entesiitteihin liittyvä niveltulehdus

*Lapset ja nuoret 6 vuoden iästä alkaen, paino 15 kg tai enemmän mutta alle 30 kg*

Amgevita-valmisteen suositusannos on 20 mg joka toinen viikko.

*Lapset, nuoret ja aikuiset 6 vuoden iästä alkaen, paino 30 kg tai enemmän*

Amgevita-valmisteen suositusannos on 40 mg joka toinen viikko.

### Aikuisten läiskäpsoriaasi

Läiskäpsoriaasia sairastavilla aikuisilla tavanomainen aloitusannos on 80 mg (kaksi 40 mg:n pistosta yhtenä päivänä), minkä jälkeen hoitoa jatketaan 40 mg:n annoksilla joka toinen viikko. Ensimmäinen 40 mg:n annos otetaan viikon kuluttua aloitusannoksesta. Amgevitan käyttöä tulee jatkaa niin kauan kuin lääkäri on määrännyt. Vasteestasi riippuen lääkäri voi suurentaa annosta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.

### Läiskäpsoriaasi lapsilla ja nuorilla

*4–17-vuotiaat lapset ja nuoret, paino 15 kg tai enemmän mutta alle 30 kg*

Amgevita-valmisteen suositusannos on 20 mg:n aloitusannos, jonka jälkeen 20 mg viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 20 mg joka toinen viikko.

*4–17-vuotiaat lapset ja nuoret, paino 30 kg tai enemmän*

Amgevita-valmisteen suositusannos on 40 mg:n aloitusannos, jonka jälkeen 40 mg viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 40 mg joka toinen viikko.

### Hidradenitis suppurativa aikuisilla

Tavanomainen annos HS-taudin hoidossa on 160 mg:n aloitusannos (neljä 40 mg:n pistosta yhtenä päivänä tai kaksi 40 mg:n pistosta vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä) ja kahden viikon kuluttua tästä 80 mg:n annos (kaksi 40 mg:n pistosta yhtenä päivänä). Kaksi viikkoa myöhemmin siirrytään käyttämään 40 mg:n annoksia kerran viikossa tai 80 mg:n annoksia joka toinen viikko lääkärin määräyksen mukaan. On suositeltavaa, että käsittelet oireilevat alueet päivittäin antiseptisellä ihohuuhteella.

### Hidradenitis suppurativa 12–17-vuotiailla nuorilla, paino 30 kg tai enemmän

Suosittu Amgevita-annos on 80 mg:n aloitusannos (kaksi 40 mg:n pistosta yhtenä päivänä), jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua ensimmäisestä annoksesta. Jos vasteesi Amgevita-annokselle 40 mg joka toinen viikko ei ole riittävä, lääkäri voi suurentaa annosta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.

On suositeltavaa, että käsittelet oireilevat alueet päivittäin antiseptisellä ihohuuhteella.

### Aikuisten Crohnin tauti

Crohnin tautia hoidettaessa aloitusannos on 80 mg (kaksi 40 mg:n pistosta yhtenä päivänä) ja sen jälkeen kahden viikon kuluttua 40 mg joka toinen viikko. Jos nopeampi vaste on tarpeen, lääkäri voi määrätä sinulle 160 mg:n aloitusannoksen (neljä 40 mg:n pistosta yhden vuorokauden aikana tai kaksi 40 mg:n pistosta vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä). Tämän jälkeen otetaan 80 mg (kaksi 40 mg:n pistosta yhtenä päivänä) kahden viikon kuluttua ja sen jälkeen 40 mg joka toinen viikko. Vasteestasi riippuen lääkäri voi suurentaa annosta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.

### Crohnin tauti lapsilla ja nuorilla

*6–17-vuotiaat lapset ja nuoret, paino alle 40 kg*

Tavanomainen annos on 40 mg:n aloitusannos ja kahden viikon kuluttua tästä 20 mg:n annos. Jos nopeampi vaste on tarpeen, lääkäri saattaa määrätä 80 mg:n aloitusannoksen (kaksi 40 mg:n pistosta yhtenä päivänä). Kahden viikon kuluttua tästä otetaan 40 mg:n annos.

Tämän jälkeen tavanomainen annos on 20 mg joka toinen viikko. Vasteesta riippuen lääkäri saattaa lyhentää annosväliä 20 mg:aan joka viikko.

*6–17-vuotiaat lapset ja nuoret, paino 40 kg tai enemmän*

Tavanomainen annos on 80 mg:n aloitusannos (kaksi 40 mg:n pistosta yhtenä päivänä) ja kahden viikon kuluttua tästä 40 mg:n annos. Jos nopeampi vaste on tarpeen, lääkäri saattaa määrätä 160 mg:n aloitusannoksen (neljä 40 mg:n pistosta samana päivänä tai kaksi 40 mg:n pistosta kahtena

peräkkäisenä päivänä). Kahden viikon kuluttua tästä otetaan 80 mg:n annos (kaksi 40 mg:n pistosta yhtenä päivänä).

Tämän jälkeen tavanomainen annos on 40 mg joka toinen viikko. Vasteesta riippuen lääkäri saattaa suurentaa annosta 40 mg:aan joka viikko tai 80 mg:aan joka toinen viikko.

#### Aikuisten haavainen paksusuolitulehdus

Haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla aikuisilla tavanomainen Amgevita-aloitusannos on 160 mg (neljä 40 mg:n pistosta yhtenä päivänä tai kaksi 40 mg:n pistosta vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä). Kahden viikon kuluttua tästä otetaan 80 mg (kaksi 40 mg:n pistosta yhtenä päivänä) ja sen jälkeen 40 mg joka toinen viikko. Lääkäri voi suurentaa annosta tasolle 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko vasteestasi riippuen.

#### Haavainen paksusuolitulehdus lapsilla ja nuorilla

*Lapset ja nuoret 6 vuoden iästä alkaen, paino alle 40 kg*

Tavanomainen Amgevita-annos on 80 mg:n aloitusannos (kaksi 40 mg:n pistosta yhtenä päivänä), jonka jälkeen 40 mg (yksi 40 mg:n pistos) kahden viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 40 mg joka toinen viikko.

Potilaiden, jotka täyttävät 18 vuotta käyttäessään annosta 40 mg joka toinen viikko, tulee jatkaa hoitoa heille määrättyllä annoksella.

*Lapset ja nuoret 6 vuoden iästä alkaen, paino 40 kg tai enemmän*

Tavanomainen Amgevita-annos on 160 mg:n aloitusannos (neljä 40 mg:n pistosta yhtenä päivänä tai kaksi 40 mg:n pistosta kahtena peräkkäisenä päivänä), jonka jälkeen 80 mg (kaksi 40 mg:n pistosta yhtenä päivänä) kahden viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 80 mg joka toinen viikko.

Potilaiden, jotka täyttävät 18 vuotta käyttäessään annosta 80 mg joka toinen viikko, tulee jatkaa hoitoa heille määrättyllä annoksella.

#### Aikuisten ei-infektioperäinen uveiitti

Ei-infektioperäistä uveiittia sairastavilla aikuisilla tavanomainen aloitusannos on 80 mg (kaksi 40 mg:n pistosta yhtenä päivänä) ja sen jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua aloitusannoksesta. Amgevitan käyttöä tulee jatkaa niin kauan kuin lääkäri on sinulle määrännyt.

Ei-infektioperäisessä uveiitissa voi jatkaa kortikosteroidien tai muiden immuunijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden käyttöä yhdessä Amgevita-valmisteen kanssa. Amgevita voidaan antaa myös yksinään.

#### Krooninen ei-infektioperäinen uveiitti lapsilla ja nuorilla 2 vuoden iästä alkaen

*Lapset ja nuoret 2 vuoden iästä alkaen, paino alle 30 kg*

Tavanomainen Amgevita-annos on 20 mg joka toinen viikko metotreksaatin kanssa.

Lääkäri voi määrätä myös 40 mg:n aloitusannoksen, joka otetaan viikko ennen tavanomaisen annoksen aloitusta.

*Lapset ja nuoret 2 vuoden iästä alkaen, paino 30 kg tai enemmän*

Tavanomainen Amgevita-annos on 40 mg joka toinen viikko metotreksaatin kanssa.

Lääkäri voi määrätä myös 80 mg:n aloitusannoksen, joka otetaan viikko ennen tavanomaisen annoksen aloitusta.

### **Antotapa**

Amgevita pistetään ihon alle (subkutaanisesti).

Yksityiskohtaiset ohjeet Amgevita-pistoksen antamisesta ovat kohdassa ”Käyttöohjeet”.

### **Jos käytät enemmän Amgevita kuin sinun pitäisi**

Jos pistät Amgevita vahingossa useammin kuin lääkäri tai apteekkihenkilökunta on neuvonut, ota yhteys lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan ja kerro, että olet ottanut enemmän kuin sinun piti. Ota tämän lääkkeen ulkopakkaus aina mukaasi, vaikka se olisi tyhjä.

### **Jos unohdat käyttää Amgevita**

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

### **Jos lopetat Amgevitan käytön**

Päätöksestä lopettaa Amgevita tulee keskustella lääkärin kanssa. Oireesi voivat palata käytön lopettamisen jälkeen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Useimmat haittavaikutukset ovat lieviä tai keskivaikeita. Jotkut voivat kuitenkin olla vakavia ja hoitoa vaativia. Haittavaikutuksia voi ilmetä vielä viimeisen Amgevita-pistoksen jälkeisten 4 kuukauden aikana.

Käänny lääkärin puoleen välittömästi, jos havaitset jotain seuraavista allergisen reaktion tai sydämen vajaatoiminnan oireista:

- vaikeaa ihottumaa, nokkosihottumaa tai muita allergisen reaktion merkkejä
- kasvojen, käsien, jalkojen turvotusta
- hengitys- tai nielemisvaikeuksia
- hengenahdistusta raskautuksessa tai makuulla tai jalkojen turvotusta.

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

- infektion merkkejä, kuten kuumetta, sairautentunnetta, haavaumia, hammasongelmia, kirvelyä virtsatessa
- heikkouden tai väsymyksen tunnetta
- yskää
- pistelyä
- tunnottomuutta
- kaksoiskuvia
- käsien tai jalkojen heikkoutta
- ihosyövän oireita, kuten kuhmu tai avoin haava tai haavauma, joka ei parane kunnolla
- verenkuvan häiriöihin viittaavia merkkejä ja oireita, kuten pitkittynyttä kuumeilua, mustelmataipumusta, verenvuotoa, kalpeutta.

Ylläkuvatut oireet voivat olla alla mainittujen adalimumabihoidon yhteydessä esiintyneiden haittavaikutusten merkkejä.

Hyvin yleiset (voi esiintyä yli yhdellä ihmisellä 10:stä)

- pistoskohdan reaktiot (esim. kipu, turvotus, punoitus tai kutina)
- hengitystieinfektiot (mm. nuhakuume, nuha, sinuiitti, keuhkokuume)
- päänsärky
- vatsakipu
- pahoinvointi ja oksentelu
- ihottuma
- luusto- ja lihaskipu.

Yleiset (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 10:stä)

- vakavat infektiot (mm. verenmyrkytys ja influenssa)
- suolistotulehdukset (mm. maha-suolitulehdus)
- ihotulehdukset (mm. ihon ja ihonalaiskudoksen tulehdus tai vyöruusu)
- korvatulehdukset
- suutulehdukset (mm. hammastulehdukset ja huuliherpes)
- sukuelininfektiot
- virtsatieinfektiot
- sieni-infektiot
- nivelinfektiot
- hyvänlaatuiset kasvaimet
- ihosyöpä
- allergiat (myös kausiallergiat)
- nestehukka
- mielialan muutokset (myös masentuneisuus)
- ahdistuneisuus
- univaikeudet
- tuntehäiriöt, kuten pistely, kihelmöinti tai tunnottomuus
- migreeni
- hermojuuren puristustila (esim. alaselässä tai jalassa)
- näköhäiriöt
- silmätulehdus
- silmäluomen tulehdus ja silmän turvotus
- kiertohuimaus (huimauksen tai pyörrytyksen tunne)
- sydämentykytys
- korkea verenpaine
- kuumat aallot
- verenpurkaumat
- yskä
- astma
- hengenahdistus
- ruoansulatuskanavan verenvuoto
- ylävatsavaivat (ruoansulatusvaivat, vatsan turvotus, närästys)
- ruokatorven refluksitauti
- Sjögrenin oireyhtymä (johon liittyy mm. suun ja silmien kuivumista)
- kutina
- kutiava ihottuma
- mustelmanmuodostus
- ihotulehdus (esim. ihottuma)
- kynsien murtuminen
- lisääntynyt hikoilu
- hiusten lähtö

- psoriaasin puhkeaminen tai paheneminen
- lihaskrampit
- verivirtsaisuus
- munuaisvaivat
- rintakipu
- turvotus
- kuume
- verihiutalemäärän väheneminen, jolloin verenvuotojen ja mustelmien riski suurenee
- heikentynyt paraneminen.

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 100:sta)

- opportunistiset infektiot (mm. tuberkuloosi ja muut vastustuskyvyn heikkenemisestä johtuvat infektiot)
- hermostoinfektiot (mm. virusperäinen aivokalvotulehdus)
- silmätulehdukset
- bakteerien aiheuttamat tulehdukset
- divertikuliitti (paksusuolen umpipussin tulehdus)
- syöpä, esimerkiksi imukudossyöpä (lymfooma) tai melanooma (ihosyöpä)
- immunologinen häiriö, joka voi vaikuttaa keuhkoihin, ihoon ja imusolmukkeisiin (yleisimmin tunnettu sarkoidoosina)
- vaskuliitti (verisuonitulehdus)
- vapina
- neuropatia
- aivohalvaus
- kuulon heikkeneminen, korvien soiminen
- sydämentykytys tai muljahtelu
- sydänvaivat, jotka voivat aiheuttaa hengenahdistusta tai nilkkojen turvotusta
- sydänkohtaus
- pullistumat suurten valtimoiden seinämissä, tulehdus ja veritulppa laskimossa, verisuonitukos
- hengenahdistusta aiheuttavat keuhkosairaudet (mm. keuhkotulehdus)
- keuhkoembolia (keuhkoveritulppa)
- pleuraeffuusio (nesteiden epänormaali kertyminen keuhkopussinonteloon)
- haimatulehdus, joka aiheuttaa voimakasta vatsa- ja selkäkipua
- nielemisvaikeudet
- kasvojen turvotus
- sappirakon tulehdus, sappikivet
- maksan rasvoittuminen
- öinen hikoilu
- arpimuodostus
- poikkeava lihaskudoksen hajoaminen
- systeeminen lupus (SLE/LED, punahukka, oireina mm. ihon, sydämen, keuhkojen, nivelten ja muiden elinjärjestelmien tulehdus)
- unen katkonaisuus
- impotenssi
- tulehdukset.

Harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 1 000:sta)

- leukemia (syöpä, joka vaikuttaa vereen ja luuytimeen)
- vaikea allerginen reaktio ja sokki
- MS-tauti
- hermostohäiriöt (esim. näköhermotulehdus ja Guillain–Barrén oireyhtymä, johon voi liittyä lihasheikkoutta, tuntohäiriöitä ja käsivarsien ja ylävartalon pistelyä)
- sydänpysähdys
- keuhkofibroosi (keuhkojen arpeutuminen)

- suolen puhkeama (reikä suolen seinämässä)
- hepatiitti (maksatulehdus)
- B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen
- autoimmuunihepatiitti (immuunijärjestelmän aiheuttama maksatulehdus)
- ihon verisuonitulehdus
- Stevens–Johnsonin oireyhtymä (hengenvaarallinen reaktio, johon kuuluu vilustumisoireita ja rakkulaihottuma)
- allergisiin reaktioihin liittyvä kasvojen turvotus
- erythema multiforme (monimuotoinen punaviihottuma)
- lupuksen kaltainen oireyhtymä
- angioedeema (pienen ihoalueen turvotus)
- likenoidi ihoreaktio (kutiseva punavioletti ihottuma).

Tuntematon (koska saatavilla oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- heptospleeninen T-solulyymfooma (harvinainen, mutta usein kuolemaan johtava verisyöpä)
- merkelinsolukarsinooma (tietty ihosyöpätyyppi)
- Kaposin sarkooma, harvinainen syöpä, joka liittyy ihmisen herpesvirus 8 -infektioon. Kaposin sarkooma ilmenee yleisimmin sinipunaishina ihovaurioina.
- maksan vajaatoiminta
- dermatomyosiitin paheneminen (ilmenee ihottumana, johon liittyy lihasheikkoutta)
- painonnousu (useimmilla potilailla paino nousi kuitenkin vain vähän).

Jotkin adalimumabin haittavaikutuksista ovat oireettomia ja tulevat esiin vain verikokeissa. Tällaisia ovat esimerkiksi:

Hyvin yleiset (voi esiintyä yli yhdellä ihmisellä 10:stä)

- alhaiset veren valkosoluarvot
- alhaiset veren punasoluarvot
- kohonneet veren rasva-arvot
- kohonneet maksaentsyymiarvot.

Yleiset (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 10:stä)

- korkeat veren valkosoluarvot
- alhaiset verihiutalearvot
- kohonneet veren virtsahappoarvot
- poikkeavat veren natriumarvot
- alhaiset veren kalsiumarvot
- alhaiset veren fosfaattiarvot
- korkeat verensokeriarvot
- korkeat veren laktaattidehydrogenaasiarvot
- autovasta-aineet veressä
- veren alhainen kaliumpitoisuus.

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 100:sta)

- kohonneet bilirubiiniarvot (maksakokeissa).

Harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 1 000:sta)

- alhaiset valkosolu-, punasolu- ja verihiutalearvot.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Amgevitan säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä/läpipainopakkauksessa ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

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

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Yksittäinen esitäytetty Amgevita-ruisku voidaan säilyttää enintään 25 °C:n lämpötilassa enintään 14 päivää. Esitäytetty ruisku on säilytettävä valolta suojattuna, ja se on hävitettävä, ellei sitä käytetä 14 päivän kuluessa.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Amgevita sisältää**

- Vaikuttava aine on adalimumabi. Yksi esitäytetty ruisku sisältää 20 mg adalimumabia 0,4 millilitrassa liuosta tai 40 mg adalimumabia 0,8 millilitrassa liuosta.
- Muut aineet ovat väkevä etikkahappo, sakkaroosi, polysorbaatti 80, natriumhydroksidi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

Amgevita on kirkas ja väritön tai kellertävä liuos.

Pakkauksessa on yksi kertakäyttöinen 20 mg:n esitäytetty ruisku (keltainen männän varsi). Pakkauksessa on 1, 2, 4 tai 6 kertakäyttöistä 40 mg:n esitäytettyä ruiskua (sininen männän varsi).

### **Myyntiluvan haltija ja valmistaja**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Alankomaat

### **Myyntiluvan haltija**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Alankomaat

### **Valmistaja**

Amgen Technology Ireland UC  
Pottery Road  
Dun Laoghaire  
Co Dublin  
Irlanti

**Valmistaja**  
Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien**

s.a. Amgen n.v.  
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

**България**

Амджен България ЕООД  
Тел.: +359 (0)2 424 7440

**Česká republika**

Amgen s.r.o.  
Tel: +420 221 773 500

**Danmark**

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige  
Tlf.: +45 39617500

**Deutschland**

Amgen GmbH  
Tel: +49 89 1490960

**Eesti**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel: +372 586 09553

**Ελλάδα**

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.  
Τηλ: +30 210 3447000

**España**

Amgen S.A.  
Tel: +34 93 600 18 60

**France**

Amgen S.A.S.  
Tél: +33 (0)9 69 363 363

**Hrvatska**

Amgen d.o.o.  
Tel: +385 (0)1 562 57 20

**Ireland**

Amgen Ireland Limited  
Tel: +353 1 8527400

**Lietuva**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel. +370 5 219 7474

**Luxembourg/Luxemburg**

s.a. Amgen  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

**Magyarország**

Amgen Kft.  
Tel.: +36 1 35 44 700

**Malta**

Amgen S.r.l.  
Italy  
Tel: +39 02 6241121

**Nederland**

Amgen B.V.  
Tel: +31 (0)76 5732500

**Norge**

Amgen AB  
Tlf: +47 23308000

**Österreich**

Amgen GmbH  
Tel: +43 (0)1 50 217

**Polska**

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 581 3000

**Portugal**

Amgen Biofarmacêutica, Lda.  
Tel: +351 21 4220606

**România**

Amgen România SRL  
Tel: +4021 527 3000

**Slovenija**

AMGEN zdravila d.o.o.  
Tel: +386 (0)1 585 1767

**Ísland**

Vistor

Sími: +354 535 7000

**Italia**

Amgen S.r.l.

Tel: +39 02 6241121

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd

Τηλ: +357 22741 741

**Latvija**

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle

Tel: +371 257 25888

**Slovenská republika**

Amgen Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 321 114 49

**Suomi/Finland**Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial  
i Finland

Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

**Sverige**

Amgen AB

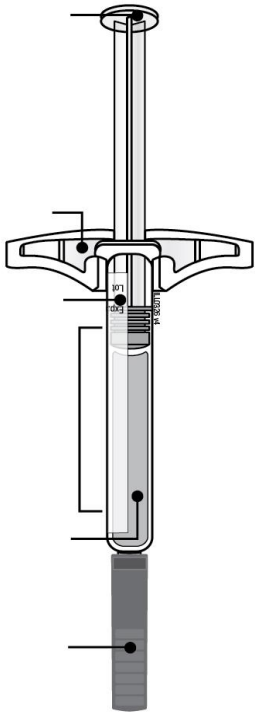
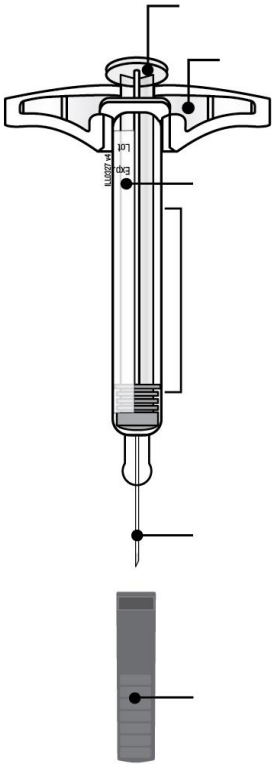
Tel: +46 (0)8 6951100

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi****Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<http://www.ema.europa.eu>.

Käyttöohjeet:  
Kertakäyttöinen esitäytetty Amgevita-ruisku  
Ihon alle

| Esitäytetyn ruiskun osat                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ennen käyttöä                                                                                                                                                                                                                            | Käytön jälkeen                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <p>Männän varsi</p> <p>Sormituki</p> <p>Etiketti ja viimeinen käyttöpäivämäärä</p> <p>Ruiskun säiliö</p> <p>Lääke</p> <p>Neulansuojus paikoillaan</p>  | <p>Männän varsi käytön jälkeen</p> <p>Sormituki</p> <p>Etiketti ja viimeinen käyttöpäivämäärä</p> <p>Ruiskun säiliö käytön jälkeen</p> <p>Neula käytön jälkeen</p> <p>Neulansuojus pois paikoiltaan</p>  |
| <p><b>Tärkeää:</b> Neula on suojuksen sisällä</p>                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

## Tärkeää

Lue nämä tärkeät tiedot ennen kuin käytät esitäytettyä Amgevita-ruiskua:

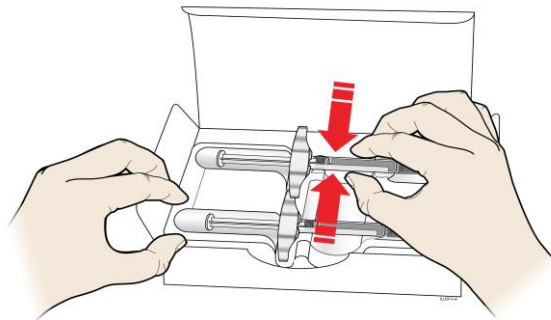
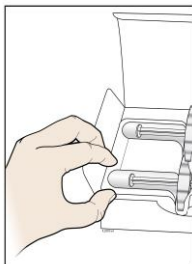
### Esitäytetyn Amgevita-ruiskun käyttö

- On tärkeää, ettet yritä pistää lääkettä itse, ellet ole tai sinusta huolehtiva henkilö ei ole saanut siihen opetusta.
- **Älä** käytä esitäytettyä Amgevita-ruiskua, jos se on pudonnut kovalle alustalle. Jokin esitäytetyn Amgevita-ruiskun osa on voinut mennä rikki, vaikka ruisku näyttäisi ehjältä. Ota käyttöön uusi esitäytetty Amgevita-ruisku.

## Vaihe 1: Esivalmistelut

A. Ota pakkauksesta tarvittava määrä esitäytettyjä Amgevita-ruiskuja.

Ota kiinni ruiskun säiliöstä ja nosta ruisku pois kotelosta.



**Ota kiinni näin**

Pidä sormilla tai peukalolla kiinni kotelon reunasta, jotta se pysyy paikoillaan, kun nostat ruiskun pois.

Laita pakkaus takaisin jääkaappiin, jos pakkaukseen jäi vielä käyttämättömiä esitäytettyjä ruiskuja.

Jotta ruisku ei vahingoitu:

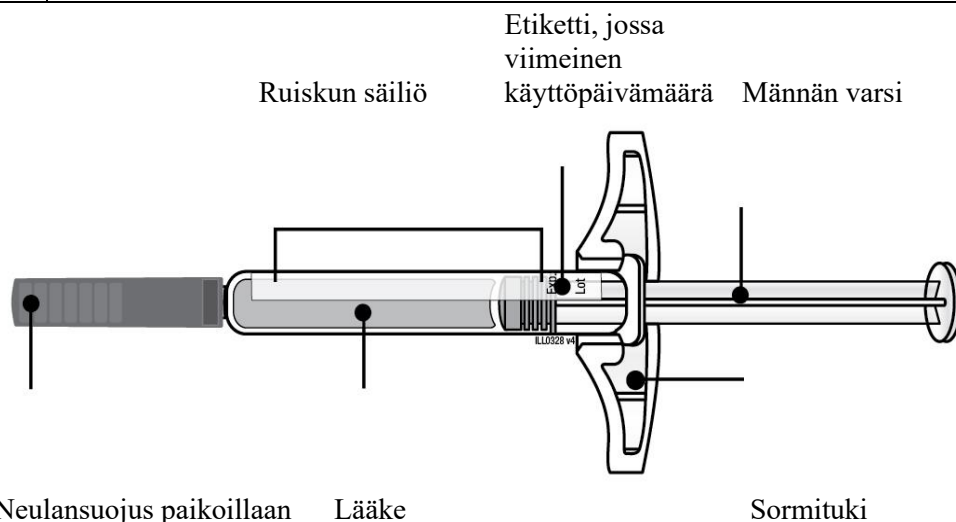
- **Älä** ota kiinni männän varresta.
- **Älä** ota kiinni neulansuojuksesta.
- **Älä** poista neulansuojusta ennen kuin olet valmis pistämään lääkkeen.
- **Älä** irrota sormitukea. Se kuuluu ruiskun.

Jotta pistos olisi miellyttävämpi, jätä ruisku huoneenlämpöön noin **15–30** minuutin ajaksi ennen lääkkeen pistämistä.

- **Älä** laita ruiskua takaisin jääkaappiin, kun se on lämmennyt huoneenlämpöiseksi.
- **Älä** yritä lämmittää ruiskua millään lämmönlähteellä, kuten kuumalla vedellä tai mikroaaltouunissa.
- **Älä** jätä ruiskua suoraan auringonvaloon.
- **Älä** ravista ruiskua.

**Tärkeää:** Pidä aina kiinni esitäytetyn ruiskun säiliöstä.

**B.** Tarkasta esitäytetty Amgevita-ruisku.



**Pidä aina kiinni ruiskun säiliöstä.**

**Tarkista, että ruiskussa oleva lääke on kirkasta ja väritöntä tai kellertävää.**

- Älä käytä ruiskua, jos:
  - lääke on sameaa tai värjäytynyttä tai siinä on hiutaleita tai hiukkasia.
  - jokin osa on murtunut tai rikki.
  - neulansuojus puuttuu tai se ei ole kunnolla paikoillaan.
  - etikettiin merkitty viimeinen käyttöpäivämäärä on jo mennyt.

Kaikissa näissä tapauksissa on otettava käyttöön uusi ruisku.

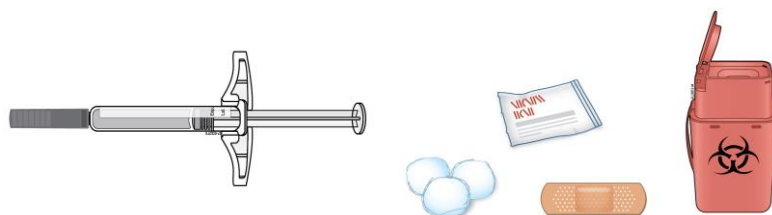
**C.** Ota esiin kaikki pistosta (pistoksia) varten tarvittavat välineet.

Pese kädet huolellisesti saippualla ja vedellä.

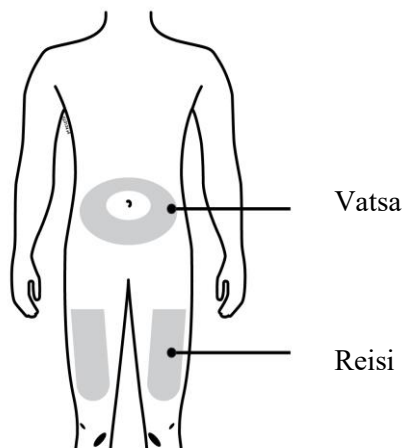
Aseta uusi esitäytetty ruisku puhtaalle hyvin valaistulle työtasolle.

Lisäksi tarvitset seuraavat tarvikkeet, jotka eivät ole mukana pakkauksessa:

- Desinfiointipyyhkeitä
- Vanutuppo tai harsotaitos
- Laastari
- Teräville jätteille tarkoitettu keräysastia



**D.** Valitse pistoskohta (pistoskohdat) ja puhdista se (ne).



**Sopivat pistoskohdat:**

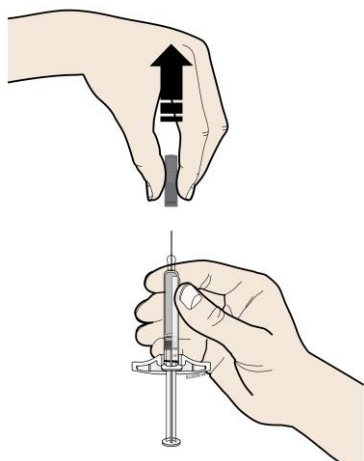
- Reisi
- Vatsa, lukuun ottamatta 5 senttimetrin aluetta navan ympärillä

Puhdista pistoskohta desinfiointipyyhkeellä. Anna ihon kuivua.

- **Älä** koske tähän ihoalueeseen enää ennen pistämistä.
- Jos haluat pistää samalle ihoalueelle kuin edellisellä pistoskerralla, varmista, että et pistä aivan samaan kohtaan.
  - **Älä** pistä ihoalueelle, joka aristaa, punoittaa, tuntuu kovalta tai jossa on mustelma. Vältä ihoalueita, joissa on arpia tai raskausarpia.
- Jos sinulla on psoriaasi, älä pistä suoraan koholla olevaan, paksuun, punoittavaan tai hilseilevään läiskään tai ihomuutokseen.

**Vaihe 2: Pistoksen valmistelu**

**E.** Vedä neulansuojus pois suoraan ulospäin ja itsestäsi poispäin, kun olet valmis pistämään lääkkeen.

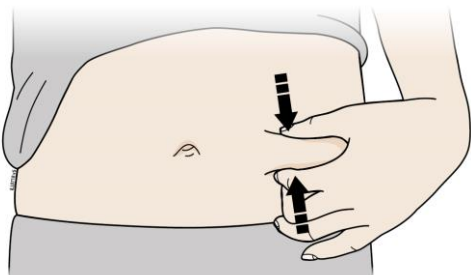


Neulan kärjessä voi näkyä tippa lääkettä. Tämä on normaalia.

- **Älä** kierrä äläkä taivuta neulansuojusta.
- **Älä** pane neulansuojusta takaisin ruiskuun.
- **Älä** poista neulansuojusta ruiskusta ennen kuin olet valmis pistämään lääkkeen.

**Tärkeää:** Heitä neulansuojus terävien jätteen keräysastiaan.

**F.** Purista pistoskohtaa niin, että siihen muodostuu kiinteä pinta.

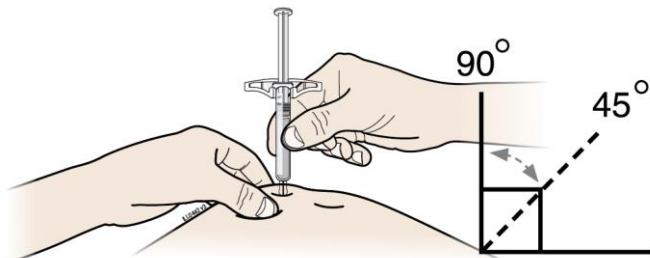


Purista noin 5 senttimetriä leveä ihopoimu napakasti peukalon ja muiden sormien väliin.

