

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Hefiya 20 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Hefiya 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Hefiya 40 mg injekční roztok v předplněném peru

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Hefiya 20 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka na jedno použití o objemu 0,4 ml obsahuje adalimumabum 20 mg.

Hefiya 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka na jedno použití o objemu 0,8 ml obsahuje adalimumabum 40 mg.

Hefiya 40 mg injekční roztok v předplněném peru

Jedno předplněné pero na jedno použití o objemu 0,8 ml obsahuje adalimumabum 40 mg.

Adalimumabum je rekombinantní lidská monoklonální protilátka produkovaná ovariálními buňkami čínských křečků.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce) v předplněné stříkačce

Injekční roztok (injekce) v předplněném peru (SensoReady)

Čirý až slabě opalescentní, bezbarvý nebo slabě nažloutlý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Revmatoidní artritida

Přípravek Hefiya je v kombinaci s methotrexátem indikován:

- k léčbě středně těžké až těžké aktivní revmatoidní artritidy u dospělých pacientů, jestliže odpověď na chorobu modifikující antirevmatické léky včetně methotrexátu není dostatečná.
- k léčbě těžké aktivní a progresivní revmatoidní artritidy u dospělých pacientů, kteří nebyli v minulosti léčeni methotrexátem.

Přípravek Hefiya je možné podávat v monoterapii při nesnášenlivosti methotrexátu nebo v případech, kdy pokračování v léčbě methotrexátem není vhodné.

RTG vyšetřováním bylo prokázáno, že adalimumab snižuje rychlost progresu poškození kloubů a že zlepšuje fyzické funkce, pokud je podáván v kombinaci s methotrexátem.

Juvenilní idiopatická artritida

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida

Přípravek Hefiya je indikován, v kombinaci s methotrexátem, k léčbě aktivní polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy u pacientů od 2 let, u kterých odpověď na léčbu jedním nebo více chorobu modifikujícími antirevmatiky (DMARDs) nebyla dostatečná. Při nesnášenlivosti methotrexátu nebo v případě, kdy pokračování v léčbě methotrexátem není vhodné, může být přípravek Hefiya podáván samostatně (účinnost při monoterapii viz bod 5.1). Adalimumab nebyl studován u pacientů mladších 2 let.

Entezopatická artritida

Hefiya je indikován k léčbě aktivní entezopatické artritidy u pacientů ve věku od 6 let, u nichž nebylo dosaženo adekvátní odpovědi na konvenční léčbu, nebo u nichž léčba nebyla tolerována (viz bod 5.1).

Axiální spondylartritida

Ankylozující spondylitida (AS)

Hefiya je indikován k léčbě dospělých pacientů s těžkou aktivní ankylozující spondylitidou, u kterých nebyla dostatečná odpověď na konvenční léčbu.

Axiální spondylartritida bez radiologického průkazu AS

Hefiya je indikován k léčbě dospělých pacientů s těžkou axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu AS, ale s objektivními známkami zánětu (jako je zvýšené CRP a/nebo známky na MRI), kteří nedosáhli dostatečné odpovědi na nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky (NSAID) nebo je netolerují.

Psoriatická artritida

Přípravek Hefiya je indikován k léčbě aktivní a progresivní psoriatické artritidy u dospělých pacientů, u kterých odpověď na předchozí léčbu chorobu modifikujícím antirevmatickým přípravkem nebyla dostatečná.

U adalimumabu bylo prokázáno snížení rychlosti progresu poškození periferních kloubů, jež bylo měřeno pomocí RTG u pacientů se symetrickým polyartikulárním subtypem onemocnění (viz bod 5.1) a zlepšení fyzických funkcí.

Psoriáza

Přípravek Hefiya je indikován k léčbě středně těžké až těžké chronické ložiskové psoriázy u dospělých pacientů, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů

Přípravek Hefiya je indikován k léčbě těžké chronické ložiskové psoriázy u dětí a dospívajících od 4 let, u kterých reakce na lokální terapii a fototerapie nebyla dostatečná nebo nejsou pro tuto léčbu vhodnými kandidáty.

Hidradenitis suppurativa (HS)

Přípravek Hefiya je indikován k léčbě aktivní středně těžké až těžké hidradenitis suppurativa (acne inversa) u dospělých a dospívajících od 12 let při nedostatečné odpovědi na jinou konvenční systémovou léčbu HS (viz body 5.1 a 5.2).

Crohnova choroba

Přípravek Hefiya je indikován k léčbě středně těžké až těžké aktivní Crohnovy choroby u dospělých pacientů, kteří i přes plnou a adekvátní léčbu kortikosteroidy a/nebo imunosupresivy na tuto léčbu neodpovídali; nebo kteří ji netolerují nebo je u nich tato léčba kontraindikována.

Crohnova choroba u pediatrických pacientů

Přípravek Hefiya je indikován k léčbě středně těžké až těžké aktivní Crohnovy choroby u pediatrických pacientů (od 6 let), u kterých reakce na konvenční léčbu včetně primární nutriční léčby a kortikosteroidů a/nebo imunosupresiv nebyla dostatečná, nebo kteří ji netolerují nebo je u nich tato léčba kontraindikována.

Ulcerózní kolitida

Přípravek Hefiya je indikován k léčbě středně těžké až těžké aktivní ulcerózní kolitidy u dospělých pacientů, u kterých odpověď na předchozí konvenční léčbu včetně kortikosteroidů a 6-merkaptopurinu (6-MP) nebo azathioprinu (AZA) nebyla dostatečná, nebo kteří ji netolerují nebo je u nich tato léčba kontraindikována.

Ulcerózní kolitida u pediatrických pacientů

Přípravek Hefiya je indikován k léčbě středně těžké až těžké aktivní ulcerózní kolitidy u pediatrických pacientů (od 6 let), u kterých reakce na konvenční léčbu včetně kortikosteroidů a/nebo 6-merkaptopurinu (6-MP) nebo azathioprinu (AZA) nebyla dostatečná, nebo kteří ji netolerují nebo je u nich tato léčba kontraindikována.

Uveitida

Přípravek Hefiya je indikován k léčbě neinfekční intermediální a zadní uveitidy a panuveitidy u dospělých pacientů, u kterých reakce na terapii kortikosteroidy nebyla dostatečná, u pacientů vyžadujících kortikosteroidy šetřící terapii, nebo u pacientů, pro něž terapie kortikosteroidy není vhodná.

Uveitida u pediatrických pacientů

Přípravek Hefiya je indikován k léčbě chronické neinfekční přední uveitidy u pediatrických pacientů ve věku od 2 let, u kterých reakce na konvenční léčbu nebyla dostatečná, nebo kteří ji netolerují nebo u nichž tato léčba není vhodná.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Hefiya má být zahájena a sledována odborným lékařem se zkušenostmi v diagnostice a léčbě těchto typů onemocnění, pro něž je přípravek Hefiya indikován. Oftalmologům se doporučuje terapii přípravkem Hefiya před jejím zahájením zkontrolovat s příslušným odborným lékařem (viz bod 4.4). Pacienti léčení přípravkem Hefiya musí být vybaveni informační kartičkou pacienta.

Po řádném proškolení v podávání injekce si pacienti mohou přípravek Hefiya aplikovat sami, jestliže jejich lékař rozhodne, že je to vhodné, a je-li zajištěn podle potřeby lékařský dohled.

Po dobu léčby přípravkem Hefiya je třeba upravit dávky ostatních současně užívaných léčiv (např. kortikosteroidů a/nebo imunomodulačních léků).

Dávkování

Revmatoidní artritida

Doporučená dávka přípravku Hefiya u dospělých pacientů s revmatoidní artritidou je 40 mg adalimumabu podávaného jako jedna dávka subkutánně každý druhý týden. Během léčby přípravkem Hefiya je doporučeno pokračovat v léčbě methotrexátem.

Během léčby přípravkem Hefiya se může pokračovat v podávání glukokortikoidů, salicylátů, nesteroidních antiflogistik či analgetik. Pro kombinaci s chorobu modifikujícími antirevmatickými léky, s výjimkou methotrexátu, viz body 4.4 a 5.1.

Pokud u některých pacientů na monoterapii adalimumabem dojde ke snížení odpovědi na léčbu přípravkem Hefiya 40 mg jednou za dva týdny, může být u těchto pacientů prospěšné zvýšení dávky na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Dostupné údaje nasvědčují tomu, že klinické odpovědi na léčbu je dosaženo obvykle během 12 týdnů léčby. U pacientů, u kterých nedošlo k odpovědi během této doby, je nutné zvážit její pokračování.

Přerušení podávání

Je-li to potřeba, lze podávání přípravku přerušit, například před operací nebo při výskytu závažné infekce.

Dostupné údaje nasvědčují tomu, že znovuzavedení léčby adalimumabem po jejím přerušení na dobu 70 dní nebo déle vedlo ke stejné významné klinické odpovědi a podobnému bezpečnostnímu profilu jako před přerušením podávání.

Ankylozující spondylitida, axiální spondylartritida bez radiologického průkazu AS a psoriatická artritida

Doporučená dávka přípravku Hefiya u pacientů s ankylozující spondylitidou, axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu AS a u pacientů s psoriatickou artritidou je 40 mg adalimumabu podávaného každé dva týdny v jedné dávce subkutánní injekcí.

Dostupné údaje nasvědčují tomu, že klinické odpovědi na léčbu je dosaženo obvykle během 12 týdnů léčby. U pacientů, u kterých nedošlo k odpovědi během této doby, je nutné zvážit její pokračování.

Psoriáza

Doporučená úvodní dávka přípravku Hefiya pro dospělé pacienty je 80 mg podaných subkutánně, po níž následuje dávka 40 mg subkutánně každý druhý týden, počínaje prvním týdnem po úvodní dávce.

Pokračování v léčbě po dobu delší než 16 týdnů má být pečlivě zváženo u těch pacientů, u kterých nedošlo k během této doby k odpovědi.

Pacienti s nedostatečnou odpovědí na léčbu přípravkem Hefiya 40 mg jednou za dva týdny mohou mít kdykoli po 16. týdnu léčby přínos ze zvýšení dávky na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny. Přínos a rizika pokračování léčby 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny mají být pečlivě zváženy u pacientů, u kterých nedošlo po zvýšení dávky k adekvátní odpovědi (viz bod 5.1). V případě dosažení adekvátní odpovědi při dávce 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny může být dávkování následně sníženo na 40 mg každý druhý týden.

Hidradenitis suppurativa

Doporučená úvodní dávka přípravku Hefiya u dospělých pacientů s hidradenitis suppurativa (HS) je 160 mg ve dni 1 (podaná jako čtyři injekce 40 mg ve dni 1 nebo jako dvě injekce 40 mg denně po dva po sobě následující dny), následovaná za dva týdny dávkou 80 mg ve dni 15 (podanou jako dvě injekce 40 mg v jednom dni). O dva týdny později (den 29) se pokračuje dávkou 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny (podanou jako dvě injekce 40 mg v jednom dni). Je-li to nutné, léčba antibiotiky může během léčby přípravkem Hefiya pokračovat. Pacientům se během léčby přípravkem Hefiya doporučuje provádět denně lokální antiseptické ošetření na místech s HS lézemi.

Pokračování léčby nad 12 týdnů má být pečlivě zváženo u pacientů, u kterých během tohoto období nedošlo k žádnému zlepšení.

Pokud je třeba léčbu přerušit, lze ji znovu zahájit dávkou přípravku Hefiya 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny (viz bod 5.1).

Přínos a rizika nepřetržité dlouhodobé léčby mají být pravidelně přehodnocovány (viz bod 5.1).

Crohnova choroba

Doporučená úvodní dávka přípravku Hefiya u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou je 80 mg v týdnu 0, dále pak 40 mg v týdnu 2. V případě nutnosti rychlejšího nástupu odpovědi na léčbu je možno použít dávkovací schéma se 160 mg v týdnu 0 (podáno jako čtyři injekce 40 mg v jednom dni nebo dvě injekce 40 mg za den ve dvou následujících dnech) a následně 80 mg v týdnu 2 (podáno jako dvě injekce 40 mg v jednom dni), je však nutno si uvědomit vyšší riziko nežádoucích účinků, které při zahájení léčby hrozí.

Po zahájení léčby je doporučená dávka 40 mg každé dva týdny, podávané subkutánní injekcí. Také v případě, kdy pacient používání přípravku Hefiya ukončil a příznaky a projevy nemoci se objeví znova, může být přípravek Hefiya opětovně nasazen. Zkušenost se znovunasazením léčby po více než 8 týdnech od předchozí dávky je omezená.

V průběhu udržovací léčby by měly být dávky kortikosteroidů postupně snižovány ve shodě se zavedenými postupy klinické praxe.

Někteří pacienti, u kterých dojde k poklesu odpovědi na léčbu přípravkem Hefiya 40 mg jednou za dva týdny, mohou profitovat ze zvýšení dávky na 40 mg přípravku Hefiya každý týden nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Někteří pacienti, u nichž se odpověď na léčbu nerozvinula do týdne 4, mohou profitovat, pokud v udržovací léčbě pokračují až do týdne 12. U pacientů, u kterých se v průběhu tohoto období odpověď na léčbu nerozvine, má být další pokračování v léčbě pečlivě zváženo.

Ulcerózní kolitida

Doporučená úvodní dávka přípravku Hefiya u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou ulcerózní kolitidou je 160 mg v týdnu 0 (podáno jako čtyři injekce 40 mg v jednom dni nebo jako dvě injekce 40 mg denně ve dvou po sobě následujících dnech), dále pak 80 mg v týdnu 2 (podáno jako dvě injekce 40 mg v jednom dni). Po úvodní léčbě je doporučená dávka 40 mg každý druhý týden subkutánně.

V průběhu udržovací léčby lze snižovat dávky kortikosteroidů v souladu s místními doporučeními pro klinickou praxi.

Někteří pacienti, u nichž odpověď na léčbu přípravkem Hefiya 40 mg jednou za dva týdny nebyla adekvátní, mohou profitovat ze zvýšení dávky na 40 mg přípravku Hefiya každý týden nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Dostupné údaje nasvědčují tomu, že klinické odpovědi je obvykle dosaženo v průběhu 2–8 týdnů léčby. V léčbě přípravkem Hefiya se nedoporučuje pokračovat u těch pacientů, u nichž došlo během tohoto období k selhání odpovědi na léčbu.

Uveitida

Doporučená úvodní dávka přípravku Hefiya u dospělých pacientů s uveitidou je 80 mg, následovaná jeden týden po úvodní dávce dávkou 40 mg podávanou jednou za dva týdny. Zkušenosti se zahájením léčby samotným adalimumabem jsou omezené. Terapii přípravkem Hefiya lze zahájit v kombinaci s kortikosteroidy a/nebo jinými nebiologickými imunomodulačními látkami. Dávku současně podávaných kortikosteroidů je možno v souladu s klinickou praxí začít snižovat dva týdny po zahájení terapie přípravkem Hefiya.

Doporučuje se jednou ročně posoudit přínosy a rizika pokračující dlouhodobé léčby (viz bod 5.1).

Zvláštní populace

Starší pacienti

Není zapotřebí žádná úprava dávky.

Porucha funkce jater a/nebo ledvin

Použití adalimumabu nebylo u těchto skupin pacientů studováno. Nelze učinit žádná doporučení pro dávkování.

Pediatrická populace

Juvenilní idiopatická artritida

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida od 2 let

Doporučená dávka přípravku Hefiya pro pacienty s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou, ve věku od 2 let, vychází z tělesné hmotnosti (Tabulka 1). Přípravek Hefiya se podává jednou za dva týdny subkutánní injekcí.

Tabulka 1. Dávka přípravku Hefiya u pacientů s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou

Tělesná hmotnost pacienta	Režim dávkování
10 kg až < 30 kg	20 mg jednou za dva týdny
≥ 30 kg	40 mg jednou za dva týdny

Dostupné údaje naznačují, že klinické odpovědi je obvykle dosaženo v průběhu 12 týdnů léčby. Pokračování v léčbě má být pečlivě zváženo u těch pacientů, u kterých nedošlo během této doby k odpovědi.

Použití adalimumabu u pacientů mladších než 2 roky není v této indikaci relevantní.

Entezopatická artritida

Doporučená dávka přípravku Hefiya u pacientů s entezopatickou artritidou ve věku od 6 let vychází z tělesné hmotnosti (Tabulka 2). Přípravek Hefiya se podává jednou za dva týdny subkutánní injekcí.

Tabulka 2. Dávka přípravku Hefiya u pacientů s entezopatickou artritidou

Tělesná hmotnost pacienta	Režim dávkování
15 kg až < 30 kg	20 mg jednou za dva týdny
≥ 30 kg	40 mg jednou za dva týdny

Adalimumab nebyl studován u pacientů s entezopatickou artritidou mladších než 6 let.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů

Doporučená dávka přípravku Hefiya u pacientů s ložiskovou psoriázou ve věku od 4 do 17 let vychází z tělesné hmotnosti (Tabulka 3). Přípravek Hefiya se podává subkutánní injekcí.

Tabulka 3. Dávka přípravku Hefiya u pediatrických pacientů s ložiskovou psoriázou

Tělesná hmotnost pacienta	Režim dávkování
15 kg až < 30 kg	Úvodní dávka 20 mg s následným podáváním 20 mg jednou za dva týdny od jednoho týdne po úvodní dávce
≥ 30 kg	Úvodní dávka 40 mg s následným podáváním 40 mg jednou za dva týdny od jednoho týdne po úvodní dávce

Pokračování terapie déle než 16 týdnů má být pečlivě zváženo u pacientů, kteří během této doby na léčbu neodpovídají.

Je-li léčba adalimumabem indikována opětovně, měl by být dodržen výše uvedený postup dávkování a trvání léčby.

Bezpečnost adalimumabu u pediatrických pacientů s ložiskovou psoriázou byla hodnocena průměrně 13 měsíců.

Použití adalimumabu u dětí mladších než 4 roky není v této indikaci relevantní.

Hidradenitis suppurativa u dospívajících (od 12 let s tělesnou hmotností nejméně 30 kg)

U dospívajících pacientů s HS nejsou provedeny žádné klinické studie adalimumabu. Dávkování adalimumabu u těchto pacientů bylo stanoveno na základě farmakokinetického modelování a simulace (viz bod 5.2).

Doporučená dávka přípravku Hefiya je 80 mg v týdnu 0 následovaná dávkou 40 mg podávanou každý druhý týden od týdne 1 ve formě subkutánní injekce.

U dospívajících pacientů s nedostatečnou odpovědí na dávku 40 mg přípravku Hefiya podávanou každé dva týdny může být zváženo zvýšení dávky na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Je-li to nutné, léčba antibiotiky může během léčby přípravkem Hefiya pokračovat. Pacientům se během léčby přípravkem Hefiya doporučuje provádět denně lokální antiseptické ošetření na místech s HS lézemi.

Pokračování léčby nad 12 týdnů má být pečlivě zváženo u pacientů, u kterých během tohoto období nedošlo k žádnému zlepšení.

Pokud je třeba léčbu přerušit, může být léčba přípravkem Hefiya podle potřeby znovu zahájena.

Přínos a rizika nepřetržité dlouhodobé léčby mají být pravidelně přehodnocovány (viz data u dospělých v bodě 5.1).

Použití adalimumabu u dětí mladších než 12 let není v této indikaci relevantní.

Crohnova choroba u pediatrických pacientů

Doporučená dávka přípravku Hefiya u pacientů s Crohnovou chorobou ve věku od 6 do 17 let vychází z tělesné hmotnosti (Tabulka 4). Přípravek Hefiya se podává subkutánní injekcí.

Tabulka 4. Dávka přípravku Hefiya u pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou

Tělesná hmotnost pacienta	Indukční dávka	Udržovací dávka od týdne 4
< 40 kg	40 mg v týdnu 0 a 20 mg v týdnu 2 V případě, že je nutná rychlejší odpověď s vědomím, že riziko nežádoucích účinků může být vyšší při použití vyšší indukční dávky, může být použita následující dávka: 80 mg v týdnu 0 a 40 mg v týdnu 2	20 mg jednou za dva týdny
≥ 40 kg	80 mg v týdnu 0 a 40 mg v týdnu 2 V případě, že je nutná rychlejší odpověď s vědomím, že riziko nežádoucích účinků může být vyšší při použití vyšší indukční dávky, může být použita následující dávka: 160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2	40 mg jednou za dva týdny

Pacienti s nedostatečnou odpovědí mohou mít přínos ze zvýšení dávky:

- < 40 kg: 20 mg týdně
- ≥ 40 kg: 40 mg týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny

Pokračování v léčbě má být pečlivě zváženo u pacientů, u nichž se nerozvine odpověď na léčbu do 12. týdne.

Použití adalimumabu u dětí mladších než 6 let není v této indikaci relevantní.

Ulcerózní kolitida u pediatrických pacientů

Doporučená dávka přípravku Hefiya u pacientů ve věku 6 až 17 let s ulcerózní kolitidou vychází z tělesné hmotnosti (Tabulka 5). Přípravek Hefiya se podává subkutánní injekcí.

Tabulka 5. Dávka přípravku Hefiya u pediatrických pacientů s ulcerózní kolitidou

Hmotnost pacienta	Indukční dávka	Udržovací dávka od týdne 4*
< 40 kg	•80 mg v týdnu 0 (podáváno jako dvě injekce 40 mg v jeden den) a •40 mg v týdnu 2 (podáváno jako jedna injekce 40 mg)	•40 mg jednou za dva týdny
≥ 40 kg	•160 mg v týdnu 0 (podáváno jako čtyři injekce 40 mg v jednom dni nebo jedna injekce 80 mg denně ve dvou po sobě jdoucích dnech) a •80 mg v týdnu 2 (podáváno jako jedna injekce 80 mg)	•80 mg jednou za dva týdny (podáváno jako dvě injekce 40 mg) v jeden den)

* Pediatričtí pacienti, kteří dosáhnou během léčby přípravkem Hefiya 18 let, by měli nadále používat předepsanou udržovací dávku.