**Tärkeää:** Pidä ihopoimu puristettuna sormien väliin, kun pistät lääkkeen.

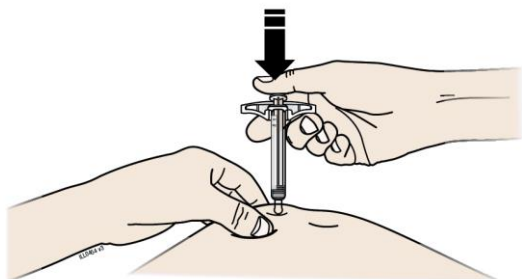
### Vaihe 3: Lääkkeen pistäminen

**G.** Pidä pistoskohtaa sormien välissä. Kun neulansuojus on poistettu, työnnä neula ihon sisään 45–90 asteen kulmassa.

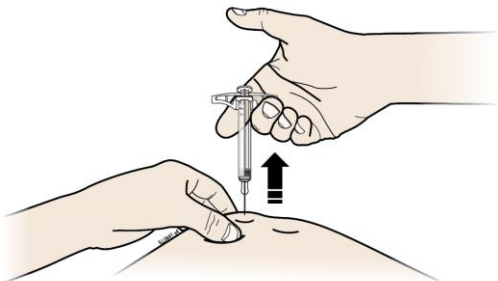


**Älä** paina sormillasi mäntää, kun työnnät neulaa ihon sisään.

**H.** Paina mäntä hitaasti ja tasaisesti aivan pohjaan asti, kunnes se ei enää liiku.



**I.** Irrota peukalo männästä ja vedä sitten varovasti neula pois ihon sisäلتä.



#### Vaihe 4: Kun lääke on pistetty

##### J. Hävitä käytetty ruisku ja neulansuojus.



- **Älä** käytä käytettyä ruiskua uudelleen.
- **Älä** käytä käytettyyn ruiskuun jäänyttä lääkettä.
- Laita käytetty Amgevita-ruisku teräville jätteille tarkoitettuun keräysastiaan heti käytön jälkeen. **Älä** hävitä ruiskua talousjätteiden mukana (älä heitä sitä kodin roska-astiaan).
- Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa tarvikkeiden oikeasta hävittämisestä. Hävittämisohjeissa voi olla paikallisia eroja.
- **Älä** kierrätä ruiskua tai keräysastiaa äläkä heitä niitä talousjätteeseen.

**Tärkeää:** Pidä aina terävien jätteiden keräysastia poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.

##### K. Tarkasta pistoskohta.

Jos pistoskohdassa näkyy verta, paina vanutuppo tai harsotaitos sen päälle. **Älä** hankaa pistoskohtaa. Voit tarvittaessa panna siihen laastarin.

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

### AMGEVITA 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä adalimumabi

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Lääkäri antaa sinulle **Potilaskortin**, jossa kerrotaan ennen hoidon aloittamista ja Amgevita-hoidon aikana huomioitavat turvallisuusohjeet. Pidä tämä **Potilaskortti** mukanas.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa (ks. kohta 4).

#### Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Amgevita on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Amgevita
3. Miten Amgevita käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Amgevitan säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### 1. Mitä Amgevita on ja mihin sitä käytetään

Amgevitan vaikuttava aine on adalimumabi. Adalimumabi on lääkeaine, joka vaikuttaa kehon immuunipuolustusjärjestelmään eli vastustuskykyyn.

Amgevita käytetään seuraavien tulehduksellisten sairauksien hoitoon:

- nivelreuma
- moninivelin lastenreuma
- entesiitteihin liittyvä niveltulehdus
- selkärankareuma
- aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta)
- nivelpsoriaasi
- läiskäpsoriaasi
- hidradenitis suppurativa (HS-tauti)
- Crohnin tauti
- haavainen paksusuolitulehdus
- ei-infektioperäinen uveiitti

Amgevitan vaikuttava aine, adalimumabi, on humaani monoklonaalinen vasta-aine. Monoklonaaliset vasta-aineet ovat proteiineja, jotka sitoutuvat tiettyihin kohteisiin.

Adalimumabin kohteena on tuumorinekroositekijä (TNF $\alpha$ ) -proteiini, joka on mukana elimistön immuuni(puolustus)järjestelmässä. Edellä lueteltujen tulehduksellisten sairauksien yhteydessä TNF $\alpha$ :n pitoisuus elimistössä suurenee. Sitoutumalla TNF $\alpha$ -proteiiniin Amgevita vähentää näihin sairauksiin liittyviä tulehdusprosesseja.

## Nivelreuma

Nivelreuma on tulehduksellinen nivelsairaus.

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

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

Amgevita hidastaa taudin aiheuttamaa nivelten luu- ja rustovaurioiden etenemistä ja edistää fyysistä toimintakykyä.

Amgevitaa käytetään yleensä yhdessä metotreksaatin kanssa. Jos lääkäri pitää metotreksaattia epätarkoituksenmukaisena, Amgevitaa voidaan antaa yksinään.

## Moninivelinen lastenreuma ja entesiitteihin liittyvä niveltulehdus

Moninivelinen lastenreuma ja entesiitteihin liittyvä niveltulehdus ovat tulehduksellisia nivelsairauksia, jotka yleensä ilmaantuvat jo lapsuudessa.

Amgevitaa käytetään moniniveli­sen lastenreuman hoitoon 2 vuoden iästä alkaen ja entesiitteihin liittyvän niveltulehduksen hoitoon 6 vuoden iästä alkaen. Saat ehkä ensin muita tautiprosessiin vaikuttavia lääkkeitä, kuten metotreksaattia. Jos näillä lääkkeillä ei saada riittäviä tuloksia, saat Amgevitaa moniniveli­sen lastenreuman tai entesiitteihin liittyvän niveltulehduksen hoitoon.

## Selkärankareuma ja aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta)

Selkärankareuma ja aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta) ovat selkärangan tulehduksellisia sairauksia.

Amgevitaa käytetään aikuisilla selkärankareuman ja aksiaalisen spondylartriitin (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta) hoitoon. Jos sinulla on selkärankareuma tai aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta), saat ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Amgevita-hoitoa sairautesi merkkien ja oireiden vähentämiseen.

## Nivelpsoriaasi

Nivelpsoriaasi on tulehduksellinen niveltauti, joka liittyy psoriaasiin.

Amgevitaa käytetään aikuisilla nivelpsoriaasin hoitoon. Amgevita hidastaa taudin aiheuttamaa nivelten luu- ja rustovaurioiden etenemistä sekä parantaa fyysistä toimintakykyä.

## Läiskäpsoriaasi aikuisilla ja lapsilla

Läiskäpsoriaasi on ihosairaus, joka aiheuttaa punaisia, hilseileviä, koppuraisia ihottumaläiskiä, joita peittää hopeanhohtoinen hilse. Läiskäpsoriaasi voi vaikuttaa myös kynsiin aiheuttaen kynsien haurastumista, paksuuntumista ja irtoamista alustastaan. Tämä voi aiheuttaa kipua. Psoriaasin uskotaan johtuvan elimistön immuunijärjestelmän häiriöstä, joka lisää ihosolujen tuotantoa.

Amgevitaa käytetään aikuisilla keskivaikean ja vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon. Amgevitaa käytetään myös vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon 4–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla, joilla paikallishoito ja valohoidot eivät ole vaikuttaneet riittävän tehokkaasti tai joille ne eivät sovellu.

### Hidradenitis suppurativa aikuisilla ja nuorilla

Hidradenitis suppurativa eli HS-tauti (jota nimitetään joskus taiveakneksi) on pitkäaikainen ja usein kivulias tulehduksellinen ihosairaus. Sen oireita voivat olla mm. aristavat kyhmyt ja märkäpesäkkeet (absessit), joista voi vuotaa märkää. Sairaus oireilee usein tietyillä ihoalueilla, kuten rintojen alla, kainaloissa, sisäreisissä, nivusissa ja pakaroissa. Kyseisillä alueilla voi esiintyä myös arpeutumista.

Amgevitaa käytetään HS-taudin hoitoon aikuisilla ja nuorilla 12 vuoden iästä alkaen. Amgevita voi vähentää kyhmyjen ja märkäpesäkkeiden määrää ja lievittää sairauteen usein liittyvää kipua. Saat ehkä ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Amgevitaa.

### Crohnin tauti aikuisilla ja lapsilla

Crohnin tauti on tulehduksellinen suolistosairaus.

Amgevitaa käytetään aikuisilla ja 6–17-vuotiailla lapsilla Crohnin taudin hoitoon. Jos sairastat Crohnin tautia, saat ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Amgevitaa Crohnin taudin oireiden ja merkkien lievittämiseksi.

### Haavainen paksusuolitulehdus aikuisilla ja lapsilla

Haavainen paksusuolitulehdus on tulehduksellinen paksusuolisairaus.

Amgevitaa käytetään aikuisilla ja 6–17-vuotiailla lapsilla keskivaikean ja vaikean haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon. Jos sairastat haavaista paksusuolitulehdusta, saat ehkä ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Amgevitaa sairautesi oireiden ja merkkien lievittämiseksi.

### Ei-infektioperäinen uveiitti aikuisilla ja lapsilla

Ei-infektioperäinen uveiitti on tulehduksellinen sairaus, joka kohdistuu tiettyihin silmän alueisiin.

Amgevitaa käytetään

- aikuisilla ei-infektioperäisen uveitin hoitoon, kun tulehdus on silmän takaosassa
- lapsilla 2 vuoden iästä alkaen kroonisen ei-infektioperäisen uveitin hoitoon, kun tulehdus on silmän etuosassa.

Tämä tulehdus voi aiheuttaa näkökyvyn heikkenemistä ja/tai lasiaissamentumaa silmässä (mustia täpliä tai rihmoja, jotka liikkuvat näkökentän poikki). Amgevita toimii vähentäen tätä tulehdusta.

## **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Amgevitaa**

### **Älä käytä Amgevitaa:**

- Jos olet allerginen adalimumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- Jos sinulla on jokin vakava tulehdus, mukaan lukien aktiivinen tuberkuloosi, sepsis (verenmyrkytys) tai muu opportunistinen infektio (vastustuskyvyn heikkenemiseen liittyvä harvinainen infektio) (ks. Varoitukset ja varotoimet). On tärkeää, että kerrot lääkärillesi, jos sinulla on tulehduksen oireita, kuten esim. kuumetta, haavoja, väsymystä tai hampaisiin liittyviä ongelmia.
- Jos sinulla on keskivaikea tai vaikea sydämen vajaatoiminta. Jos sinulla on tai on ollut jokin vakava sydänsairaus, on erityisen tärkeää, että kerrot asiasta lääkärille (ks. Varoitukset ja varotoimet).

## Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Amgevita.

### Allergiset reaktiot

- Jos sinulla esiintyy allergisia reaktioita, joiden oireita voivat olla hengenahdistus, hengityksen vinkuna, huimaus, turvotus tai ihottuma, lopeta Amgevitin käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin, sillä reaktiot voivat joskus harvoin olla hengenvaarallisia.

### Infektiot

- Jos sinulla on jokin tulehdus, kuten pitkäaikainen tai paikallinen tulehdus (esim. säärihaava), neuvottele lääkärisi kanssa ennen kuin aloitat Amgevitin käytön. Mikäli olet epävarma, käänny lääkärin puoleen.
- Amgevita saattaa lisätä infektio- eli tulehdusalttiutta. Tämä riski voi lisääntyä, jos keuhkojen toiminta on heikentynyt. Nämä infektiot saattavat olla vakavia, ja niitä voivat olla esimerkiksi tuberkuloosi, viruksen, sienen, parasiitin tai bakteerin aiheuttama infektio tai muut opportunistiset infektiot ja verenmyrkytys, jotka voivat harvinaisissa tapauksissa olla hengenvaarallisia. Jos sinulla esiintyy oireita, kuten kuumetta, haavoja, väsymystä tai hampaisiin liittyviä ongelmia, on tärkeää, että kerrot niistä lääkärille. Lääkäri voi suositella Amgevitin väliaikaista keskeyttämistä.

### Tuberkuloosi

- Ennen Amgevita-hoidon aloittamista lääkäri tutkii sinut tuberkuloosin merkkien ja oireiden varalta, koska Amgevita saavilla potilailla on raportoitu tuberkuloosia. Tarkastukseen kuuluvat huolellinen aikaisempien sairauksien kartoitus ja tarvittavat testit (kuten esim. keuhkojen röntgenkuvaus ja tuberkuliinikoe). Nämä tiedot ja tulokset tulee merkitä **Potilaskorttiisi**. Jos sinulla on aikaisemmin ollut tuberkuloosi tai jos olet ollut tekemisissä sellaisen henkilön kanssa, jolla on ollut tuberkuloosi, on erityisen tärkeää, että kerrot siitä lääkärille.
- Tuberkuloosi voi kehittyä hoidon aikana, vaikka olet saanut ennaltaehkäisevää hoitoa tuberkuloosin varalta.
- Jos havaitset hoidon aikana tai sen jälkeen tuberkuloosin (pitkittynyt yskä, painon lasku, voimattomuus, lievä kuume) tai jonkin muun tulehduksen oireita, käänny välittömästi lääkärin puoleen.

### Matkustaminen tai toistuva infektio

- Kerro lääkärille, jos asut tai matkustat alueilla, joilla esiintyy sieni-infektioita, kuten histoplasmoosia, koksidiodomykoosia tai blastomykoosia.
- Jos sinulla on esiintynyt toistuvia tulehduksia tai muita tulehdusriskiä lisääviä tiloja, kerro niistä lääkärille.

### Hepatiitti B -virus

- Kerro lääkärille, jos olet B-hepatiittiviruksen (HBV) kantaja, jos sinulla on aktiivinen HBV-infektio, tai jos epäilet, että HBV-tartunta on kohdallasi mahdollinen. Lääkärin tulisi testata sinut HBV-infektion varalta. Amgevita saattaa aiheuttaa HBV-infektion uudelleenaktivoitumisen tämän viruksen kantajilla. HBV-infektion uudelleenaktivoituminen voi joskus harvoin olla hengenvaarallista, etenkin jos käytät muita immuunijärjestelmän toimintaa hillitseviä lääkkeitä.

### Yli 65 vuoden ikä

- Jos olet yli 65-vuotias, voit olla alttiimpi infektiolle Amgevita-hoidon aikana. Sinun ja lääkärin tulee erityisesti tarkkailla infektion merkkejä Amgevita-hoidon aikana. On tärkeää, että kerrot

lääkärille, jos huomaat infektion merkkejä, kuten kuumetta, haavoja, väsymyksen tunnetta tai ongelmia hampaiden kanssa.

#### Leikkaus tai hammashoito

- Ilmoita lääkärille käyttäväsi Amgevita, mikäli joudut leikkaukseen tai hammashoitoon. Lääkäri voi suositella Amgevitan väliaikaista keskeyttämistä.

#### Demyelinoiva sairaus

- Jos sinulla on tai sinulle tulee demyelinoiva sairaus, kuten esimerkiksi MS-tauti, lääkäri päättää, sopiiko Amgevita-hoito sinulle tai voitko jatkaa sitä. Kerro lääkärille välittömästi, jos sinulle tulee oireita kuten näkömuutoksia, käsivarsien tai jalkojen heikkoutta tai minkä tahansa ruumiinosan puutumista tai pistelyä.

#### Rokotukset

- Tietty, eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia (bakteereita tai viruksia) sisältävät rokotteet voivat aiheuttaa infektioita eikä niitä saa antaa Amgevitan käytön aikana. Kysy neuvoa lääkäriltä, ennen minkään rokotuksen ottamista. On hyvä varmistaa aina mahdollisuuksien mukaan, että lapsi saa kaikki ajankohtaisten rokotussuositusten mukaiset rokotukset ennen Amgevita-hoidon aloittamista.
- Jos käytit Amgevita raskaana ollessasi, vauvallasi voi olla korkeampi riski saada tällainen rokotteeseen liittyvä infektio noin viiden kuukauden ajan viimeisen raskaudenaikaisen Amgevita-annoksen jälkeen. On tärkeää, että kerrot vauvaasi hoitavalle lääkärille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille, että olet käyttänyt Amgevita raskauden aikana, jotta he voivat päättää, milloin vauvasi tulisi rokottaa.

#### Sydämen vajaatoiminta

- Jos sinulla on lievä sydämen vajaatoiminta ja käytät Amgevita, on lääkärin seurattava sydämen vajaatoiminnan tilaa tarkoin. On tärkeää, että kerrot lääkärille, mikäli sinulla on tai on ollut vakava sydänvaiva. Mikäli huomaat uusia sydänvaivoja tai aikaisemmat pahenevat (esim. hengenahdistusta tai jalkojen turvotusta), on sinun otettava välittömästi yhteyttä lääkäriin. Lääkäri päättää soveltuuko Amgevita sinulle.

#### Kuume, mustelmataipumus, verenvuototaipumus tai kalpeus

- Joidenkin potilaiden elimistö ei ehkä pysty tuottamaan riittävästi verisoluja, jotka auttavat elimistöäsi torjumaan infektioita ja pysäyttämään verenvuodon. Jos sinulla esiintyy pitkittynyttä kuumeilua, saat helposti mustelmia tai verenvuotoja tai olet hyvin kalpea, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin. Lääkäri saattaa päättää keskeyttää hoidon.

#### Syöpä

- Adalimumabia tai muita TNF-salpaajia käyttäneille lapsi- ja aikuispotilaille on kehittynyt harvinaisissa tapauksissa tiettyntyyppisiä syöpiä. Potilailla, joilla on vakavampi ja pitkään kestänyt nivelreuma, saattaa olla keskimääräistä suurempi lymfooman (syöpä, joka vaikuttaa imukudoksiin) ja leukemian (syöpä, joka vaikuttaa vereen ja luuytimeen) riski.
- Jos käytät Amgevita, riski sairastua lymfoomaan, leukemiaan tai muuhun syöpään saattaa suurentua. Harvinaisissa tapauksissa spesifistä ja vakavaa lymfoomatyyppiä on havaittu adalimumabia käyttävillä potilailla. Jotkut näistä potilaista hoidettiin myös samanaikaisesti atsatiopriinilla tai 6-merkaptopuriinilla. Kerro lääkärille, jos sinua hoidetaan atsatiopriinilla tai 6-merkaptopuriinilla Amgevita-hoidon lisäksi.
- Lisäksi adalimumabihoitoa saavilla potilailla on havaittu muita ihosyöpiä kuin melanoomia. Jos sinulle kehittyy hoidon aikana tai sen jälkeen uusia ihomuutoksia tai aiempien ihomuutosten ulkonäkö muuttuu, kerro asiasta lääkärillesi.

- Keuhkohtaumatautipotilailla, joita on hoidettu eräällä toisella TNF-salpaajalla, on esiintynyt muita syöpiä kuin lymfoomia. Jos sinulla on keuhkohtaumatauti tai tupakoit paljon, keskustele lääkärin kanssa siitä, sopiiko TNF-salpaajahoito sinulle.

#### Autoimmuunisairaus

- Joskus harvoin Amgevita-hoidosta saattaa seurata lupuksen kaltainen oireyhtymä. Käänny lääkärin puoleen, jos ilmenee oireita kuten pitkään jatkuvaa ihottumaa, jonka syy ei selviä, kuumetta, nivelkipua tai väsymystä.

Tämän lääkkeen jäljitettävyyden parantamiseksi lääkärin tai apteekkihenkilökunnan on kirjattava sinulle annetun valmisteiden nimi ja eränumero potilastietoihisi. Voit itsekin merkitä nämä tiedot muistiin siltä varalta, että niitä kysytään sinulta myöhemmin.

#### Lapset ja nuoret

- Rokotukset: Jos mahdollista, lasten rokotusten tulisi olla ajantasalla ennen Amgevitaa käyttäessä.
- Älä anna Amgevitaa moninivelistä lastenreumaa sairastavalle alle 2-vuotiaalle lapselle.
- Älä anna Amgevitaa läiskäpsoriaasia sairastavalle alle 4-vuotiaalle lapselle.
- Älä anna Amgevitaa Crohnin tautia tai haavaista paksusuolitulehdusta sairastavalle alle 6-vuotiaalle lapselle.

#### Muut lääkevalmisteet ja Amgevita

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Amgevitaa voidaan käyttää samanaikaisesti metotreksaatin tai tiettyjen tautia hillitsevien reumalääkkeiden (sulfasalatsiini, hydroksiklorokiini, leflunomidi tai pistoksina annettavat kuitelääkkeet) sekä steroidien tai kipulääkkeiden, kuten steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden (NSAID-lääkkeiden), kanssa.

Älä käytä Amgevitaa anakinraa tai abataseptia sisältävien lääkkeiden kanssa kohonneen vakavan infektioriskin vuoksi. Jos sinulla on kysyttävää, ota yhteyttä lääkäriin.

#### Raskaus ja imetys

- Sinun on harkittava riittävää raskauden ehkäisyä Amgevita-hoidon aikana ja vähintään 5 kuukautta viimeisen Amgevita-annoksen jälkeen.
- Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet raskautta, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.
- Amgevitaa saa käyttää raskausaikana vain, jos se on tarpeellista.
- Raskaustutkimuksen mukaan äidin raskausaikana saama Amgevita-hoito ei suurentanut synnyntäisten kehityshäiriöiden riskiä verrattuna tilanteeseen, jossa samaa sairautta sairastava äiti ei saanut Amgevita-hoitoa.
- Amgevitaa voidaan käyttää imetysaikana.
- Jos käytät Amgevitaa raskaana ollessasi, vauvasi voi olla korkeampi riski saada infektio.
- On tärkeää, että kerrot vauvasi hoitavalle lääkärille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille, että olet käyttänyt Amgevitaa raskauden aikana, ennen kuin vauvasi saa mitään rokotteita (lisätietoa rokotteista, ks. kohta Varoitukset ja varotoimet).

## Ajaminen ja koneiden käyttö

Amgevita voi vaikuttaa vähäisessä määrin autolla tai polkupyörällä ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita. Amgevitan ottamisen jälkeen voi esiintyä kiertohuimausta eli tunnetta, että ympäristö kieppuu silmissä, ja näköhäiriöitä.

## Amgevita sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 0,8 ml:n annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## 3. Miten Amgevitaä käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

### Aikuisten nivelreuma, nivelpsoriaasi, selkärankareuma tai aksiaalinen spondylartriitti ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta

Amgevita pistetään ihon alle (subkutaanisesti). Tavanomainen annos nivelreumaa, selkärankareumaa, aksiaalista spondylartriittia (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta) tai nivelpsoriaasia sairastaville aikuisille on 40 mg:n kerta-annos joka toinen viikko.

Nivelreumapotilailla metotreksaattilääkitystä jatketaan Amgevitan käytön aikana. Jos lääkäri pitää metotreksaattia epätarkoituksenmukaisena, Amgevitaä voidaan antaa yksinään.

Jos sinulla on nivelreuma etkä saa Amgevitan lisäksi metotreksaattia, lääkäri saattaa päättää antaa 40 mg viikoittain tai 80 mg joka toinen viikko.

### Lasten, nuorten ja aikuisten moninivelinen lastenreuma

*Lapset, nuoret ja aikuiset 2 vuoden iästä alkaen, paino 30 kg tai enemmän*

Amgevita-valmisteen suositusannos on 40 mg joka toinen viikko.

### Lasten, nuorten ja aikuisten entesiitteihin liittyvä niveltulehdus

*Lapset, nuoret ja aikuiset 6 vuoden iästä alkaen, paino 30 kg tai enemmän*

Amgevita-valmisteen suositusannos on 40 mg joka toinen viikko.

### Aikuisten läiskäpsoriaasi

Läiskäpsoriaasia sairastavilla aikuisilla tavanomainen aloitusannos on 80 mg (kaksi 40 mg:n pistosta yhtenä päivänä), minkä jälkeen hoitoa jatketaan 40 mg:n annoksilla joka toinen viikko. Ensimmäinen 40 mg:n annos otetaan viikon kuluttua aloitusannoksesta. Amgevitan käyttöä tulee jatkaa niin kauan kuin lääkäri on määrännyt. Vasteestasi riippuen lääkäri voi suurentaa annosta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.

### Läiskäpsoriaasi lapsilla ja nuorilla

*4–17-vuotiaat lapset ja nuoret, paino 30 kg tai enemmän*

Amgevita-valmisteen suositusannos on 40 mg:n aloitusannos, jonka jälkeen 40 mg viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 40 mg joka toinen viikko.

### Hidradenitis suppurativa aikuisilla

Tavanomainen annos HS-taudin hoidossa on 160 mg:n aloitusannos (neljä 40 mg:n pistosta yhtenä päivänä tai kaksi 40 mg:n pistosta vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä) ja kahden viikon kuluttua tästä 80 mg:n annos (kaksi 40 mg:n pistosta yhtenä päivänä). Kaksi viikkoa myöhemmin siirrytään käyttämään 40 mg:n annoksia kerran viikossa tai 80 mg:n annoksia joka toinen viikko lääkärin määräyksen mukaan. On suositeltavaa, että käsittelet oireilevat alueet päivittäin antiseptisella ihohuuhteella.

### Hidradenitis suppurativa 12–17-vuotiailla nuorilla, paino 30 kg tai enemmän

Suosittelut Amgevita-annos on 80 mg:n aloitusannos (kaksi 40 mg:n pistosta yhtenä päivänä), jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua ensimmäisestä annoksesta. Jos vasteesi Amgevita-annokselle 40 mg joka toinen viikko ei ole riittävä, lääkäri voi suurentaa annosta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.

On suositeltavaa, että käsittelet oireilevat alueet päivittäin antiseptisella ihohuuhteella.

### Aikuisten Crohnin tauti

Crohnin tautia hoidettaessa aloitusannos on 80 mg (kaksi 40 mg:n pistosta yhtenä päivänä) ja sen jälkeen kahden viikon kuluttua 40 mg joka toinen viikko. Jos nopeampi vaste on tarpeen, lääkäri voi määrätä sinulle 160 mg:n aloitusannoksen (neljä 40 mg:n pistosta yhden vuorokauden aikana tai kaksi 40 mg:n pistosta vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä). Tämän jälkeen otetaan 80 mg (kaksi 40 mg:n pistosta yhtenä päivänä) kahden viikon kuluttua ja sen jälkeen 40 mg joka toinen viikko. Vasteestasi riippuen lääkäri voi suurentaa annosta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.

### Crohnin tauti lapsilla ja nuorilla

#### *6–17-vuotiaat lapset ja nuoret, paino alle 40 kg*

Tavanomainen annos on 40 mg:n aloitusannos ja kahden viikon kuluttua tästä 20 mg:n annos. Jos nopeampi vaste on tarpeen, lääkäri saattaa määrätä 80 mg:n aloitusannoksen (kaksi 40 mg:n pistosta yhtenä päivänä). Kahden viikon kuluttua tästä otetaan 40 mg:n annos.

Tämän jälkeen tavanomainen annos on 20 mg joka toinen viikko. Vasteesta riippuen lääkäri saattaa lyhentää annosväliä 20 mg:aan joka viikko.

40 mg:n esitäytettyä kynää ei voi käyttää 20 mg:n annoksen antamiseen. Saatavana on kuitenkin 20 mg:n esitäytetty Amgevita-*ruisku* 20 mg:n annosta varten.

#### *6–17-vuotiaat lapset ja nuoret, paino 40 kg tai enemmän*

Tavanomainen annos on 80 mg:n aloitusannos (kaksi 40 mg:n pistosta yhtenä päivänä) ja kahden viikon kuluttua tästä 40 mg:n annos. Jos nopeampi vaste on tarpeen, lääkäri saattaa määrätä 160 mg:n aloitusannoksen (neljä 40 mg:n pistosta samana päivänä tai kaksi 40 mg:n pistosta kahtena peräkkäisenä päivänä). Kahden viikon kuluttua tästä otetaan 80 mg:n annos (kaksi 40 mg:n pistosta yhtenä päivänä).

Tämän jälkeen tavanomainen annos on 40 mg joka toinen viikko. Vasteesta riippuen lääkäri saattaa suurentaa annosta 40 mg:aan joka viikko tai 80 mg:aan joka toinen viikko.

### Aikuisten haavainen paksusuolitulehdus

Haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla aikuisilla tavanomainen Amgevita-aloitusannos on 160 mg (neljä 40 mg:n pistosta yhtenä päivänä tai kaksi 40 mg:n pistosta vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä

päivänä). Kahden viikon kuluttua tästä otetaan 80 mg (kaksi 40 mg:n pistosta yhtenä päivänä) ja sen jälkeen 40 mg joka toinen viikko. Lääkäri voi suurentaa annosta tasolle 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko vasteestasi riippuen.

#### Haavainen paksusuolitulehdus lapsilla ja nuorilla

*Lapset ja nuoret 6 vuoden iästä alkaen, paino alle 40 kg*

Tavanomainen Amgevita-annos on 80 mg:n aloitusannos (kaksi 40 mg:n pistosta yhtenä päivänä), jonka jälkeen 40 mg (yksi 40 mg:n pistos) kahden viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 40 mg joka toinen viikko.

Potilaiden, jotka täyttävät 18 vuotta käyttäessään annosta 40 mg joka toinen viikko, tulee jatkaa hoitoa heille määrättyllä annoksella.

*Lapset ja nuoret 6 vuoden iästä alkaen, paino 40 kg tai enemmän*

Tavanomainen Amgevita-annos on 160 mg:n aloitusannos (neljä 40 mg:n pistosta yhtenä päivänä tai kaksi 40 mg:n pistosta kahtena peräkkäisenä päivänä), jonka jälkeen 80 mg (kaksi 40 mg:n pistosta yhtenä päivänä) kahden viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 80 mg joka toinen viikko.

Potilaiden, jotka täyttävät 18 vuotta käyttäessään annosta 80 mg joka toinen viikko, tulee jatkaa hoitoa heille määrättyllä annoksella.

#### Aikuisten ei-infektioperäinen uveiitti

Ei-infektioperäistä uveiittia sairastavilla aikuisilla tavanomainen aloitusannos on 80 mg (kaksi 40 mg:n pistosta yhtenä päivänä) ja sen jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua aloitusannoksesta. Amgevitan käyttöä tulee jatkaa niin kauan kuin lääkäri on sinulle määrännyt.

Ei-infektioperäisessä uveitissa voi jatkaa kortikosteroidien tai muiden immuunijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden käyttöä yhdessä Amgevita-valmisteen kanssa. Amgevita voidaan antaa myös yksinään.

#### Krooninen ei-infektioperäinen uveiitti lapsilla ja nuorilla 2 vuoden iästä alkaen

*Lapset ja nuoret 2 vuoden iästä alkaen, paino alle 30 kg*

Tavanomainen Amgevita-annos on 20 mg joka toinen viikko metotreksaatin kanssa.

Lääkäri voi määrätä myös 40 mg:n aloitusannoksen, joka otetaan viikko ennen tavanomaisen annoksen aloitusta.

40 mg:n esitetyttyä kynää ei voi käyttää 20 mg:n annoksen antamiseen. Saatavana on kuitenkin 20 mg:n esitetytty Amgevita-ruisku 20 mg:n annosta varten.

*Lapset ja nuoret 2 vuoden iästä alkaen, paino 30 kg tai enemmän*

Tavanomainen Amgevita-annos on 40 mg joka toinen viikko metotreksaatin kanssa.

Lääkäri voi määrätä myös 80 mg:n aloitusannoksen, joka otetaan viikko ennen tavanomaisen annoksen aloitusta.

#### **Antotapa**

Amgevita pistetään ihon alle (subkutaanisesti).

Yksityiskohtaiset ohjeet Amgevita-pistoksen antamisesta ovat kohdassa ”Käyttöohjeet”.

### **Jos käytät enemmän Amgevitaa kuin sinun pitäisi**

Jos pistät Amgevitaa vahingossa useammin kuin lääkäri tai apteekkihenkilökunta on neuvonut, ota yhteys lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan ja kerro, että olet ottanut enemmän kuin sinun piti. Ota tämän lääkkeen ulkopakkaus aina mukaasi, vaikka se olisi tyhjä.

### **Jos unohdat käyttää Amgevitaa**

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

### **Jos lopetat Amgevitän käytön**

Päätöksestä lopettaa Amgevita tulee keskustella lääkärin kanssa. Oireesi voivat palata käytön lopettamisen jälkeen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Useimmat haittavaikutukset ovat lieviä tai keskivaikeita. Jotkut voivat kuitenkin olla vakavia ja hoitoa vaativia. Haittavaikutuksia voi ilmetä vielä viimeisen Amgevita-pistoksen jälkeisten 4 kuukauden aikana.

Käänny lääkärin puoleen välittömästi, jos havaitset jotain seuraavista allergisen reaktion tai sydämen vajaatoiminnan oireista:

- vaikeaa ihottumaa, nokkosihottumaa tai muita allergisen reaktion merkkejä
- kasvojen, käsien, jalkojen turvotusta
- hengitys- tai nielemisvaikeuksia
- hengenahdistusta raskautuksessa tai makuulla tai jalkojen turvotusta.

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

- infektion merkkejä, kuten kuumetta, sairautentunnetta, haavaumia, hammasongelmia, kirvelyä virtsatessa
- heikkouden tai väsymyksen tunnetta
- yskää
- pistelyä
- tunnottomuutta
- kaksoiskuvia
- käsien tai jalkojen heikkoutta
- ihosyövän oireita, kuten kuhmu tai avoin haava tai haavauma, joka ei parane kunnolla
- verenkuvan häiriöihin viittaavia merkkejä ja oireita, kuten pitkittynyttä kuumeilua, mustelmataipumusta, verenvuotoa, kalpeutta.

Yllä kuvatut oireet voivat olla alla mainittujen adalimumabihoidon yhteydessä esiintyneiden haittavaikutusten merkkejä.

Hyvin yleiset (voi esiintyä yli yhdellä ihmisellä 10:stä)

- pistoskohdan reaktiot (esim. kipu, turvotus, punoitus tai kutina)
- hengitystieinfektiot (mm. nuhakuume, nuha, sinuiitti, keuhkokuume)
- päänsärky

- vatsakipu
- pahoinvointi ja oksentelu
- ihottuma
- luusto- ja lihaskipu.

Yleiset (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 10:stä)

- vakavat infektiot (mm. verenmyrkytys ja influenssa)
- suolistotulehdukset (mm. maha-suolitulehdus)
- ihotulehdukset (mm. ihon ja ihonalaiskudoksen tulehdus tai vyöruusu)
- korvatulehdukset
- suutulehdukset (mm. hammastulehdukset ja huuliherpes)
- sukuelininfektiot
- virtsatieinfektiot
- sieni-infektiot
- nivelinfektiot
- hyvänlaatuiset kasvaimet
- ihosyöpä
- allergiat (myös kausiallergiat)
- nestehukka
- mielialan muutokset (myös masentuneisuus)
- ahdistuneisuus
- univaikeudet
- tuntohäiriöt, kuten pistely, kihelmöinti tai tunnottomuus
- migreeni
- hermojuuren puristustila (esim. alaselässä tai jalassa)
- näköhäiriöt
- silmätulehdus
- silmäluomen tulehdus ja silmän turvotus
- kiertohuimaus (huimauksen tai pyörrytyksen tunne)
- sydämentykytys
- korkea verenpaine
- kuumat aallot
- verenpurkaumat
- yskä
- astma
- hengenahdistus
- ruoansulatuskanavan verenvuoto
- ylävatsavaivat (ruoansulatusvaivat, vatsan turvotus, närästys)
- ruokatorven refluksitauti
- Sjögrenin oireyhtymä (johon liittyy mm. suun ja silmien kuivumista)
- kutina
- kutiava ihottuma
- mustelmanmuodostus
- ihotulehdus (esim. ihottuma)
- kynsien murtuminen
- lisääntynyt hikoilu
- hiusten lähtö
- psoriaasin puhkeaminen tai paheneminen
- lihaskrampit
- verivirtsaisuus
- munuaisvaivat
- rintakipu
- turvotus
- kuume

- verihiutalemäärän väheneminen, jolloin verenvuotojen ja mustelmien riski suurenee
- heikentynyt paraneminen.

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 100:sta)

- opportunistiset infektiot (mm. tuberkuloosi ja muut vastustuskyvyn heikkenemisestä johtuvat infektiot)
- hermostoinfektiot (mm. virusperäinen aivokalvotulehdus)
- silmätulehdukset
- bakteerien aiheuttamat tulehdukset
- divertikuliitti (paksusuolen umpipussin tulehdus)
- syöpä, esimerkiksi imukudossyöpä (lymfooma) tai melanooma (ihosyöpä)
- immunologinen häiriö, joka voi vaikuttaa keuhkoihin, ihoon ja imusolmukkeisiin (yleisimmin tunnettu sarkoidoosina)
- vaskuliitti (verisuonitulehdus)
- vapina
- neuropatia
- aivohalvaus
- kuulon heikkeneminen, korvien soiminen
- sydämentykytys tai muljahtelu
- sydänvaivat, jotka voivat aiheuttaa hengenahdistusta tai nilkkojen turvotusta
- sydänkohtaus
- pullistumat suurten valtimoiden seinämissä, tulehdus ja veritulppa laskimossa, verisuonitukos
- hengenahdistusta aiheuttavat keuhkosairaudet (mm. keuhkotulehdus)
- keuhkoembolia (keuhkoveritulppa)
- pleuraeffuusio (nesteen epänormaali kertyminen keuhkopussinonteloon)
- haimatulehdus, joka aiheuttaa voimakasta vatsa- ja selkäkipua
- nielemisvaikeudet
- kasvojen turvotus
- sappirakon tulehdus, sappikivet
- maksan rasvoittuminen
- öinen hikoilu
- arpimuodostus
- poikkeava lihaskudoksen hajoaminen
- systeeminen lupus (SLE/LED, punahukka, oireina mm. ihon, sydämen, keuhkojen, nivelten ja muiden elinjärjestelmien tulehdus)
- unen katkonaisuus
- impotenssi
- tulehdukset.

Harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 1 000:sta)

- leukemia (syöpä, joka vaikuttaa vereen ja luuytimeen)
- vaikea allerginen reaktio ja sokki
- MS-tauti
- hermostohäiriöt (esim. näköhermotulehdus ja Guillain–Barrén oireyhtymä, johon voi liittyä lihasheikkoutta, tuntohäiriöitä ja käsivarsien ja ylävartalon pistelyä)
- sydänpysähdys
- keuhkofibroosi (keuhkojen arpeutuminen)
- suolen puhkeama (reikä suolen seinämässä)
- hepatiitti (maksatulehdus)
- B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen
- autoimmuunihepatiitti (immuunijärjestelmän aiheuttama maksatulehdus)
- ihon verisuonitulehdus
- Stevens–Johnsonin oireyhtymä (hengenvaarallinen reaktio, johon kuuluu vilustumisoireita ja rakkulaihottuma)

- allergisiin reaktioihin liittyvä kasvojen turvotus
- erythema multiforme (monimuotoinen punavihottuma)
- lupuksen kaltainen oireyhtymä
- angioedeema (pienen ihoalueen turvotus)
- likenoidi ihoreaktio (kutiseva punavioletti ihottuma).

Tuntematon (koska saatavilla oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- hepatospleeninen T-solulymfooma (harvinainen, mutta usein kuolemaan johtava verisyöpä)
- merkelinsolukarsinooma (tietty ihosyöpätyyppi)
- Kaposin sarkooma, harvinainen syöpä, joka liittyy ihmisen herpesvirus 8 -infektioon. Kaposin sarkooma ilmenee yleisimmin sinipunaisina ihovaurioina.
- maksan vajaatoiminta
- dermatomyosiitin paheneminen (ilmenee ihottumana, johon liittyy lihasheikkoutta)
- painonnousu (useimmilla potilailla paino nousi kuitenkin vain vähän).

Jotkin adalimumabin haittavaikutuksista ovat oireettomia ja tulevat esiin vain verikokeissa. Tällaisia ovat esimerkiksi:

Hyvin yleiset (voi esiintyä yli yhdellä ihmisellä 10:stä)

- alhaiset veren valkosoluarvot
- alhaiset veren punasoluarvot
- kohonneet veren rasva-arvot
- kohonneet maksaentsyymiarvot.

Yleiset (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 10:stä)

- korkeat veren valkosoluarvot
- alhaiset verihiutalearvot
- kohonneet veren virtsahappoarvot
- poikkeavat veren natriumarvot
- alhaiset veren kalsiumarvot
- alhaiset veren fosfaattiarvot
- korkeat verensokeriarvot
- korkeat veren laktaattidehydrogenaasiarvot
- autovasta-aineet veressä
- veren alhainen kaliumpitoisuus.

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 100:sta)

- kohonneet bilirubiiniarvot (maksakokeessa).

Harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 1 000:sta)

- alhaiset valkosolu-, punasolu- ja verihiutalearvot.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Amgevitan säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

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

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Yksittäinen esitäytetty Amgevita-kynä voidaan säilyttää enintään 25 °C:n lämpötilassa enintään 14 päivää. Esitäytetty kynä on säilytettävä valolta suojattuna, ja se on hävitettävä, ellei sitä käytetä 14 päivän kuluessa.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Amgevita sisältää**

- Vaikuttava aine on adalimumabi. Yksi esitäytetty kynä sisältää 40 mg adalimumabia 0,8 millilitrassa liuosta.
- Muut aineet ovat väkevä etikkahappo, sakkaroosi, polysorbaatti 80, natriumhydroksidi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

Amgevita on kirkas ja väritön tai kellertävä liuos.

Pakkauksessa on 1, 2, 4 tai 6 kertakäyttöistä SureClick esitäytettyä kynää.

### **Myyntiluvan haltija ja valmistaja**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Alankomaat

#### **Myyntiluvan haltija**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Alankomaat

#### **Valmistaja**

Amgen Technology Ireland UC  
Pottery Road  
Dun Laoghaire  
Co Dublin  
Irlanti

#### **Valmistaja**

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien**

s.a. Amgen n.v.

Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

**България**

Амджен България ЕООД

Тел.: +359 (0)2 424 7440

**Česká republika**

Amgen s.r.o.

Tel: +420 221 773 500

**Danmark**

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige

Tlf.: +45 39617500

**Deutschland**

Amgen GmbH

Tel: +49 89 1490960

**Eesti**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas

Tel: +372 586 09553

**Ελλάδα**

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.

Τηλ: +30 210 3447000

**España**

Amgen S.A.

Tel: +34 93 600 18 60

**France**

Amgen S.A.S.

Tél: +33 (0)9 69 363 363

**Hrvatska**

Amgen d.o.o.

Tel: +385 (0)1 562 57 20

**Ireland**

Amgen Ireland Limited

Tel: +353 1 8527400

**Ísland**

Vistor

Sími: +354 535 7000

**Italia**

Amgen S.r.l.

Tel: +39 02 6241121

**Lietuva**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas

Tel. +370 5 219 7474

**Luxembourg/Luxemburg**

s.a. Amgen

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

**Magyarország**

Amgen Kft.

Tel.: +36 1 35 44 700

**Malta**

Amgen S.r.l.

Italy

Tel: +39 02 6241121

**Nederland**

Amgen B.V.

Tel: +31 (0)76 5732500

**Norge**

Amgen AB

Tlf: +47 23308000

**Österreich**

Amgen GmbH

Tel: +43 (0)1 50 217

**Polska**

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 581 3000

**Portugal**

Amgen Biofarmacêutica, Lda.

Tel: +351 21 4220606

**România**

Amgen România SRL

Tel: +4021 527 3000

**Slovenija**

AMGEN zdravila d.o.o.

Tel: +386 (0)1 585 1767

**Slovenská republika**

Amgen Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 321 114 49

**Suomi/Finland**

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial i Finland

Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd  
Τηλ: +357 22741 741

**Sverige**

Amgen AB  
Tel: +46 (0)8 6951100

**Latvija**

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  
Tel: +371 257 25888

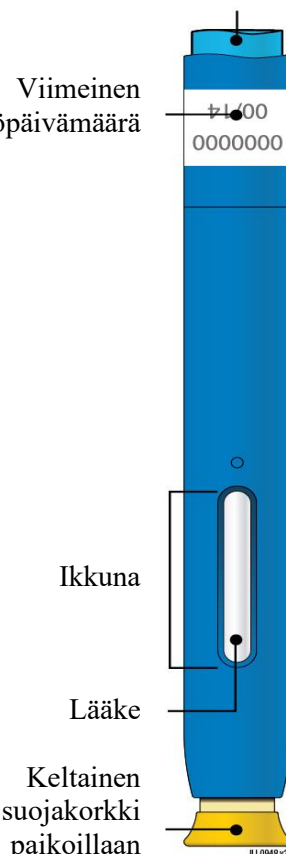
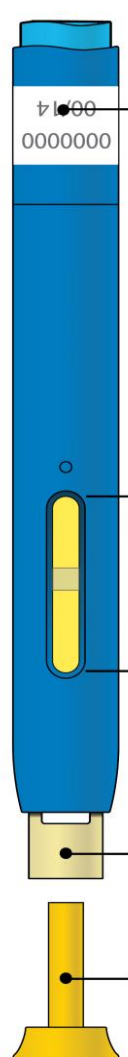
**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>.

---

Käyttöohjeet:  
Kertakäyttöinen Amgevita SureClick esitäytetty kynä  
Ihon alle

| Kynän osat                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ennen käyttöä                                                                                                                                                                                                                                       | Käytön jälkeen                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <p>Sininen pistospainike</p> <p>Viimeinen<br/>käyttöpäivämäärä</p>  <p>Ikkuna</p> <p>Lääke</p> <p>Keltainen<br/>suojakorkki<br/>paikoillaan</p> <p>ILL0948 v5</p> | <p>Viimeinen<br/>käyttöpäivämäärä</p>  <p>Keltainen ikkuna<br/>(pisto on<br/>onnistunut)</p> <p>Keltainen<br/>turvasuojus</p> <p>Keltainen<br/>suojakorkki pois<br/>paikoiltaan</p> <p>ILL0949 v5</p> |
| <p><b>Tärkeää:</b> Neula on suojuksen sisällä</p>                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

## Tärkeää

Lue nämä tärkeät tiedot ennen kuin käytät esitäytettyä Amgevita-kynää:

### Esitäytetyn Amgevita-kynän käyttö

- On tärkeää, ettet yritä pistää lääkettä itse, ellet ole tai sinusta huolehtiva henkilö ei ole saanut siihen opetusta.
- **Älä** käytä esitäytettyä Amgevita-kynää, jos se on pudonnut kovalle alustalle. Jokin esitäytetyn Amgevita-kynän osa on voinut mennä rikki, vaikka kynä näyttäisi ehjältä. Ota käyttöön uusi esitäytetty Amgevita-kynä.

## Vaihe 1: Esivalmistelut

**A.** Ota yksi esitäytetty Amgevita-kynä pakkauksesta.

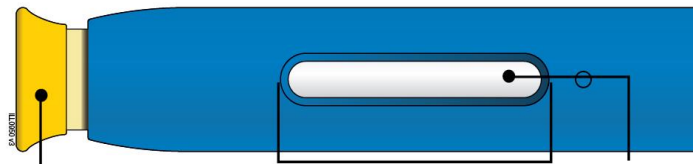
Nosta esitäytetty kynä varovasti suoraan ulos laatikosta.

Laita pakkaus takaisin jääkaappiin, jos pakkaukseen jäi vielä käyttämättömiä esitäytettyjä kyniä.

Jotta pistos olisi miellyttävämpi, jätä esitäytetty kynä huoneenlämpöön **15–30** minuutin ajaksi ennen lääkkeen pistämistä.

- **Älä** laita esitäytettyä kynää takaisin jääkaappiin, kun se on lämmennyt huoneenlämpöiseksi.
- **Älä** yritä lämmittää esitäytettyä kynää millään lämmönlähteellä, kuten kuumalla vedellä tai mikroaaltouunissa.
- **Älä** ravista esitäytettyä kynää.
- **Älä** poista vielä esitäytetyn kynän keltaista suojakorkkia.

**B.** Tarkasta esitäytetty Amgevita-kynä.



Keltainen  
suojakorkki  
paikoillaan

Ikkuna

Lääke

**Tarkista, että ikkunasta näkyvä lääke on kirkasta ja väritöntä tai kellertävää.**

- **Älä** käytä esitäytettyä kynää, jos:
  - lääke on sameaa tai värjäytynyttä tai siinä on hiutaleita tai hiukkasia.
  - jokin osa on murtunut tai rikki.
  - esitäytetty kynä on pudonnut kovalle pinnalle.
  - keltainen suojakorkki puuttuu tai se ei ole kunnolla paikoillaan.
  - etikettiin merkitty viimeinen käyttöpäivämäärä on jo mennyt.

Kaikissa näissä tapauksissa on otettava käyttöön uusi esitäytetty kynä.

|           |                                                        |
|-----------|--------------------------------------------------------|
| <b>C.</b> | Ota esiin kaikki pistosta varten tarvittavat välineet. |
|-----------|--------------------------------------------------------|

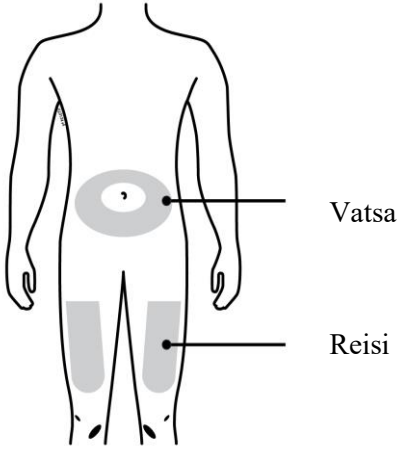
Pese kädet huolellisesti saippualla ja vedellä.  
Aseta uusi esitöyhtetty kynä puhtaalle hyvin valaistulle työtasolle.

Lisäksi tarvitset seuraavat tarvikkeet, jotka eivät ole mukana pakkauksessa:

- Desinfiointipyyhkeitä
- Vanutuppo tai harsotaitos
- Laastari
- Teräville jätteille tarkoitettu keräysastia



|           |                                     |
|-----------|-------------------------------------|
| <b>D.</b> | Valitse pistoskohta ja puhdista se. |
|-----------|-------------------------------------|



Vatsa

Reisi

**Sopivat pistoskohdat:**

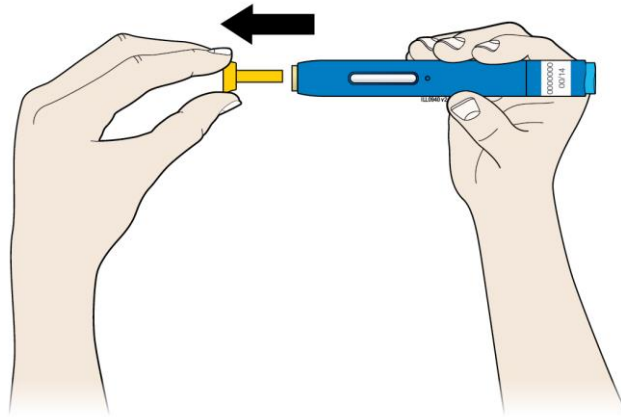
- Reisi
- Vatsa, lukuun ottamatta 5 senttimetrin aluetta navan ympärillä

Puhdista pistoskohta desinfiointipyyhkeellä. Anna ihon kuivua.

- **Älä** koske tähän ihoalueeseen enää ennen pistämistä.
- Jos haluat pistää samalle ihoalueelle kuin edellisellä pistoskerralla, varmista, että et pistä aivan samaan kohtaan.
  - **Älä** pistä ihoalueelle, joka aristaa, punoittaa, tuntuu kovalta tai jossa on mustelma. Vältä ihoalueita, joissa on arpia tai raskausarpia.
- Jos sinulla on psoriaasi, älä pistä suoraan koholla olevaan, paksuun, punoittavaan tai hilseilevään läiskään tai ihomuutokseen.

## Vaihe 2: Pistoksen valmistelu

**E.** Kun olet valmis pistämään lääkkeen, poista keltainen suojakorkki vetämällä suoraan ulospäin.

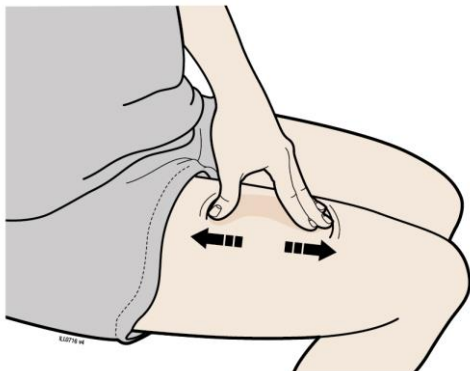


Neulan kärjessä tai keltaisen turvasuojuksen päässä voi näkyä tippa nestettä. Tämä on normaalia.

- **Älä** kierrä äläkä taivuta keltaista suojakorkkia.
- **Älä** pane keltaista suojakorkkia takaisin paikoilleen esitetyttyyn kynään.
- **Älä** poista esitetytyn kynän keltaista suojakorkkia ennen kuin olet valmis pistämään lääkkeen.

**F.** Venytä tai purista pistoskohtaa niin, että siihen muodostuu kiinteä pinta.

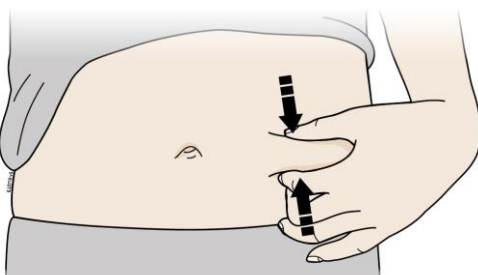
### Venytysmenetelmä



Venytä iho tiukaksi liu'uttamalla peukaloa ja sormia vastakkaisiin suuntiin niin, että väliin jää noin 5 senttimetriä leveä ihoalue.

**TAI**

### Puristusmenetelmä

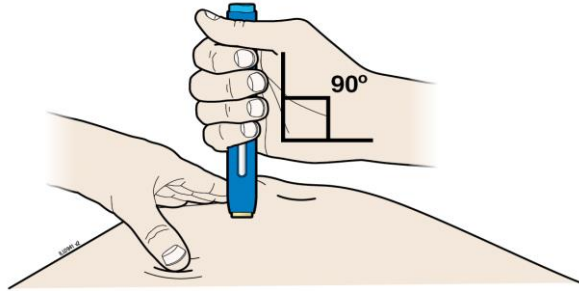


Purista noin 5 senttimetriä leveä ihopoimu napakasti peukalon ja muiden sormien väliin.

**Tärkeää:** Pidä iho venytettynä tai puristettuna sormien väliin, kun pistät lääkkeen.

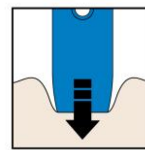
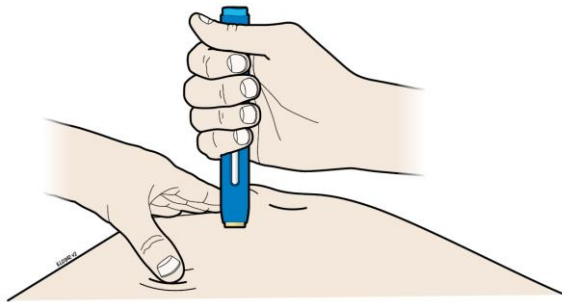
### Vaihe 3: Lääkkeen pistäminen

- G.** Pidä iho venytettynä tai puristettuna sormien väliin. Kun keltainen suojakorkki on poistettu, **asetta** esitäytetty kynä kohtisuoraan (90 asteen kulmassa) ihoa vasten.



**Tärkeää:** Älä koske siniseen pistospainikkeeseen vielä.

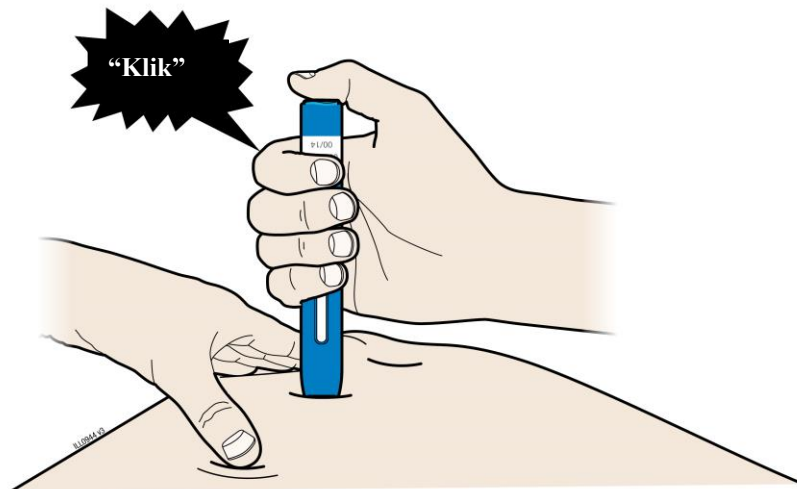
- H.** **Paina** esitäytetty kynä tiukasti ihoa vasten, kunnes se ei enää liiku.



**Paina alaspäin**

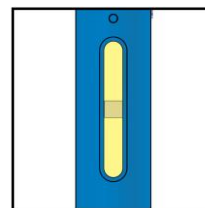
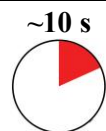
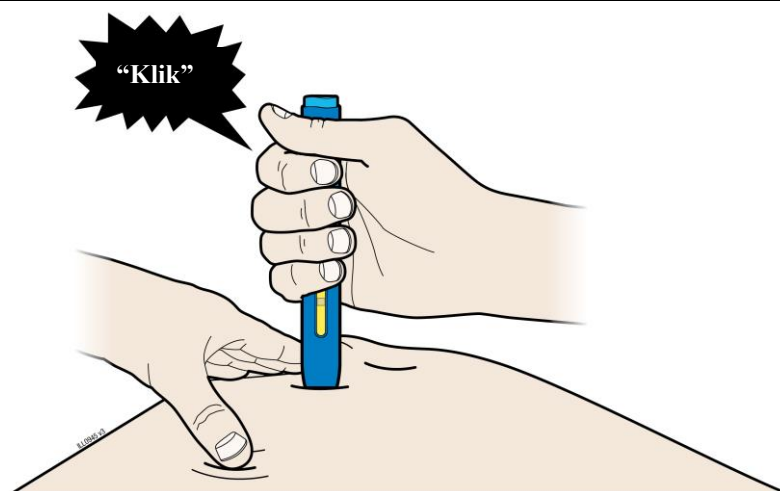
**Tärkeää:** Paina kynää alaspäin niin pitkälle kuin se menee, mutta älä koske siniseen pistospainikkeeseen ennen kuin olet valmis pistämään lääkkeen.

- I.** Kun olet valmis pistämään, **paina** sinistä pistospainiketta. Kuulet naksahduksen ("klik").

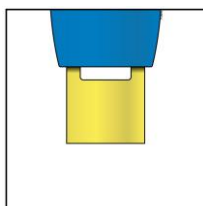


**J.**

Pidä kynä **painettuna** ihoa vasten. Pistos voi kestää noin 10 sekuntia.



Ikkuna muuttuu keltaiseksi, kun pistos on annettu. Saatat kuulla toisen naksahduksen ("klik").



**Huom:** Kun nostat esitäytetyn kynän irti ihosta, turvasuojus peittää neulan automaattisesti.

**Tärkeää:** Ellei ikkuna ole muuttunut keltaiseksi, kun esitäytetty kynä on nostettu irti ihosta, tai jos näyttää siltä, että kynästä tulee vielä lääkettä, et ole saanut täyttä lääkeannosta. Ota heti yhteyttä lääkäriin.

#### Vaihe 4: Kun lääke on pistetty

**K.** Hävitä käytetty esitäytetty kynä ja keltainen suojakorkki.



- Laita käytetty esitäytetty kynä teräville jätteille tarkoitettuun keräysastiaan heti käytön jälkeen. **Älä** hävitä esitäytettyä kynää talousjätteiden mukana (älä heitä sitä kodin roska-astiaan).
- Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa tarvikkeiden oikeasta hävittämisestä. Hävittämisohjeissa voi olla paikallisia eroja.
- **Älä** käytä esitäytettyä kynää uudelleen.
- **Älä** kierrätä esitäytettyä kynää tai terävien jätteiden keräysastiaa äläkä hävitä niitä talousjätteiden mukana.

**Tärkeää:** Pidä aina terävien jätteiden keräysastia poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.

**L.** Tarkasta pistoskohta.

Jos pistoskohdassa näkyy verta, paina vanutuppo tai harsotaitos sen päälle. **Älä** hankaa pistoskohtaa. Voit tarvittaessa panna siihen laastarin.

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

**AMGEVITA 20 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku**  
**AMGEVITA 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku**  
**AMGEVITA 80 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku**  
adalimumabi

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Lääkäri antaa sinulle **Potilaskortin**, jossa kerrotaan ennen hoidon aloittamista ja Amgevita-hoidon aikana huomioitavat turvallisuusohjeet. Pidä tämä **Potilaskortti** mukana.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa (ks. kohta 4).

### Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Amgevita on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Amgevita
3. Miten Amgevita käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Amgevitin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### 1. Mitä Amgevita on ja mihin sitä käytetään

Amgevitin vaikuttava aine on adalimumabi. Adalimumabi on lääkeaine, joka vaikuttaa kehon immuunipuolustusjärjestelmään eli vastustuskykyyn.

Amgevita käytetään seuraavien tulehduksellisten sairauksien hoitoon:

- nivelreuma
- moninivelin lastenreuma
- entesiitteihin liittyvä niveltulehdus
- selkärankareuma
- aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta)
- nivelpsoriaasi
- läiskäpsoriaasi
- hidradenitis suppurativa (HS-tauti)
- Crohnin tauti
- haavainen paksusuolitulehdus
- ei-infektioperäinen uveiitti

Amgevitin vaikuttava aine, adalimumabi, on humaanin monoklonaalinen vasta-aine. Monoklonaaliset vasta-aineet ovat proteiineja, jotka sitoutuvat tiettyihin kohteisiin.

Adalimumabin kohteena on tuumorinekroositekijä (TNF $\alpha$ ) -proteiini, joka on mukana elimistön immuuni(puolustus)järjestelmässä. Edellä lueteltujen tulehduksellisten sairauksien yhteydessä TNF $\alpha$ :n pitoisuus elimistössä suurenee. Sitoutumalla TNF $\alpha$ -proteiiniin Amgevita vähentää näihin sairauksiin liittyviä tulehdusprosesseja.

## Nivelreuma

Nivelreuma on tulehduksellinen nivelsairaus.

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

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

Amgevita hidastaa taudin aiheuttamaa nivelten luu- ja rustovaurioiden etenemistä ja edistää fyysistä toimintakykyä.

Amgevitaa käytetään yleensä yhdessä metotreksaatin kanssa. Jos lääkäri pitää metotreksaattia epätarkoituksenmukaisena, Amgevitaa voidaan antaa yksinään.

## Moninivelinen lastenreuma ja entesiitteihin liittyvä niveltulehdus

Moninivelinen lastenreuma ja entesiitteihin liittyvä niveltulehdus ovat tulehduksellisia nivelsairauksia, jotka yleensä ilmaantuvat jo lapsuudessa.

Amgevitaa käytetään moninivelisen lastenreuman hoitoon 2 vuoden iästä alkaen ja entesiitteihin liittyvän niveltulehduksen hoitoon 6 vuoden iästä alkaen. Saat ehkä ensin muita tautiprosessiin vaikuttavia lääkkeitä, kuten metotreksaattia. Jos näillä lääkkeillä ei saada riittäviä tuloksia, saat Amgevitaa moninivelisen lastenreuman tai entesiitteihin liittyvän niveltulehduksen hoitoon.

## Selkärankareuma ja aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta)

Selkärankareuma ja aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta) ovat selkärangan tulehduksellisia sairauksia.

Amgevitaa käytetään aikuisilla selkärankareuman ja aksiaalisen spondylartriitin (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta) hoitoon. Jos sinulla on selkärankareuma tai aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta), saat ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Amgevita-hoitoa sairautesi merkkien ja oireiden vähentämiseen.

## Nivelpsoriaasi

Nivelpsoriaasi on tulehduksellinen niveltauti, joka liittyy psoriaasiin.

Amgevitaa käytetään aikuisilla nivelpsoriaasin hoitoon. Amgevita hidastaa taudin aiheuttamaa nivelten luu- ja rustovaurioiden etenemistä sekä parantaa fyysistä toimintakykyä.

## Läiskäpsoriaasi aikuisilla ja lapsilla

Läiskäpsoriaasi on ihosairaus, joka aiheuttaa punaisia, hilseileviä, koppuraisia ihottumaläiskiä, joita peittää hopeanhohtoinen hilse. Läiskäpsoriaasi voi vaikuttaa myös kynsiin aiheuttaen kynsien haurastumista, paksuuntumista ja irtoamista alustastaan. Tämä voi aiheuttaa kipua. Psoriaasin uskotaan johtuvan elimistön immuunijärjestelmän häiriöstä, joka lisää ihosolujen tuotantoa.

Amgevitaa käytetään aikuisilla keskivaikean ja vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon. Amgevitaa käytetään myös vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon 4–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla, joilla paikallishoito ja valohoidot eivät ole vaikuttaneet riittävän tehokkaasti tai joille ne eivät sovellu.

### Hidradenitis suppurativa aikuisilla ja nuorilla

Hidradenitis suppurativa eli HS-tauti (jota nimitetään joskus taiveakneksi) on pitkäaikainen ja usein kivulias tulehduksellinen ihosairaus. Sen oireita voivat olla mm. aristavat kyhmyt ja märkäpesäkkeet (absessit), joista voi vuotaa märkää. Sairaus oireilee usein tietyillä ihoalueilla, kuten rintojen alla, kainaloissa, sisäreisissä, nivusissa ja pakaroissa. Kyseisillä alueilla voi esiintyä myös arpeutumista.

Amgevitalia käytetään HS-taudin hoitoon aikuisilla ja nuorilla 12 vuoden iästä alkaen. Amgevitalia voi vähentää kyhmyjen ja märkäpesäkkeiden määrää ja lievittää sairauteen usein liittyvää kipua. Saat ehkä ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Amgevitalia.

### Crohnin tauti aikuisilla ja lapsilla

Crohnin tauti on tulehduksellinen suolistosairaus.

Amgevitalia käytetään aikuisilla ja 6–17-vuotiailla lapsilla Crohnin taudin hoitoon. Jos sairastat Crohnin tautia, saat ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Amgevitalia Crohnin taudin oireiden ja merkkien lievittämiseksi.

### Haavainen paksusuolitulehdus aikuisilla ja lapsilla

Haavainen paksusuolitulehdus on tulehduksellinen paksusuolisairaus.