U pacientů, u kterých se během této doby neobjeví známky odpovědi, je třeba pečlivě zvážit pokračování léčby nad rámec 8 týdnů.

Použití přípravku Hefiya u dětí mladších než 6 let není v této indikaci relevantní.

Přípravek Hefiya je k dispozici v dalších silách a/nebo lékových formách v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Uveitida u pediatrických pacientů

Doporučená dávka přípravku Hefiya u pediatrických pacientů s uveitidou od 2 let vychází z tělesné hmotnosti (Tabulka 6). Přípravek Hefiya se podává subkutánní injekcí.

U pediatrických pacientů s uveitidou nejsou k dispozici žádné zkušenosti s léčbou adalimumabem bez současné léčby methotrexátem.

Tabulka 6. Dávka přípravku Hefiya u pediatrických pacientů s uveitidou

Tělesná hmotnost pacienta	Režim dávkování
< 30 kg	20 mg jednou za dva týdny v kombinaci s methotrexátem
≥ 30 kg	40 mg jednou za dva týdny v kombinaci s methotrexátem

Při zahájení léčby přípravkem Hefiya může být podána úvodní dávka 40 mg pacientům s tělesnou hmotností < 30 kg nebo 80 mg pacientům s tělesnou hmotností ≥ 30 kg jeden týden před zahájením udržovací léčby. Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o použití úvodní dávky adalimumabu u dětí ve věku < 6 let (viz bod 5.2).

Použití přípravku Hefiya u dětí mladších než 2 roky není v této indikaci relevantní.

Je doporučeno, aby byl každý rok vyhodnocen poměr přínosu a rizika pokračování dlouhodobé léčby (viz bod 5.1).

Psoriatická artritida a axiální spondylartritida včetně ankylozující spondylitidy

Použití adalimumabu u pediatrické populace není v indikaci ankylozující spondylartritidy nebo psoriatické artritidy relevantní.

Způsob podání

Přípravek Hefiya se podává subkutánní injekcí.
Podrobný návod k použití je uveden v příbalové informaci.

Adalimumab je k dispozici v dalších silách a lékových formách.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku/léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Aktivní tuberkulóza nebo jiné závažné infekce, jako je sepse a oportunní infekce (viz bod 4.4).

Středně těžké až těžké srdeční selhání (Newyorská kardiologická asociace (New York Heart Association – NYHA) třída III/IV) (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Infekce

Pacienti užívající TNF-antagonisty jsou více náchylní k závažným infekcím. Riziko rozvoje infekcí může stoupat při porušené funkci plic. Pacienti musí být proto pečlivě sledováni z hlediska výskytu infekcí včetně tuberkulózy, a to před léčbou, během léčby i po ukončení léčby přípravkem Hefiya. Vzhledem k tomu, že eliminace adalimumabu z organismu může trvat až čtyři měsíce, sledování musí trvat po celou tuto dobu.

Léčba přípravkem Hefiya nesmí být zahájena u pacientů s aktivní infekcí včetně chronické nebo lokalizované infekce do té doby, než jsou tyto infekce terapeuticky zvládnuty. U pacientů, kteří přišli do styku s tuberkulózou, a pacientů, kteří cestovali do oblastí s vysokým rizikem výskytu tuberkulózy nebo endemických mykóz, jako například histoplasmóza, kokcidiomykóza, nebo blastomykóza, má být zvážen poměr rizika a přínosu léčby přípravkem Hefiya ještě před zahájením léčby (viz *Jiné oportunní infekce*).

Ti pacienti, u nichž dojde během léčby přípravkem Hefiya k rozvoji nové infekce, musí být pečlivě sledováni a podstoupit kompletní diagnostické vyšetření. Pokud u pacienta dojde k rozvoji nové závažné infekce nebo sepse, podávání přípravku Hefiya se přeruší a je nutno zahájit vhodnou antimikrobiální či antifungální léčbu do doby, než je infekce terapeuticky zvládnuta. Lékaři musí být opatrní při zvažování léčby přípravkem Hefiya u pacientů s anamnézou recidivující infekce nebo u pacientů, jejichž celkový zdravotní stav k infekcím predisponuje, včetně těch, kteří současně užívají imunosupresivní léčivé přípravky.

Závažné infekce

U pacientů používajících adalimumab byly hlášeny závažné infekce, včetně sepse způsobené bakteriemi, mykobakteriemi, invazivními plísněmi, parazity, viry či jiné oportunní infekce jako například listerióza, legionelóza a pneumocystóza.

Jiné závažné infekce pozorované v klinických studiích zahrnují pneumonii, pyelonefritis, septickou arthritidu a septikémii. V souvislosti s těmito infekcemi byly hlášeny případy hospitalizace i fatálního konce.

Tuberkulóza

U pacientů léčených adalimumabem byly hlášeny případy tuberkulózy včetně reaktivace i nového vzniku infekce. Hlášení zahrnovala jak pulmonální, tak extrapulmonální (tj. diseminovanou) tuberkulózu.

Před zahájením léčby přípravkem Hefiya musí být všichni pacienti vyšetřeni na přítomnost aktivní a inaktivní („latentní“) tuberkulózy. Toto vyšetření má spočívat v podrobném posouzení osobní anamnézy pacienta cílené na výskyt tuberkulózy v minulosti, či na možné dřívější kontakty s osobami s aktivní tuberkulózou a na dřívější a/nebo současnou imunosupresivní léčbu. U všech pacientů musí být provedena příslušná orientační vyšetření (tj. kožní tuberkulinový test a RTG vyšetření hrudníku), přičemž se lze řídit místními doporučeními. Doporučuje se, aby provedení těchto testů a jejich výsledky byly zaznamenány v informační kartičce pacienta. Předepisujícím lékařům připomínáme riziko falešně negativních výsledků kožního tuberkulinového testu, a to zejména u těžce nemocných nebo pacientů se sníženou imunitní odpovědí.

Léčba přípravkem Hefiya nesmí být zahájena u pacientů s diagnostikovanou aktivní tuberkulózou (viz bod 4.3).

Ve všech níže popsanych situacích by měl být velmi pečlivě posouzen poměr přínosu a rizika léčby.

Jestliže existuje podezření na latentní tuberkulózu, je třeba uvědomit lékaře, jež má zkušenosti s léčbou tuberkulózy.

V případě diagnózy latentní tuberkulózy musí být odpovídající profylaktická antituberkulózní léčba započata ještě před zahájením léčby přípravkem Hefiya a musí být v souladu s místními doporučeními.

Použití profylaktické antituberkulózní léčby je třeba zvážit před zahájením léčby přípravkem Hefiya také u pacientů, u kterých se, i přes negativní testy na tuberkulózu, vyskytují závažné nebo významné rizikové faktory pro její rozvoj nebo mají dřívější anamnézu latentní či aktivní tuberkulózy a nelze u nich zaručit adekvátní průběh léčby.

U pacientů léčených adalimumabem se i přes profylaktickou léčbu tuberkulózy objevily případy reaktivace tuberkulózy. U některých pacientů, kteří byli v minulosti úspěšně léčeni na aktivní tuberkulózu, se během léčby adalimumabem znovu rozvinula aktivní tuberkulóza.

Pacienty je třeba poučit, aby vyhledali lékaře, pokud se objeví během léčby přípravkem Hefiya nebo po jejím ukončení příznaky suspektní pro tuberkulózu (např. přetrvávající kašel, vyčerpání či váhový úbytek, mírně zvýšená teplota, malátnost).

Jiné oportunní infekce

U pacientů používajících adalimumab byly hlášeny oportunní infekce, včetně invazivních plísňových infekcí. Tyto infekce nebyly u pacientů užívajících TNF-antagonisty vždy rozpoznány, což mělo za následek opožděné nasazení vhodné léčby a v některých případech vedlo až k fatálnímu zakončení.

U pacientů, u nichž se rozvinou známky a příznaky, jako je horečka, malátnost, úbytek hmotnosti, pocení, kašel, dyspnoe a/nebo plicní infiltráty či jiné závažné systémové onemocnění s nebo bez doprovodného šoku, je třeba pomýšlet na možnost invazivní plísňové infekce; používání přípravku Hefiya by mělo být ihned přerušeno. Diagnóza onemocnění a zahájení empirické antifungální terapie u těchto pacientů by mělo být učiněno po konzultaci s lékařem, který má zkušenost s léčbou pacientů

s invazivními plísňovými infekcemi.

Reaktivace hepatitidy B

Reaktivace hepatitidy B se objevila u těch pacientů, užívajících TNF-antagonisty včetně adalimumabu, kteří jsou chronickými nositeli tohoto viru (tedy surface antigen pozitivní). Některé z případů byly fatální. Pacienti by měli být testováni na přítomnost možné nákazy HBV ještě před započítím léčby přípravkem Hefiya. Pacientům, u kterých byl test na infekci virem hepatitidy B pozitivní, je třeba doporučit, aby vyhledali pomoc lékaře, který má zkušenosti s léčbou hepatitidy B.

Nositelé HBV, kteří vyžadují léčbu přípravkem Hefiya, musí být v průběhu léčby a několik dalších měsíců po jejím ukončení pečlivě sledováni z hlediska výskytu známek či projevů aktivní HBV infekce. Adekvátní údaje, vypovídající o léčbě pacientů, nositelů HBV, kombinací TNF-antagonisty a antivirotika z důvodu zabránění reaktivace HBV, nejsou k dispozici. U pacientů, u kterých dojde k rozvoji HBV reaktivace, musí být přípravek Hefiya vysazen a je třeba zahájit účinnou antivirovou terapii a další podpůrnou léčbu.

Neurologické příhody

V souvislosti s podáváním antagonistů TNF včetně adalimumabu se vzácně vyskytly případy nového vzniku nebo exacerpace klinických symptomů a/nebo radiografického průkazu demyelinizačního onemocnění centrálního nervového systému, včetně roztroušené sklerózy a optické neuritidy a periferního nervového systému, včetně Guillain-Barré syndromu. Předepisující lékaři by měli s opatrností zvážit použití přípravku Hefiya u pacientů s preexistujícími nebo v nedávné době vzniklými demyelinizačními poruchami centrálního nebo periferního nervového systému; pokud se některá z uvedených poruch objeví, je třeba zvážit vysazení přípravku Hefiya. Je známo, že existuje spojení mezi intermediální uveitidou a demyelinizačními poruchami centrálního nervového systému. U pacientů s neinfekční intermediální uveitidou je třeba před zahájením terapie přípravkem Hefiya a pravidelně během léčby provádět neurologické vyšetření k posouzení preexistujících nebo vyvíjejících se demyelinizačních poruch centrálního nervového systému.

Alergické reakce

Při podávání adalimumabu v klinických studiích byly závažné alergické reakce, spojené s jeho podáním, pozorovány pouze vzácně. V klinických studiích s adalimumabem se občas vyskytly nezávažné alergické reakce. Hlášení z praxe uvádějí výskyt závažných alergických reakcí, včetně anafylaxe, po podání adalimumabu. Pokud se objeví anafylaktická reakce nebo jiná závažná alergická reakce, musí být ihned ukončeno podávání přípravku Hefiya a zahájena příslušná léčba.

Imunosuprese

Ve studii u 64 pacientů s revmatoidní artritidou, kteří byli léčeni adalimumabem, nebylo prokázáno snížení hypersenzitivity opožděného typu, snížení hladin imunoglobulinů nebo změna v počtu efektorových T, B a NK buněk, monocytů/makrofágů a neutrofilů.

Maligní onemocnění a lymfoproliferativní poruchy

V kontrolovaných částech klinických studií s antagonisty TNF bylo u pacientů léčených antagonisty TNF pozorováno v porovnání s kontrolní skupinou pacientů více případů malignit včetně lymfomů. Jejich výskyt byl však vzácný. V postmarketingovém období byly u pacientů léčených TNF-antagonisty hlášeny případy leukémie. U pacientů s revmatoidní artritidou s dlouhodobým vysoce aktivním zánětlivým onemocněním existuje zvýšené riziko vzniku lymfomu a leukémie, což komplikuje odhad rizika. Podle současného stavu znalostí nelze u pacientů léčených antagonisty TNF vyloučit možné riziko rozvoje lymfomů, leukémie a jiných maligních onemocnění.

V postmarketingovém období byly u dětí, dospívajících a mladých dospělých (do 22 let) užívajících TNF-blokátory (zahájení léčby v ≤ 18 letech věku), včetně adalimumabu, hlášeny malignity, z nichž

některé byly fatální. Přibližně polovina případů byly lymfomy. Jiné případy představovaly různé druhy malignit a zahrnovaly vzácné malignity, které jsou obvykle spojeny s imunosupresí. Riziko rozvoje malignit u dětí a dospívajících léčených TNF-blokátory nelze vyloučit.

Z postmarketingové praxe u pacientů léčených adalimumabem byly hlášeny vzácné případy hepatosplenického T-buněčného lymfomu. Tento vzácný typ T-buněčného lymfomu se vyznačuje velmi agresivním průběhem onemocnění a je obvykle fatální. Některé z těchto T-buněčných lymfomů, spojené s adalimumabem, se vyskytly u mladých pacientů léčených současně azathioprinem nebo 6-merkaptopurinem pro zánětlivé střevní onemocnění. Možné riziko kombinace azathioprinu nebo 6-merkaptopurinu a přípravku Hefiya má být pečlivě zváženo. Riziko rozvoje hepatosplenického T-buněčného lymfomu nelze u pacientů léčených přípravkem Hefiya vyloučit (viz bod 4.8).

Nebyly provedeny žádné studie u pacientů s anamnézou maligního onemocnění nebo v případech, kde by léčba adalimumabem dále pokračovala i u pacientů, u kterých došlo k rozvoji maligního onemocnění. Je proto zapotřebí ještě větší opatrnost při úvaze o léčbě přípravkem Hefiya u těchto pacientů (viz bod 4.8).

Všechny pacienty, zvláště pacienty s anamnézou rozsáhlé imunosupresivní léčby nebo pacienty s psoriázou, kteří byli v minulosti léčeni PUVA, je třeba vyšetřit na přítomnost nemelanomového kožního karcinomu ještě před a během léčby přípravkem Hefiya. U pacientů užívajících TNF- antagonisty, včetně adalimumabu, byl také hlášen výskyt melanomu a karcinomu z Merkelových buněk (viz bod 4.8).

V ověřovací klinické studii, zkoumající užívání jiného antagonisty TNF, infliximabu, u pacientů se středně těžkou až těžkou chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN), bylo u pacientů léčených infliximabem pozorováno více malignit, převážně plic, hlavy a krku v porovnání s kontrolní skupinou pacientů. Všichni pacienti byli v minulosti těžcí kuřáci. Z tohoto důvodu je zapotřebí opatrnosti při užívání jakéhokoliv TNF-antagonisty u pacientů s CHOPN, stejně jako u pacientů s vyšším rizikem vzniku malignit v důsledku jejich těžkého kuřáctví.

Podle současných údajů není známo, zda léčba adalimumabem ovlivňuje riziko vzniku dysplázie nebo kolorektálního karcinomu. Všichni pacienti s ulcerózní kolitidou, u nichž existuje riziko pro vznik dysplázie nebo kolorektálního karcinomu (např. pacienti s dlouhotrvající ulcerózní kolitidou nebo primární sklerotizující cholangitidou), u kterých se v minulosti vyskytla dysplázie nebo kolorektální karcinom, by měli být vyšetřeni na možný rozvoj dysplázie nebo kolorektálního karcinomu ještě před zahájením léčby a dále v pravidelných intervalech v jejím průběhu. Toto vyšetření má, v souladu s místními požadavky, zahrnovat kolonoskopii a biopsii.

Hematologické reakce

Při užívání antagonistů TNF byly vzácně hlášeny případy pancytopenie včetně aplastické anémie. U adalimumabu byly hlášeny nežádoucí příhody v oblasti hematologického systému, včetně medicínsky významné cytopenie (např. trombocytopenie, leukopenie). Všem pacientům je nutné doporučit, aby ihned vyhledali lékařskou pomoc, pokud se při léčbě přípravkem Hefiya vyvinou příznaky a projevy podezřelé z krevní dyskrasie (např. přetrvávající horečka, hematomy, krvácení, bledost). U pacientů s potvrzenými významnými hematologickými abnormalitami je nutné zvážit vysazení léčby.

Očkování

Obdobná protilátková odpověď na standardní 23složkovou pneumokokovou vakcínu a trísložkovou virovou vakcínu proti chřipce byla pozorována ve studii s 226 dospělými subjekty s revmatoidní artritidou, kteří byli léčeni adalimumabem nebo placebem. Nejsou k dispozici žádné údaje, týkající se sekundárního přenosu infekce v důsledku živé vakcíny u pacientů léčených adalimumabem.

Doporučuje se, aby pediatrickí pacienti absolvovali pokud možno všechna doporučená očkování v souladu se současnými vakcinačními směrnici ještě před zahájením léčby přípravkem Hefiya.

Pacienti léčení přípravkem Hefiya mohou být souběžně očkováni, s výjimkou očkování živými vakcínami. Podávání živých vakcín (např. BCG vakcín) se nedoporučuje u dětí, které byly adalimumabu vystaveny *in utero*, a to po dobu 5 měsíců od poslední dávky adalimumabu, jež byla matce během těhotenství podána.

Městnavé srdeční selhání

V klinické studii s jiným antagonistou TNF bylo pozorováno zhoršení městnavého srdečního selhání a zvýšení mortality na městnavé srdeční selhání. Případy zhoršení městnavého srdečního selhání byly rovněž popsány u pacientů léčených adalimumabem. U pacientů s mírným srdečním selháním (třída I/II podle NYHA) se musí přípravek Hefiya podávat s opatrností. Přípravek Hefiya je kontraindikován u středně těžkého až těžkého srdečního selhání (viz bod 4.3). U pacientů, u kterých dojde k rozvoji nebo zhoršení příznaků městnavého srdečního selhání, musí být léčba přípravkem Hefiya ukončena.

Autoimunitní procesy

Léčba přípravkem Hefiya může vést ke tvorbě autoimunitních protilátek. Dopad dlouhodobé léčby adalimumabem na rozvoj autoimunitních onemocnění není znám. Jestliže se u pacienta v souvislosti s léčbou přípravkem Hefiya vyvinou symptomy, svědčící pro lupus-like syndrom a má-li pozitivní protilátky proti dvoušroubovici DNA, pak u něj léčba přípravkem Hefiya nesmí dále pokračovat (viz bod 4.8).

Současné podávání biologických DMARDs nebo antagonistů TNF

V klinických studiích sledujících současné podávání anakinry a dalšího antagonisty TNF – etanerceptu, byly pozorovány závažné infekce, přičemž nebyl zjištěn žádný další klinický přínos v porovnání s monoterapií etanerceptem. Vzhledem k původu nežádoucích účinků pozorovaných při kombinované léčbě etanerceptem a anakinrou se mohou vyskytnout obdobné toxické projevy při podávání kombinace anakinry a jiných antagonistů TNF. Proto se nedoporučuje používat kombinaci adalimumabu a anakinry (viz bod 4.5).

Současné používání adalimumabu spolu s jinými biologickými DMARDs (např. anakinra a abatacept) nebo jinými antagonisty TNF se nedoporučuje na základě možného zvýšení rizika infekcí včetně závažných infekcí, ale i možných farmakologických interakcí (viz bod 4.5).

Chirurgické výkony

U pacientů léčených adalimumabem existují jen omezené zkušenosti týkající se bezpečnosti přípravku v souvislosti s chirurgickými výkony. Při plánování chirurgického výkonu je třeba vzít v úvahu dlouhý poločas adalimumabu. Pacient, u kterého je nutná operace během léčby přípravkem Hefiya, musí být pečlivě sledován z hlediska vzniku infekcí a musí být provedena příslušná opatření. U pacientů léčených adalimumabem, u kterých byla provedena arthroplastika, existují jen omezené zkušenosti týkající se bezpečnosti přípravku.

Obstrukce tenkého střeva

Selhání odpovědi na léčbu u Crohnovy choroby může signalizovat výskyt fixované fibrotické striktury, která si může vyžádat chirurgickou léčbu. Dostupné údaje naznačují, že adalimumab nezhoršuje ani nezpůsobuje striktury.

Starší pacienti

Frekvence závažných infekcí u pacientů ve věku nad 65 let (3,7 %), léčených adalimumabem, byla vyšší než u pacientů ve věku do 65 let (1,5 %). Některé z těchto infekcí měly fatální zakončení. Při léčbě starších pacientů je zapotřebí věnovat obzvláštní pozornost riziku vzniku infekcí.

Pediatrická populace

Viz Očkování výše.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v dávce 0,8 ml a v dávce 0,4 ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Adalimumab byl studován u pacientů s revmatoidní artritidou polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou a psoriatickou artritidou, u kterých byl podáván v monoterapii nebo v kombinaci s methotrexátem. Při podávání adalimumabu v kombinaci s methotrexátem byla v porovnání s monoterapií tvorba protilátek nižší. Podávání adalimumabu bez methotrexátu vedlo ke zvýšené tvorbě protilátek, zvýšené clearance a snížené účinnosti adalimumabu (viz bod 5.1).

Kombinovat adalimumab s anakinrou se nedoporučuje (viz bod 4.4 „Současné podávání biologických DMARDs nebo antagonistů TNF“).