Amgevitalia käytetään aikuisilla ja 6–17-vuotiailla lapsilla keskivaikean ja vaikean haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon. Jos sairastat haavaista paksusuolitulehdusta, saat ehkä ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Amgevitalia sairautesi oireiden ja merkkien lievittämiseksi.

### Ei-infektioperäinen uveiitti aikuisilla ja lapsilla

Ei-infektioperäinen uveiitti on tulehduksellinen sairaus, joka kohdistuu tiettyihin silmän alueisiin.

Amgevitalia käytetään

- aikuisilla ei-infektioperäisen uveitin hoitoon, kun tulehdus on silmän takaosassa
- lapsilla 2 vuoden iästä alkaen kroonisen ei-infektioperäisen uveitin hoitoon, kun tulehdus on silmän etuosassa.

Tämä tulehdus voi aiheuttaa näkökyvyn heikkenemistä ja/tai lasiaissamentumaa silmässä (mustia täpliä tai rihmoja, jotka liikkuvat näkökentän poikki). Amgevitalia toimii vähentäen tätä tulehdusta.

## **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Amgevitalia**

### **Älä käytä Amgevitalia:**

- Jos olet allerginen adalimumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- Jos sinulla on jokin vakava tulehdus, mukaan lukien aktiivinen tuberkuloosi, sepsis (verenmyrkytys) tai muu opportunistinen infektio (vastustuskyvyn heikkenemiseen liittyvä harvinainen infektio) (ks. Varoitukset ja varotoimet). On tärkeää, että kerrot lääkärillesi, jos sinulla on tulehduksen oireita, kuten esim. kuumetta, haavoja, väsymystä tai hampaisiin liittyviä ongelmia.
- Jos sinulla on keskivaikea tai vaikea sydämen vajaatoiminta. Jos sinulla on tai on ollut jokin vakava sydänsairaus, on erityisen tärkeää, että kerrot asiasta lääkärille (ks. Varoitukset ja varotoimet).

## Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Amgevita.

### Allergiset reaktiot

- Jos sinulla esiintyy allergisia reaktioita, joiden oireita voivat olla hengenahdistus, hengityksen vinkuna, huimaus, turvotus tai ihottuma, lopeta Amgevitän käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin, sillä reaktiot voivat joskus harvoin olla hengenvaarallisia.

### Infektiot

- Jos sinulla on jokin tulehdus, kuten pitkäaikainen tai paikallinen tulehdus (esim. säärihaava), neuvottele lääkärisi kanssa ennen kuin aloitat Amgevitän käytön. Mikäli olet epävarma, käänny lääkärin puoleen.
- Amgevita saattaa lisätä infektio- eli tulehdusalttiutta. Tämä riski voi lisääntyä, jos keuhkojen toiminta on heikentynyt. Nämä infektiot saattavat olla vakavia, ja niitä voivat olla esimerkiksi tuberkuloosi, viruksen, sienen, parasiitin tai bakteerin aiheuttama infektio tai muut opportunistiset infektiot ja verenmyrkytys, jotka voivat harvinaisissa tapauksissa olla hengenvaarallisia. Jos sinulla esiintyy oireita, kuten kuumetta, haavoja, väsymystä tai hampaisiin liittyviä ongelmia, on tärkeää, että kerrot niistä lääkärille. Lääkäri voi suositella Amgevitän väliaikaista keskeyttämistä.

### Tuberkuloosi

- Ennen Amgevita-hoidon aloittamista lääkäri tutkii sinut tuberkuloosin merkkien ja oireiden varalta, koska Amgevita saavilla potilailla on raportoitu tuberkuloosia. Tarkastukseen kuuluvat huolellinen aikaisempien sairauksien kartoitus ja tarvittavat testit (kuten esim. keuhkojen röntgenkuvaus ja tuberkuliinikoe). Nämä tiedot ja tulokset tulee merkitä **Potilaskorttiisi**. Jos sinulla on aikaisemmin ollut tuberkuloosi tai jos olet ollut tekemisissä sellaisen henkilön kanssa, jolla on ollut tuberkuloosi, on erityisen tärkeää, että kerrot siitä lääkärille.
- Tuberkuloosi voi kehittyä hoidon aikana, vaikka olet saanut ennaltaehkäisevää hoitoa tuberkuloosin varalta.
- Jos havaitset hoidon aikana tai sen jälkeen tuberkuloosin (pitkittynyt yskä, painon lasku, voimattomuus, lievä kuume) tai jonkin muun tulehduksen oireita, käänny välittömästi lääkärin puoleen.

### Matkustaminen tai toistuva infektio

- Kerro lääkärille, jos asut tai matkustat alueilla, joilla esiintyy sieni-infektioita, kuten histoplasmoosia, koksidiodomykoosia tai blastomykoosia.
- Jos sinulla on esiintynyt toistuvia tulehduksia tai muita tulehdusriskiä lisääviä tiloja, kerro niistä lääkärille.

### Hepatiitti B -virus

- Kerro lääkärille, jos olet B-hepatiittiviruksen (HBV) kantaja, jos sinulla on aktiivinen HBV-infektio, tai jos epäilet, että HBV-tartunta on kohdallasi mahdollinen. Lääkärin tulisi testata sinut HBV-infektion varalta. Amgevita saattaa aiheuttaa HBV-infektion uudelleenaktivoitumisen tämän viruksen kantajilla. HBV-infektion uudelleenaktivoituminen voi joskus harvoin olla hengenvaarallista, etenkin jos käytät muita immuunijärjestelmän toimintaa hillitseviä lääkkeitä.

## Yli 65 vuoden ikä

- Jos olet yli 65-vuotias, voit olla alttiimpi infektiolle Amgevita-hoidon aikana. Sinun ja lääkärin tulee erityisesti tarkkailla infektion merkkejä Amgevita-hoidon aikana. On tärkeää, että kerrot lääkärille, jos huomaat infektion merkkejä, kuten kuumetta, haavoja, väsymyksen tunnetta tai ongelmia hampaiden kanssa.

## Leikkaus tai hammashoito

- Ilmoita lääkärille käyttäväsi Amgevita, mikäli joudut leikkaukseen tai hammashoitoon. Lääkäri voi suositella Amgevitan väliaikaista keskeyttämistä.

## Demyelinoiva sairaus

- Jos sinulla on tai sinulle tulee demyelinoiva sairaus, kuten esimerkiksi MS-tauti, lääkäri päättää, sopiiko Amgevita-hoito sinulle tai voitko jatkaa sitä. Kerro lääkärille välittömästi, jos sinulle tulee oireita kuten näkömuutoksia, käsivarsien tai jalkojen heikkoutta tai minkä tahansa ruumiinosan puutumista tai pistelyä.

## Rokotukset

- Tietty, eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia (bakteereja tai viruksia) sisältävät rokotteet voivat aiheuttaa infektiota eikä niitä saa antaa Amgevitan käytön aikana. Kysy neuvoa lääkäriltä ennen minkään rokotuksen ottamista. On hyvä varmistaa aina mahdollisuuksien mukaan, että lapsi saa kaikki ajankohtaisten rokottussuositusten mukaiset rokotukset ennen Amgevita-hoidon aloittamista.
- Jos käytit Amgevita raskaana ollessasi, vauvasi voi olla korkeampi riski saada tällainen rokotteeseen liittyvä infektio noin viiden kuukauden ajan viimeisen raskaudenaikaisen Amgevita-annoksen jälkeen. On tärkeää, että kerrot vauvasi hoitavalle lääkärille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille, että olet käyttänyt Amgevita raskauden aikana, jotta he voivat päättää, milloin vauvasi tulisi rokottaa.

## Sydämen vajaatoiminta

- Jos sinulla on lievä sydämen vajaatoiminta ja käytät Amgevita, on lääkärin seurattava sydämen vajaatoiminnan tilaa tarkoin. On tärkeää, että kerrot lääkärille, mikäli sinulla on tai on ollut vakava sydänvaiva. Mikäli huomaat uusia sydänvaivoja tai aikaisemmat pahenevat (esim. hengenahdistusta tai jalkojen turvotusta), on sinun otettava välittömästi yhteyttä lääkäriin. Lääkäri päättää soveltuuko Amgevita sinulle.

## Kuume, mustelmataipumus, verenvuototaipumus tai kalpeus

- Joidenkin potilaiden elimistö ei ehkä pysty tuottamaan riittävästi verisoluja, jotka auttavat elimistöäsi torjumaan infektiota ja pysäyttämään verenvuodon. Jos sinulla esiintyy pitkittynyttä kuumeilua, saat helposti mustelmia tai verenvuotoja tai olet hyvin kalpea, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin. Lääkäri saattaa päättää keskeyttää hoidon.

## Syöpä

- Adalimumabia tai muita TNF-salpaajia käyttäneille lapsi- ja aikuispotilaille on kehittynyt harvinaisissa tapauksissa tiettytyypisiä syöpiä. Potilailla, joilla on vakavampi ja pitkään kestänyt nivelreuma, saattaa olla keskimääräistä suurempi lymfooman (syöpä, joka vaikuttaa imukudoksiin) ja leukemian (syöpä, joka vaikuttaa vereen ja luuytimeen) riski.
- Jos käytät Amgevita, riski sairastua lymfoomaan, leukemiaan tai muuhun syöpään saattaa suurentua. Harvinaisissa tapauksissa spesifistä ja vakavaa lymfoomatyyppiä on havaittu adalimumabia käyttävillä potilailla. Joitakin näistä potilaista hoidettiin myös samanaikaisesti

atsatiopriinilla tai 6-merkaptopuriinilla. Kerro lääkärille, jos sinua hoidetaan atsatiopriinilla tai 6-merkaptopuriinilla Amgevita-hoidon lisäksi.

- Lisäksi adalimumabihoitoa saavilla potilailla on havaittu muita ihosyöpiä kuin melanoomia. Jos sinulle kehittyy hoidon aikana tai sen jälkeen uusia ihomuutoksia tai aiempien ihomuutosten ulkonäkö muuttuu, kerro asiasta lääkärillesi.
- Keuhkohtaumatautipotilailla, joita on hoidettu eräällä toisella TNF-salpaajalla, on esiintynyt muita syöpiä kuin lymfoomia. Jos sinulla on keuhkohtaumatauti tai tupakoit paljon, keskustele lääkärin kanssa siitä, sopiiko TNF-salpaajahoito sinulle.

#### Autoimmuunisairaus

- Joskus harvoin Amgevita-hoidosta saattaa seurata lupuksen kaltainen oireyhtymä. Käänny lääkärin puoleen, jos ilmenee oireita kuten pitkään jatkuvaa ihottumaa, jonka syy ei selviä, kuumetta, nivelkipua tai väsymystä.

Tämän lääkkeen jäljitettävyyden parantamiseksi lääkärin tai apteekkihenkilökunnan on kirjattava sinulle annetun valmisteen nimi ja eränumero potilastietoihisi. Voit itsekin merkitä nämä tiedot muistiin siltä varalta, että niitä kysytään sinulta myöhemmin.

#### Lapset ja nuoret

- Rokotukset: Jos mahdollista, lasten rokotusten tulisi olla ajantasalla ennen Amgevitaa käyttäessä.
- Älä anna Amgevitaa moninivelistä lastenreumaa sairastavalle alle 2-vuotiaalle lapselle.
- Älä anna Amgevitaa läiskäpsoriaasia sairastavalle alle 4-vuotiaalle lapselle.
- Älä anna Amgevitaa Crohnin tautia tai haavaista paksusuolitulehdusta sairastavalle alle 6-vuotiaalle lapselle.

#### Muut lääkevalmisteet ja Amgevita

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

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

Älä käytä Amgevitaa anakinraa tai abataseptia sisältävien lääkkeiden kanssa kohonneen vakavan infektioriskin vuoksi. Jos sinulla on kysyttävää, ota yhteyttä lääkäriin.

#### Raskaus ja imetys

- Sinun on harkittava riittävää raskauden ehkäisyä Amgevita-hoidon aikana ja vähintään 5 kuukautta viimeisen Amgevita-annoksen jälkeen.
- Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet raskautta, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.
- Amgevitaa saa käyttää raskausaikana vain, jos se on tarpeellista.
- Raskaustutkimuksen mukaan äidin raskausaikana saama Amgevita-hoito ei suurentanut synnynäisten kehityshäiriöiden riskiä verrattuna tilanteeseen, jossa samaa sairautta sairastava äiti ei saanut Amgevita-hoitoa.
- Amgevitaa voidaan käyttää imetysaikana.
- Jos käytät Amgevitaa raskaana ollessasi, vauvallasi voi olla korkeampi riski saada infektio.

- On tärkeää, että kerrot vauvaasi hoitavalle lääkärille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille, että olet käyttänyt Amgevita raskauden aikana, ennen kuin vauvasi saa mitään rokotteita (lisätietoa rokotteista, ks. kohta Varoitukset ja varotoimet).

### Ajaminen ja koneiden käyttö

Amgevita voi vaikuttaa vähäisessä määrin autolla tai polkupyörällä ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita. Amgevitan ottamisen jälkeen voi esiintyä kiertohuimausta eli tunnetta, että ympäristö kieppuu silmissä, ja näköhäiriöitä.

### Amgevita sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 0,8 ml:n annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## 3. Miten Amgevita käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

#### Aikuisten nivelreuma, nivelpsoriaasi, selkärankareuma tai aksiaalinen spondylartriitti ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta

Amgevita pistetään ihon alle (subkutaanisesti). Tavanomainen annos nivelreumaa, selkärankareumaa, aksiaalista spondylartriittia (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta) tai nivelpsoriaasia sairastaville aikuisille on 40 mg:n kerta-annos joka toinen viikko.

Nivelreumapotilailla metotreksaattilääkitystä jatketaan Amgevitan käytön aikana. Jos lääkäri pitää metotreksaattia epätarkoituksenmukaisena, Amgevita voidaan antaa yksinään.

Jos sinulla on nivelreuma etkä saa Amgevitan lisäksi metotreksaattia, lääkäri saattaa päättää antaa 40 mg viikoittain tai 80 mg joka toinen viikko.

#### Lasten, nuorten ja aikuisten moninivelin lastenreuma

*Lapset ja nuoret 2 vuoden iästä alkaen, paino 10 kg tai enemmän mutta alle 30 kg*

Amgevita-valmisteen suositusannos on 20 mg joka toinen viikko.

*Lapset, nuoret ja aikuiset 2 vuoden iästä alkaen, paino 30 kg tai enemmän*

Amgevita-valmisteen suositusannos on 40 mg joka toinen viikko.

#### Lasten, nuorten ja aikuisten entesiitteihin liittyvä niveltulehdus

*Lapset ja nuoret 6 vuoden iästä alkaen, paino 15 kg tai enemmän mutta alle 30 kg*

Amgevita-valmisteen suositusannos on 20 mg joka toinen viikko.

*Lapset, nuoret ja aikuiset 6 vuoden iästä alkaen, paino 30 kg tai enemmän*

Amgevita-valmisteen suositusannos on 40 mg joka toinen viikko.

### Aikuisten läiskäpsoriaasi

Läiskäpsoriaasia sairastavilla aikuisilla tavanomainen aloitusannos on 80 mg, minkä jälkeen hoitoa jatketaan 40 mg:n annoksilla joka toinen viikko. Ensimmäinen 40 mg:n annos otetaan viikon kuluttua aloitusannoksesta. Amgevitan käyttöä tulee jatkaa niin kauan kuin lääkäri on määrännyt. Vasteestasi riippuen lääkäri voi suurentaa annosta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.

### Läiskäpsoriaasi lapsilla ja nuorilla

*4–17-vuotiaat lapset ja nuoret, paino 15 kg tai enemmän mutta alle 30 kg*

Amgevita-valmisteen suositusannos on 20 mg:n aloitusannos, jonka jälkeen 20 mg viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 20 mg joka toinen viikko.

*4–17-vuotiaat lapset ja nuoret, paino 30 kg tai enemmän*

Amgevita-valmisteen suositusannos on 40 mg:n aloitusannos, jonka jälkeen 40 mg viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 40 mg joka toinen viikko.

### Hidradenitis suppurativa aikuisilla

Tavanomainen annos HS-taudin hoidossa on 160 mg:n aloitusannos (kaksi 80 mg:n pistosta yhtenä päivänä tai yksi 80 mg:n pistos vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä) ja kahden viikon kuluttua tästä 80 mg:n annos. Kaksi viikkoa myöhemmin siirrytään käyttämään 40 mg:n annoksia kerran viikossa tai 80 mg:n annoksia joka toinen viikko lääkärin määräyksen mukaan. On suositeltavaa, että käsittelet oireilevat alueet päivittäin antiseptisellä ihohuuhteella.

### Hidradenitis suppurativa 12–17-vuotiailla nuorilla, paino 30 kg tai enemmän

Suosittu Amgevita-annos on 80 mg:n aloitusannos, jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua ensimmäisestä annoksesta. Jos vasteesi Amgevita-annokselle 40 mg joka toinen viikko ei ole riittävä, lääkäri voi suurentaa annosta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.

On suositeltavaa, että käsittelet oireilevat alueet päivittäin antiseptisellä ihohuuhteella.

### Aikuisten Crohnin tauti

Crohnin tautia hoidettaessa aloitusannos on 80 mg ja sen jälkeen kahden viikon kuluttua 40 mg joka toinen viikko. Jos nopeampi vaste on tarpeen, lääkäri voi määrätä sinulle 160 mg:n aloitusannoksen (kaksi 80 mg:n pistosta yhden vuorokauden aikana tai yksi 80 mg:n pistos vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä). Tämän jälkeen otetaan 80 mg kahden viikon kuluttua ja sen jälkeen 40 mg joka toinen viikko. Vasteestasi riippuen lääkäri voi suurentaa annosta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.

### Crohnin tauti lapsilla ja nuorilla

*6–17-vuotiaat lapset ja nuoret, paino alle 40 kg*

Tavanomainen annos on 40 mg:n aloitusannos ja kahden viikon kuluttua tästä 20 mg:n annos. Jos nopeampi vaste on tarpeen, lääkäri saattaa määrätä 80 mg:n aloitusannoksen. Kahden viikon kuluttua tästä otetaan 40 mg:n annos.

Tämän jälkeen tavanomainen annos on 20 mg joka toinen viikko. Vasteesta riippuen lääkäri saattaa lyhentää annosväliä 20 mg:aan joka viikko.

### *6–17-vuotiaat lapset ja nuoret, paino 40 kg tai enemmän*

Tavanomainen annos on 80 mg:n aloitusannos ja kahden viikon kuluttua tästä 40 mg:n annos. Jos nopeampi vaste on tarpeen, lääkäri saattaa määrätä 160 mg:n aloitusannoksen (kaksi 80 mg:n pistosta samana päivänä tai yksi 80 mg:n pistos kahtena peräkkäisenä päivänä). Kahden viikon kuluttua tästä otetaan 80 mg:n annos.

Tämän jälkeen tavanomainen annos on 40 mg joka toinen viikko. Vasteesta riippuen lääkäri saattaa suurentaa annosta 40 mg:aan joka viikko tai 80 mg:aan joka toinen viikko.

### Aikuisten haavainen paksusuolitulehdus

Haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla aikuisilla tavanomainen Amgevita-aloitusannos on 160 mg (kaksi 80 mg:n pistosta yhtenä päivänä tai yksi 80 mg:n pistos vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä). Kahden viikon kuluttua tästä otetaan 80 mg ja sen jälkeen 40 mg joka toinen viikko. Lääkäri voi suurentaa annosta tasolle 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko vasteestasi riippuen.

### Haavainen paksusuolitulehdus lapsilla ja nuorilla

#### *Lapset ja nuoret 6 vuoden iästä alkaen, paino alle 40 kg*

Tavanomainen Amgevita-annos on 80 mg:n aloitusannos, jonka jälkeen 40 mg (yksi 40 mg:n pistos) kahden viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 40 mg joka toinen viikko.

Potilaiden, jotka täyttävät 18 vuotta käyttäessään annosta 40 mg joka toinen viikko, tulee jatkaa hoitoa heille määrättyllä annoksella.

#### *Lapset ja nuoret 6 vuoden iästä alkaen, paino 40 kg tai enemmän*

Tavanomainen Amgevita-annos on 160 mg:n aloitusannos (kaksi 80 mg:n pistosta yhtenä päivänä tai yksi 80 mg:n pistos kahtena peräkkäisenä päivänä), jonka jälkeen 80 mg kahden viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 80 mg joka toinen viikko.

Potilaiden, jotka täyttävät 18 vuotta käyttäessään annosta 80 mg joka toinen viikko, tulee jatkaa hoitoa heille määrättyllä annoksella.

### Aikuisten ei-infektioperäinen uveiitti

Ei-infektioperäistä uveiittia sairastavilla aikuisilla tavanomainen aloitusannos on 80 mg ja sen jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua aloitusannoksesta. Amgevitan käyttöä tulee jatkaa niin kauan kuin lääkäri on sinulle määrännyt.

Ei-infektioperäisessä uveiitissa voi jatkaa kortikosteroidien tai muiden immuunijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden käyttöä yhdessä Amgevita-valmisteen kanssa. Amgevitaa voidaan antaa myös yksinään.

### Krooninen ei-infektioperäinen uveiitti lapsilla ja nuorilla 2 vuoden iästä alkaen

#### *Lapset ja nuoret 2 vuoden iästä alkaen, paino alle 30 kg*

Tavanomainen Amgevita-annos on 20 mg joka toinen viikko metotreksaatin kanssa.

Lääkäri voi määrätä myös 40 mg:n aloitusannoksen, joka otetaan viikko ennen tavanomaisen annoksen aloitusta.

*Lapset ja nuoret 2 vuoden iästä alkaen, paino 30 kg tai enemmän*

Tavanomainen Amgevita-annos on 40 mg joka toinen viikko metotreksaatin kanssa.

Lääkäri voi määrätä myös 80 mg:n aloitusannoksen, joka otetaan viikko ennen tavanomaisen annoksen aloitusta.

### **Antotapa**

Amgevita pistetään ihon alle (subkutaanisesti).

Yksityiskohtaiset ohjeet Amgevita-pistoksen antamisesta ovat kohdassa ”Käyttöohjeet”.

### **Jos käytät enemmän Amgevitaa kuin sinun pitäisi**

Jos pistät Amgevitaa vahingossa useammin kuin lääkäri tai apteekkihenkilökunta on neuvonut, ota yhteys lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan ja kerro, että olet ottanut enemmän kuin sinun piti. Ota tämän lääkkeen ulkopakkaus aina mukaasi, vaikka se olisi tyhjä.

### **Jos unohdat käyttää Amgevitaa**

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

### **Jos lopetat Amgevitan käytön**

Päätöksestä lopettaa Amgevita tulee keskustella lääkärin kanssa. Oireesi voivat palata käytön lopettamisen jälkeen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Useimmat haittavaikutukset ovat lieviä tai keskivaikeita. Jotkut voivat kuitenkin olla vakavia ja hoitoa vaativia. Haittavaikutuksia voi ilmetä vielä viimeisen Amgevita-pistoksen jälkeisten 4 kuukauden aikana.

Käänny lääkärin puoleen välittömästi, jos havaitset jotain seuraavista allergisen reaktion tai sydämen vajaatoiminnan oireista:

- vaikeaa ihottumaa, nokkosihottumaa tai muita allergisen reaktion merkkejä
- kasvojen, käsien, jalkojen turvotusta
- hengitys- tai nielemisvaikeuksia
- hengenahdistusta rasituksessa tai makuulla tai jalkojen turvotusta.

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

- infektion merkkejä, kuten kuumetta, sairautentunnetta, haavaumia, hammasongelmia, kirvelyä virtsatessa
- heikkouden tai väsymyksen tunnetta
- yskää
- pistelyä
- tunnottomuutta
- kaksoiskuvia
- käsien tai jalkojen heikkoutta

- ihosyövän oireita, kuten kuhmu tai avoin haava tai haavauma, joka ei parane kunnolla
- verenkuvan häiriöihin viittaavia merkkejä ja oireita, kuten pitkittynyttä kuumeilua, mustelmataipumusta, verenvuotoa, kalpeutta.

Ylläkuvatut oireet voivat olla alla mainittujen adalimumabihoidon yhteydessä esiintyneiden haittavaikutusten merkkejä.

Hyvin yleiset (voi esiintyä yli yhdellä ihmisellä 10:stä)

- pistoskohdan reaktiot (esim. kipu, turvotus, punoitus tai kutina)
- hengitystieinfektiot (mm. nuhakuume, nuha, sinuiitti, keuhkokuume)
- päänsärky
- vatsakipu
- pahoinvointi ja oksentelu
- ihottuma
- luusto- ja lihaskipu.

Yleiset (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 10:stä)

- vakavat infektiot (mm. verenmyrkytys ja influenssa)
- suolistotulehdukset (mm. maha-suolitulehdus)
- ihotulehdukset (mm. ihon ja ihonalaiskudoksen tulehdus tai vyöruusu)
- korvatulehdukset
- suutulehdukset (mm. hammastulehdukset ja huuliherpes)
- sukuelininfektiot
- virtsatieinfektiot
- sieni-infektiot
- nivelinfektiot
- hyvänlaatuiset kasvaimet
- ihosyöpä
- allergiat (myös kausiallergiat)
- nestehukka
- mielialan muutokset (myös masentuneisuus)
- ahdistuneisuus
- univaikeudet
- tuntehäiriöt, kuten pistely, kihelmöinti tai tunnottomuus
- migreeni
- hermojuuren puristustila (esim. alaselässä tai jalassa)
- näköhäiriöt
- silmätulehdus
- silmäluomen tulehdus ja silmän turvotus
- kiertohuimaus (huimauksen tai pyörrytyksen tunne)
- sydämentykytys
- korkea verenpaine
- kuumat aallot
- verenpurkaumat
- yskä
- astma
- hengenahdistus
- ruoansulatuskanavan verenvuoto
- ylävatsavaivat (ruoansulatusvaivat, vatsan turvotus, närästys)
- ruokatorven refluksitauti
- Sjögrenin oireyhtymä (johon liittyy mm. suun ja silmien kuivumista)
- kutina
- kutiava ihottuma
- mustelmanmuodostus

- ihotulehdus (esim. ihottuma)
- kynsien murtuminen
- lisääntynyt hikoilu
- hiusten lähtö
- psoriaasin puhkeaminen tai paheneminen
- lihaskrampit
- verivirtsaisuus
- munuaisvaivat
- rintakipu
- turvotus
- kuume
- verihutale määrän väheneminen, jolloin verenvuotojen ja mustelmien riski suurenee
- heikentynyt paraneminen.

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 100:sta)

- opportunistiset infektiot (mm. tuberkuloosi ja muut vastustuskyvyn heikkenemisestä johtuvat infektiot)
- hermostoinfektiot (mm. virusperäinen aivokalvotulehdus)
- silmätulehdukset
- bakteerien aiheuttamat tulehdukset
- divertikuliitti (paksusuolen umpipussin tulehdus)
- syöpä, esimerkiksi imukudossyöpä (lymfooma) tai melanooma (ihosyöpä)
- immunologinen häiriö, joka voi vaikuttaa keuhkoihin, ihoon ja imusolmukkeisiin (yleisimmin tunnettu sarkoidoosina)
- vaskuliitti (verisuonitulehdus)
- vapina
- neuropatia
- aivohalvaus
- kuulon heikkeneminen, korvien soiminen
- sydämentykytys tai muljahtelu
- sydänvaivat, jotka voivat aiheuttaa hengenahdistusta tai nilkkojen turvotusta
- sydänkohtaus
- pullistumat suurten valtimoiden seinämissä, tulehdus ja veritulppa laskimossa, verisuonitukos
- hengenahdistusta aiheuttavat keuhkosairaudet (mm. keuhkotulehdus)
- keuhkoembolia (keuhkoveritulppa)
- pleuraeffuusio (nesteen epänormaali kertyminen keuhkopussinonteloon)
- haimatulehdus, joka aiheuttaa voimakasta vatsa- ja selkäkipua
- nielemisvaikeudet
- kasvojen turvotus
- sappirakon tulehdus, sappikivet
- maksan rasvoittuminen
- öinen hikoilu
- arpimuodostus
- poikkeava lihaskudoksen hajoaminen
- systeeminen lupus (SLE/LED, punahukka, oireina mm. ihon, sydämen, keuhkojen, nivelten ja muiden elinjärjestelmien tulehdus)
- unen katkonaisuus
- impotenssi
- tulehdukset.

Harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 1 000:sta)

- leukemia (syöpä, joka vaikuttaa vereen ja luuytimeen)
- vaikea allerginen reaktio ja sokki
- MS-tauti

- hermostohäiriöt (esim. näköhermotulehdus ja Guillain–Barrén oireyhtymä, johon voi liittyä lihasheikkoutta, tuntohäiriöitä ja käsivarsien ja ylävartalon pistelyä)
- sydänpysähdys
- keuhkofibroosi (keuhkojen arpeutuminen)
- suolen puhkeama (reikä suolen seinämässä)
- hepatiitti (maksatulehdus)
- B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen
- autoimmuunihepatiitti (immuunijärjestelmän aiheuttama maksatulehdus)
- ihon verisuonitulehdus
- Stevens–Johnsonin oireyhtymä (hengenvaarallinen reaktio, johon kuuluu vilustumisoireita ja rakkulaihottuma)
- allergisiin reaktioihin liittyvä kasvojen turvotus
- erythema multiforme (monimuotoinen punavihottuma)
- lupuksen kaltainen oireyhtymä
- angioedeema (pienen ihoalueen turvotus)
- likenoidi ihoreaktio (kutiseva punavioletti ihottuma).

Tuntematon (koska saatavilla oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- hepatospleeninen T-solulyymfooma (harvinainen, mutta usein kuolemaan johtava verisyöpä)
- merkelinsolukarsinooma (tietty ihosyöpätyyppi)
- Kaposin sarkooma, harvinainen syöpä, joka liittyy ihmisen herpesvirus 8 -infektioon. Kaposin sarkooma ilmenee yleisimmin sinipunaisina ihovaurioina.
- maksan vajaatoiminta
- dermatomyosiitin paheneminen (ilmenee ihottumana, johon liittyy lihasheikkoutta)
- painonnousu (useimmilla potilailla paino nousi kuitenkin vain vähän).

Jotkin adalimumabin haittavaikutuksista ovat oireettomia ja tulevat esiin vain verikokeissa. Tällaisia ovat esimerkiksi:

Hyvin yleiset (voi esiintyä yli yhdellä ihmisellä 10:stä)

- alhaiset veren valkosoluarvot
- alhaiset veren punasoluarvot
- kohonneet veren rasva-arvot
- kohonneet maksaentsyymiarvot.

Yleiset (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 10:stä)

- korkeat veren valkosoluarvot
- alhaiset verihiutalearvot
- kohonneet veren virtsahappoarvot
- poikkeavat veren natriumarvot
- alhaiset veren kalsiumarvot
- alhaiset veren fosfaattiarvot
- korkeat verensokeriarvot
- korkeat veren laktaattidehydrogenaasiarvot
- autovasta-aineet veressä
- veren alhainen kaliumpitoisuus.

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 100:sta)

- kohonneet bilirubiiniarvot (maksakokeessa).

Harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 1 000:sta)

- alhaiset valkosolu-, punasolu- ja verihiutalearvot.

## Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## 5. Amgevitin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä/läpipainopakkauksessa ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

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

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Yksittäinen esitäytetty Amgevita-ruisku voidaan säilyttää enintään 25 °C:n lämpötilassa enintään 14 päivää. Esitäytetty ruisku on säilytettävä valolta suojattuna, ja se on hävitettävä, ellei sitä käytetä 14 päivän kuluessa.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Amgevita sisältää

- Vaikuttava aine on adalimumabi. Yksi esitäytetty ruisku sisältää 20 mg adalimumabia 0,2 millilitrassa liuosta, 40 mg adalimumabia 0,4 millilitrassa liuosta tai 80 mg adalimumabia 0,8 millilitrassa liuosta.
- Muut aineet ovat L-maitohappo, sakkaroosi, polysorbaatti 80, natriumhydroksidi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Amgevita on kirkas ja väritön tai kellertävä liuos.

Pakkauksessa on yksi kertakäyttöinen 20 mg:n esitäytetty ruisku (keltainen männän varsi).  
Pakkauksessa on 1, 2 tai 6 kertakäyttöistä 40 mg:n esitäytettyä ruiskua (sininen männän varsi).  
Pakkauksessa on 1, 2 tai 3 kertakäyttöistä 80 mg:n esitäytettyä ruiskua (oranssi männän varsi).

### Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Alankomaat

### Myyntiluvan haltija

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Alankomaat

**Valmistaja**  
Amgen Technology Ireland UC  
Pottery Road  
Dun Laoghaire  
Co Dublin  
Irlanti

**Valmistaja**  
Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien**  
s.a. Amgen n.v.  
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

**България**  
Амджен България ЕООД  
Тел.: +359 (0)2 424 7440

**Česká republika**  
Amgen s.r.o.  
Tel: +420 221 773 500

**Danmark**  
Amgen, filial af Amgen AB, Sverige  
Tlf.: +45 39617500

**Deutschland**  
Amgen GmbH  
Tel: +49 89 1490960

**Eesti**  
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel: +372 586 09553

**Ελλάδα**  
Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.  
Τηλ: +30 210 3447000

**España**  
Amgen S.A.  
Tel: +34 93 600 18 60

**France**  
Amgen S.A.S.  
Tél: +33 (0)9 69 363 363

**Hrvatska**  
Amgen d.o.o.  
Tel: +385 (0)1 562 57 20

**Lietuva**  
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel. +370 5 219 7474

**Luxembourg/Luxemburg**  
s.a. Amgen  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

**Magyarország**  
Amgen Kft.  
Tel.: +36 1 35 44 700

**Malta**  
Amgen S.r.l.  
Italy  
Tel: +39 02 6241121

**Nederland**  
Amgen B.V.  
Tel: +31 (0)76 5732500

**Norge**  
Amgen AB  
Tlf: +47 23308000

**Österreich**  
Amgen GmbH  
Tel: +43 (0)1 50 217

**Polska**  
Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 581 3000

**Portugal**  
Amgen Biofarmacêutica, Lda.  
Tel: +351 21 4220606

**România**  
Amgen România SRL  
Tel: +4021 527 3000

**Ireland**

Amgen Ireland Limited  
Tel: +353 1 8527400

**Ísland**

Vistor  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Amgen S.r.l.  
Tel: +39 02 6241121

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd  
Τηλ: +357 22741 741

**Latvija**

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  
Tel: +371 257 25888

**Slovenija**

AMGEN zdravila d.o.o.  
Tel: +386 (0)1 585 1767

**Slovenská republika**

Amgen Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 321 114 49

**Suomi/Finland**

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial  
i Finland  
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

**Sverige**

Amgen AB  
Tel: +46 (0)8 6951100

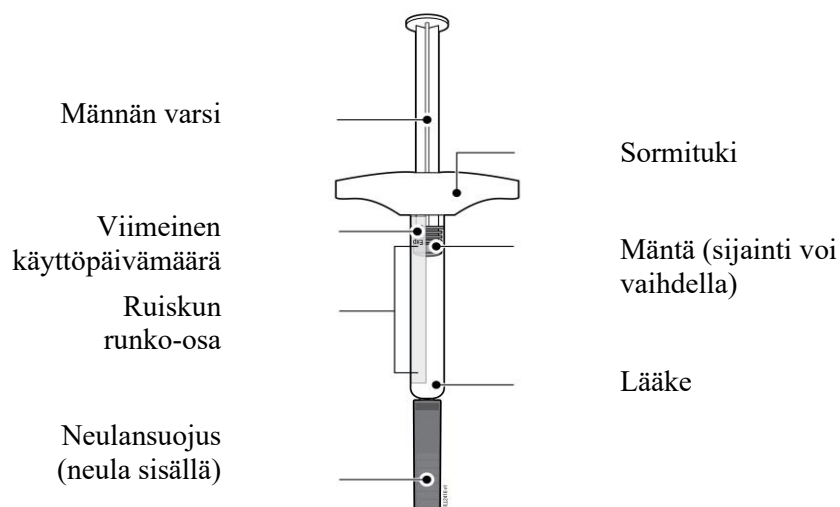
**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>.

## KÄYTTÖOHJEET

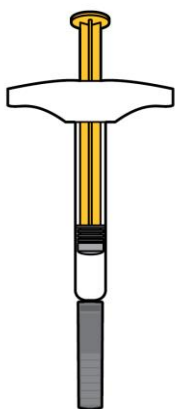
### Esitäytetyn ruiskun osat



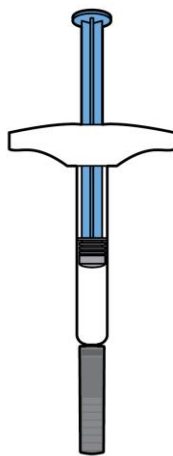
## 1 Tärkeää tietää ennen Amgevitan pistämistä

### Annostus:

- Amgevita on saatavilla kolmena eri annoksena: 20 mg/0,2 ml; 40 mg/0,4 ml; 80 mg/0,8 ml. Tarkista lääkemääräyksestä, että sinulla on oikea annos.
- Esitäytetyn ruiskun väri ja ulkonäkö on erilainen jokaisessa annoksessa. Esitäytetyssä ruiskussa oleva lääkemäärä on myös erilainen jokaisessa annoksessa.
- Esimerkiksi 20 mg/0,2 ml:n annoksessa on pieni määrä lääkettä, kun taas 80 mg/0,8 ml:n annoksessa on suuri määrä lääkettä. Katso alla olevista kuvista, miltä annoksesi näyttää esitäytetyssä ruiskussa.



20 mg/0,2 ml



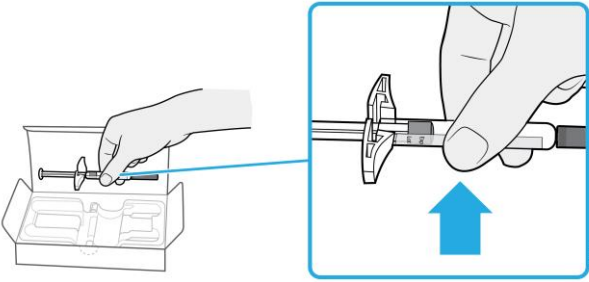
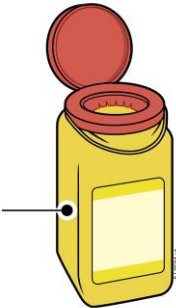
40 mg/0,4 ml

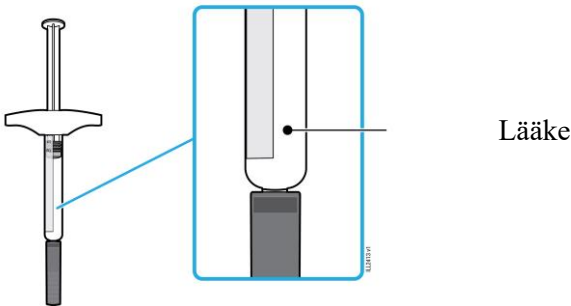


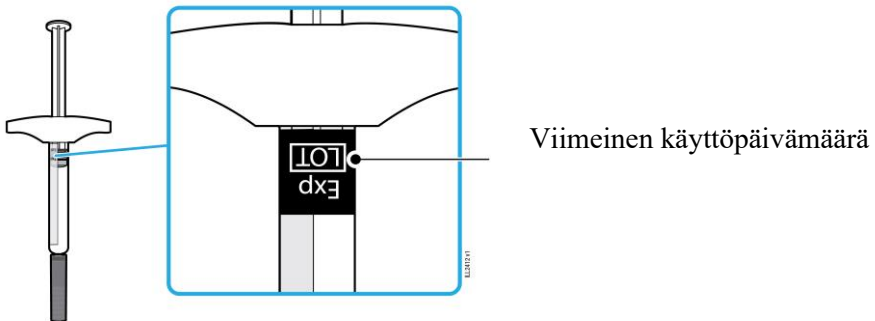
80 mg/0,8 ml

- On tärkeää, ettet yritä pistää lääkettä itse, ennen kuin olet lukenut ja ymmärtänyt nämä käyttöohjeet kokonaan ja ellet ole saanut siihen opetusta lääkäriltä tai terveydenhoitohenkilökunnalta.
- **Älä** käytä esitäytettyä ruiskua, jos pakkaus on vaurioitunut tai pakkauksen sinetti on rikki.
- **Älä** käytä esitäytettyä ruiskua etiketissä olevan viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
- **Älä** ravista esitäytettyä ruiskua.
- **Älä** poista neulansuojusta esitäytetystä ruiskusta ennen kuin olet valmis pistämään.
- **Älä** käytä esitäytettyä ruiskua, jos se on jäänyt.
- **Älä** käytä esitäytettyä ruiskua, jos se on pudonnut kovalle alustalle. Jokin esitäytetyn ruiskun osa on voinut mennä rikki, vaikka vaurio ei olisikaan näkyvä. Ota käyttöön uusi esitäytetty ruisku ja ota yhteyttä lääkäriin tai muuhun terveydenhoitohenkilökuntaan.

**Tärkeää:** Pidä esitäytetty ruisku ja keräysastia poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Valmistelut Amgevita-pistosta varten                                                                               |
| 2a                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Pidä kiinni ruiskun runko-osasta ja nosta ruisku pois kotelosta.                                                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Älä ota kiinni sormituesta, männän varresta tai neulansuojuksesta.</li> <li>• Ota pistokseen tarvittava määrä esitäytettyjä ruiskuja.</li> <li>• Laita käyttämättömät esitäytetyt ruiskut takaisin jääkaappiin.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                    |
| 2b                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Odota 15–30 minuuttia ja anna esitäytetyn ruiskun lämmetä huoneenlämpöiseksi.                                      |
| <p style="text-align: center;"><b>ODOTA<br/>15–30<br/>minuuttia</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anna esitäytetyn ruiskun lämmetä itseksensä.</li> <li>• Älä käytä esitäytetyn ruiskun lämmittämiseen kuumaa vettä, mikroaaltouunia tai suoraa auringonvaloa.</li> <li>• Älä koskaan ravista esitäytettyä ruiskua.</li> <li>• Älä laita ruiskua takaisin jääkaappiin, kun se on lämmennyt huoneenlämpöiseksi.</li> <li>• Pistos on miellyttävämpi, jos esitäytetty ruisku on huoneenlämpöinen.</li> </ul>                                                                                                                  |                                                                                                                    |
| 2c                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Ota esille seuraavat pistämistä varten tarvitsemasi välineet puhtaalle, tasaiselle ja hyvin valaistulle alustalle. |
| <div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="margin-right: 20px;"> <p>Asianmukainen keräysastia</p>  </div> <div>  Desinfiointipyyhe<br/>  Laastari<br/>  Vanutuppo tai sideharsotaitos </div> </div> |                                                                                                                    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Esitäytetty Amgevita-ruisku (huoneenlämpöinen)</li> <li>• Asianmukainen keräysastia</li> <li>• Desinfiointipyyhe</li> <li>• Laastari</li> <li>• Vanutuppo tai sideharsotaitos</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                    |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| <b>3</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>Valmistelut pistoksen antamista varten</b> |
| <b>3a</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>Tarkasta lääke.</b>                        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                               |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sen on oltava kirkasta ja väritöntä tai kellertävää.</li> <li>• Esitäytetyssä ruiskussa voi olla ilmakuplia. Se on normaalia.</li> <li>• <b>Älä</b> käytä Amgevitalia, jos lääke on sameaa, värjäytynyttä tai siinä on hiutaleita tai hiukkasia.</li> </ul> <div style="border: 2px solid red; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p><b>Tärkeää:</b> Ota yhteyttä lääkäriin tai muuhun terveydenhoitohenkilökuntaan, jos lääke on sameaa, värjäytynyttä tai siinä on hiutaleita tai hiukkasia.</p> </div> |                                               |

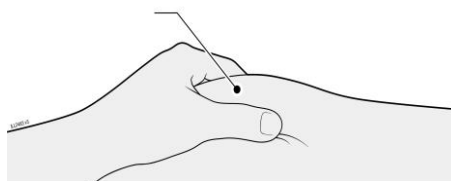
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>3b</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>Tarkasta viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) ja esitäytetty ruisku vaurioiden varalta.</b> |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                            |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Älä</b> käytä esitäytettyä ruiskua, jos viimeinen käyttöpäivämäärä on mennyt.</li> <li>• <b>Älä</b> käytä esitäytettyä ruiskua, jos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• neulansuojus puuttuu tai se ei ole kunnolla paikoillaan</li> <li>• siinä näkyy halkeamia tai sen osat ovat rikki</li> <li>• se on pudonnut kovalle alustalle.</li> </ul> </li> </ul> <div style="border: 2px solid red; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p><b>Tärkeää:</b> Jos esitäytetty ruisku on vaurioitunut tai vanhentunut, ota yhteyttä lääkäriin tai muuhun terveydenhoitohenkilökuntaan.</p> </div> |                                                                                            |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 3c                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>Valitse pistoskohta.</b> |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                             |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Voit antaa pistoksen reiden etuosaan tai vatsaan (kuitenkin vähintään 5 senttimetrin päähän navasta).</li> <li>• Valitse jokaiselle pistokselle eri kohta.</li> <li>• Pese kädet huolellisesti vedellä ja saippualla.</li> <li>• Puhdista pistoskohta desinfiointipyyhkeellä.</li> <li>• Anna ihon kuivua.</li> <li>• <b>Älä</b> kosketa pistoskohtaa enää ennen pistämistä.</li> </ul> <div style="border: 2px solid red; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p><b>Tärkeää:</b> Vältä antamasta pistosta alueelle, jolla on arpia tai raskausarpia tai jonka iho on aristava, mustelmilla, punoittava tai kovettunut.</p> </div> |                             |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>Amgevitan pistäminen</b>                                                                              |
| <div style="border: 2px solid red; padding: 5px; margin-bottom: 10px;"> <p><b>Tärkeää:</b> Poista neulansuojus vasta, kun olet valmis antamaan pistoksen (5 minuutin kuluessa neulansuojuksen poistamisesta), ettei lääke pääse kuivumaan. Älä laita neulansuojusta takaisin paikoilleen.</p> </div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                          |
| 4a                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>Pidä kiinni esitäytetyn ruiskun säiliöosasta, ja vedä neulansuojus suoraan pois kiertämättä sitä.</b> |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                          |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Älä</b> väännä tai taivuta neulansuojusta.</li> <li>• <b>Älä</b> koskaan laita neulansuojusta takaisin paikoilleen. Neula saattaa vaurioitua.</li> <li>• <b>Älä</b> anna neulan koskettaa mihinkään, kun neulansuojus on poistettu.</li> <li>• <b>Älä</b> laske esitäytettyä ruiskua millekään pinnalle enää sen jälkeen, kun neulansuojus on poistettu.</li> <li>• <b>Älä</b> yritä poistaa esitäytetyssä ruiskussa mahdollisesti näkyviä ilmakuplia. Ilmakuplista ei ole haittaa.</li> <li>• Saatat havaita lääketipan neulan kärjessä, mikä on normaalia.</li> </ul> |                                                                                                          |

**4b Purista pistoskohdan ihoa peukalolla ja etusormella.**

PURISTA  
pistoskohdan  
iho

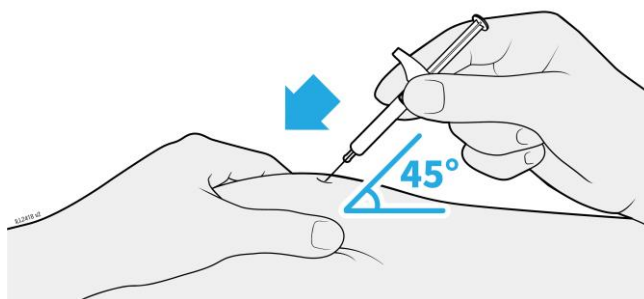


- Purista pistoskohdan ihoa peukalolla ja etusormella, niin että muodostuu ihopoimu.
- Ihopoimun tulisi mahdollisuuksien mukaan olla noin 5 senttimetriä leveä.

**Tärkeää:** Pidä ihopoimu puristettuna, kunnes pistos on annettu.

**4c Työnnä neula ihopoimuun 45 asteen kulmassa.**

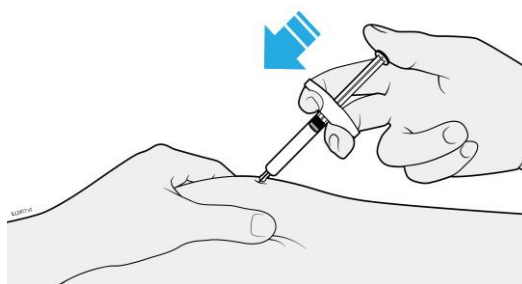
TYÖNNÄ



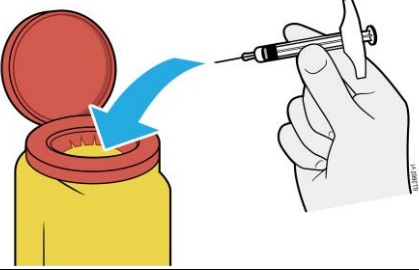
- **Älä** aseta sormeä männän varren päälle, kun työnnät neulaa ihoon, ettei lääkettä mene hukkaan.

**4d Paina hitaasti männän varsi aivan esitäytetyn ruiskun pohjaan asti lääkkeen pistämiseksi.**

PISTÄ LÄÄKE



- **Älä** vedä männän vartta ulospäin missään vaiheessa.
- **Älä** poista neulaa, ennen kuin kaikki lääke on pistetty.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>5</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>Amgevitan hävittäminen ja pistoskohdan tarkastaminen</b>                                                |
| <b>Tärkeää:</b> Älä koskaan laita neulansuojusta takaisin paikalleen.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                            |
| <b>5a</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>Laita käytetty esitäytetty ruisku ja neulansuojus asianmukaiseen keräysastiaan heti käytön jälkeen.</b> |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                            |
| <b>Älä</b> kierrätä esitäytettyä ruiskua äläkä hävitä sitä talousjätteen mukana.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                            |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Älä</b> käytä esitäytettyä ruiskua uudelleen.</li> <li>• <b>Älä</b> käytä käytettyyn esitäytettyyn ruiskuun jäänyttä lääkettä.</li> <li>• Laita käytetty Amgevita-ruisku asianmukaiseen keräysastiaan heti käytön jälkeen. <b>Älä</b> hävitä ruiskua talousjätteiden mukana (älä heitä sitä kodin roska-astiaan).</li> <li>• Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa tarvikkeiden oikeasta hävittämisestä. Hävittämisohjeissa voi olla paikallisia eroja.</li> <li>• <b>Älä</b> kierrätä ruiskua tai keräysastiaa äläkä heitä niitä talousjätteeseen.</li> </ul> |                                                                                                            |
| <b>Tärkeää:</b> Pidä aina keräysastia poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                            |

|                                                                                                                                                                                                                     |                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| <b>5b</b>                                                                                                                                                                                                           | <b>Tarkasta pistoskohta.</b> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Älä</b> hankaa pistoskohtaa.</li> <li>• Jos näet verta, paina pistoskohtaa vanutupolla tai sideharsotaitoksella. Peitä pistoskohta tarvittaessa laastarilla.</li> </ul> |                              |

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

### AMGEVITA 40 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä adalimumabi

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Lääkäri antaa sinulle **Potilaskortin**, jossa kerrotaan ennen hoidon aloittamista ja Amgevita-hoidon aikana huomioitavat turvallisuusohjeet. Pidä tämä **Potilaskortti** mukanasasi.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa (ks. kohta 4).

#### Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Amgevita on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Amgevita
3. Miten Amgevita käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Amgevitan säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### 1. Mitä Amgevita on ja mihin sitä käytetään

Amgevitan vaikuttava aine on adalimumabi. Adalimumabi on lääkeaine, joka vaikuttaa kehon immuunipuolustusjärjestelmään eli vastustuskykyyn.

Amgevita käytetään seuraavien tulehduksellisten sairauksien hoitoon:

- nivelreuma
- moninivelin lastenreuma
- entesiitteihin liittyvä niveltulehdus
- selkärankareuma
- aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta)
- nivelpsoriaasi
- läiskäpsoriaasi
- hidradenitis suppurativa (HS-tauti)
- Crohnin tauti
- haavainen paksusuolitulehdus
- ei-infektioperäinen uveiitti

Amgevitan vaikuttava aine, adalimumabi, on humaanin monoklonaalinen vasta-aine. Monoklonaaliset vasta-aineet ovat proteiineja, jotka sitoutuvat tiettyihin kohteisiin.

Adalimumabin kohteena on tuumorinekroositekijä (TNF $\alpha$ ) -proteiini, joka on mukana elimistön immuuni(puolustus)järjestelmässä. Edellä lueteltujen tulehduksellisten sairauksien yhteydessä TNF $\alpha$ :n pitoisuus elimistössä suurenee. Sitoutumalla TNF $\alpha$ -proteiiniin Amgevita vähentää näihin sairauksiin liittyviä tulehdusprosesseja.

## Nivelreuma

Nivelreuma on tulehduksellinen nivelsairaus.

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

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

Amgevita hidastaa taudin aiheuttamaa nivelten luu- ja rustovaurioiden etenemistä ja edistää fyysistä toimintakykyä.

Amgevitaa käytetään yleensä yhdessä metotreksaatin kanssa. Jos lääkäri pitää metotreksaattia epätarkoituksenmukaisena, Amgevitaa voidaan antaa yksinään.

## Moninivelinen lastenreuma ja entesiitteihin liittyvä niveltulehdus

Moninivelinen lastenreuma ja entesiitteihin liittyvä niveltulehdus ovat tulehduksellisia nivelsairauksia, jotka yleensä ilmaantuvat jo lapsuudessa.

Amgevitaa käytetään moniniveli­sen lastenreuman hoitoon 2 vuoden iästä alkaen ja entesiitteihin liittyvän niveltulehduksen hoitoon 6 vuoden iästä alkaen. Saat ehkä ensin muita tautiprosessiin vaikuttavia lääkkeitä, kuten metotreksaattia. Jos näillä lääkkeillä ei saada riittäviä tuloksia, saat Amgevitaa moniniveli­sen lastenreuman tai entesiitteihin liittyvän niveltulehduksen hoitoon.

## Selkärankareuma ja aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta)

Selkärankareuma ja aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta) ovat selkärangan tulehduksellisia sairauksia.

Amgevitaa käytetään aikuisilla selkärankareuman ja aksiaalisen spondylartriitin (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta) hoitoon. Jos sinulla on selkärankareuma tai aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta), saat ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Amgevita-hoitoa sairautesi merkkien ja oireiden vähentämiseen.

## Nivelpsoriaasi

Nivelpsoriaasi on tulehduksellinen niveltauti, joka liittyy psoriaasiin.

Amgevitaa käytetään aikuisilla nivelpsoriaasin hoitoon. Amgevita hidastaa taudin aiheuttamaa nivelten luu- ja rustovaurioiden etenemistä sekä parantaa fyysistä toimintakykyä.

## Läiskäpsoriaasi aikuisilla ja lapsilla

Läiskäpsoriaasi on ihosairaus, joka aiheuttaa punaisia, hilseileviä, koppuraisia ihottumaläiskiä, joita peittää hopeanhohtoinen hilse. Läiskäpsoriaasi voi vaikuttaa myös kynsiin aiheuttaen kynsien haurastumista, paksuuntumista ja irtoamista alustastaan. Tämä voi aiheuttaa kipua. Psoriaasin uskotaan johtuvan elimistön immuunijärjestelmän häiriöstä, joka lisää ihosolujen tuotantoa.

Amgevitaa käytetään aikuisilla keskivaikean ja vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon. Amgevitaa käytetään myös vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon 4–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla, joilla paikallishoito ja valohoidot eivät ole vaikuttaneet riittävän tehokkaasti tai joille ne eivät sovellu.

### Hidradenitis suppurativa aikuisilla ja nuorilla

Hidradenitis suppurativa eli HS-tauti (jota nimitetään joskus taiveakneksi) on pitkäaikainen ja usein kivulias tulehduksellinen ihosairaus. Sen oireita voivat olla mm. aristavat kyhmyt ja märkäpesäkkeet (absessit), joista voi vuotaa märkää. Sairaus oireilee usein tietyillä ihoalueilla, kuten rintojen alla, kainaloissa, sisäreisissä, nivusissa ja pakaroissa. Kyseisillä alueilla voi esiintyä myös arpeutumista.

Amgevitaatä käytetään HS-taudin hoitoon aikuisilla ja nuorilla 12 vuoden iästä alkaen. Amgevita voi vähentää kyhmyjen ja märkäpesäkkeiden määrää ja lievittää sairauteen usein liittyvää kipua. Saat ehkä ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Amgevitaatä.

### Crohnin tauti aikuisilla ja lapsilla

Crohnin tauti on tulehduksellinen suolistosairaus.

Amgevitaatä käytetään aikuisilla ja 6–17-vuotiailla lapsilla Crohnin taudin hoitoon. Jos sairastat Crohnin tautia, saat ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Amgevitaatä Crohnin taudin oireiden ja merkkien lievittämiseksi.

### Haavainen paksusuolitulehdus aikuisilla ja lapsilla

Haavainen paksusuolitulehdus on tulehduksellinen paksusuolisairaus.

Amgevitaatä käytetään aikuisilla ja 6–17-vuotiailla lapsilla keskivaikean ja vaikean haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon. Jos sairastat haavaista paksusuolitulehdusta, saat ehkä ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Amgevitaatä sairautesi oireiden ja merkkien lievittämiseksi.

### Ei-infektioperäinen uveiitti aikuisilla ja lapsilla

Ei-infektioperäinen uveiitti on tulehduksellinen sairaus, joka kohdistuu tiettyihin silmän alueisiin.

Amgevitaatä käytetään

- aikuisilla ei-infektioperäisen uveitin hoitoon, kun tulehdus on silmän takaosassa
- lapsilla 2 vuoden iästä alkaen kroonisen ei-infektioperäisen uveitin hoitoon, kun tulehdus on silmän etuosassa.

Tämä tulehdus voi aiheuttaa näkökyvyn heikkenemistä ja/tai lasiaissamentumaa silmässä (mustia täpliä tai rihmoja, jotka liikkuvat näkökentän poikki). Amgevita toimii vähentäen tätä tulehdusta.

## **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Amgevitaatä**

### **Älä käytä Amgevitaatä:**

- Jos olet allerginen adalimumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- Jos sinulla on jokin vakava tulehdus, mukaan lukien aktiivinen tuberkuloosi, sepsis (verenmyrkytys) tai muu opportunistinen infektio (vastustuskyvyn heikkenemiseen liittyvä harvinainen infektio) (ks. Varoitukset ja varotoimet). On tärkeää, että kerrot lääkärillesi, jos sinulla on tulehduksen oireita, kuten esim. kuumetta, haavoja, väsymystä tai hampaisiin liittyviä ongelmia.
- Jos sinulla on keskivaikea tai vaikea sydämen vajaatoiminta. Jos sinulla on tai on ollut jokin vakava sydänsairaus, on erityisen tärkeää, että kerrot asiasta lääkärille (ks. Varoitukset ja varotoimet).

## Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Amgevita.

### Allergiset reaktiot

- Jos sinulla esiintyy allergisia reaktioita, joiden oireita voivat olla hengenahdistus, hengityksen vinkuna, huimaus, turvotus tai ihottuma, lopeta Amgevitän käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin, sillä reaktiot voivat joskus harvoin olla hengenvaarallisia.

### Infektiot

- Jos sinulla on jokin tulehdus, kuten pitkäaikainen tai paikallinen tulehdus (esim. säärihaava), neuvottele lääkärisi kanssa ennen kuin aloitat Amgevitän käytön. Mikäli olet epävarma, käänny lääkärin puoleen.
- Amgevita saattaa lisätä infektio- eli tulehdusalttiutta. Tämä riski voi lisääntyä, jos keuhkojen toiminta on heikentynyt. Nämä infektiot saattavat olla vakavia, ja niitä voivat olla esimerkiksi tuberkuloosi, viruksen, sienen, parasiitin tai bakteerin aiheuttama infektio tai muut opportunistiset infektiot ja verenmyrkytys, jotka voivat harvinaisissa tapauksissa olla hengenvaarallisia. Jos sinulla esiintyy oireita, kuten kuumetta, haavoja, väsymystä tai hampaisiin liittyviä ongelmia, on tärkeää, että kerrot niistä lääkärille. Lääkäri voi suositella Amgevitän väliaikaista keskeyttämistä.

### Tuberkuloosi

- Ennen Amgevita-hoidon aloittamista lääkäri tutkii sinut tuberkuloosin merkkien ja oireiden varalta, koska Amgevita saavilla potilailla on raportoitu tuberkuloosia. Tarkastukseen kuuluvat huolellinen aikaisempien sairauksien kartoitus ja tarvittavat testit (kuten esim. keuhkojen röntgenkuvaus ja tuberkuliinikoe). Nämä tiedot ja tulokset tulee merkitä **Potilaskorttiisi**. Jos sinulla on aikaisemmin ollut tuberkuloosi tai jos olet ollut tekemisissä sellaisen henkilön kanssa, jolla on ollut tuberkuloosi, on erityisen tärkeää, että kerrot siitä lääkärille.
- Tuberkuloosi voi kehittyä hoidon aikana, vaikka olet saanut ennaltaehkäisevää hoitoa tuberkuloosin varalta.
- Jos havaitset hoidon aikana tai sen jälkeen tuberkuloosin (pitkittynyt yskä, painon lasku, voimattomuus, lievä kuume) tai jonkin muun tulehduksen oireita, käänny välittömästi lääkärin puoleen.

### Matkustaminen tai toistuva infektio

- Kerro lääkärille, jos asut tai matkustat alueilla, joilla esiintyy sieni-infektioita, kuten histoplasmoosia, koksidiodomykoosia tai blastomykoosia.
- Jos sinulla on esiintynyt toistuvia tulehduksia tai muita tulehdusriskiä lisääviä tiloja, kerro niistä lääkärille.

### Hepatiitti B -virus

- Kerro lääkärille, jos olet B-hepatiittiviruksen (HBV) kantaja, jos sinulla on aktiivinen HBV-infektio, tai jos epäilet, että HBV-tartunta on kohdallasi mahdollinen. Lääkärin tulisi testata sinut HBV-infektion varalta. Amgevita saattaa aiheuttaa HBV-infektion uudelleenaktivoitumisen tämän viruksen kantajilla. HBV-infektion uudelleenaktivoituminen voi joskus harvoin olla hengenvaarallista, etenkin jos käytät muita immuunijärjestelmän toimintaa hillitseviä lääkkeitä.

### Yli 65 vuoden ikä

- Jos olet yli 65-vuotias, voit olla alttiimpi infektiolle Amgevita-hoidon aikana. Sinun ja lääkärin tulee erityisesti tarkkailla infektion merkkejä Amgevita-hoidon aikana. On tärkeää, että kerrot

lääkärille, jos huomaat infektion merkkejä, kuten kuumetta, haavoja, väsymyksen tunnetta tai ongelmia hampaiden kanssa.

#### Leikkaus tai hammashoito

- Ilmoita lääkäriille käyttäväsi Amgevita, mikäli joudut leikkaukseen tai hammashoitoon. Lääkäri voi suositella Amgevitan väliaikaista keskeyttämistä.

#### Demyelinoiva sairaus

- Jos sinulla on tai sinulle tulee demyelinoiva sairaus, kuten esimerkiksi MS-tauti, lääkäri päättää, sopiiko Amgevita-hoito sinulle tai voitko jatkaa sitä. Kerro lääkäriille välittömästi, jos sinulle tulee oireita kuten näkömuutoksia, käsivarsien tai jalkojen heikkoutta tai minkä tahansa ruumiinosan puutumista tai pistelyä.

#### Rokotukset

- Tietty, eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia (bakteereita tai viruksia) sisältävät rokotteet voivat aiheuttaa infektioita eikä niitä saa antaa Amgevitan käytön aikana. Kysy neuvoa lääkäritä, ennen minkään rokotuksen ottamista. On hyvä varmistaa aina mahdollisuuksien mukaan, että lapsi saa kaikki ajankohtaisten rokotussuositusten mukaiset rokotukset ennen Amgevita-hoidon aloittamista.
- Jos käytit Amgevita raskaana ollessasi, vauvasi voi olla korkeampi riski saada tällainen rokotteeseen liittyvä infektio noin viiden kuukauden ajan viimeisen raskaudenaikaisen Amgevita-annoksen jälkeen. On tärkeää, että kerrot vauvasi hoitavalle lääkäriin ja muille terveydenhuollon ammattilaisille, että olet käyttänyt Amgevita raskauden aikana, jotta he voivat päättää, milloin vauvasi tulisi rokottaa.

#### Sydämen vajaatoiminta

- Jos sinulla on lievä sydämen vajaatoiminta ja käytät Amgevita, on lääkärin seurattava sydämen vajaatoiminnan tilaa tarkoin. On tärkeää, että kerrot lääkäriin, mikäli sinulla on tai on ollut vakava sydänvaiva. Mikäli huomaat uusia sydänvaivoja tai aikaisemmat pahenevat (esim. hengenahdistusta tai jalkojen turvotusta), on sinun otettava välittömästi yhteyttä lääkäriin. Lääkäri päättää soveltuuko Amgevita sinulle.

#### Kuume, mustelmataipumus, verenvuototaipumus tai kalpeus

- Joidenkin potilaiden elimistö ei ehkä pysty tuottamaan riittävästi verisoluja, jotka auttavat elimistöäsi torjumaan infektioita ja pysäyttämään verenvuodon. Jos sinulla esiintyy pitkittynyttä kuumeilua, saat helposti mustelmia tai verenvuotoja tai olet hyvin kalpea, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin. Lääkäri saattaa päättää keskeyttää hoidon.

#### Syöpä

- Adalimumabia tai muita TNF-salpaajia käyttäneille lapsi- ja aikuispotilaille on kehittynyt harvinaisissa tapauksissa tiettyntyyppisiä syöpiä. Potilailla, joilla on vakavampi ja pitkään kestänyt nivelreuma, saattaa olla keskimääräistä suurempi lymfooman (syöpä, joka vaikuttaa imukudoksiin) ja leukemian (syöpä, joka vaikuttaa vereen ja luuytimeen) riski.
- Jos käytät Amgevita, riski sairastua lymfoomaan, leukemiaan tai muuhun syöpään saattaa suurentua. Harvinaisissa tapauksissa spesifistä ja vakavaa lymfoomatyyppiä on havaittu adalimumabia käyttävillä potilailla. Jotkut näistä potilaista hoidettiin myös samanaikaisesti atsatiopriinilla tai 6-merkaptopuriinilla. Kerro lääkäriin, jos sinua hoidetaan atsatiopriinilla tai 6-merkaptopuriinilla Amgevita-hoidon lisäksi.
- Lisäksi adalimumabihoitoa saavilla potilailla on havaittu muita ihosyöpiä kuin melanoomia. Jos sinulle kehittyy hoidon aikana tai sen jälkeen uusia ihomuutoksia tai aiempien ihomuutosten ulkonäkö muuttuu, kerro asiasta lääkärillesi.