Kombinovat adalimumab s abataceptem se nedoporučuje (viz bod 4.4 „Současné podávání biologických DMARDs nebo antagonistů TNF“).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku mají zvážit použití vhodné antikoncepce k prevenci těhotenství a pokračovat v jejím užívání po dobu nejméně pěti měsíců po posledním podání přípravku Hefiya.

Těhotenství

Z velkého počtu (přibližně 2 100) do konce gravidity prospektivně sledovaných těhotenství vedoucích k porodům živých dětí u žen léčených adalimumabem, z nichž více než 1 500 bylo léčeno adalimumabem v 1. trimestru, nevyplyvá zvýšené riziko vrozených malformací u novorozence.

Do prospektivního kohortového registru bylo zařazeno 257 žen s revmatoidní artritidou (RA) nebo Crohnovou chorobou (CD) léčených adalimumabem alespoň během prvního trimestru a 120 žen s RA nebo CD neléčených adalimumabem. Primárním cílovým parametrem byla prevalence vrozených vad. Míra těhotenství ukončená alespoň jedním porodem živého dítěte s významnou vrozenou vadou byla 6/69 (8,7 %) u žen léčených adalimumabem s RA a 5/74 (6,8 %) u neléčených žen s RA (neupravená OR 1,31, 95% CI 0,38–4,52) a 16/152 (10,5 %) u žen léčených adalimumabem s CD a 3/32 (9,4 %) u neléčených žen s CD (neupravená OR 1,14, 95% CI 0,31–4,16). Upravená OR (vypočtená pro rozdíly při výchozím stavu) byla 1,10 (95% CI 0,45–2,73) s kombinací RA a CD. Mezi sekundárními cílovými parametry (spontánní potraty, menší vrozené vady, předčasný porod, porod s vážnými nebo oportunními infekcemi) nebyly hlášeny žádné výrazné rozdíly mezi ženami léčenými adalimumabem a neléčenými ženami, a zároveň nebyly hlášeny žádné porody mrtvého plodu nebo maligní stavy. Interpretace údajů může být ovlivněna metodologickými limity studie, včetně malé velikosti sledovaného souboru pacientek a nerandomizovaného designu studie.

Ve vývojové toxikologické studii prováděné na opicích nebyly zjištěny známky toxicity u matek, embryotoxicity či teratogenity. Preklinická data o účinku adalimumabu na postnatální toxicitu nejsou k dispozici (viz bod 5.3).

Adalimumab podávaný v těhotenství může vzhledem k inhibici TNF α ovlivnit normální imunologickou odpověď u novorozenců. Adalimumab má být užíván během těhotenství pouze tehdy, pokud je to nezbytně nutné.

Adalimumab může přecházet přes placentu do séra dětí narozeným matkám, které byly v těhotenství adalimumabem léčeny. V důsledku toho mohou být tyto děti náchylnější k infekcím. Podávání živých vakcín (např. BCG vakcín) dětem, které byly *in utero* adalimumabu vystaveny, se nedoporučuje po dobu 5 měsíců po poslední injekci adalimumabu, kterou matka v průběhu těhotenství dostala.

Kojení

Z omezených (limitovaných) informací v publikované literatuře vyplývá, že adalimumab je vylučován do mateřského mléka ve velmi nízkých koncentracích s přítomností adalimumabu v mateřském mléce v koncentracích od 0,1 % do 1 % sérové hladiny matky. Při perorálním podávání proteinů imunoglobulinu G probíhá jejich proteolýza ve střevech a jejich biologická dostupnost je nízká. Nepředpokládá se žádný vliv na kojené novorozence/kojence. Proto lze přípravek Hefiya podávat během kojení.

Fertilita

Preklinické studie zaměřené na vliv adalimumabu na fertilitu nejsou k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Hefiya může mít malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Po použití přípravku Hefiya se může objevit vertigo a zrakové poruchy (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnný bezpečnostní profil

Adalimumab byl hodnocen u 9 506 pacientů v pivotalních kontrolovaných a otevřených studiích po dobu až 60 měsíců nebo déle. Tyto studie zahrnovaly pacienty s revmatoidní artritidou s krátkým a dlouhým trváním, pacienty s juvenilní idiopatickou artritidou (polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou a entezopatickou artritidou), stejně jako pacienty s axiální spondylartritidou (ankylozující spondylitidou a axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu AS), psoriatickou artritidou, pacienty s Crohnovou chorobou, ulcerózní kolitidou, psoriázou a pacienty s hidradenitis suppurativa a uveitidou. Pivotalní kontrolované studie zahrnovaly 6 089 pacientů léčených adalimumabem a 3 801 pacientů, kteří v kontrolovaném období studií dostávali placebo nebo aktivní srovnávací lék.

Podíl pacientů, kteří předčasně ukončili léčbu pro nežádoucí účinky ve dvojité zaslepené kontrolované části pivotalních studií, byl 5,9 % pacientů léčených adalimumabem a 5,4 % u pacientů užívajících kontrolní léčbu.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou infekce (jako je nazofaryngitida, infekce horních dýchacích cest a sinusitida), reakce v místě injekčního vpichu (erytém, svědění, krvácení, bolest nebo otoky), bolesti hlavy a muskuloskeletální bolest.

U adalimumabu byly hlášeny závažné nežádoucí účinky. TNF antagonisté, jako například adalimumab, ovlivňují imunitní systém a jejich použití může ovlivňovat schopnost obranyschopnosti organismu vůči infekci a rakovinnému bujení.

U adalimumabu byly také hlášeny fatální a život ohrožující infekce (včetně sepse, oportunních infekcí TBC), HBV reaktivace a různé malignity (včetně leukémie, lymfomů a HSTCL).

Byly také hlášeny závažné hematologické, neurologické a autoimunní reakce. Tyto zahrnují vzácně se vyskytující případy pancytopenie, aplastické anémie, centrálních a periferních demyelinizačních chorob, případy lupus erythematosus a stavů podobných lupusu a Stevensův-Johnsonův syndrom.

Pediatrická populace

Obecně byly nežádoucí účinky u pediatrických pacientů, pokud jde o typ a četnost výskytu, podobné těm, které byly pozorovány u dospělých pacientů.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující výčet nežádoucích účinků je založen na zkušenosti z klinických studií a z období postmarketingu, účinky jsou seřazeny podle orgánových systémů (SOC) a frekvence výskytu v Tabulce 7 níže: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti.

Jsou zde zahrnuty účinky, které se, napříč jednotlivými indikacemi, vyskytovaly s nejvyšší frekvencí. Hvězdička (*) se ve sloupci tříd orgánových systémů vyskytuje tehdy, pokud lze další informace nalézt na jiných místech textu, v bodech 4.3, 4.4 a 4.8.

Tabulka 7. Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace*	Velmi časté	Infekce dýchacích cest (včetně infekce dolních a horních cest dýchacích, pneumonie, sinusitidy, faryngitidy, nazofaryngitidy, bronchitidy a pneumonie vyvolané herpetickými viry)
	Časté	Systémové infekce (včetně sepse, kandidózy a chřipky), střevní infekce (včetně virové gastroenteritidy), infekce kůže a měkkých tkání (včetně paronychia, celulitidy, impetiga, nekrotizující fasciitidy a herpes zoster), ušní infekce, orální infekce (včetně herpes simplex, orálního herpes a zubních infekcí), infekce reprodukčního systému (včetně vulvovaginální myotické infekce), infekce močových cest (včetně pyelonefritidy), plísňové infekce, kloubní infekce
	Méně časté	Neurologické infekce (včetně virové meningitidy), oportunní infekce a tuberkulóza (včetně kokcidiomykózy, histoplasmózy a infekcí způsobených mycobacterium avium complex), bakteriální infekce, oční infekce, divertikulitida ¹⁾

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)*	Časté	Karcinom kůže vyjma melanomu (včetně karcinomu z bazálních buněk a skvamózního buněčného karcinomu), benigní neoplázie
	Méně časté	Lymfom **, novotvary solidních orgánů (včetně karcinomu prsu, plicní neoplázie a neoplázie štítné žlázy), melanom**
	Vzácné	Leukémie ¹⁾
	Není známo	Hepatosplenický T-buněčný lymfom ¹⁾ karcinom z Merkelových buněk (neuroendokrinní karcinom kůže) ¹⁾ Kaposiho sarkom
Poruchy krve a lymfatického systému*	Velmi časté	Leukopenie (včetně neutropenie a agranulocytózy), anémie
	Časté	Leukocytóza, trombocytopenie
	Méně časté	Idiopatická trombocytopenická purpura
	Vzácné	Pancytopenie
Poruchy imunitního systému*	Časté	Hypersenzitivita, alergie (včetně sezónní alergie)
	Méně časté	Sarkoidóza ¹⁾ , vaskulitida
	Vzácné	anafylaxe ¹⁾
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Zvýšení lipidů
	Časté	Hypokalémie, zvýšení kyseliny močové, abnormální hladina sodíku v krvi, hypokalcémie, hyperglykémie, hypofosfatémie, dehydratace
Psychiatrické poruchy	Časté	Alterace nálady (včetně deprese), úzkost, nespavost
Poruchy nervového systému*	Velmi časté	Bolest hlavy
	Časté	Parestezie (včetně hypestézie), migréna, útlak nervových kořenů

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
	Méně časté	Cévní mozková příhoda ¹⁾ , třes, neuropatie
	Vzácné	Roztroušená skleróza, demyelinizační poruchy (např. optická neuritida, Guillain-Barré syndrom) ¹⁾
Poruchy oka	Časté	Poruchy zraku, konjunktivitida, blefaritida, otok oka
	Méně časté	Diplopie
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Vertigo
	Méně časté	Ztráta sluchu, tinnitus
Srdeční poruchy*	Časté	Tachykardie
	Méně časté	Infarkt myokardu ¹⁾ , arytmie, městnavé srdeční selhání
	Vzácné	Srdeční zástava
Cévní poruchy	Časté	Hypertenze, záchvaty zrudnutí, hematomy
	Méně časté	Aneurysma aorty, cévní arteriální okluze, tromoflebitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy*	Časté	Astma, dyspnoe, kašel
	Méně časté	Plicní embolie, ¹⁾ intersticiální plicní choroba, chronická obstrukční plicní nemoc, pneumonitida, pleurální výpotek ¹⁾
	Vzácné	Plicní fibróza ¹⁾
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Bolest břicha, nauzea a zvracení

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
	Časté	Krvácení z GI traktu, dyspepsie, gastroezofageální refluxní choroba, sicca syndrom
	Méně časté	Pankreatitida, dysfagie, edém obličeje
	Vzácné	Perforace střeva ¹⁾
Poruchy jater a žlučových cest*	Velmi časté	Zvýšení jaterních enzymů
	Méně časté	Steatóza jater, cholecystitida a cholelithiáza, zvýšení bilirubinu
	Vzácné	Hepatitida, reaktivace hepatitidy B ¹⁾ , autoimunní hepatitida ¹⁾
	Není známo	Selhání jater ¹⁾
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi časté	Rash (včetně exfoliativního rashe)
	Časté	Nový výskyt nebo zhoršení psoriázy (včetně palmoplantární pustulózní psoriázy) ¹⁾ , urtikarie, tvorba modřin (včetně purpury), dermatitida (včetně ekzému), onychoklázie, hyperhidróza, alopecie ¹⁾ , pruritus
	Méně časté	Noční pocení, zjizvení
	Vzácné	Erythema multiforme ¹⁾ , Stevensův-Johnsonův syndrom ¹⁾ , angioedém ¹⁾ , kožní vaskulitida ¹⁾ , lichenoidní kožní reakce ¹⁾
	Není známo	Zhoršení příznaků dermatomyozitidy ¹⁾
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi časté	Muskuloskeletální bolest
	Časté	Svalové spasmy (včetně zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi)
	Méně časté	Rhabdomyolýza, systémový lupus erythematodes
	Vzácné	Lupus-like syndrom ¹⁾

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Poškození ledvin, hematurie
	Méně časté	Nykturie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté	Erektilní dysfunkce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace*	Velmi časté	Reakce v místě injekčního vpichu (včetně erytému v místě vpichu injekce)
	Časté	Bolest na hrudi, edém, pyrexie ¹⁾
	Méně časté	Zánět
Vyšetření*	Časté	Poruchy koagulace a krvácení (včetně prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času), pozitivní test autoprotilátek (včetně protilátek proti dvoušroubovici DNA), zvýšení laktátdehydrogenázy v krvi
	Není známo	Zvýšení tělesné hmotnosti ²⁾
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Časté	Poruchy hojení

* další informace lze nalézt na jiných místech textu, v bodech 4.3, 4.4 a 4.8

** včetně otevřené fáze prodloužených studií

1) včetně údajů ze spontánního hlášení

2) Průměrná změna tělesné hmotnosti od výchozí hodnoty se v případě adalimumabu pohybovala od 0,3 do 1,0 kg v indikacích pro dospělé v porovnání s (mínus) -0,4 kg až 0,4 kg v případě placebo během léčby po dobu 4–6 měsíců. Zvýšení tělesné hmotnosti o 5–6 kg bylo pozorováno rovněž v dlouhodobých prodloužených studiích, které nezahrnovaly kontrolní skupinu, s průměrnou expozicí přípravku přibližně 1–2 roky, zejména u pacientů s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou. Mechanismus tohoto účinku není jasný, mohl by však souviset s protizánětlivým účinkem adalimumabu.

Hidradenitis suppurativa

Bezpečnostní profil u pacientů s hidradenitis suppurativa léčených adalimumabem jednou týdně byl v souladu se známým bezpečnostním profilem adalimumabu.

Uveitida

Bezpečnostní profil u pacientů s uveitidou léčených adalimumabem jednou za dva týdny byl v souladu se známým bezpečnostním profilem adalimumabu.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce v místě injekčního vpichu

V pivotních kontrolovaných studiích se u 12,9 % dětských a dospělých pacientů léčených adalimumabem vyvinuly reakce v místě vpichu (erytém a/nebo svědění, krvácení, bolest nebo otok) v porovnání se 7,2 % pacientů léčených placebem nebo aktivní kontrolou. Reakce v místě injekčního vpichu nevyžadovaly přerušení podávání léčivého přípravku.

Infekce

V pivotních kontrolovaných studiích se u dětských a dospělých pacientů léčených adalimumabem vyskytla infekce ve frekvenci 1,51 a u pacientů léčených placebem nebo aktivní kontrolou ve frekvenci 1,46 případů na pacienta léčeného po dobu jednoho roku (případ/pacient/rok). Jednalo se především o nazofaryngitidu, infekci horních cest dýchacích a sinusitidu. Většina pacientů pokračovala po vyléčení infekce v léčbě adalimumabem.

Výskyt závažných infekcí u pacientů léčených adalimumabem činil 0,04 případů/pacient/rok a u pacientů léčených placebem nebo aktivní kontrolou 0,03 případů/pacient/rok.

V kontrolovaných a otevřených studiích u dospělých i pediatrických pacientů s adalimumabem byly hlášeny závažné infekce (včetně fatálních infekcí, které se vyskytovaly vzácně), jako jsou tuberkulóza (včetně miliární a mimoplicní tuberkulózy) a invazivní oportunní infekce (např. diseminovaná nebo mimoplicní histoplasmóza, blastocystóza, kokcidiomykóza, pneumocystóza, kandidóza, aspergilóza a listerióza). Většina případů tuberkulózy se vyskytla v prvních osmi měsících po zahájení léčby a mohlo se jednat o opětovné vzplanutí latentního onemocnění.

Maligní onemocnění a lymfoproliferativní poruchy

Ve studiích s adalimumabem nebyly u 249 pediatrických pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou (polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou a entezopatickou artritidou) pozorovány žádné malignity při expozici odpovídající 655,6 pacientorokům léčby. Žádné malignity nebyly navíc pozorovány ani u 192 pediatrických pacientů při expozici 498,1 pacientoroků léčby v průběhu studií s adalimumabem, zaměřených na pediatrické pacienty s Crohnovou chorobou. Žádné malignity nebyly pozorovány u 77 pediatrických pacientů při expozici 80 pacientoroků léčby v průběhu studie s adalimumabem u pediatrických pacientů s chronickou ložiskovou psoriázou. Žádné malignity nebyly pozorovány u 93 pediatrických pacientů při expozici 65,3 pacientoroků léčby v průběhu studie s adalimumabem u pediatrických pacientů s ulcerózní kolitidou. U 60 pediatrických pacientů s expozicí 58,4 pacientoroků nebyly pozorovány žádné malignity během studie s adalimumabem u pediatrických pacientů s uveitidou.

V průběhu kontrolovaného období pivotních klinických studií u dospělých pacientů s adalimumabem, v trvání nejméně 12 týdnů, byly u pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, ankylozující spondylitidou, axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu AS, psoriatickou artritidou, psoriázou, hidradenitis suppurativa, Crohnovou chorobou, ulcerózní kolitidou a uveitidou pozorovány případy malignit jiného druhu, než jsou lymfomy či nemelanomový karcinom kůže, s četností výskytu 6,8 (4,4 a 10,5) (na 1 000 pacientoroků při 95% intervalu spolehlivosti), v porovnání s četností jejich výskytu 6,3 (3,4 a 11,8) na 1 000 pacientoroků u kontrolní skupiny. Skupina s adalimumabem zahrnovala 5 291 pacientů a 3 444 pacientů bylo v kontrolní skupině (průměrná doba trvání léčby byla 4,0 měsíce u adalimumabu a 3,8 měsíce u pacientů léčených kontrolou). Četnost výskytu kožních karcinomů nemelanomového typu (95% interval spolehlivosti) byla 8,8 (6,0 a 13,0) na 1 000 pacientoroků u pacientů léčených adalimumabem a 3,2 (1,3 a 7,6) na 1 000 pacientoroků v kontrolní skupině. Z těchto kožních karcinomů se skvamózní buněčný karcinom vyskytoval s četností 2,7 (1,4 a 5,4) na 1 000 pacientoroků při 95% intervalu spolehlivosti u pacientů léčených adalimumabem a 0,6 (0,1 a 4,5) na 1 000 pacientoroků u kontrolních pacientů. Četnost výskytu lymfomů (95% interval spolehlivosti) byla 0,7 (0,2 a 2,7) na 1 000 pacientoroků u pacientů léčených adalimumabem a 0,6 (0,1 a 4,5) na 1 000 pacientoroků u kontrolních pacientů.

Když se zkombinují kontrolovaná období těchto studií a probíhající a ukončené otevřené rozšířené fáze studií s průměrnou délkou trvání přibližně 3,3 let, zahrnující 6 427 pacientů a více než 26 439 pacientoroků léčby, pak pozorovaná četnost výskytu malignit jiného typu, než jsou lymfomy a nemelanomové karcinomy kůže, činí přibližně 8,5 na 1 000 pacientoroků. Pozorovaná četnost výskytu nemelanomového typu kožního karcinomu činí přibližně 9,6 na 1 000 pacientoroků a pozorovaná četnost lymfomů je přibližně 1,3 na 1 000 pacientoroků.

Ve sledování po uvedení přípravku na trh v období od ledna 2003 do prosince 2010, a to především u pacientů s revmatoidní artritidou, činil výskyt všech spontánně hlášených malignit přibližně 2,7 na 1 000 pacientoroků léčby. Spontánně hlášená četnost výskytu u kožního karcinomu nemelanomového typu činila přibližně 0,2 a u lymfomů přibližně 0,3 na 1 000 pacientoroků léčby (viz bod 4.4).

U pacientů léčených adalimumabem byly hlášeny vzácné postmarketingové případy hepatosplenického T-buněčného lymfomu (viz bod 4.4).

Autoprotilátky

U pacientů bylo prováděno vyšetření na autoprotilátky v různých časových intervalech studií I–V s revmatoidní artritidou. V těchto studiích byly u 11,9 % pacientů léčených adalimumabem a u 8,1 % pacientů léčených placebem a aktivní kontrolou, kteří měli negativní výchozí titry antinukleárních protilátek, zjištěny pozitivní titry ve 24. týdnu léčby. U dvou pacientů z 3 441 nemocných léčených adalimumabem ve všech studiích s revmatoidní a psoriatickou artritidou došlo k rozvoji klinických příznaků naznačujících možnost nového vzniku lupus-like syndromu. Po vysazení léčby došlo u těchto pacientů ke zlepšení. U žádného pacienta nedošlo k rozvoji lupózní nefritidy či symptomů postižení centrálního nervového systému.

Hepatobiliární poruchy

V kontrolovaných klinických studiích fáze 3 s adalimumabem, zaměřených na revmatoidní artritidu a psoriatickou artritidu, se po sledovanou dobu trvání v rozmezí od 4 do 104 týdnů objevilo zvýšení ALT $\geq 3 \times$ ULN u 3,7 % pacientů léčených adalimumabem a u 1,6 % pacientů léčených kontrolním přípravkem.

V kontrolovaných klinických studiích fáze 3 s adalimumabem u pacientů s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou ve věku od 4 do 17 let a entezopatickou artritidou ve věku 6 až 17 let se objevilo zvýšení ALT $\geq 3 \times$ ULN u 6,1 % pacientů léčených adalimumabem a u 1,3 % pacientů léčených v kontrolní skupině. Ve většině případů se zvýšení ALT vyskytlo při současném podávání methotrexátu. Žádné zvýšení ALT $\geq 3 \times$ ULN se nevyskytlo ve fázi 3 klinické studie s adalimumabem u pacientů s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou ve věku 2 až < 4 let.

V kontrolovaných klinických studiích fáze 3 s adalimumabem u pacientů s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou se po sledovanou dobu trvání v rozmezí od 4 do 52 týdnů objevilo zvýšení ALT $\geq 3 \times$ ULN u 0,9 % pacientů léčených adalimumabem a u 0,9 % pacientů léčených kontrolním přípravkem.