- Keuhkohtaumatautipotilailla, joita on hoidettu eräällä toisella TNF-salpaajalla, on esiintynyt muita syöpiä kuin lymfoomia. Jos sinulla on keuhkohtaumatauti tai tupakoit paljon, keskustele lääkärin kanssa siitä, sopiiko TNF-salpaajahoito sinulle.

#### Autoimmuunisairaus

- Joskus harvoin Amgevita-hoidosta saattaa seurata lupuksen kaltainen oireyhtymä. Käänny lääkärin puoleen, jos ilmenee oireita kuten pitkään jatkuvaa ihottumaa, jonka syy ei selviä, kuumetta, nivelkipua tai väsymystä.

Tämän lääkkeen jäljitettävyyden parantamiseksi lääkärin tai apteekkihenkilökunnan on kirjattava sinulle annetun valmisteen nimi ja eränumero potilastietoihisi. Voit itsekkin merkitä nämä tiedot muistiin siltä varalta, että niitä kysytään sinulta myöhemmin.

#### Lapset ja nuoret

- Rokotukset: Jos mahdollista, lasten rokotusten tulisi olla ajantasalla ennen Amgevitän käyttöä.
- Älä anna Amgevita moninivelistä lastenreumaa sairastavalle alle 2-vuotiaalle lapselle.
- Älä anna Amgevita läiskäpsoriaasia sairastavalle alle 4-vuotiaalle lapselle.
- Älä anna Amgevita Crohnin tautia tai haavaista paksusuolitulehdusta sairastavalle alle 6-vuotiaalle lapselle.

#### Muut lääkevalmisteet ja Amgevita

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Amgevita voidaan käyttää samanaikaisesti metotreksaatin tai tiettyjen tautia hillitsevien reumalääkkeiden (sulfasalatsiini, hydroksiklorokiini, leflunomidi tai pistoksina annettavat kuitallalääkkeet) sekä steroidien tai kipulääkkeiden, kuten steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden (NSAID-lääkkeiden), kanssa.

Älä käytä Amgevita anakinraa tai abataseptia sisältävien lääkkeiden kanssa kohonneen vakavan infektioriskin vuoksi. Jos sinulla on kysyttävää, ota yhteyttä lääkäriin.

#### Raskaus ja imetys

- Sinun on harkittava riittävää raskauden ehkäisyä Amgevita-hoidon aikana ja vähintään 5 kuukautta viimeisen Amgevita-annoksen jälkeen.
- Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet raskautta, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.
- Amgevita saa käyttää raskausaikana vain, jos se on tarpeellista.
- Raskaustutkimuksen mukaan äidin raskausaikana saama Amgevita-hoito ei suurentanut synnynnäisten kehityshäiriöiden riskiä verrattuna tilanteeseen, jossa samaa sairautta sairastava äiti ei saanut Amgevita-hoitoa.
- Amgevita voidaan käyttää imetysaikana.
- Jos käytät Amgevita raskaana ollessasi, vauvasi voi olla korkeampi riski saada infektio.
- On tärkeää, että kerrot vauvasi hoitavalle lääkärille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille, että olet käyttänyt Amgevita raskauden aikana, ennen kuin vauvasi saa mitään rokotteita (lisätietoa rokotteista, ks. kohta Varoitukset ja varotoimet).

## Ajaminen ja koneiden käyttö

Amgevita voi vaikuttaa vähäisessä määrin autolla tai polkupyörällä ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita. Amgevitaa ottamisen jälkeen voi esiintyä kiertohuimausta eli tunnetta, että ympäristö kieppuu silmissä, ja näköhäiriöitä.

## Amgevita sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 0,8 ml:n annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## 3. Miten Amgevita käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

### Aikuisten nivelreuma, nivelpsoriaasi, selkärankareuma tai aksiaalinen spondylartriitti ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta

Amgevita pistetään ihon alle (subkutaanisesti). Tavanomainen annos nivelreumaa, selkärankareumaa, aksiaalista spondylartriittia (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta) tai nivelpsoriaasia sairastaville aikuisille on 40 mg:n kerta-annos joka toinen viikko.

Nivelreumapotilailla metotreksaattilääkitystä jatketaan Amgevitaa käytön aikana. Jos lääkäri pitää metotreksaattia epätarkoituksenmukaisena, Amgevita voidaan antaa yksinään.

Jos sinulla on nivelreuma etkä saa Amgevitaa lisäksi metotreksaattia, lääkäri saattaa päättää antaa 40 mg viikoittain tai 80 mg joka toinen viikko.

### Lasten, nuorten ja aikuisten moninivelinen lastenreuma

*Lapset, nuoret ja aikuiset 2 vuoden iästä alkaen, paino 30 kg tai enemmän*

Amgevita-valmisteen suositusannos on 40 mg joka toinen viikko.

### Lasten, nuorten ja aikuisten entesiitteihin liittyvä niveltulehdus

*Lapset, nuoret ja aikuiset 6 vuoden iästä alkaen, paino 30 kg tai enemmän*

Amgevita-valmisteen suositusannos on 40 mg joka toinen viikko.

### Aikuisten läiskäpsoriaasi

Läiskäpsoriaasia sairastavilla aikuisilla tavanomainen aloitusannos on 80 mg (kaksi 40 mg:n pistosta yhtenä päivänä), minkä jälkeen hoitoa jatketaan 40 mg:n annoksilla joka toinen viikko. Ensimmäinen 40 mg:n annos otetaan viikon kuluttua aloitusannoksesta. Amgevitaa käyttöä tulee jatkaa niin kauan kuin lääkäri on määrännyt. Vasteestasi riippuen lääkäri voi suurentaa annosta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.

### Läiskäpsoriaasi lapsilla ja nuorilla

*4–17-vuotiaat lapset ja nuoret, paino 30 kg tai enemmän*

Amgevita-valmisteen suositusannos on 40 mg:n aloitusannos, jonka jälkeen 40 mg viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 40 mg joka toinen viikko.

### Hidradenitis suppurativa aikuisilla

Tavanomainen annos HS-taudin hoidossa on 160 mg:n aloitusannos (neljä 40 mg:n pistosta yhtenä päivänä tai kaksi 40 mg:n pistosta vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä) ja kahden viikon kuluttua tästä 80 mg:n annos (kaksi 40 mg:n pistosta yhtenä päivänä). Kaksi viikkoa myöhemmin siirrytään käyttämään 40 mg:n annoksia kerran viikossa tai 80 mg:n annoksia joka toinen viikko lääkärin määräyksen mukaan. On suositeltavaa, että käsittelet oireilevat alueet päivittäin antiseptisella ihohuuhteella.

### Hidradenitis suppurativa 12–17-vuotiailla nuorilla, paino 30 kg tai enemmän

Suosittelut Amgevita-annos on 80 mg:n aloitusannos (kaksi 40 mg:n pistosta yhtenä päivänä), jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua ensimmäisestä annoksesta. Jos vasteesi Amgevita-annokselle 40 mg joka toinen viikko ei ole riittävä, lääkäri voi suurentaa annosta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.

On suositeltavaa, että käsittelet oireilevat alueet päivittäin antiseptisella ihohuuhteella.

### Aikuisten Crohnin tauti

Crohnin tautia hoidettaessa aloitusannos on 80 mg (kaksi 40 mg:n pistosta yhtenä päivänä) ja sen jälkeen kahden viikon kuluttua 40 mg joka toinen viikko. Jos nopeampi vaste on tarpeen, lääkäri voi määrätä sinulle 160 mg:n aloitusannoksen (neljä 40 mg:n pistosta yhden vuorokauden aikana tai kaksi 40 mg:n pistosta vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä). Tämän jälkeen otetaan 80 mg (kaksi 40 mg:n pistosta yhtenä päivänä) kahden viikon kuluttua ja sen jälkeen 40 mg joka toinen viikko. Vasteestasi riippuen lääkäri voi suurentaa annosta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.

### Crohnin tauti lapsilla ja nuorilla

#### *6–17-vuotiaat lapset ja nuoret, paino alle 40 kg*

Tavanomainen annos on 40 mg:n aloitusannos ja kahden viikon kuluttua tästä 20 mg:n annos. Jos nopeampi vaste on tarpeen, lääkäri saattaa määrätä 80 mg:n aloitusannoksen (kaksi 40 mg:n pistosta yhtenä päivänä). Kahden viikon kuluttua tästä otetaan 40 mg:n annos.

Tämän jälkeen tavanomainen annos on 20 mg joka toinen viikko. Vasteesta riippuen lääkäri saattaa lyhentää annosväliä 20 mg:aan joka viikko.

40 mg:n esitetyttyä kynää ei voi käyttää 20 mg:n annoksen antamiseen. Saatavana on kuitenkin 20 mg:n esitetytty Amgevita-*ruisku* 20 mg:n annosta varten.

#### *6–17-vuotiaat lapset ja nuoret, paino 40 kg tai enemmän*

Tavanomainen annos on 80 mg:n aloitusannos (kaksi 40 mg:n pistosta yhtenä päivänä) ja kahden viikon kuluttua tästä 40 mg:n annos. Jos nopeampi vaste on tarpeen, lääkäri saattaa määrätä 160 mg:n aloitusannoksen (neljä 40 mg:n pistosta samana päivänä tai kaksi 40 mg:n pistosta kahtena peräkkäisenä päivänä). Kahden viikon kuluttua tästä otetaan 80 mg:n annos (kaksi 40 mg:n pistosta yhtenä päivänä).

Tämän jälkeen tavanomainen annos on 40 mg joka toinen viikko. Vasteesta riippuen lääkäri saattaa suurentaa annosta 40 mg:aan joka viikko tai 80 mg:aan joka toinen viikko.

### Aikuisten haavainen paksusuolitulehdus

Haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla aikuisilla tavanomainen Amgevita-aloitusannos on 160 mg (neljä 40 mg:n pistosta yhtenä päivänä tai kaksi 40 mg:n pistosta vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä

päivänä). Kahden viikon kuluttua tästä otetaan 80 mg (kaksi 40 mg:n pistosta yhtenä päivänä) ja sen jälkeen 40 mg joka toinen viikko. Lääkäri voi suurentaa annosta tasolle 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko vasteestasi riippuen.

#### Haavainen paksusuolitulehdus lapsilla ja nuorilla

*Lapset ja nuoret 6 vuoden iästä alkaen, paino alle 40 kg*

Tavanomainen Amgevita-annos on 80 mg:n aloitusannos (kaksi 40 mg:n pistosta yhtenä päivänä), jonka jälkeen 40 mg (yksi 40 mg:n pistos) kahden viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 40 mg joka toinen viikko.

Potilaiden, jotka täyttävät 18 vuotta käyttäessään annosta 40 mg joka toinen viikko, tulee jatkaa hoitoa heille määrättyllä annoksella.

*Lapset ja nuoret 6 vuoden iästä alkaen, paino 40 kg tai enemmän*

Tavanomainen Amgevita-annos on 160 mg:n aloitusannos (neljä 40 mg:n pistosta yhtenä päivänä tai kaksi 40 mg:n pistosta kahtena peräkkäisenä päivänä), jonka jälkeen 80 mg (kaksi 40 mg:n pistosta yhtenä päivänä) kahden viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 80 mg joka toinen viikko.

Potilaiden, jotka täyttävät 18 vuotta käyttäessään annosta 80 mg joka toinen viikko, tulee jatkaa hoitoa heille määrättyllä annoksella.

#### Aikuisten ei-infektioperäinen uveiitti

Ei-infektioperäistä uveiittia sairastavilla aikuisilla tavanomainen aloitusannos on 80 mg (kaksi 40 mg:n pistosta yhtenä päivänä) ja sen jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua aloitusannoksesta. Amgevitan käyttöä tulee jatkaa niin kauan kuin lääkäri on sinulle määrännyt.

Ei-infektioperäisessä uveitissa voi jatkaa kortikosteroidien tai muiden immuunijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden käyttöä yhdessä Amgevita-valmisteen kanssa. Amgevita voidaan antaa myös yksinään.

#### Krooninen ei-infektioperäinen uveiitti lapsilla ja nuorilla 2 vuoden iästä alkaen

*Lapset ja nuoret 2 vuoden iästä alkaen, paino alle 30 kg*

Tavanomainen Amgevita-annos on 20 mg joka toinen viikko metotreksaatin kanssa.

Lääkäri voi määrätä myös 40 mg:n aloitusannoksen, joka otetaan viikko ennen tavanomaisen annoksen aloitusta.

40 mg:n esitetyttyä kynää ei voi käyttää 20 mg:n annoksen antamiseen. Saatavana on kuitenkin 20 mg:n esitetytty Amgevita-ruisku 20 mg:n annosta varten.

*Lapset ja nuoret 2 vuoden iästä alkaen, paino 30 kg tai enemmän*

Tavanomainen Amgevita-annos on 40 mg joka toinen viikko metotreksaatin kanssa.

Lääkäri voi määrätä myös 80 mg:n aloitusannoksen, joka otetaan viikko ennen tavanomaisen annoksen aloitusta.

#### **Antotapa**

Amgevita pistetään ihon alle (subkutaanisesti).

Yksityiskohtaiset ohjeet Amgevita-pistoksen antamisesta ovat kohdassa ”Käyttöohjeet”.

### **Jos käytät enemmän Amgevita kuin sinun pitäisi**

Jos pistät Amgevita vahingossa useammin kuin lääkäri tai apteekkihenkilökunta on neuvonut, ota yhteys lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan ja kerro, että olet ottanut enemmän kuin sinun piti. Ota tämän lääkkeen ulkopakkaus aina mukaasi, vaikka se olisi tyhjä.

### **Jos unohdat käyttää Amgevita**

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

### **Jos lopetat Amgevitän käytön**

Päätöksestä lopettaa Amgevita tulee keskustella lääkärin kanssa. Oireesi voivat palata käytön lopettamisen jälkeen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Useimmat haittavaikutukset ovat lieviä tai keskivaikeita. Jotkut voivat kuitenkin olla vakavia ja hoitoa vaativia. Haittavaikutuksia voi ilmetä vielä viimeisen Amgevita-pistoksen jälkeisten 4 kuukauden aikana.

Käänny lääkärin puoleen välittömästi, jos havaitset jotain seuraavista allergisen reaktion tai sydämen vajaatoiminnan oireista:

- vaikeaa ihottumaa, nokkosihottumaa tai muita allergisen reaktion merkkejä
- kasvojen, käsien, jalkojen turvotusta
- hengitys- tai nielemisvaikeuksia
- hengenahdistusta raskautuksessa tai makuulla tai jalkojen turvotusta.

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

- infektion merkkejä, kuten kuumetta, sairautentunnetta, haavaumia, hammasongelmia, kirvelyä virtsatessa
- heikkouden tai väsymyksen tunnetta
- yskää
- pistelyä
- tunnottomuutta
- kaksoiskuvia
- käsien tai jalkojen heikkoutta
- ihosyövän oireita, kuten kuhmu tai avoin haava tai haavauma, joka ei parane kunnolla
- verenkuvan häiriöihin viittaavia merkkejä ja oireita, kuten pitkittynyttä kuumeilua, mustelmataipumusta, verenvuotoa, kalpeutta.

Yllä kuvatut oireet voivat olla alla mainittujen adalimumabihoidon yhteydessä esiintyneiden haittavaikutusten merkkejä.

Hyvin yleiset (voi esiintyä yli yhdellä ihmisellä 10:stä)

- pistoskohdan reaktiot (esim. kipu, turvotus, punoitus tai kutina)
- hengitystieinfektiot (mm. nuhakuume, nuha, sinuiitti, keuhkokuume)
- päänsärky

- vatsakipu
- pahoinvointi ja oksentelu
- ihottuma
- luusto- ja lihaskipu.

Yleiset (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 10:stä)

- vakavat infektiot (mm. verenmyrkytys ja influenssa)
- suolistotulehdukset (mm. maha-suolitulehdus)
- ihotulehdukset (mm. ihon ja ihonalaiskudoksen tulehdus tai vyöruusu)
- korvatulehdukset
- suutulehdukset (mm. hammastulehdukset ja huuliherpes)
- sukuelininfektiot
- virtsatieinfektiot
- sieni-infektiot
- nivelinfektiot
- hyvänlaatuiset kasvaimet
- ihosyöpä
- allergiat (myös kausiallergiat)
- nestehukka
- mielialan muutokset (myös masentuneisuus)
- ahdistuneisuus
- univaikeudet
- tuntehäiriöt, kuten pistely, kihelmöinti tai tunnottomuus
- migreeni
- hermojuuren puristustila (esim. alaselässä tai jalassa)
- näköhäiriöt
- silmätulehdus
- silmäluomen tulehdus ja silmän turvotus
- kiertohuimaus (huimauksen tai pyörrytyksen tunne)
- sydämentykytys
- korkea verenpaine
- kuumat aallot
- verenpurkaumat
- yskä
- astma
- hengenahdistus
- ruoansulatuskanavan verenvuoto
- ylävatsavaivat (ruoansulatusvaivat, vatsan turvotus, närästys)
- ruokatorven refluksitauti
- Sjögrenin oireyhtymä (johon liittyy mm. suun ja silmien kuivumista)
- kutina
- kutiava ihottuma
- mustelmanmuodostus
- ihotulehdus (esim. ihottuma)
- kynsien murtuminen
- lisääntynyt hikoilu
- hiusten lähtö
- psoriaasin puhkeaminen tai paheneminen
- lihaskrampit
- verivirtsaisuus
- munuaisvaivat
- rintakipu
- turvotus
- kuume

- verihiutalemäärän väheneminen, jolloin verenvuotojen ja mustelmien riski suurenee
- heikentynyt paraneminen.

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 100:sta)

- opportunistiset infektiot (mm. tuberkuloosi ja muut vastustuskyvyn heikkenemisestä johtuvat infektiot)
- hermostoinfektiot (mm. virusperäinen aivokalvotulehdus)
- silmätulehdukset
- bakteerien aiheuttamat tulehdukset
- divertikuliitti (paksusuolen umpipussin tulehdus)
- syöpä, esimerkiksi imukudossyöpä (lymfooma) tai melanooma (ihosyöpä)
- immunologinen häiriö, joka voi vaikuttaa keuhkoihin, ihoon ja imusolmukkeisiin (yleisimmin tunnettu sarkoidoosina)
- vaskuliitti (verisuonitulehdus)
- vapina
- neuropatia
- aivohalvaus
- kuulon heikkeneminen, korvien soiminen
- sydämentykytys tai muljahtelu
- sydänvaivat, jotka voivat aiheuttaa hengenahdistusta tai nilkkojen turvotusta
- sydänkohtaus
- pullistumat suurten valtimoiden seinämissä, tulehdus ja veritulppa laskimossa, verisuonitukos
- hengenahdistusta aiheuttavat keuhkosairaudet (mm. keuhkotulehdus)
- keuhkoembolia (keuhkoveritulppa)
- pleuraeffuusio (nesteen epänormaali kertyminen keuhkopussinonteloon)
- haimatulehdus, joka aiheuttaa voimakasta vatsa- ja selkäkipua
- nielemisvaikeudet
- kasvojen turvotus
- sappirakon tulehdus, sappikivet
- maksan rasvoittuminen
- öinen hikoilu
- arpimuodostus
- poikkeava lihaskudoksen hajoaminen
- systeeminen lupus (SLE/LED, punahukka, oireina mm. ihon, sydämen, keuhkojen, nivelten ja muiden elinjärjestelmien tulehdus)
- unen katkonaisuus
- impotenssi
- tulehdukset.

Harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 1 000:sta)

- leukemia (syöpä, joka vaikuttaa vereen ja luuytimeen)
- vaikea allerginen reaktio ja sokki
- MS-tauti
- hermostohäiriöt (esim. näköhermotulehdus ja Guillain–Barrén oireyhtymä, johon voi liittyä lihasheikkoutta, tuntohäiriöitä ja käsivarsien ja ylävartalon pistelyä)
- sydänpysähdys
- keuhkofibroosi (keuhkojen arpeutuminen)
- suolen puhkeama (reikä suolen seinämässä)
- hepatiitti (maksatulehdus)
- B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen
- autoimmuunihepatiitti (immuunijärjestelmän aiheuttama maksatulehdus)
- ihon verisuonitulehdus
- Stevens–Johnsonin oireyhtymä (hengenvaarallinen reaktio, johon kuuluu vilustumisoireita ja rakkulaihottuma)

- allergisiin reaktioihin liittyvä kasvojen turvotus
- erythema multiforme (monimuotoinen punavihottuma)
- lupuksen kaltainen oireyhtymä
- angioedeema (pienen ihoalueen turvotus)
- likenoidi ihoreaktio (kutiseva punavioletti ihottuma).

Tuntematon (koska saatavilla oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- hepatospleeninen T-solulymfooma (harvinainen, mutta usein kuolemaan johtava verisyöpä)
- merkelinsolukarsinooma (tietty ihosyöpätyyppi)
- Kaposin sarkooma, harvinainen syöpä, joka liittyy ihmisen herpesvirus 8 -infektioon. Kaposin sarkooma ilmenee yleisimmin sinipunaisina ihovaurioina.
- maksan vajaatoiminta
- dermatomyosiitin paheneminen (ilmenee ihottumana, johon liittyy lihasheikkoutta)
- painonnousu (useimmilla potilailla paino nousi kuitenkin vain vähän).

Jotkin adalimumabin haittavaikutuksista ovat oireettomia ja tulevat esiin vain verikokeissa. Tällaisia ovat esimerkiksi:

Hyvin yleiset (voi esiintyä yli yhdellä ihmisellä 10:stä)

- alhaiset veren valkosoluarvot
- alhaiset veren punasoluarvot
- kohonneet veren rasva-arvot
- kohonneet maksaentsyymiarvot.

Yleiset (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 10:stä)

- korkeat veren valkosoluarvot
- alhaiset verihiutalearvot
- kohonneet veren virtsahappoarvot
- poikkeavat veren natriumarvot
- alhaiset veren kalsiumarvot
- alhaiset veren fosfaattiarvot
- korkeat verensokeriarvot
- korkeat veren laktaattidehydrogenaasiarvot
- autovasta-aineet veressä
- veren alhainen kaliumpitoisuus.

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 100:sta)

- kohonneet bilirubiiniarvot (maksakokeessa).

Harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 1 000:sta)

- alhaiset valkosolu-, punasolu- ja verihiutalearvot.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Amgevitan säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

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

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Yksittäinen esitäytetty Amgevita-kynä voidaan säilyttää enintään 25 °C:n lämpötilassa enintään 14 päivää. Esitäytetty kynä on säilytettävä valolta suojattuna, ja se on hävitettävä, ellei sitä käytetä 14 päivän kuluessa.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Amgevita sisältää**

- Vaikuttava aine on adalimumabi. Yksi esitäytetty kynä sisältää 40 mg adalimumabia 0,4 millilitrassa liuosta.
- Muut aineet ovat L-maitohappo, sakkaroosi, polysorbaatti 80, natriumhydroksidi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

Amgevita on kirkas ja väritön tai kellertävä liuos.

Pakkauksessa on 1, 2 tai 6 kertakäyttöistä 40 mg:n SureClick esitäytettyä kynää.

### **Myyntiluvan haltija ja valmistaja**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Alankomaat

#### **Myyntiluvan haltija**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Alankomaat

#### **Valmistaja**

Amgen Technology Ireland UC  
Pottery Road  
Dun Laoghaire  
Co Dublin  
Irlanti

#### **Valmistaja**

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien**

s.a. Amgen n.v.

Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

**България**

Амджен България ЕООД

Тел.: +359 (0)2 424 7440

**Česká republika**

Amgen s.r.o.

Tel: +420 221 773 500

**Danmark**

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige

Tlf.: +45 39617500

**Deutschland**

Amgen GmbH

Tel: +49 89 1490960

**Eesti**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas

Tel: +372 586 09553

**Ελλάδα**

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.

Τηλ: +30 210 3447000

**España**

Amgen S.A.

Tel: +34 93 600 18 60

**France**

Amgen S.A.S.

Tél: +33 (0)9 69 363 363

**Hrvatska**

Amgen d.o.o.

Tel: +385 (0)1 562 57 20

**Ireland**

Amgen Ireland Limited

Tel: +353 1 8527400

**Ísland**

Vistor

Sími: +354 535 7000

**Italia**

Amgen S.r.l.

Tel: +39 02 6241121

**Lietuva**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas

Tel. +370 5 219 7474

**Luxembourg/Luxemburg**

s.a. Amgen

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

**Magyarország**

Amgen Kft.

Tel.: +36 1 35 44 700

**Malta**

Amgen S.r.l.

Italy

Tel: +39 02 6241121

**Nederland**

Amgen B.V.

Tel: +31 (0)76 5732500

**Norge**

Amgen AB

Tlf: +47 23308000

**Österreich**

Amgen GmbH

Tel: +43 (0)1 50 217

**Polska**

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 581 3000

**Portugal**

Amgen Biofarmacêutica, Lda.

Tel: +351 21 4220606

**România**

Amgen România SRL

Tel: +4021 527 3000

**Slovenija**

AMGEN zdravila d.o.o.

Tel: +386 (0)1 585 1767

**Slovenská republika**

Amgen Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 321 114 49

**Suomi/Finland**

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial i Finland

Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd  
Τηλ: +357 22741 741

**Sverige**

Amgen AB  
Tel: +46 (0)8 6951100

**Latvija**

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  
Tel: +371 257 25888

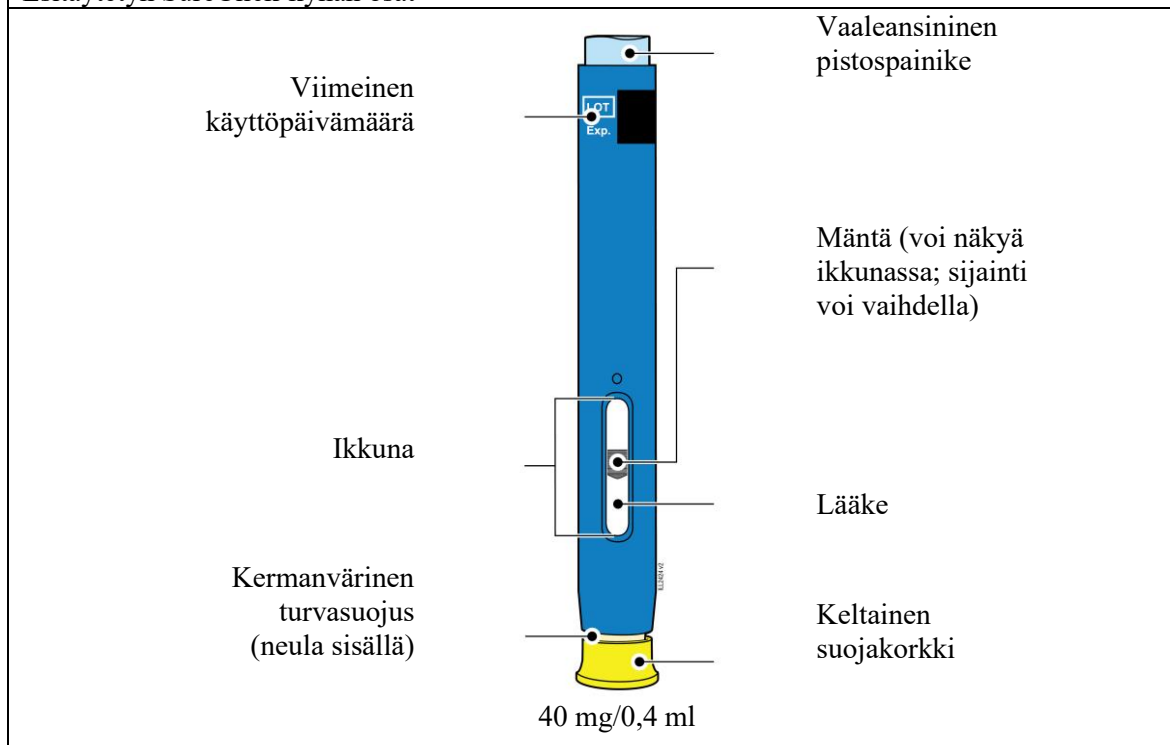
**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>.

## KÄYTTÖOHJEET 40 mg/0,4 ml

### Esitäytetyn SureClick-kynän osat



|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| <b>1</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>Tärkeää tietää ennen Amgevitan pistämistä</b> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• On tärkeää, ettet yritä pistää lääkettä itse, ennen kuin olet lukenut ja ymmärtänyt nämä käyttöohjeet kokonaan ja ellet ole saanut siihen opetusta lääkäriltä tai terveydenhoitohenkilökunnalta.</li> <li>• <b>Älä</b> käytä esitäytettyä kynää, jos pakkaus on vaurioitunut tai pakkauksen sinetti on rikki.</li> <li>• <b>Älä</b> käytä esitäytettyä kynää etiketissä olevan viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.</li> <li>• <b>Älä</b> ravista esitäytettyä kynää.</li> <li>• <b>Älä</b> poista keltaista suojakorkkia esitäytetystä kynästä ennen kuin olet valmis pistämään.</li> <li>• <b>Älä</b> käytä esitäytettyä kynää, jos se on jäänyt.</li> <li>• <b>Älä</b> käytä esitäytettyä kynää, jos se on pudonnut kovalle alustalle. Jokin esitäytetyn kynän osa on voinut mennä rikki, vaikka vaurio ei olisikaan näkyvä. Ota käyttöön uusi esitäytetty kynä ja ota yhteyttä lääkäriin tai muuhun terveydenhoitohenkilökuntaan.</li> </ul> |                                                  |
| <p><b>Tärkeää:</b> Pidä esitäytetty kynä ja keräysastia poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                  |

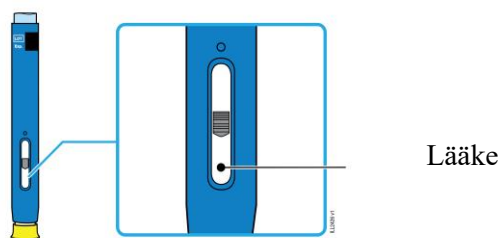
|   |                                      |
|---|--------------------------------------|
| 2 | Valmistelut Amgevita-pistosta varten |
|---|--------------------------------------|

|    |                                                                             |
|----|-----------------------------------------------------------------------------|
| 2a | Odota 15–30 minuuttia ja anna esitäytetyn kynän lämmetä huoneenlämpöiseksi. |
|----|-----------------------------------------------------------------------------|

**ODOTA  
15–30  
minuuttia**

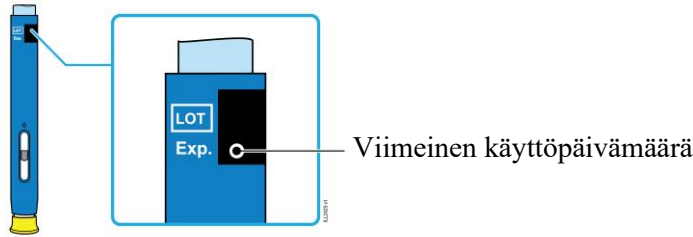
- Ota pistokseen tarvittava määrä esitäytettyjä kyniä ja laita käyttämättömät esitäytetyt kynät takaisin jääkaappiin.
- Anna esitäytetyn kynän lämmetä itseksensä.
- **Älä** käytä esitäytetyn kynän lämmittämiseen kuumaa vettä, mikroaaltouunia tai suoraa auringonvaloa.
- **Älä** koskaan ravista esitäytettyä kynää.
- **Älä** laita kynää takaisin jääkaappiin, kun se on lämmennyt huoneenlämpöiseksi.
- Kun käytät esitäytettyä kynää huoneenlämpöisenä, varmistat täyden lääkeannoksen saamisen ja pistos tuntuu miellyttävämmältä.

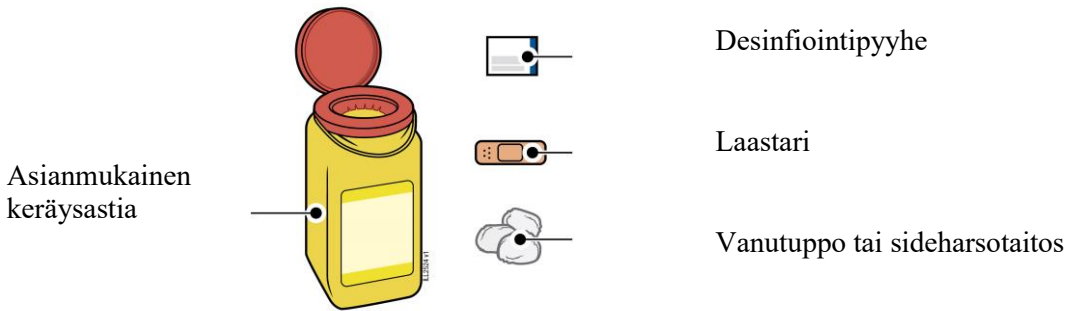
|    |                                                                      |
|----|----------------------------------------------------------------------|
| 2b | Tarkasta lääke. Sen on oltava kirkasta ja väritöntä tai kellertävää. |
|----|----------------------------------------------------------------------|

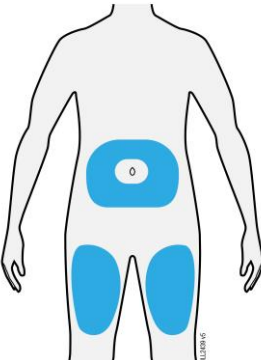


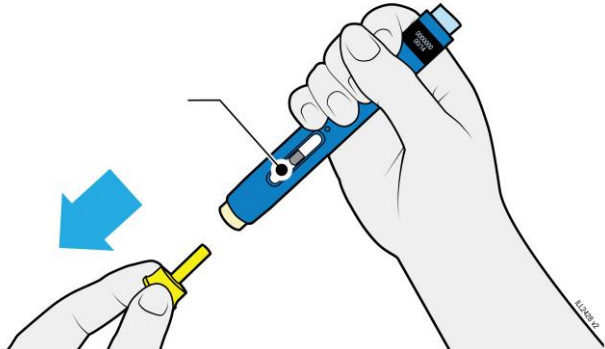
- Ilmakuplia saa näkyä esitäytetyssä kynässä.
- **Älä** käytä, jos lääke on sameaa, värjäytynyttä tai siinä on hiutaleita tai hiukkasia.

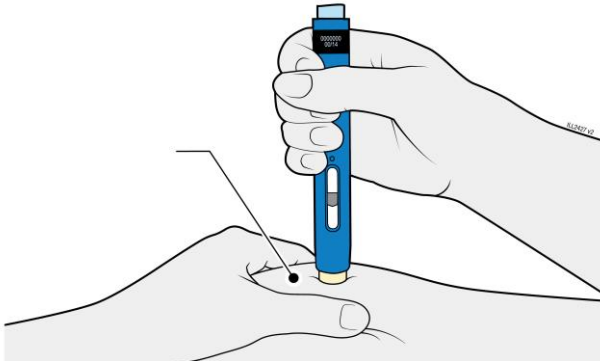
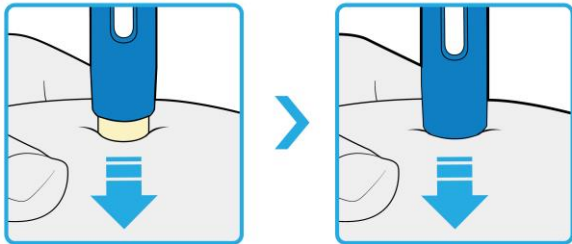
**Tärkeää:** Ota yhteyttä lääkäriin tai muuhun terveydenhoitohenkilökuntaan, jos lääke on sameaa, värjäytynyttä tai siinä on hiutaleita tai hiukkasia tai jos esitäytetty kynä on vaurioitunut tai vanhentunut.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| 2c                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Tarkasta viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) ja esitäytetty kynä vaurioiden varalta. |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Älä käytä esitäytettyä kynää, jos viimeinen käyttöpäivämäärä on mennyt.</li> <li>• Älä käytä esitäytettyä kynää, jos: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ keltainen suojakorkki puuttuu tai se on löysällä</li> <li>○ siinä näkyy halkeamia tai sen osat ovat rikki</li> <li>○ se on pudonnut kovalle alustalle.</li> </ul> </li> <li>• Varmista, että sinulla on oikea lääke ja annos.</li> </ul> |                                                                                   |

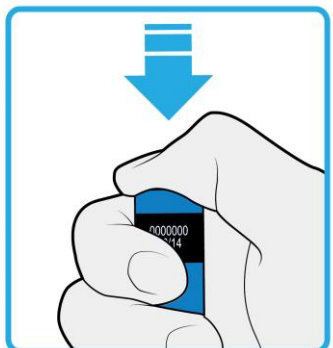
|                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3                                                                                                                                                                                                                               | Pistoksen valmistelu                                                                                              |
| 3a                                                                                                                                                                                                                              | Ota esiin seuraavat pistämistä varten tarvitsemasi välineet puhtaalle, tasaiselle ja hyvin valaistulle alustalle. |
|                                                                                                                                              |                                                                                                                   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Esitäytetty Amgevita-kynä (huoneenlämpöinen)</li> <li>• Asianmukainen keräysastia</li> <li>• Desinfiointipyyhe</li> <li>• Laastari</li> <li>• Vanutuppo tai sideharsotaitos</li> </ul> |                                                                                                                   |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3b | <b>Valitse pistoskohta.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Voit antaa pistoksen reiden etuosaan tai vatsaan (kuitenkin vähintään 5 senttimetrin päähän navasta).</li> <li>• Valitse jokaiselle pistokselle eri kohta.</li> <li>• Pese kädet huolellisesti vedellä ja saippualla.</li> <li>• Puhdista pistoskohta desinfiointipyyhkeellä.</li> <li>• Anna ihon kuivua.</li> <li>• <b>Älä</b> kosketa pistoskohtaa enää ennen pistämistä.</li> </ul> |
|    | <p><b>Tärkeää:</b> Vältä antamasta pistosta alueelle, jolla on arpia tai raskausarpia tai jonka iho on aristava, mustelmilla, punoittava tai kovettunut.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                     |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4  | <b>Amgevitan pistäminen</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|    | <p><b>Tärkeää:</b> Poista keltainen suojakorkki vasta, kun olet valmis antamaan pistoksen (5 minuutin kuluessa suojakorkin poistamisesta), ettei lääke pääse kuivumaan. Älä laita suojakorkkia takaisin paikoilleen.</p>                                                                                                                                                                                        |
| 4a | <b>Pidä esitäytetystä kynästä kiinni niin, että näet ikkunan. Vedä keltainen suojakorkki suoraan irti. Saatat joutua vetämään voimakkaasti.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|    | <p>Ikkunan on oltava näkyvissä</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Älä</b> kierrä, taivuta tai väännä keltaista suojakorkkia irti.</li> <li>• <b>Älä</b> koskaan laita suojakorkkia takaisin paikoilleen. Neula saattaa vaurioitua.</li> <li>• <b>Älä</b> laita sormeä kermanvärisen turvasuojuksen sisään.</li> <li>• Neulan kärjessä tai kermanvärisen turvasuojuksen päässä voi näkyä tippa lääkettä. Tämä on normaalia.</li> </ul> |

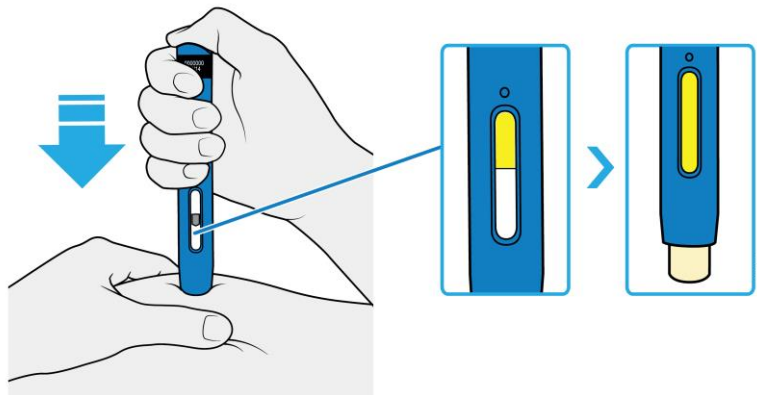
|                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4b                                                                                                                                                                                                                                                              | <p><b>Purista pistoskohtaa niin, että siihen muodostuu kiinteä pinta. Aseta kermanvärinen turvasuojus kohtisuoraan puristettua ihoa vasten.</b></p>         |
| <div data-bbox="475 338 643 443"> <p>PURISTA<br/>pistoskohdan<br/>iho</p> </div>                                                                                              |                                                                                                                                                             |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pidä iho <b>puristettuna</b>, kunnes pistos on valmis.</li> <li>• Varmista, että ikkuna on näkyvissä.</li> <li>• Varmista, että esitäytetty kynä on kohtisuorassa pistoskohtaa vasten (90 asteen kulmassa).</li> </ul> |                                                                                                                                                             |
| <div data-bbox="676 781 917 848"> <p><b>PAINA<br/>ja pidä ihoa vasten</b></p> </div> <div data-bbox="512 969 1086 1211">  </div>                                             |                                                                                                                                                             |
| 4c                                                                                                                                                                                                                                                              | <p><b>Paina esitäytettyä kynää tiukasti alaspäin, kunnes kermanvärinen turvasuojus ei enää liiku. Pidä esitäytettyä kynää alhaalla; älä nosta sitä.</b></p> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kermanvärinen turvasuojus painuu sisään ja avaa vaaleansinisen pistospainikkeen lukituksen.</li> </ul>                                                                                                                 |                                                                                                                                                             |

**PAINA**  
**vaaleansinistä pistospainiketta**



|           |                                                                                                                                                                                                      |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>4d</b> | <b>Pidä esitäytettyä kynää alaspäin painettuna ja paina vaaleansinistä pistospainiketta pistoksen aloittamiseksi.</b>                                                                                |
|           | <ul style="list-style-type: none"><li>• Saatat kuulla tai tuntea naksahduksen.</li><li>• Ikkuna alkaa muuttua keltaiseksi.</li><li>• Vaaleansinisestä pistospainikkeesta saa päästää irti.</li></ul> |

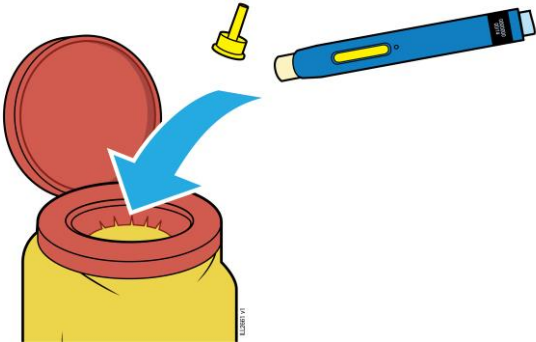
**KATSO JA VARMISTA,  
että ikkuna muuttuu kokonaan keltaiseksi**



**4e** Jatka esitätetyn kynän painamista alaspäin. Kun ikkuna on kokonaan keltainen, pistos on annettu.

- Pistos voi kestää jopa **10** sekuntia.
- Saatat kuulla tai tuntea naksahduksen.
- Nosta esitätetty kynä pois iholta.
- Kermanvärinen turvasuojus lukittuu neulan ympärille.

**Tärkeää:** Ellei ikkuna ole muuttunut kokonaan keltaiseksi tai jos näyttää siltä, että kynästä tulee vielä lääkettä, et ole saanut täyttää lääkeannosta. Ota heti yhteyttä lääkäriin tai muuhun terveydenhoitohenkilökuntaan.

|                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5                                                                                  | Amgevitin hävittäminen ja pistoskohdan tarkastaminen                                                                                                                                                                                                               |
|  |                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Tärkeää:</b> Älä heitä esitäytettyä kynää talousjätteeseen.                     |                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 5a                                                                                 | <b>Laita käytetty esitäytetty kynä ja keltainen suojakorkki asianmukaiseen keräysastiaan heti käytön jälkeen.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Älä käytä esitäytettyä kynää uudelleen.</li> <li>• Älä koske kermanväriseen turvasuojukseen.</li> </ul> |
| 5b                                                                                 | <b>Tarkasta pistoskohta.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Älä hankaa pistoskohta.</li> <li>• Jos näet verta, paina pistoskohta vanutupolla tai sideharsotaitoksella. Peitä pistoskohta tarvittaessa laastarilla.</li> </ul>                            |

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

### AMGEVITA 80 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä adalimumabi

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Lääkäri antaa sinulle **Potilaskortin**, jossa kerrotaan ennen hoidon aloittamista ja Amgevita-hoidon aikana huomioitavat turvallisuusohjeet. Pidä tämä **Potilaskortti** mukanas.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa (ks. kohta 4).

#### Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Amgevita on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Amgevita
3. Miten Amgevita käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Amgevitan säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### 1. Mitä Amgevita on ja mihin sitä käytetään

Amgevitan vaikuttava aine on adalimumabi. Adalimumabi on lääkeaine, joka vaikuttaa kehon immuunipuolustusjärjestelmään eli vastustuskykyyn.

Amgevita käytetään seuraavien tulehduksellisten sairauksien hoitoon:

- nivelreuma
- moninivelin lastenreuma
- entesiitteihin liittyvä niveltulehdus
- selkärankareuma
- aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta)
- nivelpsoriaasi
- läiskäpsoriaasi
- hidradenitis suppurativa (HS-tauti)
- Crohnin tauti
- haavainen paksusuolitulehdus
- ei-infektioperäinen uveiitti

Amgevitan vaikuttava aine, adalimumabi, on humaani monoklonaalinen vasta-aine. Monoklonaaliset vasta-aineet ovat proteiineja, jotka sitoutuvat tiettyihin kohteisiin.

Adalimumabin kohteena on tuumorinekroositekijä (TNF $\alpha$ ) -proteiini, joka on mukana elimistön immuuni(puolustus)järjestelmässä. Edellä lueteltujen tulehduksellisten sairauksien yhteydessä TNF $\alpha$ :n pitoisuus elimistössä suurenee. Sitoutumalla TNF $\alpha$ -proteiiniin Amgevita vähentää näihin sairauksiin liittyviä tulehdusprosesseja.

## Nivelreuma

Nivelreuma on tulehduksellinen nivelsairaus.

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

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

Amgevita hidastaa taudin aiheuttamaa nivelten luu- ja rustovaurioiden etenemistä ja edistää fyysistä toimintakykyä.

Amgevitaa käytetään yleensä yhdessä metotreksaatin kanssa. Jos lääkäri pitää metotreksaattia epätarkoituksenmukaisena, Amgevitaa voidaan antaa yksinään.

## Moninivelinen lastenreuma ja entesiitteihin liittyvä niveltulehdus

Moninivelinen lastenreuma ja entesiitteihin liittyvä niveltulehdus ovat tulehduksellisia nivelsairauksia, jotka yleensä ilmaantuvat jo lapsuudessa.

Amgevitaa käytetään moniniveli­sen lastenreuman hoitoon 2 vuoden iästä alkaen ja entesiitteihin liittyvän niveltulehduksen hoitoon 6 vuoden iästä alkaen. Saat ehkä ensin muita tautiprosessiin vaikuttavia lääkkeitä, kuten metotreksaattia. Jos näillä lääkkeillä ei saada riittäviä tuloksia, saat Amgevitaa moniniveli­sen lastenreuman tai entesiitteihin liittyvän niveltulehduksen hoitoon.

## Selkärankareuma ja aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta)

Selkärankareuma ja aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta) ovat selkärangan tulehduksellisia sairauksia.

Amgevitaa käytetään aikuisilla selkärankareuman ja aksiaalisen spondylartriitin (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta) hoitoon. Jos sinulla on selkärankareuma tai aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta), saat ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Amgevita-hoitoa sairautesi merkkien ja oireiden vähentämiseen.

## Nivelpsoriaasi

Nivelpsoriaasi on tulehduksellinen niveltauti, joka liittyy psoriaasiin.

Amgevitaa käytetään aikuisilla nivelpsoriaasin hoitoon. Amgevita hidastaa taudin aiheuttamaa nivelten luu- ja rustovaurioiden etenemistä sekä parantaa fyysistä toimintakykyä.

## Läiskäpsoriaasi aikuisilla ja lapsilla

Läiskäpsoriaasi on ihosairaus, joka aiheuttaa punaisia, hilseileviä, koppuraisia ihottumaläiskiä, joita peittää hopeanhohtoinen hilse. Läiskäpsoriaasi voi vaikuttaa myös kynsiin aiheuttaen kynsien haurastumista, paksuuntumista ja irtoamista alustastaan. Tämä voi aiheuttaa kipua. Psoriaasin uskotaan johtuvan elimistön immuunijärjestelmän häiriöstä, joka lisää ihosolujen tuotantoa.

Amgevitaa käytetään aikuisilla keskivaikean ja vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon. Amgevitaa käytetään myös vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon 4–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla, joilla paikallishoito ja valohoidot eivät ole vaikuttaneet riittävän tehokkaasti tai joille ne eivät sovellu.

### Hidradenitis suppurativa aikuisilla ja nuorilla

Hidradenitis suppurativa eli HS-tauti (jota nimitetään joskus taiveakneksi) on pitkäaikainen ja usein kivulias tulehduksellinen ihosairaus. Sen oireita voivat olla mm. aristavat kyhmyt ja märkäpesäkkeet (absessit), joista voi vuotaa märkää. Sairaus oireilee usein tietyillä ihoalueilla, kuten rintojen alla, kainaloissa, sisäreisissä, nivusissa ja pakaroissa. Kyseisillä alueilla voi esiintyä myös arpeutumista.

Amgevitaatä käytetään HS-taudin hoitoon aikuisilla ja nuorilla 12 vuoden iästä alkaen. Amgevita voi vähentää kyhmyjen ja märkäpesäkkeiden määrää ja lievittää sairauteen usein liittyvää kipua. Saat ehkä ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Amgevitaatä.

### Crohnin tauti aikuisilla ja lapsilla

Crohnin tauti on tulehduksellinen suolistosairaus.

Amgevitaatä käytetään aikuisilla ja 6–17-vuotiailla lapsilla Crohnin taudin hoitoon. Jos sairastat Crohnin tautia, saat ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Amgevitaatä Crohnin taudin oireiden ja merkkien lievittämiseksi.

### Haavainen paksusuolitulehdus aikuisilla ja lapsilla

Haavainen paksusuolitulehdus on tulehduksellinen paksusuolisairaus.

Amgevitaatä käytetään aikuisilla ja 6–17-vuotiailla lapsilla keskivaikean ja vaikean haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon. Jos sairastat haavaista paksusuolitulehdusta, saat ehkä ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä, saat Amgevitaatä sairautesi oireiden ja merkkien lievittämiseksi.

### Ei-infektioperäinen uveiitti aikuisilla ja lapsilla

Ei-infektioperäinen uveiitti on tulehduksellinen sairaus, joka kohdistuu tiettyihin silmän alueisiin.

Amgevitaatä käytetään

- aikuisilla ei-infektioperäisen uveitin hoitoon, kun tulehdus on silmän takaosassa
- lapsilla 2 vuoden iästä alkaen kroonisen ei-infektioperäisen uveitin hoitoon, kun tulehdus on silmän etuosassa.

Tämä tulehdus voi aiheuttaa näkökyvyn heikkenemistä ja/tai lasiaissamentumaa silmässä (mustia täpliä tai rihmoja, jotka liikkuvat näkökentän poikki). Amgevita toimii vähentäen tätä tulehdusta.

## **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Amgevitaatä**

### **Älä käytä Amgevitaatä:**

- Jos olet allerginen adalimumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- Jos sinulla on jokin vakava tulehdus, mukaan lukien aktiivinen tuberkuloosi, sepsis (verenmyrkytys) tai muu opportunistinen infektio (vastustuskyvyn heikkenemiseen liittyvä harvinainen infektio) (ks. Varoitukset ja varotoimet). On tärkeää, että kerrot lääkärillesi, jos sinulla on tulehduksen oireita, kuten esim. kuumetta, haavoja, väsymystä tai hampaisiin liittyviä ongelmia.
- Jos sinulla on keskivaikea tai vaikea sydämen vajaatoiminta. Jos sinulla on tai on ollut jokin vakava sydänsairaus, on erityisen tärkeää, että kerrot asiasta lääkärille (ks. Varoitukset ja varotoimet).

## Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Amgevita.

### Allergiset reaktiot

- Jos sinulla esiintyy allergisia reaktioita, joiden oireita voivat olla hengenahdistus, hengityksen vinkuna, huimaus, turvotus tai ihottuma, lopeta Amgevitän käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin, sillä reaktiot voivat joskus harvoin olla hengenvaarallisia.

### Infektiot

- Jos sinulla on jokin tulehdus, kuten pitkäaikainen tai paikallinen tulehdus (esim. säärihaava), neuvottele lääkärisi kanssa ennen kuin aloitat Amgevitän käytön. Mikäli olet epävarma, käänny lääkärin puoleen.
- Amgevita saattaa lisätä infektio- eli tulehdusalttiutta. Tämä riski voi lisääntyä, jos keuhkojen toiminta on heikentynyt. Nämä infektiot saattavat olla vakavia, ja niitä voivat olla esimerkiksi tuberkuloosi, viruksen, sienen, parasiitin tai bakteerin aiheuttama infektio tai muut opportunistiset infektiot ja verenmyrkytys, jotka voivat harvinaisissa tapauksissa olla hengenvaarallisia. Jos sinulla esiintyy oireita, kuten kuumetta, haavoja, väsymystä tai hampaisiin liittyviä ongelmia, on tärkeää, että kerrot niistä lääkärille. Lääkäri voi suositella Amgevitän väliaikaista keskeyttämistä.

### Tuberkuloosi

- Ennen Amgevita-hoidon aloittamista lääkäri tutkii sinut tuberkuloosin merkkien ja oireiden varalta, koska Amgevita saavilla potilailla on raportoitu tuberkuloosia. Tarkastukseen kuuluvat huolellinen aikaisempien sairauksien kartoitus ja tarvittavat testit (kuten esim. keuhkojen röntgenkuvaus ja tuberkuliinikoe). Nämä tiedot ja tulokset tulee merkitä **Potilaskorttiisi**. Jos sinulla on aikaisemmin ollut tuberkuloosi tai jos olet ollut tekemisissä sellaisen henkilön kanssa, jolla on ollut tuberkuloosi, on erityisen tärkeää, että kerrot siitä lääkärille.
- Tuberkuloosi voi kehittyä hoidon aikana, vaikka olet saanut ennaltaehkäisevää hoitoa tuberkuloosin varalta.
- Jos havaitset hoidon aikana tai sen jälkeen tuberkuloosin (pitkittynyt yskä, painon lasku, voimattomuus, lievä kuume) tai jonkin muun tulehduksen oireita, käänny välittömästi lääkärin puoleen.

### Matkustaminen tai toistuva infektio

- Kerro lääkärille, jos asut tai matkustat alueilla, joilla esiintyy sieni-infektioita, kuten histoplasmoosia, koksidiodomykoosia tai blastomykoosia.
- Jos sinulla on esiintynyt toistuvia tulehduksia tai muita tulehdusriskiä lisääviä tiloja, kerro niistä lääkärille.

### Hepatiitti B -virus

- Kerro lääkärille, jos olet B-hepatiittiviruksen (HBV) kantaja, jos sinulla on aktiivinen HBV-infektio, tai jos epäilet, että HBV-tartunta on kohdallasi mahdollinen. Lääkärin tulisi testata sinut HBV-infektion varalta. Amgevita saattaa aiheuttaa HBV-infektion uudelleenaktivoitumisen tämän viruksen kantajilla. HBV-infektion uudelleenaktivoituminen voi joskus harvoin olla hengenvaarallista, etenkin jos käytät muita immuunijärjestelmän toimintaa hillitseviä lääkkeitä.

### Yli 65 vuoden ikä

- Jos olet yli 65-vuotias, voit olla alttiimpi infektiolle Amgevita-hoidon aikana. Sinun ja lääkärin tulee erityisesti tarkkailla infektion merkkejä Amgevita-hoidon aikana. On tärkeää, että kerrot

lääkärille, jos huomaat infektion merkkejä, kuten kuumetta, haavoja, väsymyksen tunnetta tai ongelmia hampaiden kanssa.

#### Leikkaus tai hammashoito

- Ilmoita lääkäriille käyttäväsi Amgevita, mikäli joudut leikkaukseen tai hammashoitoon. Lääkäri voi suositella Amgevitan väliaikaista keskeyttämistä.

#### Demyelinoiva sairaus

- Jos sinulla on tai sinulle tulee demyelinoiva sairaus, kuten esimerkiksi MS-tauti, lääkäri päättää, sopiiko Amgevita-hoito sinulle tai voitko jatkaa sitä. Kerro lääkäriille välittömästi, jos sinulle tulee oireita kuten näkömuutoksia, käsivarsien tai jalkojen heikkoutta tai minkä tahansa ruumiinosan puutumista tai pistelyä.

#### Rokotukset

- Tietty, eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia (bakteereita tai viruksia) sisältävät rokotteet voivat aiheuttaa infektioita eikä niitä saa antaa Amgevitan käytön aikana. Kysy neuvoa lääkäritä, ennen minkään rokotuksen ottamista. On hyvä varmistaa aina mahdollisuuksien mukaan, että lapsi saa kaikki ajankohtaisten rokotussuositusten mukaiset rokotukset ennen Amgevita-hoidon aloittamista.
- Jos käytit Amgevita raskaana ollessasi, vauvallasi voi olla korkeampi riski saada tällainen rokotteeseen liittyvä infektio noin viiden kuukauden ajan viimeisen raskaudenaikaisen Amgevita-annoksen jälkeen. On tärkeää, että kerrot vauvaasi hoitavalle lääkäri ja muille terveydenhuollon ammattilaisille, että olet käyttänyt Amgevita raskauden aikana, jotta he voivat päättää, milloin vauvasi tulisi rokottaa.

#### Sydämen vajaatoiminta

- Jos sinulla on lievä sydämen vajaatoiminta ja käytät Amgevita, on lääkärin seurattava sydämen vajaatoiminnan tilaa tarkoin. On tärkeää, että kerrot lääkäri, mikäli sinulla on tai on ollut vakava sydänvaiva. Mikäli huomaat uusia sydänvaivoja tai aikaisemmat pahenevat (esim. hengenahdistusta tai jalkojen turvotusta), on sinun otettava välittömästi yhteyttä lääkäriin. Lääkäri päättää soveltuuko Amgevita sinulle.

#### Kuume, mustelmataipumus, verenvuototaipumus tai kalpeus

- Joidenkin potilaiden elimistö ei ehkä pysty tuottamaan riittävästi verisoluja, jotka auttavat elimistöäsi torjumaan infektioita ja pysäyttämään verenvuodon. Jos sinulla esiintyy pitkittynyttä kuumeilua, saat helposti mustelmia tai verenvuotoja tai olet hyvin kalpea, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin. Lääkäri saattaa päättää keskeyttää hoidon.

#### Syöpä

- Adalimumabia tai muita TNF-salpaajia käyttäneille lapsi- ja aikuispotilaille on kehittynyt harvinaisissa tapauksissa tiettyntyyppisiä syöpiä. Potilailla, joilla on vakavampi ja pitkään kestänyt nivelreuma, saattaa olla keskimääräistä suurempi lymfooman (syöpä, joka vaikuttaa imukudoksiin) ja leukemian (syöpä, joka vaikuttaa vereen ja luuytimeen) riski.
- Jos käytät Amgevita, riski sairastua lymfoomaan, leukemiaan tai muuhun syöpään saattaa suurentua. Harvinaisissa tapauksissa spesifistä ja vakavaa lymfoomatyyppiä on havaittu adalimumabia käyttävillä potilailla. Jotkut näistä potilaista hoidettiin myös samanaikaisesti atsatiopriinilla tai 6-merkaptopuriinilla. Kerro lääkäri, jos sinua hoidetaan atsatiopriinilla tai 6-merkaptopuriinilla Amgevita-hoidon lisäksi.
- Lisäksi adalimumabihoitoa saavilla potilailla on havaittu muita ihosyöpiä kuin melanoomia. Jos sinulle kehittyy hoidon aikana tai sen jälkeen uusia ihomuutoksia tai aiempien ihomuutosten ulkonäkö muuttuu, kerro asiasta lääkärillesi.

- Keuhkohtaumatautipotilailla, joita on hoidettu eräällä toisella TNF-salpaajalla, on esiintynyt muita syöpiä kuin lymfoomia. Jos sinulla on keuhkohtaumatauti tai tupakoit paljon, keskustele lääkärin kanssa siitä, sopiiko TNF-salpaajahoido sinulle.

#### Autoimmuunisairaus

- Joskus harvoin Amgevita-hoidosta saattaa seurata lupuksen kaltainen oireyhtymä. Käänny lääkärin puoleen, jos ilmenee oireita kuten pitkään jatkuvaa ihottumaa, jonka syy ei selviä, kuumetta, nivelkipua tai väsymystä.

Tämän lääkkeen jäljitettävyyden parantamiseksi lääkärin tai apteekkihenkilökunnan on kirjattava sinulle annetun valmisteen nimi ja eränumero potilastietoihisi. Voit itsekkin merkitä nämä tiedot muistiin siltä varalta, että niitä kysytään sinulta myöhemmin.

#### Lapset ja nuoret

- Rokotukset: Jos mahdollista, lasten rokotusten tulisi olla ajantasalla ennen Amgevitän käyttöä.
- Älä anna Amgevita moninivelistä lastenreumaa sairastavalle alle 2-vuotiaalle lapselle.
- Älä anna Amgevita läiskäpsoriaasia sairastavalle alle 4-vuotiaalle lapselle.
- Älä anna Amgevita Crohnin tautia tai haavaista paksusuolitulehdusta sairastavalle alle 6-vuotiaalle lapselle.

#### Muut lääkevalmisteet ja Amgevita

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Amgevita voidaan käyttää samanaikaisesti metotreksaatin tai tiettyjen tautia hillitsevien reumalääkkeiden (sulfasalatsiini, hydroksiklorokiini, leflunomidi tai pistoksina annettavat kuitallalääkkeet) sekä steroidien tai kipulääkkeiden, kuten steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden (NSAID-lääkkeiden), kanssa.

Älä käytä Amgevita anakinraa tai abataseptia sisältävien lääkkeiden kanssa kohonneen vakavan infektioriskin vuoksi. Jos sinulla on kysyttävää, ota yhteyttä lääkäriin.

#### Raskaus ja imetys

- Sinun on harkittava riittävää raskauden ehkäisyä Amgevita-hoidon aikana ja vähintään 5 kuukautta viimeisen Amgevita-annoksen jälkeen.
- Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet raskautta, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.
- Amgevita saa käyttää raskausaikana vain, jos se on tarpeellista.
- Raskaustutkimuksen mukaan äidin raskausaikana saama Amgevita-hoito ei suurentanut synnynnäisten kehityshäiriöiden riskiä verrattuna tilanteeseen, jossa samaa sairautta sairastava äiti ei saanut Amgevita-hoitoa.
- Amgevita voidaan käyttää imetysaikana.
- Jos käytät Amgevita raskaana ollessasi, vauvasi voi olla korkeampi riski saada infektio.
- On tärkeää, että kerrot vauvasi hoitavalle lääkärille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille, että olet käyttänyt Amgevita raskauden aikana, ennen kuin vauvasi saa mitään rokotteita (lisätietoa rokotteista, ks. kohta Varoitukset ja varotoimet).

## Ajaminen ja koneiden käyttö

Amgevita voi vaikuttaa vähäisessä määrin autolla tai polkupyörällä ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita. Amgevitan ottamisen jälkeen voi esiintyä kiertohuimausta eli tunnetta, että ympäristö kieppuu silmissä, ja näköhäiriöitä.

## Amgevita sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 0,8 ml:n annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### 3. Miten Amgevita käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

#### Aikuisten nivelreuma, nivelpsoriaasi, selkärankareuma tai aksiaalinen spondylartriitti ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta

Amgevita pistetään ihon alle (subkutaanisesti). Tavanomainen annos nivelreumaa, selkärankareumaa, aksiaalista spondylartriittia (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta) tai nivelpsoriaasia sairastaville aikuisille on 40 mg:n kerta-annos joka toinen viikko.

Nivelreumapotilailla metotreksaattilääkitystä jatketaan Amgevitan käytön aikana. Jos lääkäri pitää metotreksaattia epätarkoituksenmukaisena, Amgevita voidaan antaa yksinään.

Jos sinulla on nivelreuma etkä saa Amgevitan lisäksi metotreksaattia, lääkäri saattaa päättää antaa 40 mg viikoittain tai 80 mg joka toinen viikko.

#### Aikuisten läiskäpsoriaasi

Läiskäpsoriaasia sairastavilla aikuisilla tavanomainen aloitusannos on 80 mg, minkä jälkeen hoitoa jatketaan 40 mg:n annoksilla joka toinen viikko. Ensimmäinen 40 mg:n annos otetaan viikon kuluttua aloitusannoksesta. Amgevitan käyttöä tulee jatkaa niin kauan kuin lääkäri on määrännyt. Vasteestasi riippuen lääkäri voi suurentaa annosta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.

#### Hidradenitis suppurativa aikuisilla

Tavanomainen annos HS-taudin hoidossa on 160 mg:n aloitusannos (kaksi 80 mg:n pistosta yhtenä päivänä tai yksi 80 mg:n pistos vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä) ja kahden viikon kuluttua tästä 80 mg:n annos (yksi 80 mg:n pistos yhtenä päivänä). Kaksi viikkoa myöhemmin siirrytään käyttämään 40 mg:n annoksia kerran viikossa tai 80 mg:n annoksia joka toinen viikko lääkärin määräyksen mukaan. On suositeltavaa, että käsittelet oireilevat alueet päivittäin antiseptisellä ihohuuhteella.