V klinické studii fáze 3 s adalimumabem u pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou, která hodnotila účinnost a bezpečnost dvou udržovacích dávkovacích režimů upravených dle hmotnosti po hmotnostně upravené indukční léčbě do 52 týdnů léčby, se objevilo zvýšení ALT $\geq 3 \times$ ULN u 2,6 % (5 ze 192) pacientů, z nichž 4 byli vystaveni současné léčbě imunosupresiv.

V kontrolovaných klinických studiích fáze 3 s adalimumabem u pacientů s ložiskovou psoriázou se po sledovanou dobu trvání v rozmezí od 12 do 24 týdnů objevilo zvýšení ALT $\geq 3 \times$ ULN u 1,8 % pacientů léčených adalimumabem a u 1,8 % pacientů léčených kontrolním přípravkem.

Žádné zvýšení ALT $\geq 3 \times$ ULN se nevyskytlo v klinické studii fáze 3 s adalimumabem u pediatrických pacientů s ložiskovou psoriázou.

V kontrolovaných klinických studiích s adalimumabem (úvodní dávky 160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2, následované 40 mg jednou týdně počínaje týdnem 4) u pacientů s hidradenitis suppurativa se sledovanou dobou trvání v rozmezí od 12 do 16 týdnů se objevilo zvýšení ALT $\geq 3 \times$ ULN u 0,3 % pacientů léčených adalimumabem a u 0,6 % pacientů léčených kontrolním přípravkem.

V kontrolovaných klinických studiích s adalimumabem (úvodní dávky 80 mg v týdnu 0, následované 40 mg jednou za dva týdny počínaje týdnem 1) se u dospělých pacientů s uveitidou

lčených až po dobu 80 týdnů se střední expozicí 166,5 dne v případě terapie adalimumabem a 105,0 dne v případě terapie kontrolním přípravkem objevilo zvýšení ALT $\geq 3 \times$ ULN u 2,4 % pacientů lčených adalimumabem a u 2,4 % pacientů lčených kontrolním přípravkem.

V kontrolované klinické studii fáze 3 s adalimumabem u pediatrických pacientů s ulcerózní kolitidou (n = 93), která hodnotila účinnost a bezpečnost udržovací dávky 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) každý druhý týden (n = 31) a udržovací dávky 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) každý týden (n = 32) po indukční dávce upravené podle tělesné hmotnosti 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnech 0 a 1, a 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2 (n = 63) nebo indukční dávce 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnu 0, placebo v týdnu 1 a 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2 (n = 30), se objevilo zvýšení ALT $\geq 3 \times$ ULN u 1,1 % (1/93) pacientů.

V klinických studiích napříč všemi indikacemi byli pacienti se zvýšeným ALT asymptomatictí a ve většině případů bylo zvýšení ALT přechodné a vymizelo s pokračováním léčby. Nicméně po uvedení přípravku na trh byly u pacientů, jimž byl podáván adalimumab, hlášeny případy selhání jater, stejně jako případy méně závažných poruch jater, které mohou selhání jater předcházet, jako je hepatitida, včetně autoimunní hepatitidy.

Současná léčba azathioprinem/6-merkaptopurinem

Ve studiích s Crohnovou chorobou byla u dospělých pacientů lčených kombinací adalimumabu spolu s azathioprinem/6-merkaptopurinem pozorována vyšší incidence malignit a závažných nežádoucích účinků souvisejících s infekcemi v porovnání s pacienty, kteří byli léčeni pouze adalimumabem.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

V klinických studiích nebyla pozorována toxicita omezující dávku léku. Nejvyšší hodnocenou dávkou bylo opakované intravenózní podávání 10 mg/kg, což je přibližně 15násobek doporučené dávky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresiva, inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF- α), ATC kód: L04AB04

Hefiya je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

Mechanismus účinku

Adalimumab se specificky váže na TNF a neutralizuje biologickou funkci TNF blokováním jeho interakce s p55 a p75 TNF receptorů na povrchu buněk. Adalimumab rovněž moduluje biologickou odpověď, která je indukována nebo regulována TNF, včetně změn hladin adhezních molekul zodpovědných za migraci leukocytů (ELAM-1, VACM-1 a ICAM-1 při IC₅₀ 0,1–0,2 nM).

Farmakodynamické účinky

Po léčbě adalimumabem byl u pacientů s revmatoidní artritidou v porovnání s výchozím stavem pozorován rychlý pokles hladin ukazatelů akutní fáze zánětu (C-reaktivní protein (CRP) a sedimentace erytrocytů (FW)) a sérových cytokinů (IL-6). Po podání adalimumabu byly rovněž sníženy sérové koncentrace matrixových metaloproteináz (MMP-1 a MMP-3), které vyvolávají přestavbu tkání způsobující destrukci chrupavek. U pacientů léčených adalimumabem obvykle došlo ke zlepšení hematologických známek chronického zánětu.

Rychlý pokles hladin CRP během léčby adalimumabem byl také pozorován u pacientů s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou, Crohnovou chorobou, ulcerózní kolitidou a hidradenitis suppurativa. U pacientů s Crohnovou chorobou bylo také pozorováno snížení počtu buněk exprimujících markery zánětlivých faktorů v tlustém střevě, což zahrnovalo i významný pokles exprese TNF α . Endoskopické zkoumání střevní sliznice jednoznačně prokázalo slizniční hojení u pacientů léčených adalimumabem.

Klinická účinnost a bezpečnost

Revmatoidní artritida

Adalimumab byl hodnocen u více než 3 000 pacientů ve všech klinických studiích s revmatoidní artritidou. Účinnost a bezpečnost adalimumabu byly hodnoceny v pěti randomizovaných, dvojité zaslepených a dobře kontrolovaných studiích. Někteří pacienti byli léčeni po dobu až 120 měsíců.

Ve studii RA I bylo hodnoceno 271 pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, kteří byli ve věku 18 let a starší a selhala u nich léčba nejméně jedním chorobu modifikujícím antirevmatickým lékem a léčba methotrexátem v dávkách 12,5–25 mg (10 mg v případě nesnášenlivosti methotrexátu) jednou týdně nebyla dostatečně účinná, při konstantní dávce 10–25 mg methotrexátu jednou týdně. Pacienti dostávali dávky 20, 40 nebo 80 mg adalimumabu nebo placebo každý druhý týden po dobu 24 týdnů.

Ve studii RA II bylo hodnoceno 544 pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, kteří byli ve věku 18 let a starší a selhala u nich léčba nejméně jedním chorobu modifikujícím antirevmatickým lékem. Pacientům byla po dobu 26 týdnů podávána subkutánně dávka 20 nebo 40 mg adalimumabu každý druhý týden a placebo v týdnu bez podání aktivní léčby nebo placebo bylo podáváno jednou týdně po stejnou dobu. Ve studii nebyly povoleny žádné jiné choroby modifikující antirevmatické léky.

Ve studii RA III bylo hodnoceno 619 pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, kteří byli ve věku 18 let a starší a u kterých nebyla odpověď na léčbu methotrexátem v dávkách 12,5–25 mg dostatečná nebo v případě nesnášenlivosti methotrexátu v dávce 10 mg týdně. Ve studii byly tři skupiny. První skupina dostávala injekce placeba jednou týdně po dobu 52 týdnů. Druhá skupina dostávala adalimumab 20 mg jednou týdně po dobu 52 týdnů. Třetí skupina byla léčena adalimumabem 40 mg každý druhý týden, přičemž v týdnu bez podávání aktivní látky dostávali pacienti placebo. Po ukončení prvních 52 týdnů bylo 457 pacientů zařazeno do otevřené prodloužené fáze studie, kdy bylo podáváno 40 mg adalimumabu/MTX každý druhý týden po dobu až 10 let.

Studie RA IV primárně hodnotila bezpečnost léčby u 636 pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, kteří byli ve věku 18 let a starší. Studie se mohli zúčastnit pacienti, kteří dosud neužívali chorobu modifikující antirevmatické léky, i pacienti, kteří byli i v průběhu studie léčeni revmatologickou léčbou za předpokladu, že tato terapie byla stabilní po dobu nejméně 28 dní. Jednalo se o léčbu methotrexátem, leflunomidem, hydroxychlorochinem, sulfasalazinem a/nebo solemi zlata. Pacienti byli randomizováni na léčbu 40 mg adalimumabu nebo placeba každý druhý týden po dobu 24 týdnů.

Studie RA V hodnotila 799 dospělých pacientů se středně až výrazně aktivní časnou revmatoidní artritidou dosud neléčených methotrexátem (průměrné trvání nemoci méně než 9 měsíců). Tato studie hodnotila účinnost adalimumabu 40 mg podávaného každý druhý týden/v kombinační terapii s methotrexátem, adalimumabu 40 mg každý druhý týden v monoterapii a methotrexátu v monoterapii na snížení příznaků a projevů a rychlost progresu poškození kloubů u revmatoidní artritidy po dobu 104 týdnů. Po ukončení prvních 104 týdnů bylo 497 pacientů zařazeno do otevřené prodloužené fáze, ve které bylo 40 mg adalimumabu podáváno každý druhý týden po dobu 10 let.

Primárním výsledným ukazatelem ve studiích RA I, II a III a sekundárním výsledným ukazatelem ve studii RA IV bylo procento pacientů, kteří dosáhli odpovědi ACR 20 ve 24. nebo 26. týdnu. Primárním výsledným ukazatelem ve studii RA V bylo procento pacientů, kteří dosáhli odpovědi ACR 50 v týdnu 52. Ve studiích RA III a V bylo dalším primárním výsledným ukazatelem v 52. týdnu zpomalení progresu onemocnění (stanovené pomocí RTG vyšetření). Studie RA III měla také primární výsledný ukazatel změnu kvality života.

ACR odpověď

Procento pacientů léčených adalimumabem, kteří dosáhli odpovědi ACR 20, 50 a 70, bylo ve studiích RA I, II a III shodné. Výsledky při podávání dávky 40 mg každý druhý týden jsou shrnuty v tabulce 8.

Tabulka 8. ACR odpověď v placebem kontrolovaných studiích (Procento pacientů)

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

^a Studie RA I za 24 týdnů, Studie RA II za 26 týdnů a Studie RA III za 24 a 52 týdnů

^b adalimumab 40 mg podávaný každý druhý týden

^c MTX = methotrexát

^{**} p < 0,01, adalimumab *versus* placebo

Ve studiích RA I–IV došlo po 24 a 26 týdnech léčby v porovnání s placebem ke zlepšení všech jednotlivých složek kritérií odpovědi ACR (počet bolestivých a oteklých kloubů, hodnocení aktivity onemocnění a bolesti lékařem a pacientem, skóre indexu disability (HAQ) a hodnoty CRP (mg/dl)). Ve studii RA III toto zlepšení přetrvávalo po dobu 52 týdnů.

V otevřené prodloužené studii fáze 3 s revmatoidní artritidou si většina pacientů, kteří dosáhli odpovědi dle ACR, udržela odpověď v trvání až 10 let. Z celkového počtu 207 pacientů, kteří byli randomizováni na adalimumab 40 mg každý druhý týden, jich 114 pokračovalo v léčbě adalimumabem každý druhý týden po dobu 5 let. Z těchto pacientů 86 (75,4 %) dosáhlo odpovědi ACR 20; 72 pacientů (63,2 %) dosáhlo odpovědi ACR 50 a 41 pacientů (36 %) dosáhlo odpovědi ACR 70. Z celkového počtu 207 pacientů jich 81 pokračovalo v léčbě adalimumabem v dávce 40 mg každý druhý týden po dobu 10 let. Mezi těmito dosáhlo 64 pacientů (79 %) odpovědi ACR 20, 56 pacientů (69,1 %) dosáhlo odpovědi ACR 50 a 43 pacientů (53,1 %) dosáhlo odpovědi ACR 70.

Ve studii RA IV byla ACR 20 odpověď u pacientů léčených adalimumabem a standardní léčbou statisticky významně lepší než u pacientů léčených placebem a standardní léčbou ($p < 0,001$).

Ve studiích RA I-IV dosáhli pacienti léčení adalimumabem statisticky významné odpovědi ACR 20 a 50 v porovnání s placebem již za jeden až dva týdny po zahájení léčby.

Ve studii RA V u pacientů s časnou revmatoidní artritidou, kteří dosud nebyli léčení methotrexátem, vedla kombinační léčba adalimumabem a methotrexátem k rychlejší a významně větší odpovědi ACR než monoterapie methotrexátem a monoterapie adalimumabem v 52. týdnu a odpověď přetrvávala i ve 104. týdnu (viz Tabulka 9).

**Tabulka 9. Odpověď ACR ve studii RA V
(Procento pacientů)**

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

^a Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie methotrexátem a kombinační terapie adalimumabem/methotrexát pomocí Mann-Whitneova U testu.

^b Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie přípravkem adalimumab a kombinační terapie adalimumabem/methotrexát pomocí Mann-Whitneova U testu.

^c Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie adalimumabem a monoterapie methotrexátem pomocí Mann-Whitneova U testu.

V otevřené prodloužené fázi studie RA V byly odpovědi ACR na léčbu zachovány po dobu až 10 let. Z 542 pacientů, kteří byli randomizováni na léčbu adalimumabem 40 mg každý druhý týden, pokračovalo 170 pacientů v léčbě adalimumabem 40 mg každý druhý týden po dobu 10 let. Mezi těmi dosáhlo 154 pacientů (90,6 %) odpovědi ACR 20; 127 pacientů (74,7 %) dosáhlo odpovědi ACR 50 a 102 pacientů (60 %) dosáhlo odpovědi ACR 70.

V týdnu 52 dosáhlo 42,9 % pacientů léčených kombinací adalimumab/methotrexát klinickou remisi ($\text{DAS28} < 2,6$) v porovnání s 20,6 % pacientů léčených methotrexátem v monoterapii a 23,4 % pacientů léčených adalimumabem v monoterapii. Kombinační terapie adalimumabem/methotrexátem byla klinicky a statisticky lepší než monoterapie methotrexátem ($p < 0,001$) a monoterapie adalimumabem ($p < 0,001$) z hlediska dosažení stavu nízké aktivity choroby u pacientů se střední až těžkou formou revmatoidní artritidy diagnostikovanou v nedávné době. Odpověď u obou větví studie s monoterapií byla podobná ($p = 0,447$). Ze 342 subjektů, kteří se účastnili otevřené prodloužené fáze studie a byli randomizováni na léčbu adalimumabem v monoterapii nebo adalimumabu v kombinaci s methotrexátem, 171 pacientů dokončilo 10 let léčby adalimumabem. Z těchto pacientů dosáhlo remise po 10 letech 109 subjektů (63,7 %).

RTG odpověď

Ve studii RA III, kde průměrné trvání revmatoidní artritidy u pacientů léčených adalimumabem bylo přibližně 11 let, bylo strukturální poškození kloubů hodnoceno radiograficky a vyjádřeno jako změna modifikovaného celkového Sharpova skóre (Total Sharp Score, TSS) a jeho komponent, skóre erozí a skóre zúžení kloubní šterbiny. U pacientů léčených adalimumabem/methotrexátem byla zjištěna významně menší RTG progresse v 6. a 12. měsíci léčby než u pacientů léčených methotrexátem v monoterapii (viz Tabulka 10).

Snížení stupně progresu strukturálního poškození u části pacientů v otevřené prodloužení RA studii III přetrvává po dobu 8 a 10 let. Po 8 letech bylo 81 z 207 pacientů původně léčených adalimumabem v dávce 40 mg každý druhý týden bylo radiograficky zhodnoceno. U 48 z těchto pacientů nedošlo k progresi strukturálního poškození, což bylo definováno jako 0,5 či nižší změna hodnoty mTSS v porovnání s výchozím stavem. Po 10 letech 79 z 207 pacientů původně léčených adalimumabem v dávce 40 mg každý druhý týden bylo radiograficky zhodnoceno. Mezi těmito se u 40 pacientů neprokázala progresie strukturálního poškození, definovaná jako změna mTSS o 0,5 nebo méně v porovnání s výchozím stavem.

Tabulka 10. Průměrné RTG změny po 12 měsících ve studii RA III

	placebo/ MTX ^a	adalimumab/MTX 40 mg každý druhý týden	placebo/MTX-adalimumab/ MTX (95% interval spolehlivost i ^b)	Hodnota p
celkové Sharpovo skóre	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001 ^c
skóre erozí	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
skóre JSN ^d	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

^a methotrexát

^b 95% intervaly spolehlivosti pro rozdíly změny skóre mezi methotrexátem a adalimumabem

^c na základě analýzy pořadí

^d zúžení kloubní šterbiny

Ve studii RA V bylo strukturální poškození kloubů hodnoceno radiograficky a vyjádřeno jako změna upraveného celkového Sharpova skóre (viz Tabulka 11).

Tabulka 11. Radiografické průměrné změny v týdnu 52 ve studii RA V

	MTX n = 257 (95% interval spolehlivosti)	adalimumab n = 274 (95% interval spolehlivosti)	adalimumab/ MTX n = 268 (95% interval spolehlivosti)	hodnota p ^a	hodnota p ^b	hodnota p ^c
celkové Sharpovo skóre	5,7 (4,2–7,3)	3,0 (1,7–4,3)	1,3 (0,5–2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
skóre eroze	3,7 (2,7–4,7)	1,7 (1,0–2,4)	0,8 (0,4–1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN skóre	2,0 (1,2–2,8)	1,3 (0,5–2,1)	0,5 (0–1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

^a Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie methotrexátem a kombinační terapie adalimumab/methotrexát pomocí Mann-Whitneova U testu.

^b Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie adalimumabem a kombinační terapie adalimumab/methotrexát pomocí Mann-Whitneova U testu.

^c Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie adalimumabem a monoterapie methotrexátem pomocí Mann-Whitneova U testu.

Po 52 a 104 týdnech terapie bylo procento pacientů bez progresu (změna modifikovaného Sharpova skóre oproti výchozímu stavu $\leq 0,5$) významně vyšší při kombinační terapii adalimumab/methotrexát (63,8 %, resp. 61,2 %) v porovnání s monoterapií methotrexátem (37,4 %, resp. 33,5 %, $p < 0,001$) a monoterapií adalimumabem (50,7 %, $p < 0,002$, resp. 44,5 %, $p < 0,001$).

V otevřené prodloužené fázi studie RA V byla v desátém roce průměrná změna modifikovaného Sharpova skóre oproti výchozímu stavu 10,8, 9,2 a 3,9 u pacientů původně randomizovaných na léčbu methotrexátem v monoterapii, adalimumabem v monoterapii a adalimumabem v kombinaci s methotrexátem. Odpovídající poměry pacientů bez radiografické progresy byly 31,3 %, 23,7 % a 36,7 %.

Kvalita života a tělesné funkce

Kvalita života odvozená od zdravotního stavu a tělesné funkce byly ve čtyřech původních kontrolovaných studiích hodnoceny indexem disability pomocí Dotazníku hodnocení zdraví (Health Assessment Questionnaire – HAQ). Tento parametr byl předem stanoveným primárním výsledným ukazatelem v 52. týdnu ve studii RA III. U všech dávek/režimů podávání adalimumabu ve všech čtyřech studiích bylo prokázáno statisticky významně větší zlepšení indexu disability HAQ mezi výchozí hodnotou a hodnotou v 6. měsíci v porovnání s placebem a ve studii RA III byly pozorovány stejné výsledky v 52. týdnu. Tyto nálezy podporují i výsledky Stručného formuláře průzkumu zdraví (SF 36) u všech dávek/režimů podávání adalimumabu ve všech čtyřech studiích se statisticky významným zlepšením skóre souhrnu tělesných komponent (physical component summary – PCS) a statisticky významným zlepšením skóre příznaků bolesti a vitality při dávkování přípravku 40 mg každý druhý týden. Ve všech třech studiích, ve kterých byla hodnocena únavnost (studie RA I, III, IV) byl pozorován její statisticky významný pokles stanovením funkčního hodnocení léčby chronického onemocnění (FACIT).

Ve studii RA III se u většiny subjektů, kteří dosáhli zlepšení fyzických funkcí a pokračovali v léčbě, udrželo zlepšení až do týdne 520 (120 měsíců) nezaslepené fáze studie. Zlepšení kvality života bylo hodnoceno po dobu 156 týdnů (36 měsíců), toto zlepšení přetrvávalo v průběhu celého tohoto období.

Ve studii RA V se zlepšení indexu disability HAQ a tělesné komponenty v průzkumu SF 36 prokázalo jako větší ($p < 0,001$) při kombinační léčbě adalimumabem/methotrexátem v porovnání s monoterapií methotrexátem v 52. týdnu a zůstávalo větší až do 104. týdne.

Axiální spondylartritida

Ankylozující spondylitida (AS)

Adalimumab 40 mg byl podáván každý druhý týden ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích 393 pacientům s aktivní ankylozující spondylitidou, u nichž nebyla dostatečná odpověď na konvenční terapii (průměrné výchozí skóre aktivity choroby [Bath Ankylosis Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] bylo u všech skupin 6,3). Studie trvaly 24 týdnů. 79 pacientů (20,1 %) bylo léčeno současně chorobu modifikujícími antirevmatiky a 37 pacientů (9,4 %) glukokortikoidy. Po zaslepené fázi následovala otevřená fáze, během níž pacienti dostávali adalimumab 40 mg každý druhý týden subkutánně po dobu dalších 28 týdnů. Subjekty hodnocení ($n = 215$, 54 %), u kterých se v týdnech 12, 16 nebo 20 nepodařilo dosáhnout ASAS 20, byli předčasně zařazeni do otevřené fáze studie a každý druhý týden pak dostávali subkutánně 40 mg adalimumabu a byli poté v dvojitě zaslepených statistických analýzách považováni za na léčbu neodpovídající.

V rozsáhlejší studii AS I s 315 pacienty výsledky prokázaly statisticky signifikantní zlepšení symptomů ankylozující spondylitidy u pacientů léčených adalimumabem ve srovnání s placebem. Signifikantní odpověď byla poprvé pozorována v týdnu 2 a přetrvávala až do týdne 24 (Tabulka 12).

Tabulka 12. Účinné odpovědi v placebem kontrolované studii s ankylozující spondylitidou – studie AS I redukce symptomů

odpověď ^a	placebo N = 107	adalimumab N = 208
ASAS ^a 20		
Týden 2	16 %	42 % ^{***}
Týden 12	21 %	58 % ^{***}
Týden 24	19 %	51 % ^{***}
ASAS 50		
Týden 2	3 %	16 % ^{***}
Týden 12	10 %	38 % ^{***}
Týden 24	11 %	35 % ^{***}
ASAS 70		
Týden 2	0 %	7 % ^{**}
Týden 12	5 %	23 % ^{***}
Týden 24	8 %	24 % ^{***}
BASDAI ^b 50		
Týden 2	4 %	20 % ^{***}
Týden 12	16 %	45 % ^{***}
Týden 24	15 %	42 % ^{***}

*** **, statisticky signifikantní při $p < 0,001$, $< 0,01$ pro všechna srovnání mezi adalimumabem a placebem v týdnech 2, 12 a 24

^a stanovení stupně ankylozující spondylitidy (assessments in ankylosing spondylitis)

^b Bath ankylosing spondylitis disease activity index

Pacienti léčení přípravkem Hefiya vykazovali signifikantně významnější zlepšení v týdnu 12, které přetrvávalo až do týdne 24, a to v obou dotaznících SF36 i v ASQoL (Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire – dotazník kvality života pacientů s ankylozující spondylitidou).

Obdobné tendence (ne všechny statisticky signifikantní) byly pozorovány v menší randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii AS u 82 dospělých pacientů s aktivní ankylozující spondylitidou.

Axiální spondylartritida bez radiologického průkazu AS

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena ve dvou randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích u pacientů s axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu (nr-axSpA). Studie nr-axSpA I hodnotila pacienty s aktivní nr-axSpA. Studie nr-axSpA II byla studie s vysazením léčby u pacientů s aktivní nr-axSpA, kteří dosáhli remise během otevřené léčby adalimumabem.

Studie nr-axSpA I

Ve studii nr-axSpA I byl adalimumab v dávce 40 mg každý druhý týden hodnocen u 185 pacientů ve 12 týdnů trvající randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii u pacientů s aktivní nr-axSpA (průměrné výchozí skóre aktivity choroby [Bath Ankylosis Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] bylo 6,4 u pacientů léčených adalimumabem a 6,5 u pacientů na placebu), kteří nedosáhli dostatečné odpovědi nebo netolerovali ≥ 1 NSAID nebo jsou u nich NSAIDs kontraindikovány.

Ve výchozím stavu bylo třicet tři pacientů (18 %) současně léčeno chorobu modifikujícími antirevmatiky a 146 (79 %) pacientů bylo léčeno NSAID. Po dvojité zaslepeném období následovala otevřená fáze, během níž byl pacientům podáván adalimumab v dávce 40 mg každý druhý týden subkutánně po dobu dalších 144 týdnů. Výsledky v týdnu 12 prokázaly statisticky signifikantní zlepšení známek a příznaků aktivní nr-axSpA u pacientů léčených adalimumabem v porovnání s placebem (Tabulka 13).

Tabulka 13. Účinnost u placebem kontrolované studie nr-axSpA I

odpovědi v týdnu 12 dvojitě zaslepeno	placebo N = 94	adalimumab N = 91
ASAS ^a 40	15 %	36 %***
ASAS 20	31 %	52 %**
ASAS 5/6	6 %	31 %***
ASAS částečná remise	5 %	16 %***
BASDAI ^b 50	15 %	35 %**
ASDAS ^{c,d,e}	-0,3 %	-1,0 %***
ASDAS neaktivní onemocnění	4 %	24 %***
hs-CRP ^{d,f,g}	-0,3	-4,7***
SPARCC ^h MRI sakroiliakální klouby ^{d,i}	-0,6	-3,2**
SPARCC MRI páteř ^{d,j}	-0,2	-1,8**

^a assessment of SpondyloArthritis International Society, stanovení stupně AS

^b Bath ankylosing spondylitis disease activity index

^c ankylosing spondylitis disease activity score

^d průměrná změna od výchozí hodnoty

^e n = 91 placebo a n = 87 adalimumab

^f vysoce citlivé stanovení C-reaktivního proteinu (mg/l)

^g n = 73 placebo a n = 70 adalimumab

^h Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

ⁱ n = 84 placebo a adalimumab

^j n = 82 placebo a n = 85 adalimumab

***, **, * statisticky signifikantní při $p < 0,001$, $< 0,01$ a $< 0,05$, v tomto pořadí, pro všechna srovnání mezi adalimumabem a placebem.

V otevřené fázi prodloužené studie bylo zlepšení příznaků a symptomů udrženo při léčbě adalimumabem do týdne 156.

Inhibice zánětu

U pacientů léčených adalimumabem do týdne 156, resp. týdne 104, bylo udrženo významné zlepšení příznaků zánětu měřených hs-CRP a MRI u obou sakroiliakálních kloubů a páteře.

Kvalita života a tělesné funkce

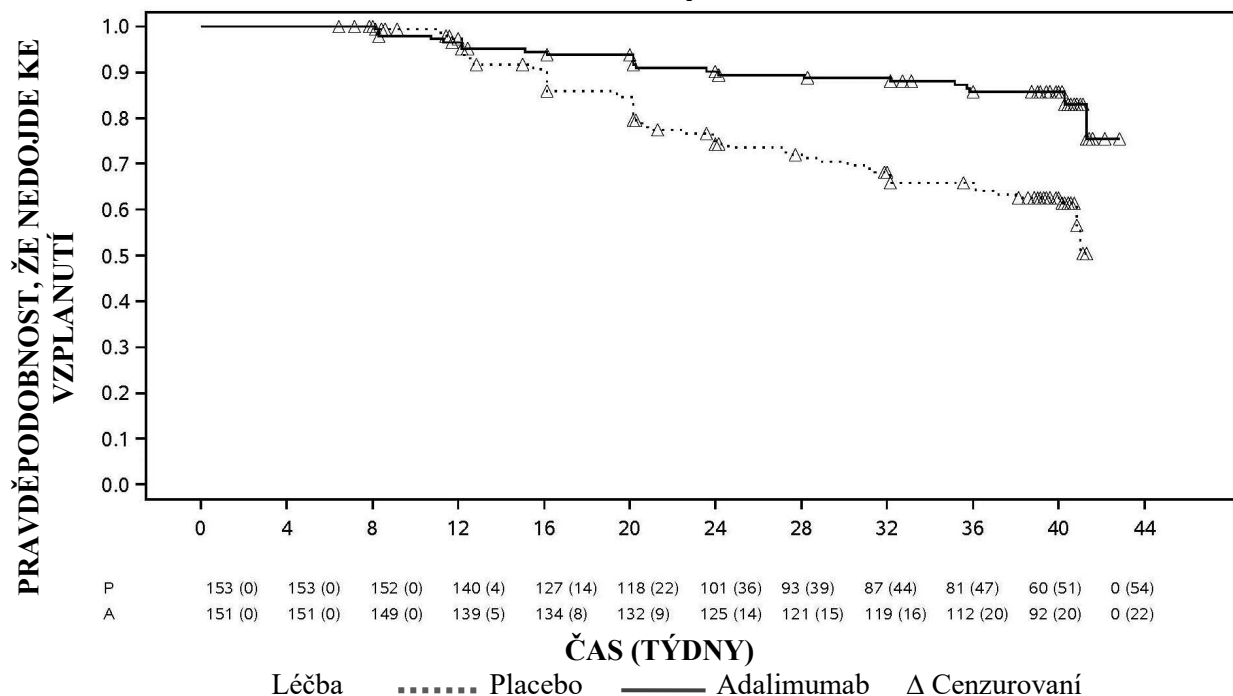
Otázka kvality života a tělesných funkcí v závislosti na zdraví byla hodnocena prostřednictvím dotazníků HAQ-S a SF-36. Adalimumab prokázal statisticky signifikantě vyšší zlepšení v celkovém skóre HAQ-S a ve skóre tělesných funkcí (Physical Component Score, PCS) dotazníku SF-36 při porovnání výchozího stavu s týdnem 12 v porovnání s placebem. Během otevřené fáze prodloužené studie bylo udrženo zlepšení kvality života a tělesných funkcí do týdne 156.

Studie nr-axSpA II

673 pacientů s aktivní nr-axSpA (průměrná výchozí aktivita onemocnění [BASDAI] byla 7,0) s nedostatečnou odpovědí na ≥ 2 NSAID nebo intolerancí či kontraindikací NSAID bylo zařazeno do otevřené fáze studie nr-axSpA II, během které dostávali adalimumab 40 mg každý druhý týden po dobu 28 týdnů. Tito pacienti měli také objektivní průkaz zánětu sakroiliakálních kloubů nebo páteře na MRI nebo zvýšenou hladinu hs-CRP. Pacienti, kteří dosáhli trvalé remise po dobu nejméně 12 týdnů (N = 305) (ASDAS $< 1,3$ v týdnech 16, 20, 24 a 28) během otevřené fáze, byli pak randomizováni buď na pokračování léčby adalimumabem 40 mg každý druhý týden (N = 152), nebo na placebo (N = 153) po dobu dalších 40 týdnů ve dvojitě zaslepené, placebem kontrolované fázi (celková doba trvání studie 68 týdnů). Subjekty, u kterých došlo ke vzplanutí během dvojitě zaslepené fáze, mohli dostávat záchrannou léčbu adalimumabem 40 mg každý druhý týden po dobu nejméně 12 týdnů.

Primárním cílovým ukazatelem účinnosti byl podíl pacientů bez vzplanutí do týdne 68 studie. Vzplanutí bylo definováno jako ASDAS $\geq 2,1$ při dvou po sobě jdoucích návštěvách s odstupem čtyř týdnů. U většího podílu pacientů na léčbě adalimumabem nedošlo ke vzplanutí onemocnění během dvojité zaslepené fáze při porovnání s pacienty na placebo (70,4 % vs. 47,1 %, $p < 0,001$) (obrázek 1).

Obrázek 1: Kaplan-Meierovy křivky shrnující dobu do vzplanutí ve studii nr-axSpA II



Poznámka: P = placebo (počet s rizikem (vzplanutí)); A = adalimumab (počet s rizikem (vzplanutí)).

Z 68 pacientůve skupině přiřazené do vysazení léčby, u kterých došlo ke vzplanutí, dokončilo 12 týdnů záchranné léčby adalimumabem 65 pacientů, z nichž 37 (56,9 %) se dostalo znovu do remise (ASDAS $< 1,3$) po 12 týdnech opětovného zahájení otevřené léčby.

Do týdne 68 vykazovali pacienti, kteří byli kontinuálně léčeni adalimumabem, statisticky větší zlepšení známek a příznaků aktivní nr-axSpA v porovnání s pacienty, kteří byli přiřazeni do vysazení léčby během dvojité zaslepené fáze studie (Tabulka 14).

Tabulka 14. Účinnost v placebem kontrolované fázi studie nr-axSpA II

Dvojitě zaslepená odpověď ^a v týdnu 68	Placebo N = 153	adalimumab N = 152
ASAS ^{a,b} 20	47,1 %	70,4 %***
ASAS ^{a,b} 40	45,8 %	65,8 %***
ASAS ^a částečná remise	26,8 %	42,1 %**
ASDAS ^c neaktivní onemocnění	33,3 %	57,2 %***
Částečné vzplanutí ^d	64,1 %	40,8 %***

^aAssessments of Spondyloarthritis International Society, stanovení stupně AS

^b Výchozí stav je definován jako otevřený výchozí stav, kdy mají pacienti aktivní onemocnění.

^cAnkylosing Spondylitis Disease Activity Score

^d Částečné vzplanutí je definováno jako ASDAS $\geq 1,3$, ale $< 2,1$ při 2 po sobě jdoucích návštěvách.

***, ** Statisticky významné při $p < 0,001$ a $< 0,01$, v tomto pořadí, pro všechna srovnání mezi adalimumabem a placebem.

Adalimumab v dávce 40 mg každý druhý týden byl studován u pacientů se střední a výraznou aktivitou psoriatické artritidy ve dvou placebem kontrolovaných studiích PsA I a II. Ve studii PsA I, která trvala 24 týdnů, bylo léčeno 313 dospělých pacientů s nedostatečnou odpovědí na nesteroidní antirevmatika a z nich přibližně 50 % užívalo methotrexát. Ve studii PsA II, která trvala 12 týdnů, bylo léčeno 100 pacientů s nedostatečnou odpovědí na léčbu DMARD. V průběhu dokončování obou studií bylo 383 pacientů zahrnuto do otevřené prodloužené fáze studie, kdy používali 40 mg adalimumabu každý druhý týden.

Pro malý počet studovaných pacientů s psoriatickou artropatií podobnou ankylozující spondylitidě nejsou k dispozici dostatečné důkazy o účinnosti adalimumabu.

Tabulka 15. Odpověď ACR v placebem kontrolovaných studiích u pacientů s psoriatickou artritidou (procento pacientů)

odpověď	studie PsA I		studie PsA II	
	placebo n = 162	adalimumab n = 151	placebo n = 49	adalimumab n = 51
ACR 20				
Týden 12	14 %	58 %***	16 %	39 %*
Týden 24	15 %	57 %***	N/A	N/A
ACR 50				
Týden 12	4 %	36 %***	2 %	25 %***
Týden 24	6 %	39 %***	N/A	N/A
ACR 70				
Týden 12	1 %	20 %***	0 %	14 % *
Týden 24	1 %	23 %***	N/A	N/A

*** p < 0,001 pro všechna porovnání mezi adalimumabem a placebem

* p < 0,05 pro všechna porovnání mezi adalimumabem a placebem

N/A neuplatňuje se

ACR odpověď ve studii PsA I byla obdobná při současné léčbě methotrexátem jako odpověď bez léčby touto látkou.

ACR odpovědi přetrvávaly v otevřené prodloužené fázi studie po dobu 136 týdnů.

Radiografické změny byly hodnoceny ve studii s psoriatickou artritidou. Radiografie rukou, zápěstí a chodidel byly provedeny ve výchozím stavu a v týdnu 24 v průběhu dvojité zaslepeného období, kdy pacienti používali buď adalimumab nebo placebo a poté v týdnu 48, kdy všichni pacienti přešli do otevřené fáze a používali adalimumab. Bylo použito modifikované celkové Sharpovo skóre (mTSS), které zahrnovalo distální interfalangeální klouby (tedy nikoli identické s TSS, které bylo použito u revmatoidní artritidy).

Léčba adalimumabem snížila, v porovnání s léčbou placebem, rychlost progresu poškození periferních kloubů, jež bylo měřeno jako změna oproti výchozímu mTSS (průměr ± SD) $0,8 \pm 2,5$ ve skupině léčené placebem (v týdnu 24) v porovnání s $0,0 \pm 1,9$; ($< 0,001$) ve skupině léčené adalimumabem (v týdnu 48).

Ze subjektů bez radiografické progresy oproti výchozímu stavu do týdne 48 (n = 102), léčených adalimumabem, 84 % nadále nevykazovalo radiografickou progresi v průběhu 144 týdnů léčby. Pacienti léčení adalimumabem vykazovali statisticky signifikantní zlepšení fyzických funkcí hodnocených jako HAQ a Short Term Health Survey (SF 36) ve srovnání s placebem v týdnu 24. Zlepšení fyzických funkcí pokračovalo v průběhu otevřené prodloužené fáze studie až do týdne 136.

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla studována u dospělých pacientů s chronickou ložiskovou psoriázou (≥ 10 % BSA a Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ≥ 12 nebo ≥ 10), kteří byli kandidáty pro systémovou léčbu nebo fototerapii v randomizovaných, dvojitě zaslepených studiích. 73 % pacientů zahrnutých do psoriatických studií I a II podstoupilo předcházející systémovou léčbu nebo fototerapii. Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla také studována u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou a současně s psoriázou na rukou a/nebo chodidlech, kteří byli kandidáty pro systémovou léčbu, v randomizované, dvojitě zaslepené studii (psoriatická studie III).

Psoriatická studie I (REVEAL) hodnotila 1 212 pacientů ve třech fázích léčby. Ve fázi A užívali pacienti placebo nebo adalimumab v úvodní dávce 80 mg, následované dávkou 40 mg každý druhý týden počínaje prvním týdnem po podání dávky úvodní. Po 16 týdnech léčby pacienti, kteří dosáhli odpovědi alespoň PASI 75 (PASI kritérium zlepšení alespoň 75 % ve vztahu k výchozímu stavu), postoupili do fáze B a používali 40 mg adalimumabu každý druhý týden. Pacienti, u kterých přetrvávala odpověď PASI ≥ 75 v týdnu 33 a byli původně randomizováni k aktivní terapii ve fázi A, byli re-randomizováni do fáze C a používali 40 mg adalimumabu každý druhý týden nebo placebo po dobu dalších 19 týdnů. Napříč všemi léčenými skupinami bylo průměrné výchozí skóre PASI 18,9 a výchozí skóre Physician's Global Assessment (PGA) se pohybovalo od „středně těžkého“ (53 % sledovaných subjektů) po „těžké“ (41 %) až „velmi těžké“ (6 %).

Psoriatická studie II (CHAMPION) porovnávala účinnost a bezpečnost adalimumabu oproti methotrexátu a placebo u 271 pacientů. Pacienti užívali placebo a MTX v úvodní dávce 7,5 mg, která se následně zvyšovala až do týdne 12 do maximální dávky 25 mg, nebo používali úvodní dávku 80 mg adalimumabu, následované dávkou 40 mg každý druhý týden (počínaje prvním týdnem po úvodní dávce) po dobu 16 týdnů. Nejsou dostupné žádné údaje o porovnání adalimumabu a MTX po této 16týdenní léčbě. Pacientům, kteří užívali MTX a kteří dosáhli odpovědi PASI ≥ 50 v týdnu 8 a/nebo 12, nebyla dávka dále navyšována. Napříč všemi léčenými skupinami bylo průměrné PASI skóre 19,7 a výchozí PGA skóre se pohybovalo od „mírného“ (< 1 %) po „středně těžké“ (48 %), „těžké“ (46 %) až „velmi těžké“ (6 %).

Pacienti, kteří se účastnili celé fáze 2 a fáze 3 psoriatických studií, byli vhodní k tomu, aby byli zařazeni do otevřené fáze prodloužené studie, v níž byl adalimumab podáván minimálně po dobu dalších 108 týdnů.

V psoriatických studiích I a II byl primárním cílovým parametrem podíl pacientů, kteří dosáhli odpovědi PASI 75 v týdnu 16 od výchozího stavu (viz Tabulky 16 a 17).

Tabulka 16. Studie Ps I (REVEAL) Výsledky účinnosti za 16 týdnů

	placebo N = 398 n (%)	adalimumab 40 mg každý druhý týden N = 814 n (%)
$\geq$ PASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: čistý/minimální	17 (4,3)	506 (62,2) ^b

^a procento pacientů, kteří dosáhli PASI75, bylo vypočteno jako střední průměr hodnot

^b $p < 0,001$, adalimumab vs. placebo

Tabulka 17. Studie Ps II (CHAMPION) Výsledky účinnosti za 16 týdnů

	placebo N = 53 n (%)	MTX N = 110 n (%)	adalimumab 40 mg každý druhý týden N = 108 n (%)
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a, b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c, d}
PGA: čistý/minimální	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}

^a p < 0,001, adalimumab vs. placebo

^b p < 0,001, adalimumab vs. methotrexát

^c p < 0,01, adalimumab vs. placebo

^d p < 0,05, adalimumab vs. methotrexát

V psoriatické studii I došlo u 28 % pacientů, kteří dosáhli odpovědi PASI 75 a byli re-randomizováni na placebo v týdnu 33, ke „ztrátě adekvátní odpovědi“ (PASI skóre po týdnu 33 a v týdnu 52 nebo před ním, které vyústilo v odpověď PASI < 50 vzhledem k výchozímu stavu s minimálně 6bodovým vzestupem PASI skóre vzhledem k týdnu 33), v porovnání s 5 % těch, kteří pokračovali v léčbě adalimumabem, p < 0,001. Z pacientů, u kterých došlo ke „ztrátě adekvátní odpovědi“ po re-randomizaci na placebo a kteří byli zařazeni do otevřené prodloužené fáze studie, došlo u 38 % pacientů (25 z 66) k opětovnému návratu odpovědi PASI 75 po 12 týdnech léčby a u 55 % pacientů (36 z 66) po 24 týdnech léčby.

Celkem 233 pacientů, kteří dosáhli odpovědi PASI 75 v týdnu 16 a v týdnu 33, pokračovalo v léčbě adalimumabem po dobu 52 týdnů v psoriatické studii I a postoupilo do otevřené prodloužené fáze studie. Po dalších 108 týdnech otevřené fáze léčby (celkem 160 týdnů) dosáhlo 74,7 % z těchto pacientů jasné nebo minimální úrovně odpovědi v PASI 75 a 59 % z nich dosáhlo stejné úrovně v PGA. V analýzách, v nichž byli všichni pacienti, kteří ze studie odstoupili z důvodu nežádoucích účinků či nedostatečné účinnosti nebo kteří vyžadovali navýšování dávky, považování za neodpovídající na léčbu, bylo u těchto pacientů po dalších 108 týdnech otevřené fáze léčby (celkem 160 týdnů) dosaženo jasné nebo minimální odpovědi v PASI 75 a PGA celkem u 69,9 % v případě PASI 75 a 55,7 % u PGA.