#### Hidradenitis suppurativa 12–17-vuotiailla nuorilla, paino 30 kg tai enemmän

Suosittelun Amgevita-annos on 80 mg:n aloitusannos, jonka jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua ensimmäisestä annoksesta. Jos vasteesi Amgevita-annokselle 40 mg joka toinen viikko ei ole riittävä, lääkäri voi suurentaa annosta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.

On suositeltavaa, että käsittelet oireilevat alueet päivittäin antiseptisellä ihohuuhteella.

## Aikuisten Crohnin tauti

Crohnin tautia hoidettaessa aloitusannos on 80 mg ja sen jälkeen kahden viikon kuluttua 40 mg joka toinen viikko. Jos nopeampi vaste on tarpeen, lääkäri voi määrätä sinulle 160 mg:n aloitusannoksen (kaksi 80 mg:n pistosta yhden vuorokauden aikana tai yksi 80 mg:n pistos vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä). Tämän jälkeen otetaan 80 mg kahden viikon kuluttua ja sen jälkeen 40 mg joka toinen viikko. Vasteestasi riippuen lääkäri voi suurentaa annosta niin, että lääkettä otetaan 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko.

## Crohnin tauti lapsilla ja nuorilla

*6–17-vuotiaat lapset ja nuoret, paino alle 40 kg*

Tavanomainen annos on 40 mg:n aloitusannos ja kahden viikon kuluttua tästä 20 mg:n annos. Jos nopeampi vaste on tarpeen, lääkäri saattaa määrätä 80 mg:n aloitusannoksen. Kahden viikon kuluttua tästä otetaan 40 mg:n annos.

Tämän jälkeen tavanomainen annos on 20 mg joka toinen viikko. Vasteesta riippuen lääkäri saattaa lyhentää annosväliä 20 mg:aan joka viikko.

40 mg:n esitetyttyä kynää ei voi käyttää 20 mg:n annoksen antamiseen. Saatavana on kuitenkin 20 mg:n esitetytty Amgevita-*ruisku* 20 mg:n annosta varten.

*6–17-vuotiaat lapset ja nuoret, paino 40 kg tai enemmän*

Tavanomainen annos on 80 mg:n aloitusannos ja kahden viikon kuluttua tästä 40 mg:n annos. Jos nopeampi vaste on tarpeen, lääkäri saattaa määrätä 160 mg:n aloitusannoksen (kaksi 80 mg:n pistosta samana päivänä tai yksi 80 mg:n pistos kahtena peräkkäisenä päivänä). Kahden viikon kuluttua tästä otetaan 80 mg:n annos.

Tämän jälkeen tavanomainen annos on 40 mg joka toinen viikko. Vasteesta riippuen lääkäri saattaa suurentaa annosta 40 mg:aan joka viikko tai 80 mg:aan joka toinen viikko.

## Aikuisten haavainen paksusuolitulehdus

Haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla aikuisilla tavanomainen Amgevita-aloitusannos on 160 mg (kaksi 80 mg:n pistosta yhtenä päivänä tai yksi 80 mg:n pistos vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä). Kahden viikon kuluttua tästä otetaan 80 mg ja sen jälkeen 40 mg joka toinen viikko. Lääkäri voi suurentaa annosta tasolle 40 mg joka viikko tai 80 mg joka toinen viikko vasteestasi riippuen.

## Haavainen paksusuolitulehdus lapsilla ja nuorilla

*Lapset ja nuoret 6 vuoden iästä alkaen, paino alle 40 kg*

Tavanomainen Amgevita-annos on 80 mg:n aloitusannos, jonka jälkeen 40 mg (yksi 40 mg:n pistos) kahden viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 40 mg joka toinen viikko.

Potilaiden, jotka täyttävät 18 vuotta käyttäessään annosta 40 mg joka toinen viikko, tulee jatkaa hoitoa heille määrättyllä annoksella.

*Lapset ja nuoret 6 vuoden iästä alkaen, paino 40 kg tai enemmän*

Tavanomainen Amgevita-annos on 160 mg:n aloitusannos (kaksi 80 mg:n pistosta yhtenä päivänä tai yksi 80 mg:n pistos kahtena peräkkäisenä päivänä), jonka jälkeen 80 mg kahden viikon kuluttua. Tämän jälkeen tavallinen annos on 80 mg joka toinen viikko.

Potilaiden, jotka täyttävät 18 vuotta käyttäessään annosta 80 mg joka toinen viikko, tulee jatkaa hoitoa heille määrättyllä annoksella.

### Aikuisten ei-infektioperäinen uveiitti

Ei-infektioperäistä uveittiä sairastavilla aikuisilla tavanomainen aloitusannos on 80 mg ja sen jälkeen 40 mg joka toinen viikko alkaen viikon kuluttua aloitusannoksesta. Amgevitan käyttöä tulee jatkaa niin kauan kuin lääkäri on sinulle määrännyt.

Ei-infektioperäisessä uveitissa voi jatkaa kortikosteroidien tai muiden immuunijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden käyttöä yhdessä Amgevita-valmisteen kanssa. Amgevita voidaan antaa myös yksinään.

### Krooninen ei-infektioperäinen uveiitti lapsilla ja nuorilla 2 vuoden iästä alkaen

#### *Lapset ja nuoret 2 vuoden iästä alkaen, paino alle 30 kg*

Tavanomainen Amgevita-annos on 20 mg joka toinen viikko metotreksaatin kanssa.

Lääkäri voi määrätä myös 40 mg:n aloitusannoksen, joka otetaan viikko ennen tavanomaisen annoksen aloitusta.

40 mg:n esitäytettyä kynää ei voi käyttää 20 mg:n annoksen antamiseen. Saatavana on kuitenkin 20 mg:n esitäytetty Amgevita-ruisku 20 mg:n annosta varten.

#### *Lapset ja nuoret 2 vuoden iästä alkaen, paino 30 kg tai enemmän*

Tavanomainen Amgevita-annos on 40 mg joka toinen viikko metotreksaatin kanssa.

Lääkäri voi määrätä myös 80 mg:n aloitusannoksen, joka otetaan viikko ennen tavanomaisen annoksen aloitusta.

### **Antotapa**

Amgevita pistetään ihon alle (subkutaanisesti).

Yksityiskohtaiset ohjeet Amgevita-pistoksen antamisesta ovat kohdassa ”Käyttöohjeet”.

### **Jos käytät enemmän Amgevita kuin sinun pitäisi**

Jos pistät Amgevita vahingossa useammin kuin lääkäri tai apteekkihenkilökunta on neuvonut, ota yhteys lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan ja kerro, että olet ottanut enemmän kuin sinun piti. Ota tämän lääkkeen ulkopakkaus aina mukaasi, vaikka se olisi tyhjä.

### **Jos unohdat käyttää Amgevita**

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

### **Jos lopetat Amgevitan käytön**

Päätöksestä lopettaa Amgevita tulee keskustella lääkärin kanssa. Oireesi voivat palata käytön lopettamisen jälkeen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

#### 4. Mahdolliset hättavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa hättavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Useimmat hättavaikutukset ovat lieviä tai keskivaikeita. Jotkut voivat kuitenkin olla vakavia ja hoitoa vaativia. Hättavaikutuksia voi ilmetä vielä viimeisen Amgevita-pistoksen jälkeisten 4 kuukauden aikana.

Käänny lääkärin puoleen välittömästi, jos havaitset jotain seuraavista allergisen reaktion tai sydämen vajaatoiminnan oireista:

- vaikeaa ihottumaa, nokkosihottumaa tai muita allergisen reaktion merkkejä
- kasvojen, käsien, jalkojen turvotusta
- hengitys- tai nielemisvaikeuksia
- hengenahdistusta raskautuksessa tai makuulla tai jalkojen turvotusta.

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

- infektion merkkejä, kuten kuumetta, sairaudentunnetta, haavaumia, hammasongelmia, kirvelyä virtsatessa
- heikkouden tai väsymyksen tunnetta
- yskää
- pistelyä
- tunnottomuutta
- kaksoiskuvia
- käsien tai jalkojen heikkoutta
- ihosyövän oireita, kuten kuhmu tai avoin haava tai haavauma, joka ei parane kunnolla
- verenkuvan häiriöihin viittaavia merkkejä ja oireita, kuten pitkittynyttä kuumeilua, mustelmataipumusta, verenvuotoa, kalpeutta.

Ylläkuvatut oireet voivat olla alla mainittujen adalimumabihoidon yhteydessä esiintyneiden hättavaikutusten merkkejä.

Hyvin yleiset (voi esiintyä yli yhdellä ihmisellä 10:stä)

- pistoskohdan reaktiot (esim. kipu, turvotus, punoitus tai kutina)
- hengitystieinfektiot (mm. nuhakuume, nuha, sinuiitti, keuhkokuume)
- päänsärky
- vatsakipu
- pahoinvointi ja oksentelu
- ihottuma
- luusto- ja lihaskipu.

Yleiset (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 10:stä)

- vakavat infektiot (mm. verenmyrkytys ja influenssa)
- suolistotulehdukset (mm. maha-suolitulehdus)
- ihotulehdukset (mm. ihon ja ihonalaiskudoksen tulehdus tai vyöruusu)
- korvatulehdukset
- suutulehdukset (mm. hammastulehdukset ja huuliherpes)
- sukuelininfektiot
- virtsatieinfektiot
- sieni-infektiot
- nivelinfektiot
- hyvänlaatuiset kasvaimet
- ihosyöpä
- allergiat (myös kausiallergiat)
- nestehukka
- mielialan muutokset (myös masentuneisuus)

- ahdistuneisuus
- univaikeudet
- tuntehäiriöt, kuten pistely, kihelmöinti tai tunnottomuus
- migreeni
- hermojuuren puristustila (esim. alaselässä tai jalassa)
- näköhäiriöt
- silmätulehdus
- silmäluomen tulehdus ja silmän turvotus
- kiertohuimaus (huimauksen tai pyörrytyksen tunne)
- sydämentykytys
- korkea verenpaine
- kuumat aallot
- verenpurkaumat
- yskä
- astma
- hengenahdistus
- ruoansulatuskanavan verenvuoto
- ylävatsavaivat (ruoansulatusvaivat, vatsan turvotus, närästys)
- ruokatorven refluksitauti
- Sjögrenin oireyhtymä (johon liittyy mm. suun ja silmien kuivumista)
- kutina
- kutiava ihottuma
- mustelmanmuodostus
- ihotulehdus (esim. ihottuma)
- kynsien murtuminen
- lisääntynyt hikoilu
- hiusten lähtö
- psoriaasin puhkeaminen tai paheneminen
- lihaskrampit
- verivirtsaisuus
- munuaisvaivat
- rintakipu
- turvotus
- kuume
- verihiutalemäärän väheneminen, jolloin verenvuotojen ja mustelmien riski suurenee
- heikentynyt paraneminen.

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 100:sta)

- opportunistiset infektiot (mm. tuberkuloosi ja muut vastustuskyvyn heikkenemisestä johtuvat infektiot)
- hermostoinfektiot (mm. virusperäinen aivokalvotulehdus)
- silmätulehdukset
- bakteerien aiheuttamat tulehdukset
- divertikuliitti (paksusuolen umpipussin tulehdus)
- syöpä, esimerkiksi imukudossyöpä (lymfooma) tai melanooma (ihosyöpä)
- immunologinen häiriö, joka voi vaikuttaa keuhkoihin, ihoon ja imusolmukkeisiin (yleisimmin tunnettu sarkoidoosina)
- vaskuliitti (verisuonitulehdus)
- vapina
- neuropatia
- aivohalvaus
- kuulon heikkeneminen, korvien soiminen
- sydämentykytys tai muljahtelu
- sydänvaivat, jotka voivat aiheuttaa hengenahdistusta tai nilkkojen turvotusta

- sydänkohtaus
- pullistumat suurten valtimoiden seinämissä, tulehdus ja veritulppa laskimossa, verisuonitukos
- hengenahdistusta aiheuttavat keuhkosairaudet (mm. keuhkotulehdus)
- keuhkoembolia (keuhkoveritulppa)
- pleuraeffuusio (nesteen epänormaali kertyminen keuhkopussinonteloon)
- haimatulehdus, joka aiheuttaa voimakasta vatsa- ja selkäkipua
- nielemisvaikeudet
- kasvojen turvotus
- sappirakon tulehdus, sappikivet
- maksan rasvoittuminen
- öinen hikoilu
- arpimuodostus
- poikkeava lihaskudoksen hajoaminen
- systeeminen lupus (SLE/LED, punahukka, oireina mm. ihon, sydämen, keuhkojen, nivelten ja muiden elinjärjestelmien tulehdus)
- unen katkonaisuus
- impotenssi
- tulehdukset.

Harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 1 000:sta)

- leukemia (syöpä, joka vaikuttaa vereen ja luuytimeen)
- vaikea allerginen reaktio ja sokki
- MS-tauti
- hermostohäiriöt (esim. näköhermotulehdus ja Guillain–Barrén oireyhtymä, johon voi liittyä lihasheikkoutta, tuntohäiriöitä ja käsivarsien ja ylävartalon pistelyä)
- sydänpysähdys
- keuhkofibroosi (keuhkojen arpeutuminen)
- suolen puhkeama (reikä suolen seinämässä)
- hepatiitti (maksatulehdus)
- B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen
- autoimmunihepatiitti (immuunijärjestelmän aiheuttama maksatulehdus)
- ihon verisuonitulehdus
- Stevens–Johnsonin oireyhtymä (hengenvaarallinen reaktio, johon kuuluu vilustumisoireita ja rakkulaihottuma)
- allergisiin reaktioihin liittyvä kasvojen turvotus
- erythema multiforme (monimuotoinen punaviihottuma)
- lupuksen kaltainen oireyhtymä
- angioedeema (pienen ihoalueen turvotus)
- likenoidi ihoreaktio (kutiseva punavioletti ihottuma).

Tuntematon (koska saatavilla oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- hepatospleeninen T-solulymfooma (harvinainen, mutta usein kuolemaan johtava verisyöpä)
- merkelinsolukarsinoma (tietty ihosyöpätyyppi)
- Kaposin sarkooma, harvinainen syöpä, joka liittyy ihmisen herpesvirus 8 -infektioon. Kaposin sarkooma ilmenee yleisimmin sinipunaisina ihovaurioina.
- maksan vajaatoiminta
- dermatomyosiitin paheneminen (ilmenee ihottumana, johon liittyy lihasheikkoutta)
- painonnousu (useimmilla potilailla paino nousi kuitenkin vain vähän).

Jotkin adalimumabin haittavaikutuksista ovat oireettomia ja tulevat esiin vain verikokeissa. Tällaisia ovat esimerkiksi:

Hyvin yleiset (voi esiintyä yli yhdellä ihmisellä 10:stä)

- alhaiset veren valkosoluarvot

- alhaiset veren punasoluarvot
- kohonneet veren rasva-arvot
- kohonneet maksaentsyymiarvot.

Yleiset (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 10:stä)

- korkeat veren valkosoluarvot
- alhaiset verihiutalearvot
- kohonneet veren virtsahappoarvot
- poikkeavat veren natriumarvot
- alhaiset veren kalsiumarvot
- alhaiset veren fosfaattiarvot
- korkeat verensokeriarvot
- korkeat veren laktaattidehydrogenaasiarvot
- autovasta-aineet veressä
- veren alhainen kaliumpitoisuus.

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 100:sta)

- kohonneet bilirubiiniarvot (maksakokeessa).

Harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 1 000:sta)

- alhaiset valkosolu-, punasolu- ja verihiutalearvot.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Amgevitin säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C). Ei saa jäätymä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Yksittäinen esitäytetty Amgevita-kynä voidaan säilyttää enintään 25 °C:n lämpötilassa enintään 14 päivää. Esitäytetty kynä on säilytettävä valolta suojattuna, ja se on hävitettävä, ellei sitä käytetä 14 päivän kuluessa.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Amgevita sisältää

- Vaikuttava aine on adalimumabi. Yksi esitäytetty kynä sisältää 80 mg adalimumabia 0,8 millilitrassa liuosta.
- Muut aineet ovat L-maitohappo, sakkaroosi, polysorbaatti 80, natriumhydroksidi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Amgevita on kirkas ja väritön tai kellertävä liuos.

Pakkauksessa on 1, 2 tai 3 kertakäyttöistä 80 mg:n SureClick esitäytettyä kynää.

### Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Alankomaat

### Myyntiluvan haltija

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Alankomaat

### Valmistaja

Amgen Technology Ireland UC  
Pottery Road  
Dun Laoghaire  
Co Dublin  
Irlanti

### Valmistaja

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

#### België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.  
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

#### Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilnius filialas  
Tel. +370 5 219 7474

#### България

Амджен България ЕООД  
Тел.: +359 (0)2 424 7440

#### Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

#### Česká republika

Amgen s.r.o.  
Tel: +420 221 773 500

#### Magyarország

Amgen Kft.  
Tel.: +36 1 35 44 700

**Danmark**

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige  
Tlf.: +45 39617500

**Deutschland**

Amgen GmbH  
Tel: +49 89 1490960

**Eesti**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel: +372 586 09553

**Ελλάδα**

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.  
Τηλ: +30 210 3447000

**España**

Amgen S.A.  
Tel: +34 93 600 18 60

**France**

Amgen S.A.S.  
Tél: +33 (0)9 69 363 363

**Hrvatska**

Amgen d.o.o.  
Tel: +385 (0)1 562 57 20

**Ireland**

Amgen Ireland Limited  
Tel: +353 1 8527400

**Ísland**

Vistor  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Amgen S.r.l.  
Tel: +39 02 6241121

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd  
Τηλ: +357 22741 741

**Latvija**

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  
Tel: +371 257 25888

**Malta**

Amgen S.r.l.  
Italy  
Tel: +39 02 6241121

**Nederland**

Amgen B.V.  
Tel: +31 (0)76 5732500

**Norge**

Amgen AB  
Tlf: +47 23308000

**Österreich**

Amgen GmbH  
Tel: +43 (0)1 50 217

**Polska**

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 581 3000

**Portugal**

Amgen Biofarmacêutica, Lda.  
Tel: +351 21 4220606

**România**

Amgen România SRL  
Tel: +4021 527 3000

**Slovenija**

AMGEN zdravila d.o.o.  
Tel: +386 (0)1 585 1767

**Slovenská republika**

Amgen Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 321 114 49

**Suomi/Finland**

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial  
i Finland  
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

**Sverige**

Amgen AB  
Tel: +46 (0)8 6951100

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>.

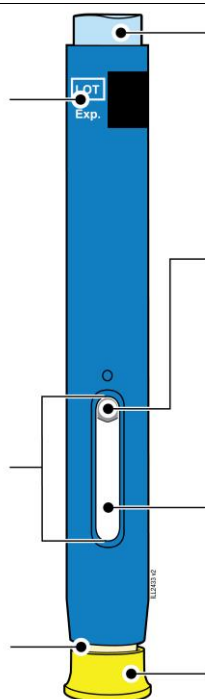
## KÄYTTÖOHJEET 80 mg/0,8 ml

### Esitäytetyn SureClick-kynän osat

Viimeinen  
käyttöpäivämäärä

Ikkuna

Kermanvärinen  
turvasuojus  
(neula sisällä)



Vaaleansininen  
pistospainike

Mäntä (voi näkyä  
ikkunassa; sijainti  
voi vaihdella)

Lääke

Keltainen  
suojakorkki

80 mg/0,8 ml

### 1 Tärkeää tietää ennen Amgevitan pistämistä

- On tärkeää, ettet yritä pistää lääkettä itse, ennen kuin olet lukenut ja ymmärtänyt nämä käyttöohjeet kokonaan ja ellet ole saanut siihen opetusta lääkäriltä tai terveydenhoitohenkilökunnalta.
- **Älä** käytä esitäytettyä kynää, jos pakkaus on vaurioitunut tai pakkauksen sinetti on rikki.
- **Älä** käytä esitäytettyä kynää etiketissä olevan viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
- **Älä** ravista esitäytettyä kynää.
- **Älä** poista keltaista suojakorkkia esitäytetystä kynästä ennen kuin olet valmis pistämään.
- **Älä** käytä esitäytettyä kynää, jos se on jäähtynyt.
- **Älä** käytä esitäytettyä kynää, jos se on pudonnut kovalle alustalle. Jokin esitäytetyn kynän osa on voinut mennä rikki, vaikka vaurio ei olisikaan näkyvä. Ota käyttöön uusi esitäytetty kynä ja ota yhteyttä lääkäriin tai muuhun terveydenhoitohenkilökuntaan.

**Tärkeää:** Pidä esitäytetty kynä ja keräysastia poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.

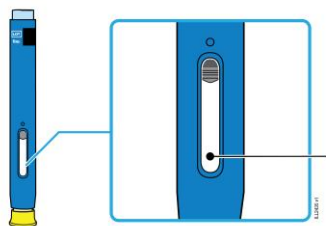
|   |                                      |
|---|--------------------------------------|
| 2 | Valmistelut Amgevita-pistosta varten |
|---|--------------------------------------|

|    |                                                                             |
|----|-----------------------------------------------------------------------------|
| 2a | Odota 15–30 minuuttia ja anna esitäytetyn kynän lämmetä huoneenlämpöiseksi. |
|----|-----------------------------------------------------------------------------|

**ODOTA  
15–30  
minuuttia**

- Ota pistokseen tarvittava määrä esitäytettyjä kyniä ja laita käyttämättömät esitäytetyt kynät takaisin jääkaappiin.
- Anna esitäytetyn kynän lämmetä itseksensä.
- **Älä** käytä esitäytetyn kynän lämmittämiseen kuumaa vettä, mikroaaltouunia tai suoraa auringonvaloa.
- **Älä** koskaan ravista esitäytettyä kynää.
- **Älä** laita kynää takaisin jääkaappiin, kun se on lämmennyt huoneenlämpöiseksi.
- Kun käytät esitäytettyä kynää huoneenlämpöisenä, varmistat, että saat täyden lääkeannoksen ja pistos tuntuu miellyttävämältä.

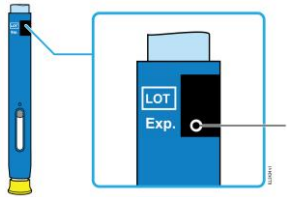
|    |                                                                      |
|----|----------------------------------------------------------------------|
| 2b | Tarkasta lääke. Sen on oltava kirkasta ja väritöntä tai kellertävää. |
|----|----------------------------------------------------------------------|

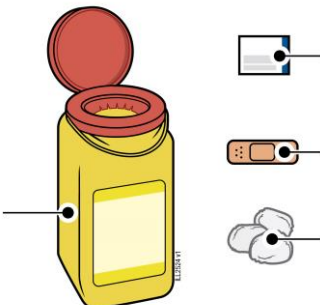


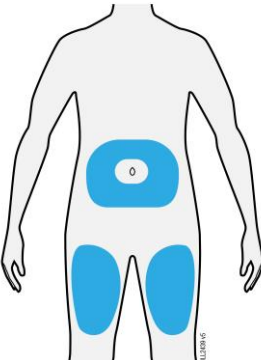
Lääke

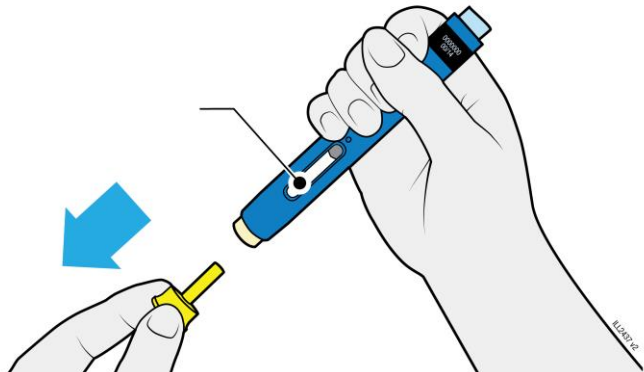
- Ilmakuplia saa näkyä esitäytetyssä kynässä.
- **Älä** käytä, jos lääke on sameaa, värjäytynyttä tai siinä on hiutaleita tai hiukkasia.

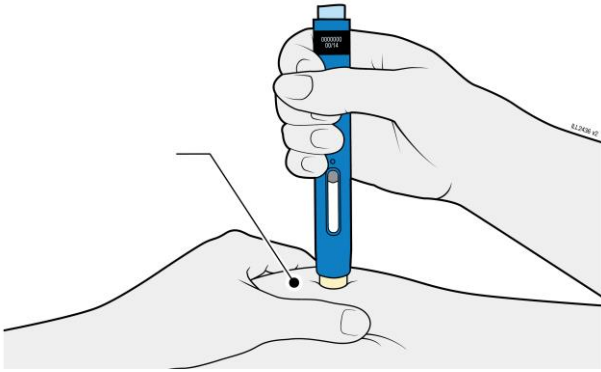
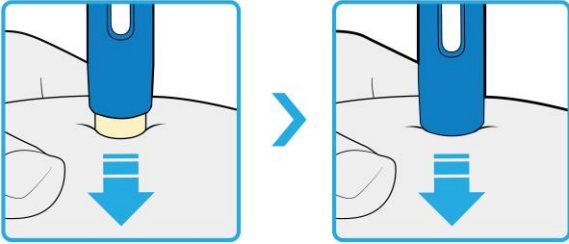
**Tärkeää:** Ota yhteyttä lääkäriin tai muuhun terveydenhoitohenkilökuntaan, jos lääke on sameaa, värjäytynyttä tai siinä on hiutaleita tai hiukkasia tai jos esitäytetty kynä on vaurioitunut tai vanhentunut.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| 2c                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Tarkasta viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) ja esitäytetty kynä vaurioiden varalta. |
|  <p>Viimeinen käyttöpäivämäärä</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Älä käytä esitäytettyä kynää, jos viimeinen käyttöpäivämäärä on mennyt.</li> <li>• Älä käytä esitäytettyä kynää, jos: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ keltainen suojakorkki puuttuu tai on löysällä</li> <li>○ siinä näkyy halkeamia tai sen osat ovat rikki</li> <li>○ se on pudonnut kovalle alustalle.</li> </ul> </li> <li>• Varmista, että sinulla on oikea lääke ja annos.</li> </ul> |                                                                                   |

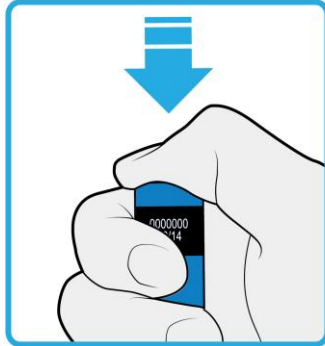
|                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3                                                                                                                                                                                                                               | Pistoksen valmistelu                                                                                              |
| 3a                                                                                                                                                                                                                              | Ota esiin seuraavat pistämistä varten tarvitsemasi välineet puhtaalle, tasaiselle ja hyvin valaistulle alustalle. |
|  <p>Asianmukainen keräysastia</p> <p>Desinfiointipyyhe</p> <p>Laastari</p> <p>Vanutuppo tai sideharsotaitos</p>                               |                                                                                                                   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Esitäytetty Amgevita-kynä (huoneenlämpöinen)</li> <li>• Asianmukainen keräysastia</li> <li>• Desinfiointipyyhe</li> <li>• Laastari</li> <li>• Vanutuppo tai sideharsotaitos</li> </ul> |                                                                                                                   |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3b | <b>Valitse pistoskohta.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Voit antaa pistoksen reiden etuosaan tai vatsaan (kuitenkin vähintään 5 senttimetrin päähän navasta).</li> <li>• Valitse jokaiselle pistokselle eri kohta.</li> <li>• Pese kädet huolellisesti vedellä ja saippualla.</li> <li>• Puhdista pistoskohta desinfiointipyyhkeellä.</li> <li>• Anna ihon kuivua.</li> <li>• <b>Älä</b> kosketa pistoskohtaa enää ennen pistämistä.</li> </ul> |
|    | <p><b>Tärkeää:</b> Vältä antamasta pistosta alueelle, jolla on arpia tai raskausarpia tai jonka iho on aristava, mustelmilla, punoittava tai kovettunut.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                     |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4  | <b>Amgevitan pistäminen</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|    | <p><b>Tärkeää:</b> Poista keltainen suojakorkki vasta, kun olet valmis antamaan pistoksen (5 minuutin kuluessa suojakorkin poistamisesta), ettei lääke pääse kuivumaan. Älä laita suojakorkkia takaisin paikoilleen.</p>                                                                                                                                                                                        |
| 4a | <b>Pidä esitötetystä kynästä kiinni niin, että näet ikkunan. Vedä keltainen suojakorkki suoraan irti. Saatat joutua vetämään voimakkaasti.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|    | <p>Ikkunan on oltava näkyvissä</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Älä</b> kierrä, taivuta tai väännä keltaista suojakorkkia irti.</li> <li>• <b>Älä</b> koskaan laita suojakorkkia takaisin paikoilleen. Neula saattaa vaurioitua.</li> <li>• <b>Älä</b> laita sormeä kermanvärisen turvasuojuksen sisään.</li> <li>• Neulan kärjessä tai kermanvärisen turvasuojuksen päässä voi näkyä tippa lääkettä. Tämä on normaalia.</li> </ul> |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4b | <p><b>Purista pistoskohtaa niin, että siihen muodostuu kiinteä pinta. Aseta kermanvärinen turvasuojus kohtisuoraan puristettua ihoa vasten.</b></p>                                                                                                                                                         |
|    | <div data-bbox="427 367 584 465"> <p>PURISTA<br/>pistoskohdan<br/>iho</p> </div>                                                                                                                                          |
|    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pidä iho <b>puristettuna</b>, kunnes pistos on valmis.</li> <li>• Varmista, että ikkuna on näkyvissä.</li> <li>• Varmista, että esitäytetty kynä on kohtisuorassa pistoskohtaa vasten (90 asteen kulmassa).</li> </ul>                                             |
|    | <div data-bbox="678 786 916 853"> <p><b>PAINA<br/>ja pidä ihoa vasten</b></p> </div>                                                                                                                                     |
| 4c | <p><b>Paina esitäytettyä kynää tiukasti alaspäin, kunnes kermanvärinen turvasuojus ei enää liiku. Pidä esitäytettyä kynää alhaalla; älä nosta sitä.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kermanvärinen turvasuojus painuu sisään ja avaa vaaleansinisen pistospainikkeen lukituksen.</li> </ul> |

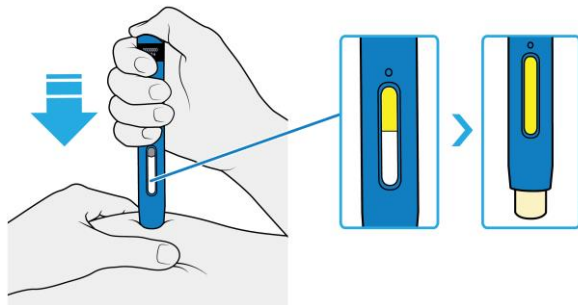
**PAINA  
vaaleansinistä pistospainiketta**



**4d** Pidä esitäytettyä kynää alaspäin painettuna ja paina vaaleansinistä pistospainiketta pistoksen aloittamiseksi.

- Saatat kuulla tai tuntea naksahduksen.
- Ikkuna alkaa muuttua keltaiseksi.
- Vaaleansinisestä pistospainikkeesta saa päästää irti.

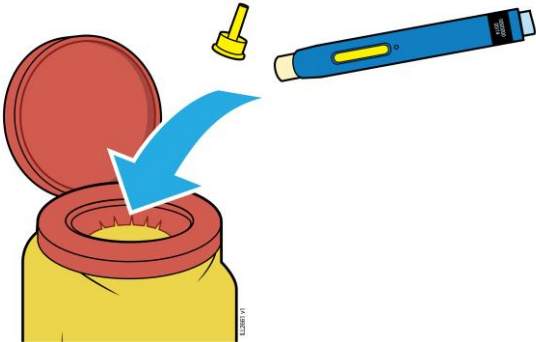
**KATSO JA VARMISTA,  
että ikkuna muuttuu kokonaan keltaiseksi**



**4e** Jatka esitäytetyn kynän painamista alaspäin. Kun ikkuna on kokonaan keltainen, pistos on annettu.

- Pistos voi kestää jopa **15** sekuntia.
- Saatat kuulla tai tuntea naksahduksen.
- Nosta esitäytetty kynä pois iholta.
- Kermanvärinen turvasuojus lukittuu neulan ympärille.

**Tärkeää:** Ellei ikkuna ole muuttunut kokonaan keltaiseksi tai jos näyttää siltä, että kynästä tulee vielä lääkettä, et ole saanut täyttä lääkeannosta. Ota heti yhteyttä lääkäriin tai muuhun terveydenhoitohenkilökuntaan.

|                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5                                                                                  | Amgevitin hävittäminen ja pistoskohdan tarkastaminen                                                                                                                                                                                                        |
|  |                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Tärkeää:</b> Älä heitä esitäytettyä kynää talousjätteeseen.                     |                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 5a                                                                                 | Laita käytetty esitäytetty kynä ja keltainen suojakorkki asianmukaiseen keräysastiaan heti käytön jälkeen. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Älä käytä esitäytettyä kynää uudelleen.</li> <li>• Älä koske kermanväriseen turvasuojukseen.</li> </ul> |
| 5b                                                                                 | <b>Tarkasta pistoskohta.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Älä hankaa pistoskohtaa.</li> <li>• Jos näet verta, paina pistoskohtaa vanutupolla tai sideharsotaitoksella. Peitä pistoskohta tarvittaessa laastarilla.</li> </ul>                   |