Celkem 347 na léčbu stabilně odpovídajících pacientů se účastnilo otevřené fáze studie, ve které byl adalimumab vysazen a opětovně nasazen. V průběhu období po vysazení se symptomy psoriázy vrátily po čase zpět s průměrnou dobou návratu (pokles v PGA na mírné nebo horší) přibližně 5 měsíců. U žádného z těchto pacientů nedošlo k rebound fenoménu po dobu vysazení léčby. Celkem 76,5 % pacientů (218 z 285), kteří přešli do fáze znovunasazení adalimumabu, mělo po 16 týdnech léčby jasnou nebo minimální úroveň odpovědi v PGA, bez ohledu na to, zda se u nich v průběhu období, kdy byl lék vysazen, objevil relaps (u 69,1 % [123 z 178] se objevil relaps a 88,8 % [95 ze 107] bylo v tomto období bez relapsu). V průběhu doby po znovunasazení léčby byl pozorován podobný bezpečnostní profil jako v období před vysazením léčby. Významné zlepšení v týdnu 16 oproti výchozímu stavu v porovnání s léčbou placebem (studie I a II) a MTX (studie II) bylo prokázáno v DLQI (Dermatology Life Quality Index). Ve studii I došlo také k významnému zlepšení fyzické a mentální části celkového skóre SF-36 v porovnání s placebem.

V otevřené prodloužené studii u pacientů, u nichž byla z důvodu odpovědi PASI pod 50 % dávka zvýšena ze 40 mg každý druhý týden na 40 mg týdně, dosáhlo opětovného návratu odpovědi PASI 75 celkem 26,4 % pacientů (92 z 349) v týdnu 12 a 37,8 % (132 z 349) v týdnu 24.

Psoriatická studie III (Reach) srovnávala účinnost a bezpečnost adalimumabu v porovnání s placebem u 72 pacientů se středně těžkou až těžkou chronickou ložiskovou psoriázou a psoriázou na rukou a/nebo chodidlech. Pacienti dostávali úvodní dávku 80 mg adalimumabu, po níž následovala dávka 40 mg každý druhý týden (počínaje prvním týdnem po úvodní dávce), nebo placebo po dobu 16 týdnů. V týdnu 16 významně větší část pacientů, kteří byli léčeni adalimumabem, dosáhla PGA skóre (Physician's Global Assessment) „čisté“ nebo „téměř čisté“ pro ruce a/nebo chodidla ve srovnání s pacienty, kteří dostávali placebo (30,6 % versus 4,3 %, resp. [P = 0,014]).

Psoriatická studie IV porovnávala účinnost a bezpečnost adalimumabu oproti placebu u 217 dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou psoriázou nehtů. Pacienti dostávali úvodní dávku 80 mg adalimumabu následovanou dávkou 40 mg každý druhý týden (počínaje prvním týdnem po úvodní dávce), nebo placebo po dobu 26 týdnů, následované otevřenou fází léčby adalimumabem po následujících 26 týdnů. Hodnocení psoriázy nehtů zahrnovalo „Modified Nail Psoriasis Severity Index“ (mNAPSI), „Physician’s Global Assessment of Fingernail Psoriasis“ (PGA-F) a „Nail Psoriasis Severity Index“ (NAPSI) (viz Tabulka 18). Léčba přípravkem Hefiya byla prospěšná u pacientů s psoriázou nehtů s různým rozsahem postižení kůže (BSA ≥ 10 % (60 % pacientů) a BSA < 10 % a ≥ 5 % (40 % pacientů)).

Tabulka 18. Výsledky účinnosti v týdnech 16, 26 a 52 u psoriatické studie IV

primární cílový parametr	Týden 16 placebem kontrolovaná		Týden 26 placebem kontrolovaná		Týden 52 otevřená
	placebo N = 108	adalimumab 40 mg každý druhý týden N = 109	placebo N = 108	adalimumab 40 mg každý druhý týden N = 109	adalimumab 40 mg každý druhý týden N = 80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F čistý/minimální a ≥ 2 stupňové zlepšení (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Procentuální změna v celkovém NAPSI nehtů (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

^a p < 0,001, adalimumab vs. placebo

U pacientů léčených adalimumabem bylo prokázáno statisticky významné zlepšení v týdnu 26 ve srovnání s placebem v DLQI.

Hidradenitis suppurativa

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena v randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích a v otevřené prodloužené studii u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou hidradenitis suppurativa (HS), kteří netolerovali, měli kontraindikace nebo nedostatečnou odpověď na nejméně 3 měsíce trvající systémovou léčbu antibiotiky. Pacienti ve studii HS-I a HS-II měli stupeň onemocnění II nebo III podle klasifikace Hurley s nejméně 3 abscesy nebo zánětlivými ložisky.

Studie HS-I (PIONEER I) hodnotila 307 pacientů se dvěma léčebnými fázemi. Během fáze A dostávali pacienti placebo nebo adalimumab v úvodní dávce 160 mg v týdnu 0, 80 mg v týdnu 2 a 40 mg každý týden počínaje týdnem 4 do týdne 11. Během studie nebyla dovolena současná léčba antibiotiky. Po 12 týdnech léčby byli pacienti, kteří dostávali ve fázi A adalimumab, opětovně randomizováni ve fázi B do 1 ze 3 léčebných skupin (adalimumab 40 mg jednou týdně, adalimumab 40 mg každý druhý týden nebo placebo od týdne 12 do týdne 35). Pacienti, kteří byli ve fázi A randomizováni do skupiny placeba, byli ve fázi B převedeni na adalimumab 40 mg jednou týdně.

Studie HS-II (PIONEER II) hodnotila 326 pacientů se dvěma léčebnými fázemi. Během fáze A dostávali pacienti placebo nebo adalimumab v úvodní dávce 160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2 a 40 mg každý týden počínaje týdnem 4 do týdne 11. 19,3 % pacientů kontinuálně pokračovalo během studie v perorální antibiotické léčbě. Po 12 týdnech léčby byli pacienti, kteří dostávali ve fázi A adalimumab, opětovně randomizováni ve fázi B do 1 ze 3 léčebných skupin (adalimumab 40 mg jednou týdně, adalimumab 40 mg každý druhý týden nebo placebo od týdne 12 do týdne 35). Pacienti, kteří byli ve fázi A randomizováni do skupiny placeba, dostávali placebo i ve fázi B.

Pacienti, kteří se účastnili studií HS-I a HS-II, byli vhodní k tomu, aby byli zařazeni do otevřené fáze prodloužené studie, ve které byl adalimumab 40 mg podáván jednou týdně. Průměrná expozice v celé populaci užívající adalimumab byla 762 dnů. Ve všech 3 studiích pacienti denně prováděli lokální antiseptické ošetření.

Klinická odpověď

Redukce zánětlivých lézí a prevence zhoršení abscesů a píštělí s výtokem byly posuzovány za použití klinické odpovědi „Hidradenitis Suppurativa Clinical Response“ (HiSCR; minimálně 50% snížení v celkovém počtu abscesů a zánětlivých nodulů s nezvýšením počtu abscesů a nezvýšením počtu píštělí s výtokem proti výchozím hodnotám). Snížení bolesti kůže spojené s HS bylo posuzováno za použití číselné škály (Numeric Rating Scale) u pacientů, kteří vstoupili do studie s počáteční bodovou hodnotou 3 nebo větší na 11 bodové škále.

V týdnu 12 dosáhla odpovědi podle HiSCR významně větší část pacientů léčených adalimumabem versus placebo. V týdnu 12 pocítila významně větší část pacientů ve studii HS-II klinicky relevantní snížení bolesti kůže spojené s HS (viz Tabulka 19). U pacientů léčených adalimumabem došlo během počátečních 12 týdnů léčby k významnému snížení rizika vzplanutí onemocnění.

Tabulka 19. Výsledky účinnosti v týdnu 12, Studie HS I a II

	HS studie I		HS studie II	
	placebo	adalimumab 40 mg jednou týdně	placebo	adalimumab 40 mg jednou týdně
klinická odpověď „hidradenitis suppurativa clinical response“ (HiSCR) ^a	N = 154 40 (26,0 %)	N = 153 64 (41,8 %) *	N = 163 45 (27,6 %)	N = 163 96 (58,9 %) ***
≥ 30% snížení bolesti kůže ^b	N = 109 27 (24,8 %)	N = 122 34 (27,9 %)	N = 111 23 (20,7 %)	N = 105 48 (45,7 %) ***

* $p < 0,05$,

*** $p < 0,001$, adalimumab versus placebo

^a u všech randomizovaných pacientů.

^b u pacientů s výchozí hodnotou bolesti kůže spojené s HS ≥ 3, na podkladě číselné škály 0–10; 0 = žádná bolest kůže, 10 = bolest kůže tak velká, jak si jen lze představit.

Léčba adalimumabem 40 mg jednou týdně významně snížila riziko zhoršení abscesů a píštělí s výtokem. Přibližně dvakrát větší část pacientů ve skupině placeba během prvních 12 týdnů trvání studie HS-I a HS-II, ve srovnání s pacienty ve skupině s adalimumabem, pocítila zhoršení abscesů (23,0 % vs. 11,4 %, resp.) a píštělí s výtokem (30,0 % vs. 13,9 %, resp.).

Větší zlepšení v týdnu 12 oproti výchozím hodnotám ve srovnání s placebem bylo demonstrováno v kvalitě života týkající se zdraví a specificky kůže, dle měření Dermatologického indexu kvality života (Dermatology Life Quality Index DLQI; Studie HS-I a HS-II), celkovou spokojeností pacienta s léčivým přípravkem, dle měření Dotazníku spokojenosti s léčbou (Treatment Satisfaction Questionnaire – medication, TSQM; Studie HS-I a HS-II) a fyzickým zdravím dle měření skóre souhrnu tělesných komponent (physical component summary) SF-36 (Studie HS-I).

U pacientů s alespoň částečnou odpovědí na léčbu adalimumabem 40 mg jednou týdně v týdnu 12 byla hodnota HiSCR v týdnu 36 větší u pacientů, kteří pokračovali v léčbě adalimumabem jednou týdně, než u pacientů, u kterých byla frekvence dávkování snížena na jednou za dva týdny nebo u kterých byla léčba přerušena (viz Tabulka 20).

Tabulka 20. Podíl pacientů^a, kteří dosáhli HiSCR^b v týdnech 24 a 36 po opětovném přerazení z léčby adalimumabem týdně v týdnu 12

	placebo (ukončení léčby) N = 73	adalimumab 40 mg každý druhý týden N = 70	adalimumab 40 mg jednou týdně N = 70
Týden 24	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
Týden 36	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)

^a pacienti s alespoň částečnou odpovědí na léčbu adalimumabem 40 mg jednou týdně po 12 týdnech léčby.

^b u pacientů vyhovujících kritériím stanoveným v protokolu pro ztrátu odpovědi nebo žádné zlepšení bylo požadováno vyřazení ze studie a byli započtení jako pacienti, kteří neodpovídali na léčbu.

U pacientů, kteří měli alespoň částečnou odpověď na léčbu v týdnu 12 a kteří dostávali kontinuálně léčbu adalimumabem jednou týdně, byla v týdnu 48 hodnota HiSCR 68,3 % a v týdnu 96 byla 65,1 %. Při dlouhodobější léčbě adalimumabem v dávce 40 mg jednou týdně po dobu 96 týdnů nebyly identifikovány žádné nové bezpečnostní nálezy.

U pacientů, u kterých byla léčba adalimumabem přerušena v týdnu 12 ve studiích HS-I a HS-II, se hodnoty HiSCR 12 týdnů po opětovném nasazení adalimumabu 40 mg jednou týdně vrátily na úroveň podobnou té, která byla pozorována před vysazením (56,0 %).

Crohnova choroba

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla ověřena u více než 1 500 pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou (index aktivity Crohnovy choroby (CDAI) ≥ 220 a ≤ 450) v randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích. Bylo povoleno současné podávání konstantních dávek aminosylyclátů, kortikosteroidů a/nebo imunomodulačních léků, přičemž 80 % pacientů pokračovalo v užívání nejméně jednoho z těchto léčivých přípravků.

Indukce klinické remise (definovaná jako CDAI < 150) byla hodnocena ve dvou studiích, studii CD I (CLASSIC I) a studii CD II (GAIN). Ve studii CD I bylo 299 pacientů dosud neléčených TNF- antagonisty randomizováno do jedné ze čtyř terapeutických skupin; pacienti užívající placebo v týdnech 0 a 2, používající adalimumab v dávce 160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2, nebo 80 mg v týdnu 0 a 40 mg v týdnu 2, případně 40 mg v týdnu 0 a 20 mg v týdnu 2. Ve studii CD II bylo 325 pacientů, u kterých došlo ke ztrátě odpovědi či k rozvoji intolerance na infliximab, randomizováno do skupin, kdy používali buď adalimumab v dávce 160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2, nebo placebo v týdnech 0 a 2. Primárně na léčbu neodpovídající pacienti byli ze studií vyřazení, a proto nebyli dále hodnoceni.

Přetrvávání klinické remise bylo hodnoceno ve studii CD III (CHARM). V nezaslepené fázi studie CD III používalo 854 pacientů dávku 80 mg v týdnu 0 a 40 mg v týdnu 2. V týdnu 4 byli pacienti randomizováni do skupin, kdy používali buď 40 mg každý druhý týden, 40 mg každý týden nebo placebo při celkové délce trvání studie 56 týdnů. Pacienti s klinickou odpovědí na léčbu v týdnu 4 (pokles CDAI ≥ 70) byli stratifikováni a hodnoceni odděleně od těch, kteří v týdnu 4 klinické odpovědi nedosáhli. Snižování dávek kortikosteroidů bylo povoleno po týdnu 8.

Indukce remise a četnost odpovědí ve studiích CD I a CD II uvádí Tabulka 21.

**Tabulka 21. Indukce klinické remise a odpovědi
(Procento pacientů)**

	studie CD I: pacienti dosud neléčení infiximabem			studie CD: pacienti dříve léčení infiximabem	
	placebo N = 74	adalimumab 80/40 mg N = 75	adalimumab 160/80 mg N = 76	placebo N = 166	adalimumab 160/80 mg N = 159
Týden 4					
klinická remise	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
klinická odpověď (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Všechny hodnoty p slouží k párovému srovnání hodnot pro adalimumab versus placebo

* p < 0,001

** p < 0,01

U obou úvodních dávkovacích schémat, u 160/80 mg i u 80/40 mg, byly v období do týdne 8 pozorovány podobné počty remisí, nežádoucí účinky byly častěji pozorovány ve skupině se 160/80 mg.

Ve studii CD III dosáhlo v týdnu 4 58 % pacientů (499 z 854) klinické odpovědi a byli zařazeni do primárního hodnocení. Z těchto pacientů, jež v týdnu 4 dosáhli klinické odpovědi na léčbu, bylo 48 % už dříve vystaveno antagonistům TNF. Doba trvání remise a počty odpovídajících pacientů jsou uvedeny v Tabulce 22. Výsledky klinické odpovědi zůstávaly konstantní bez ohledu na předchozí expozici TNF antagonistům.

Počet hospitalizací a chirurgických zákroků, spojených s tímto onemocněním, byl v týdnu 56 statisticky signifikantně snížen u pacientů používajících adalimumab v porovnání s placebem.

**Tabulka 22. Přetrvávání klinické remise a odpovědi
(procento pacientů)**

	placebo	adalimumab v dávce 40 mg každý druhý týden	adalimumab v dávce 40 mg týdně
Týden 26	N = 170	N = 172	N = 157
klinická remise	17 %	40 %*	47 %*
klinická odpověď (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
pacienti v remisi bez užívání steroidů po dobu ≥ 90 dní ^a	3 % (2 z 66)	19 % (11 z 58) **	15 % (11 ze 74) **
Týden 56	N = 170	N = 172	N = 157
klinická remise	12 %	36 %*	41 %*
klinická odpověď (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
pacienti v remisi bez užívání steroidů po dobu ≥ 90 dní ^a	5 % (3 z 66)	29 % (17 z 58) *	20 % (15 ze 74) **

** p < 0,001 párové srovnání hodnot pro adalimumab *versus* placebo

** p < 0,02 párové srovnání hodnot pro adalimumab *versus* placebo

^a u těch, kteří užívali kortikosteroidy ve výchozí situaci

Z celkového množství pacientů, kteří byli v týdnu 4 bez odpovědi na léčbu, dosáhlo v týdnu 12 odpovědi 43 % pacientů léčených adalimumabem, ve srovnání s 30 % pacientů, jež dostávali placebo. Tyto výsledky naznačují, že někteří pacienti, kteří nedosáhli odpovědi v týdnu 4 profitují z pokračování udržovací léčby do týdne 12. Léčba pokračující po 12 týdnu nevedla k významně více odpovědím (viz bod 4.2).

117 z 276 pacientů účastnících se studie CD I a 272 ze 777 pacientů účastnících se studie CD II a III pokračovalo v používání adalimumabu po dobu minimálně 3 let v otevřené fázi studie. 88 z těchto 117 a 189 z těchto 272 pacientů dospělo ke klinické remisi. Klinická odpověď (CR-100) přetrvávala u 102 pacientů z těchto 117 a u 233 z těchto 272 pacientů.

Kvalita života

Ve studiích CD I a CD II bylo v týdnu 4 u pacientů, randomizovaných do skupin používajících adalimumab v dávce 80/40 mg a 160/80 mg, dosaženo, ve srovnání s placebem, úplného skóre ve specifickém, na chorobu zaměřeném dotazníku IBDQ (inflammatory bowel disease questionnaire), u studie CD III v týdnech 26 a 56 byly tyto výsledky rovněž pozorovány ve skupině léčené adalimumabem, v porovnání se skupinou léčenou placebem.

Ulcerózní kolitida

Bezpečnost a účinnost vícenásobného podání adalimumabu byla ověřena u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou (Mayo skóre 6 až 12 včetně endoskopického podskóre od 2 do 3) v randomizovaných dvojité zaslepených placebem kontrolovaných studiích.

Ve studii UC-I bylo zařazeno 390 pacientů v minulosti antagonisty TNF neléčených (naivních), kteří byli randomizováni do skupin, kdy jim bylo podáváno buď placebo v týdnu 0 a 2 a 160 mg adalimumabu v týdnu 0 a následně 80 mg v týdnu 2, nebo 80 mg adalimumabu v týdnu 0 a následně 40 mg v týdnu 2. Po týdnu 2 dostávali pacienti v obou ramenech s adalimumabem dávku 40 mg každý druhý týden. Klinická remise (definovaná jako Mayo skóre ≤ 2 bez podskóre > 1) byla hodnocena v týdnu 8.

Ve studii UC-II dostávalo 248 pacientů dávku 160 mg adalimumabu v týdnu 0, 80 mg v týdnu 2 a následně 40 mg každý druhý týden a 246 pacientů dostávalo placebo. U klinických výsledků byla hodnocena indukce remise v týdnu 8 a přetrvávání remise do týdne 52.

Pacienti, u nichž byla léčba zahájena dávkou 160/80 mg adalimumabu, dosáhli klinické remise v týdnu 8 v signifikantně vyšším procentu v porovnání s placebem, a to jak ve studii UC-I, kde remise dosáhlo 18 % pacientů léčených adalimumabem versus 9 % pacientů léčených placebem ($p = 0,031$), tak ve studii UC-II, kde remise dosáhlo 17 % pacientů léčených adalimumabem versus 9 % pacientů léčených placebem ($p = 0,019$). U 21 ze 41 subjektů (51 %), jimž byl ve studii UC-II podáván přípravek Hefiya a kteří dosáhli remise v týdnu 8, bylo dosaženo remise i v týdnu 52.

Výsledky z celé populace studie UC-II jsou zobrazeny v Tabulce 23.

**Tabulka 23. Odpovědi, remise a slizniční hojení ve studii UC-II
(procento pacientů)**

	placebo	adalimumab 40 mg každý druhý týden
Týden 52	N = 246	N = 248
klinická odpověď	18 %	30 %*
klinická remise	9 %	17 %*
slizniční hojení	15 %	25 %*
remise bez steroidů po ≥ 90 dní ^a	6 %	13 %*
	(N = 140)	(N = 150)
Týden 8 a 52		
udržení odpovědi	12 %	24 %**
udržení remise	4 %	8 %*
udržení slizničního hojení	11 %	19 %*

klinická remise je definována jako Mayo skóre ≤ 2 bez podskóre > 1 ;

klinická odpověď je snížení oproti výchozímu stavu v Mayo skóre ≥ 3 body a ≥ 30 % plus snížení subskóre rektálního krvácení [RBS] ≥ 1 nebo absolutního RBS 0 nebo 1;

* $p < 0,05$ párovné porovnání hodnot u adalimumabu versus placebo

** $p < 0,001$ párovné porovnání hodnot u adalimumabu versus placebo

^a z těch, kterým byly původně podávány kortikosteroidy

Z pacientů, u kterých existovala odpověď v týdnu 8, došlo u 47 % k odpovědi, 29 % bylo v remisi, u 41 % došlo ke slizničnímu hojení a 20 % bylo v remisi bez steroidů ≥ 90 dnů v týdnu 52.

Přibližně u 40 % pacientů ve studii UC-II selhala dřívější anti-TNF léčba infliximabem. Účinnost adalimumabu u těchto pacientů byla snížena v porovnání s anti-TNF naivními pacienty. Mezi pacienty, u nichž selhala předchozí anti-TNF terapie, dosáhly v týdnu 52 remise 3 % pacientů na placebo a 10 % pacientů na adalimumabu.

Pacienti ve studiích UC-I a UC-II měli možnost přejít do otevřené dlouhodobé prodloužené studie (UC-III). Po 3 letech terapie adalimumabem pokračovala u 75 % (301 z 402) klinická remise dle částečného Mayo skóre.

Míra hospitalizace

Během 52 týdnů studií UC-I a UC-II byla pozorována nízká míra hospitalizace ze všech příčin a hospitalizace z důvodu UC pro léčebné rameno adalimumabu ve srovnání s placebem. Počet hospitalizací ze všech příčin v léčebné skupině adalimumabu bylo 0,18 na pacienta a rok, vs. 0,26 na pacienta a rok ve skupině placebo a odpovídající počty hospitalizací z důvodu UC byly 0,12 na pacienta a rok vs. 0,22 na pacienta a rok.

Kvalita života

Ve studii UC-II vedla léčba adalimumabem ke zlepšení v IBDQ skóre (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire).

Uveitida

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena u dospělých pacientů s neinfekční intermediální a zadní uveitidou a panuveitidou, s vyloučením pacientů s izolovanou přední uveitidou, ve dvou randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích (UV I a II). Pacienti dostávali placebo nebo adalimumab v úvodní dávce 80 mg, následované 40 mg podávanými jednou za dva týdny počínaje jeden týden po úvodní dávce. Současné podávání stálé dávky jednoho nebiologického imunosupresiva bylo povoleno.

Studie UV I hodnotila 217 pacientů s aktivní uveitidou přetrvávající i přes léčbu kortikosteroidy (perorální prednison v dávce 10 až 60 mg/den). Všichni pacienti dostávali při vstupu do studie dvoutýdenní standardizovanou dávku prednisonu 60 mg/den. Tato dávka se pak podle závazného harmonogramu snižovala, přičemž do týdne 15 byly kortikosteroidy zcela vysazeny.

Studie UV II hodnotila 226 pacientů s neaktivní uveitidou vyžadující ke kontrole onemocnění výchozí chronickou terapii kortikosteroidy (perorální prednison v dávce 10 až 35 mg/den). Tato dávka se pak podle závazného harmonogramu snižovala, přičemž do týdne 19 byly kortikosteroidy zcela vysazeny.

Primárním cílovým parametrem účinnosti v obou studiích byla „doba do selhání léčby“. Selhání léčby bylo definováno vícesložkovým výstupem založeným na zánětlivých chorioretinálních a/nebo zánětlivých retinálních vaskulárních lézích, počtu buněk v přední komoře (AC), stupni zákalu ve sklivci (VH) a nejlepším korigovaném zrakové ostrosti (BCVA).

Pacienti, kteří dokončili studie UV I a UV II, byli vhodní k zařazení do nekontrolovaného dlouhodobého prodloužení studie s původně plánovanou délkou trvání 78 týdnů. Pacienti mohli používat hodnocený léčivý přípravek po týdnu 78 až do doby, než byl k dispozici adalimumab.

Klinická odpověď

Výsledky z obou studií prokázaly statisticky významné snížení rizika selhání léčby u pacientů léčených adalimumabem v porovnání s pacienty dostávajícími placebo (viz Tabulka 24). Obě studie prokázaly časný a setrvalý účinek adalimumabu na četnost selhání léčby v porovnání s placebem (viz obrázek 2).

Tabulka 24. Doba do selhání léčby ve studiích UV I a UV II

analýza léčba	N	selhání N (%)	střední doba do selhání (měsíce)	HR ^a	CI 95% pro HR ^a	p hodnota ^b
doba do selhání léčby v týdnu 6 nebo později ve studii UV I						
primární analýza (ITT)						
placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
doba do selhání léčby v týdnu 2 nebo později ve studii UV II						
primární analýza (ITT)						
placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39, 0,84	0,004

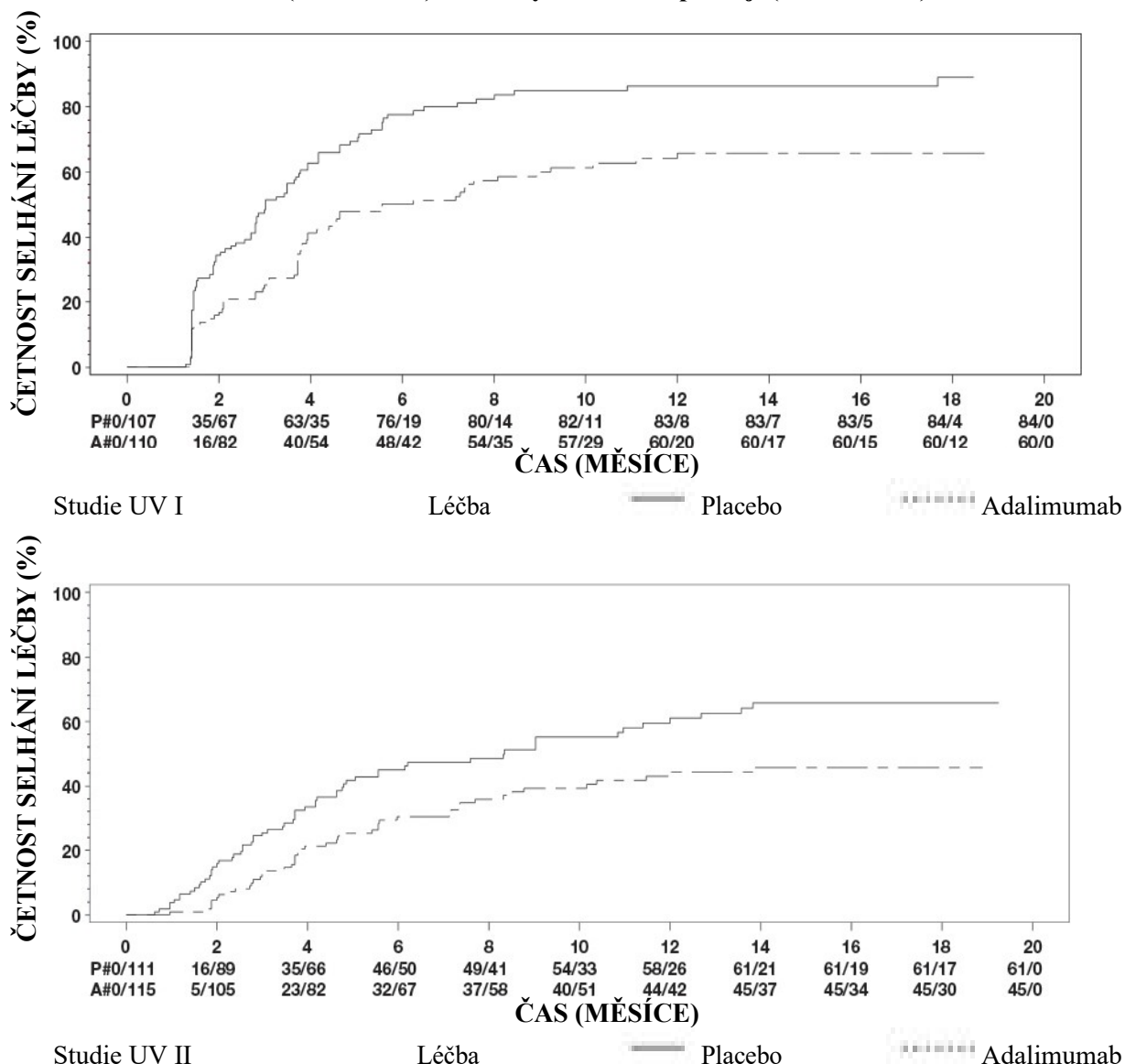
Poznámka: selhání léčby v týdnu 6 nebo později (studie UV I) nebo v týdnu 2 či později (studie UV II) bylo počítáno jako příhoda. Ukončení studie z důvodů jiných než kvůli selhání léčby bylo zaznamenáno v době ukončení.

^a HR adalimumab vs. placebo z regrese poměrných rizik faktorem, jako je léčba.

^b 2stranná P hodnota z log rank testu.

^c NE = nehodnotitelný. K příhodě došlo u méně než poloviny rizikových subjektů.

Obrázek 2: Kaplan-Meierovy křivky shrnující dobu do selhání léčby v týdnu 6 nebo později (studie UV I) nebo v týdnu 2 nebo později (studie UV II)



Poznámka: P# = placebo (počet příhod/počet v riziku); A# = adalimumab (počet příhod/ počet v riziku)

Ve studii UV I byly pozorovány statisticky významné rozdíly ve prospěch adalimumabu v porovnání s placebem u každého důvodu selhání terapie. Ve studii UV II byly pozorovány statisticky významné rozdíly jen u zrakové ostrosti, ale ostatní důvody byly početně ve prospěch adalimumabu.

Ze 424 subjektů zařazených do nekontrolovaného dlouhodobého prodloužení studií UV I a UV II bylo 60 subjektů považováno za nezpůsobilé (např. z důvodu odchylek nebo sekundárních komplikací diabetické retinopatie, v důsledku operace katarakty nebo vitrektomie) a bylo vyřazeno z primární analýzy účinnosti. Z 364 zbývajících pacientů pokračovalo 269 hodnotitelných pacientů (74 %) v otevřené léčbě adalimumabem do 78. týdne. Na základě sledování pozorovaných dat bylo 216 (80,3 %) pacientů v klidu (bez aktivních zánětlivých lézí, stupeň AC buněk $\leq 0,5+$, VH stupeň $\leq 0,5+$) při současně podávané dávce steroidů $\leq 7,5$ mg denně a 178 (66,2 %) pacientů bylo v klidovém stavu bez podávání steroidů. BCVA se buď zlepšila, nebo udržela (zhoršení < 5 písmen) u 88,6 % očí v týdnu 78. Údaje po týdnu 78 byly obecně v souladu s těmito výsledky, ale počet zařazených subjektů po této době klesl. Celkově z pacientů, kteří ukončili studii, ji 18 % ukončilo z důvodu nežádoucích příhod a 8 % v důsledku nedostatečné odpovědi na léčbu adalimumabem.

Kvalita života

Pacienty hlášené výsledky zahrnující zrakové funkce byly hodnoceny v obou klinických studiích za pomoci NEI VFQ-25. Adalimumab měl početně lepší výsledky ve většině podskóre, přičemž ve studii UV I byl statisticky významný střední rozdíl zaznamenán všeobecně u zraku, bolesti oka, vidění na blízko, duševního zdraví a celkového skóre, a ve studii UV II všeobecně u zraku a duševního zdraví. Početně nebylo zlepšení zraku vlivem adalimumabu ve studii UV I pozorováno u barevného vidění a ve studii UV II u barevného vidění, periferního vidění a vidění na blízko.

Imunogenita

Během léčby adalimumabem se mohou vyvinout protilátky proti adalimumabu. Tvorba protilátek proti adalimumabu je spojena se zvýšenou clearance a sníženou účinností adalimumabu. Mezi přítomností protilátek proti adalimumabu a výskytem nežádoucích účinků neexistuje žádná zjevná korelace.

Pediatrická populace

Juvenilní idiopatická artritida (JIA)

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida (pJIA)

Bezpečnost a účinnost adalimumabi byla hodnocena ve dvou studiích (pJIA I a pJIA II) u dětí s aktivní polyartikulární nebo polyartikulárním průběhem juvenilní idiopatické artritidy, které trpěly různými typy výskytu JIA (nejčastěji revmatoidní faktor negativní nebo pozitivní polyartritida a rozšířená oligoartritida).

pJIA I

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena v multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené studii paralelních skupin u 171 dětí (ve věku 4 až 17 let) s polyartikulární JIA. V otevřené úvodní fázi (OL LI, open-label lead in phase) studie byli pacienti rozděleni do dvou skupin, na pacienty léčené MTX (methotrexátem) a pacienty neléčené MTX. Pacienti ve skupině neléčené MTX byli buď dosud neléčení, nebo jim byl MTX vysazen minimálně dva týdny před zahájením léčby sledovaným přípravkem. Pacienti, kteří zůstali na stabilních dávkách NSAID a prednisonu ($\leq 0,2$ mg/kg/den nebo při maximu 10 mg/den). V OL LI fázi dostávali všichni pacienti dávku 24 mg/m² až do maxima 40 mg adalimumabu každé dva týdny po dobu 16 týdnů. Distribuce pacientů podle věku a dále dle toho, zda dostávali minimální, střední nebo maximální dávku v průběhu OL LI fáze studie je znázorněna v Tabulce 25.

Tabulka 25. Distribuce pacientů podle věku a dávky adalimumabu podávané v průběhu OL LI fáze

Skupina dle věku	Počet pacientů ve výchozím stavu n (%)	Minimální, střední a maximální dávka
4 až 7 let	31 (18,1)	10, 20 a 25 mg
8 až 12 let	71 (41,5)	20, 25 a 40 mg
13 až 17 let	69 (40,4)	25, 40 a 40 mg

Pacienti, kteří vykazovali v týdnu 16 odpověď v pediatrickém (Ped) ACR 30, byli vhodní k randomizaci do dvojité zaslepené (DB) fáze, kdy dostávali buď adalimumab v dávce 24 mg/m² až do maximální dávky 40 mg, či placebo každý druhý týden po dobu dalších 32 týdnů nebo do doby vzplanutí onemocnění. Kritéria vzplanutí byla definována jako zhoršení o ≥ 30 % v porovnání s výchozím stavem u ≥ 3 ze 6 hlavních kritérií pediatrického ACR, přítomnost ≥ 2 aktivních kloubů a zlepšení o > 30 % u ne více než 1 ze 6 kritérií. Po 32 týdnech léčby nebo při vzplanutí onemocnění byli pacienti vhodní k zařazení do otevřené prodloužené fáze.

Tabulka 26. Odpovědi v Ped ACR 30 ve studii s JIA

Skupina	MTX		Bez MTX	
Fáze				
OL-LI 16 týdnů				
Odpovědi Ped ACR 30 (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Výsledky účinnosti				
Dvojitě zaslepených 32 týdnů	adalimumab /MTX (n = 38)	Placebo/MTX (n = 37)	adalimumab (n = 30)	Placebo (n = 28)
Vzplanutí onemocnění na konci 32 týdnů ^a (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37) ^b	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28) ^c
Medián doby do vzplanutí onemocnění	> 32 týdnů	20 týdnů	> 32 týdnů	14 týdnů

^a Odpovědi Ped ACR 30/50/70 v týdnu 48 byly významně vyšší než ty u pacientů léčených placebem

^b p = 0,015

^c p = 0,031

Mezi těmi, jež dosáhli odpovědi v týdnu 16 (n = 144), byly odpovědi pediatrického ACR v OLE fázi udržovány na hodnotách 30/50/70/90 po dobu až šesti let u těch pacientů, jež byli léčeni adalimumabem po celou dobu studie. Krom toho všech 19 subjektů, z nichž 11 bylo při zahájení studie ve věku 4 až 12 let a 8 ve věku 13 až 17 let, bylo léčeno 6 let nebo déle.

Celkově byly odpovědi obecně lepší a u menšího množství pacientů došlo k vývinu protilátek, pokud byli léčeni kombinací adalimumabu a MTX ve srovnání s monoterapií adalimumabem. Uvážíme-li tyto výsledky, doporučuje se, aby byl přípravek Hefiya používán v kombinaci s MTX a v monoterapii jen u těch pacientů, u nichž není užití MTX vhodné (viz bod 4.2).

pJIA II

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena v multicentrické otevřené studii se 32 dětmi (ve věku 2 až < 4 roky nebo ve věku 4 roky a více s tělesnou hmotností < 15 kg) se středně těžkou až těžkou polyartikulární JIA. Pacienti dostávali adalimumab v dávce 24 mg/m² tělesného povrchu (BSA) až do maximální dávky 20 mg každý druhý týden subkutánní injekcí po dobu 24 týdnů. V průběhu studie užívala většina subjektů současně methotrexát a u menšího množství případů bylo hlášeno užívání kortikosteroidů nebo NSAID.

Z pozorovaných údajů vyplývá, že v týdnu 12 bylo dosaženo odpovědi PedACR 30 u 93,5 % subjektů a v týdnu 24 bylo této odpovědi dosaženo u 90,0 % subjektů. Poměr subjektů s odpovědí PedACR 50/70/90 v týdnu 12 byl 90,3 %/61,3 %/38,7 % a poměr subjektů s touto odpovědí v týdnu 24 byl 83,3 %/73,3 %/36,7 %. Mezi pacienty, kteří dosáhli odpovědi PedACR 30 v týdnu 24 (n = 27 ze 30 pacientů), přetrvávala v OLE fázi odpověď PedACR 30 u těch, kterým byl podáván adalimumab po celou dobu studie. Celkově bylo 20 subjektů léčeno po dobu 60 týdnů nebo déle.

Entezopatická artritida

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena v multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené studii u 46 pediatrických pacientů (ve věku 6 až 17 let) se středně těžkou entezopatickou artritidou. Pacienti byli randomizováni do skupiny dostávající buď 24 mg/m² tělesného povrchu (BSA) adalimumab do maximální dávky 40 mg, nebo placebo každý druhý týden po dobu 12 týdnů. Po dvojitě zaslepeném období následovalo otevřené období (OL), během kterého pacienti dostávali 24 mg/m² BSA adalimumabu do maximální dávky 40 mg každý druhý týden subkutánně až po dobu do maximálně 192 týdnů. Primárním cílovým parametrem byla procentuální změna v počtu aktivních kloubů s artritidou (otok nezpůsoben deformitou nebo klouby s úbytkem pohyblivosti plus bolest a/nebo citlivost) od počátku do týdne 12, které bylo dosaženo průměrným procentuálním snížením -

62,6 % (střední procentuální změna -88,9 %) u pacientů ve skupině s adalimumabem ve srovnání s -11,6 % (střední procentuální změna -50,0 %) u pacientů ve skupině s placebem. Zlepšení v počtu aktivních kloubů s artritidou bylo během OL období do týdne 156 udrženo u 26 z 31 (84 %) pacientů ve skupině s adalimumabem, kteří setrvali ve studii. Ačkoli to nebylo statisticky významné, u většiny pacientů bylo prokázáno klinické zlepšení sekundárních cílových parametrů, jako počet míst s entesitidou, počet citlivých kloubů (TJC), počet oteklých kloubů (SJC), pediatrická ACR 50 odpověď a pediatrická ACR 70 odpověď.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů

Účinnost adalimumabu byla hodnocena v randomizované, dvojité zaslepené, kontrolované studii u 114 pediatrických pacientů ve věku od 4 let s těžkou chronickou ložiskovou psoriázou (definovanou jako PGA $\geq$ 4 nebo $>$ 20 % BSA nebo $>$ 10 % BSA s velmi tenkými lézemi nebo PASI $\geq$ 20 nebo $\geq$ 10 s klinicky relevantním postižením obličeje, genitálií nebo rukou/chodidel), kteří neadekvátně reagovali na lokální terapii a helioterapii nebo fototerapii.

Pacienti dostávali adalimumab 0,8 mg/kg každý druhý týden (do maximální dávky 40 mg), 0,4 mg/kg každý druhý týden (do maximální dávky 20 mg) nebo methotrexát 0,1–0,4 mg/kg týdně (do maximální dávky 25 mg). V týdnu 16 dosáhlo pozitivní odpovědi týkající se účinnosti více pacientů randomizovaných do skupiny používající adalimumab v dávce 0,8 mg/kg (např. PASI 75) než pacienti, kteří byli randomizováni do skupiny používající 0,4 mg/kg každý druhý týden nebo methotrexát.

Tabulka 27. Výsledky účinnosti v týdnu 16 u ložiskové psoriázy u pediatrických pacientů

	MTX ^a n = 37	adalimumab 0,8 mg/kg každý druhý týden n = 38
PASI 75 ^b	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: čistý/minimální ^c	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)

^a MTX = methotrexát

^b P = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX

^c P = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX

Pacienti, kteří dosáhli skóre PASI 75 a PGA čisté nebo minimální, byli z léčby vyřazeni na dobu do 36 týdnů a monitorováni kvůli „ztrátě kontroly nad nemocí“ (tj. zhoršení PGA skóre nejméně o 2 stupně). Pacientům byl poté znovu nasazen adalimumab 0,8 mg/kg každý druhý týden po dobu dalších 16 týdnů a odpovědi na léčbu pozorované během opětovné léčby byly podobné jako v předchozí dvojité zaslepené fázi: odpověď PASI 75 byla u 78,9 % (15 z 19 subjektů) a PGA čisté nebo minimální u 52,6 % (10 z 19 subjektů).

V otevřené fázi studie byly odpovědi PASI 75 a PGA čisté nebo minimální udrženy až po dobu dalších 52 týdnů s žádnými novými bezpečnostními nálezy.

Hidradenitis suppurativa u dospívajících

U dospívajících pacientů s HS nejsou k dispozici žádné klinické studie u adalimumabu. Účinnost adalimumabu v léčbě dospívajících pacientů s HS je predikována na základě prokázané účinnosti a vztahu expozice-odpověď u dospělých pacientů s HS a pravděpodobnosti, že průběh onemocnění, patofyziologie a účinky léku budou značně podobné jako u dospělých se stejnými úrovněmi expozice. Bezpečnost doporučené dávky adalimumabu u dospívající populace s HS vychází z bezpečnostního profilu adalimumabu napříč indikacemi jak u dospělých, tak u pediatrických pacientů při podobných nebo častějších dávkách (viz bod 5.2).

Crohnova choroba u pediatrických pacientů

Adalimumab byl hodnocen v multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené klinické studii, zaměřené na hodnocení účinnosti a bezpečnosti úvodní a udržovací léčby s dávkováním v závislosti na tělesné hmotnosti (< 40 kg nebo ≥ 40 kg) u 192 pediatrických subjektů ve věkovém rozmezí 6 až 17 let (včetně) se středně těžkou až těžkou Crohnovou chorobou (Crohn's Disease, CD), definovanou pediatrickým indexem aktivity Crohnovy choroby (PCDAI) se skóre > 30 . Subjekty musely splňovat tato kritéria: musela u nich selhat konvenční léčba Crohnovy choroby (včetně kortikosteroidů a/nebo imunomodulátorů). Dále u nich muselo dojít ke ztrátě odpovědi na léčbu, nebo netolerovaly infliximab.

Všechny subjekty dostaly v otevřené fázi úvodní dávku v závislosti na jejich výchozí tělesné hmotnosti: 160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2 u subjektů ≥ 40 kg a 80 mg v týdnu 0 a 40 mg v týdnu 2 u subjektů < 40 kg.

V týdnu 4 byly subjekty randomizovány v poměru 1:1 v závislosti na jejich tělesné hmotnosti v daném čase a byla jim v režimu udržovací léčby podávána buď snížená dávka, nebo dávka standardní, jak je patrné v Tabulce 28.

Tabulka 28. Režim udržovací dávky

Hmotnost pacienta	Snížená dávka	Standardní dávka
< 40 kg	10 mg každý druhý týden	20 mg každý druhý týden
≥ 40 kg	20 mg každý druhý týden	40 mg každý druhý týden

Výsledky hodnocení účinnosti

Primárním cílem studie bylo dosažení klinické remise v týdnu 26, definované jako skóre PCDAI ≤ 10 .

Rozsah klinické remise a klinické odpovědi (definované jako snížení skóre PCDAI o minimálně 15 bodů v porovnání s výchozím stavem) je prezentován v tabulce 29. Rozsah míry vysazení kortikosteroidů nebo imunomodulátorů je prezentován v tabulce 30.

**Tabulka 29. Studie u pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou
PCDAI klinická remise a odpověď**

	Standardní dávka 40/20 mg každý druhý týden n = 93	Snížená dávka 20/10 mg každý druhý týden n = 95	P hodnota*
Týden 26			
Klinická remise	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinická odpověď	59,1 %	48,4 %	0,073
Týden 52			
Klinická remise	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinická odpověď	41,9 %	28,4 %	0,038

* p hodnota pro standardní dávku v porovnání se sníženou dávkou

**Tabulka 30. Studie u pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou
Vysazení kortikosteroidů nebo imunomodulátorů a remise píštělí**

	Standardní dávka 40/20 mg každý druhý týden	Snížená dávka 20/10 mg každý druhý týden	P hodnota¹
Vysazení kortikosteroidů	n = 33	n = 38	
Týden 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Týden 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Vysazení imunomodulátorů²	n = 60	n = 57	
Týden 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Remise píštělí³	n = 15	n = 21	
Týden 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Týden 52	40,0 %	23,8 %	0,303

¹ p hodnota pro standardní dávku v porovnání se sníženou dávkou

² Léčba imunosupresivy může být vysazena teprve až v týdnu 26 dle úsudku investigátora, pokud subjekt splňuje kritéria považovaná za odpověď

³ Přetrvávání uzavření všech píštělí po dobu 2 po sobě jdoucích vizit, které byly ve výchozím stavu secernující

Bylo pozorováno statisticky významné zvýšení (zlepšení) Body Mass Indexu a rychlosti růstu v týdnu 26 a 52 v porovnání s výchozím stavem.

Statisticky a klinicky významné zlepšení v parametrech kvality života (včetně IMPACT III) v porovnání s výchozím stavem bylo také pozorováno v obou terapeutických skupinách.

Sto pacientů (n = 100) ze studie s Crohnovou chorobou u pediatrických pacientů bylo zařazeno do otevřené dlouhodobé prodloužené fáze studie. Po 5 letech léčby adalimumabem přetrvávala klinická remise u 74% (37 z 50) pacientů setrvávajících ve studii a u 92 % (46 z 50) pacientů přetrvávala klinická odpověď podle PCDAI.

Ulcerózní kolitida u pediatrických pacientů

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena v multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené studii u 93 pediatrických pacientů ve věku od 5 do 17 let se středně těžkou až těžkou ulcerózní kolitidou (Mayo skóre 6 až 12 s podskóre endoskopie 2 až 3 body, potvrzeno centrálně odečtenou endoskopií), kteří měli nedostatečnou odpověď nebo intoleranci na konvenční terapii. V této studii u přibližně 16 % pacientů selhala dřívější anti-TNF léčba. Pacienti, kteří dostávali kortikosteroidy při zařazení do studie, mohli po týdnu 4 začít svoji léčbu kortikosteroidy snižovat.

V indukčním období studie bylo randomizováno 77 pacientů v poměru 3:2 k užívání dvojité zaslepené léčby adalimumabem v indukční dávce 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnech 0 a 1 a 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2; nebo indukční dávce 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnu 0, placebo v týdnu 1 a 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2. Obě skupiny dostávaly 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) v týdnech 4 a 6. Po změně designu studie dostalo zbývajících 16 pacientů zařazených do indukčního období otevřenou léčbu adalimumabem v indukční dávce 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnech 0 a 1 a 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2.

V týdnu 8 bylo 62 pacientů, kteří prokázali klinickou odpověď na parciálním Mayo skóre (PMS; definováno jako pokles PMS ≥ 2 body a ≥ 30 % oproti výchozí hodnotě), randomizováno rovnoměrně do dvojité zaslepené udržovací léčby adalimumabem s dávkou 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) každý týden nebo udržovací dávkou 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) jednou za dva týdny. Před změnou designu studie bylo dalších 12 pacientů, kteří prokázali klinickou odpověď podle PMS, randomizováno k užívání placeba, ale nebyli zahrnuti do potvrzující analýzy účinnosti.

Vzplanutí nemoci bylo definováno jako zvýšení PMS nejméně o 3 body (u pacientů s PMS 0 až 2 v týdnu 8), nejméně 2 body (u pacientů s PMS 3 až 4 v týdnu 8) nebo alespoň o 1 bod (u pacientů s PMS 5 až 6 v týdnu 8).

Pacienti, kteří splnili kritéria pro vzplanutí nemoci v týdnu 12 nebo později, byli randomizováni do skupiny, která dostávala opětovně indukční dávku 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) nebo dávku 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg), a pokračovali v léčbě svým příslušným režimem udržovací dávky.

Výsledky hodnocení účinnosti

Společnými primárními cílovými parametry studie byla klinická remise podle PMS (definovaná jako $PMS \leq 2$ a žádné individuální podskóre > 1) v týdnu 8 a klinická remise podle FMS (úplné Mayo skóre) (definovaná jako Mayo skóre ≤ 2 a žádné individuální podskóre > 1) v týdnu 52 u pacientů, kteří dosáhli klinické odpovědi podle PMS v týdnu 8.

Míry klinické remise podle PMS v týdnu 8 u pacientů v každé z dvojité zaslepených indukčních skupin adalimumabu jsou shrnuty v tabulce 31.

Tabulka 31. Klinická remise podle PMS po 8 týdnech

	Adalimumab^a Maximálně 160 mg v týdnu 0/placebo v týdnu 1 n = 30	Adalimumab^{b, c} Maximálně 160 mg v týdnech 0 a 1 n = 47
Klinická remise	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)
^a Adalimumab 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnu 0, placebo v týdnu 1 a 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2 ^b Adalimumab 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnech 0 a 1 a 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2 ^c Nezahrnuje nezaslepenou indukční dávku adalimumabu 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnech 0 a 1 a 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2 Pozn. 1: Obě indukční skupiny dostávaly 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) v týdnech 4 a 6 Pozn. 2: Pacienti s chybějícími hodnotami v týdnu 8 byli považováni za pacienty, kteří nesplnili cílový parametr		

V týdnu 52 byly klinická remise podle FMS u pacientů s odpovědí v týdnu 8, klinická odpověď podle FMS (definovaná jako snížení Mayo skóre o ≥ 3 body a ≥ 30 % oproti výchozím hodnotám) u pacientů s odpovědí v týdnu 8, zhojení sliznice (definováno jako Mayo podskóre endoskopie ≤ 1) u pacientů s odpovědí v týdnu 8, klinická remise podle FMS u pacientů s remisi v týdnu 8 a podíl subjektů v remisi bez kortikosteroidů podle FMS v týdnu 8 hodnoceny u pacientů, kteří dostávali adalimumab v dvojité zaslepené maximální udržovací dávce 40 mg jednou za dva týdny (0,6 mg/kg) a maximální udržovací dávce 40 mg každý týden (0,6 mg/kg) (Tabulka 32).

Tabulka 32. Výsledky účinnosti po 52 týdnech

	Adalimumab^a Maximálně 40 mg jednou za dva týdny n = 31	Adalimumab^b Maximálně 40 mg jednou týdně n = 31
Klinická remise u pacientů s odpovědí s PMS v týdnu 8	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %)
Klinická odpověď u pacientů s odpovědí s PMS v týdnu 8	19/31 (61,3 %)	21/31 (67,7 %)

	Adalimumab^a Maximálně 40 mg jednou za dva týdny n = 31	Adalimumab^b Maximálně 40 mg jednou týdně n = 31
Zhojení sliznice u pacientů s odpovědí s PMS v týdnu 8	12/31 (38,7 %)	16/31 (51,6 %)
Klinická remise u pacientů s remisí s PMS v týdnu 8	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %)
Remise bez kortikosteroidů v týdnu 8 u pacientů s odpovědí s PMS ^c	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)
^a Adalimumab 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) jednou za dva týdny ^b Adalimumab 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) jednou týdně ^c U pacientů, kteří na počátku dostávali souběžně kortikosteroidy Pozn.: Pacienti s chybějícími hodnotami v týdnu 52 nebo randomizovaní k opětovné indukční nebo udržovací léčbě byli považováni za pacienty bez odpovědi pro cílové parametry v týdnu 52		

Mezi další výzkumné cílové parametry účinnosti patřily klinická odpověď podle indexu aktivity pediatrické ulcerózní kolitidy (PUCAI) (definovaná jako pokles PUCAI o ≥ 20 bodů oproti výchozí hodnotě) a klinická remise podle PUCAI (definovaná jako PUCAI < 10) v týdnu 8 a týdnu 52 (Tabulka 33).

Tabulka 33. Výsledky výzkumných cílových parametrů podle PUCAI

	Týden 8	
	Adalimumab^a Maximálně 160 mg v týdnu 0/ placebo v týdnu 1 n = 30	Adalimumab^{b,c} Maximálně 160 mg v týdnech 0 a 1 n = 47
Klinická remise podle PUCAI	10/30 (33,3 %)	22/47 (46,8 %)
Klinická odpověď podle PUCAI	15/30 (50,0 %)	32/47 (68,1 %)
	Týden 52	
	Adalimumab^d Maximálně 40 mg jednou za dva týdny n = 31	Adalimumab^e Maximálně 40 mg jednou týdně n = 31
Klinická remise podle PUCAI v týdnu 8 u pacientů s odpovědí s PMS	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Klinická odpověď podle PUCAI v týdnu 8 u pacientů s odpovědí s PMS	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)
^a Adalimumab 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnu 0, placebo v týdnu 1 a 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2 ^b Adalimumab 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnech 0 a 1 a 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2 ^c Nezahrnuje nezaslepenou indukční dávku adalimumabu 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnech 0 a 1 a 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2 ^d Adalimumab 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) jednou za dva týdny ^e Adalimumab 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) jednou týdně Pozn. 1: Obě indukční skupiny dostávaly 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) v týdnu 4 a 6 Pozn. 2: Pacienti s chybějícími hodnotami v týdnu 8 byli považováni za pacienty, kteří nesplnili cílové parametry Pozn. 3: Pacienti s chybějícími hodnotami v týdnu 52 nebo randomizovaní k opětovné indukční nebo udržovací léčbě byli považováni za pacienty bez odpovědi pro cílové parametry v týdnu 52		

Z pacientů léčených adalimumabem, kteří během udržovacího období podstoupili opětovnou indukční léčbu, dosáhlo 2/6 (33 %) klinické odpovědi podle FMS v týdnu 52.

Kvalita života

U skupin léčených adalimumabem bylo pozorováno klinicky významné zlepšení v parametrech kvality života (včetně WPAI skóre a IMPACT III).

U skupin léčených adalimumabem vysokou udržovací dávkou maximálně 40 mg (0,6 mg/kg) týdně bylo pozorováno klinicky významné zvýšení (zlepšení) rychlosti růstu a klinicky významné zvýšení (zlepšení) Body Mass Indexu v porovnání s výchozím stavem.

Uveitida u pediatrických pacientů

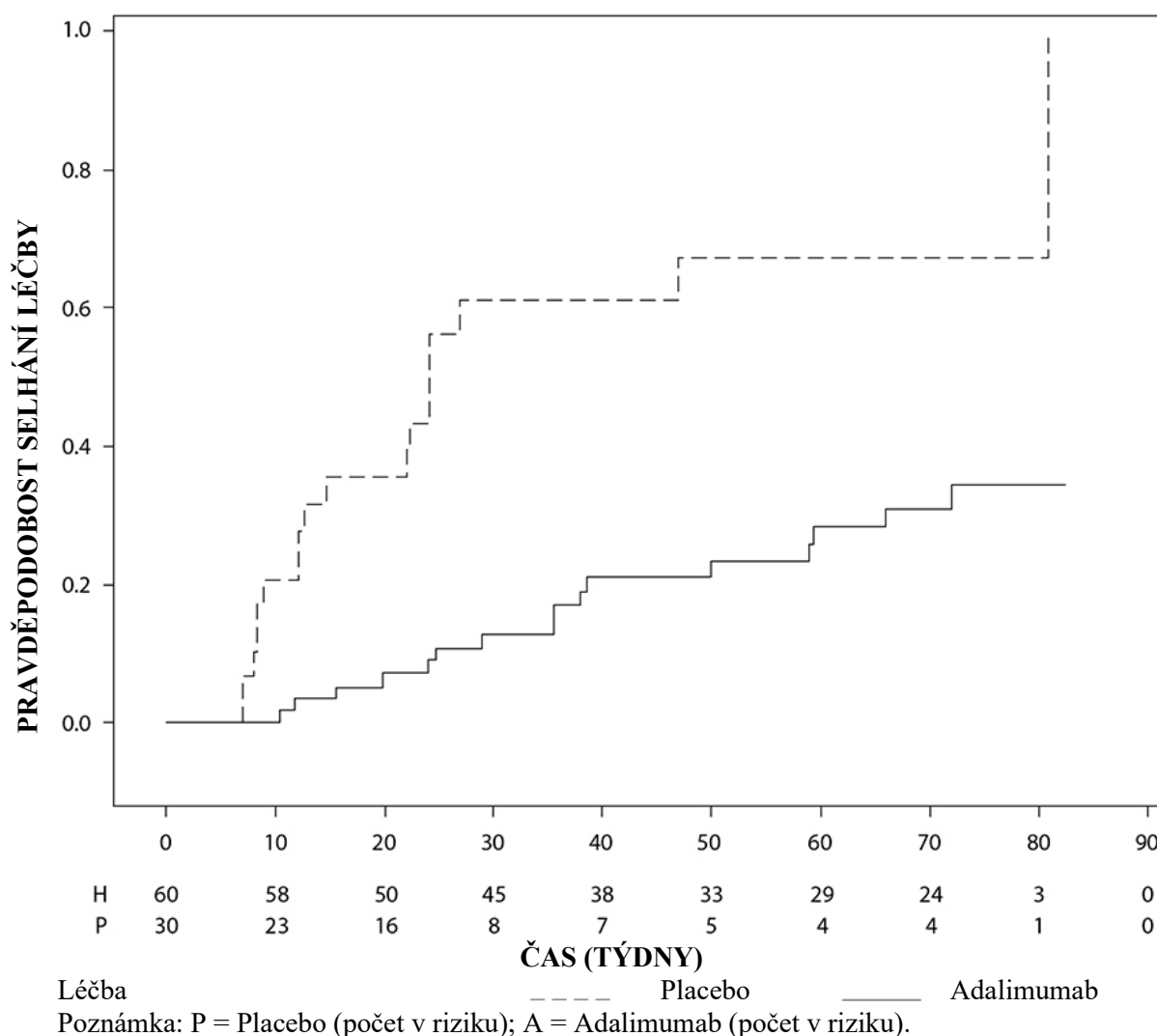
Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena v randomizované, dvojité zaslepené, kontrolované studii u 90 pediatrických pacientů ve věku od 2 do < 18 let s neinfekční přední uveitidou související s JIA, kteří byli refrakterní na nejméně 12týdenní léčbu methotrexátem. Pacienti dostávali buď placebo, nebo 20 mg adalimumabu (pokud měli tělesnou hmotnost < 30 kg) nebo 40 mg adalimumabu (pokud měli tělesnou hmotnost $\geq$ 30 kg) každý druhý týden v kombinaci se svou úvodní dávkou methotrexátu.

Primárním cílovým ukazatelem byla doba do selhání léčby. Kritériem pro stanovení selhání léčby bylo zhoršení nebo trvalé nezlepšení očního zánětu, částečné zlepšení s rozvojem trvalých očních komorbidit nebo zhoršení očních komorbidit, nepovolené použití souběžně podávaného léčivého přípravku a přerušení léčby po delší časové období.

Klinická odpověď

Adalimumab významně prodloužil dobu do selhání léčby v porovnání s placebem (viz obrázek 3, $P < 0,0001$ z log rank testu). Medián doby do selhání léčby byl 24,1 týdnů u pacientů s placebem, zatímco medián doby do selhání léčby nebylo možné odhadnout u pacientů léčených adalimumabem, protože léčba selhala u méně než poloviny těchto pacientů. Adalimumab významně snížil riziko selhání léčby o 75 % v porovnání s placebem, jak je uvedeno podle hodnoty poměru rizik ($HR = 0,25$ [95% CI: 0,12; 0,49]).

Obrázek 3: Kaplan-Meierovy křivky shrnující dobu do selhání léčby ve studii u pediatrických pacientů s uveitidou



5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce a distribuce

Po jednorázovém subkutánním podání dávky 40 mg byla absorpce a distribuce adalimumabu pomalá a vrcholové sérové koncentrace byly dosaženy zhruba za 5 dní po jeho podání. Průměrná biologická dostupnost adalimumabu se odhaduje na 64 %, a to na základě výsledků ze tří studií s podáním jednorázové dávky 40 mg subkutánně. Po jednorázových intravenózních dávkách v rozmezí 0,25–10 mg/kg byly koncentrace léku úměrné podané dávce. Po dávkách 0,5 mg/kg (cca 40 mg) se clearance pohybovala mezi 11–15 ml/hod, distribuční objem (V_{ss}) se pohyboval mezi 5–6 l a průměrný terminální poločas byl přibližně 2 týdny. Koncentrace adalimumabu v synoviální tekutině u několika pacientů s revmatoidní artritidou představovala 31–96 % sérové koncentrace léku.

Po subkutánním podání 40 mg adalimumabu každý druhý týden byla průměrná nejnižší koncentrace v ustáleném stavu přibližně 5 µg/ml (bez souběžného podávání methotrexátu) a 8–9 µg/ml (při současném podávání methotrexátu). Nejnižší sérové koncentrace adalimumabu v ustáleném stavu stoupaly u pacientů s revmatoidní artritidou (RA) přibližně proporcionálně s dávkou při subkutánním podávání 20, 40 a 80 mg každý druhý týden i každý týden.

Po podání dávky 24 mg/m² (maximální dávka 40 mg) subkutánně každý druhý týden u pacientů s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou (JIA) ve věku 4 až 17 let byly průměrné nejnižší sérové koncentrace adalimumabu v ustáleném stavu (hodnoty naměřené v době od týdne 20 do

týdne 48) $5,6 \pm 5,6$ µg/ml (102 % CV) při používání adalimumabu bez současného podávání methotrexátu a $10,9 \pm 5,2$ µg/ml (47,7 % CV) při použití současně s methotrexátem.

U pacientů s polyartikulární JIA ve věku 2 až < 4 roky nebo ve věku 4 roky a starší s tělesnou hmotností < 15 kg, léčených adalimumabem v dávce 24 mg/m², byly průměrné nejnížší sérové koncentrace adalimumabu v ustáleném stavu $6,0 \pm 6,1$ µg/ml (101 % CV) u těch pacientů, kteří používali adalimumab bez methotrexátu a $7,9 \pm 5,6$ µg/ml (71,2 % CV) u těch, kteří současně užívali methotrexát.

Po podání dávky 24 mg/m² (maximální dávka 40 mg) subkutánně každý druhý týden pacientům s entezopatickou artritidou ve věku 6 až 17 let byly průměrné nejnížší sérové koncentrace (hodnoty naměřené v týdnu 24) adalimumabu v ustáleném stavu $8,8 \pm 6,6$ µg/ml při podávání adalimumabu bez současného podávání methotrexátu a $11,8 \pm 4,3$ µg/ml při současném podávání methotrexátu.

U dospělých pacientů s psoriázou léčených adalimumabem v monoterapii v dávce 40 mg každý druhý týden byly průměrné nejnížší koncentrace v ustáleném stavu 5 µg/ml.

Po podání dávky 0,8 mg/kg (maximální dávka 40 mg) subkutánně každý druhý týden pediatrickým pacientům s chronickou ložiskovou psoriázou byla průměrná nejnížší $\pm$ SD koncentrace adalimumabu v ustáleném stavu přibližně $7,4 \pm 5,8$ µg/ml (79 % CV).

Po podání 40 mg adalimumabu subkutánně každý druhý týden dospělým pacientům s axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu dosahovaly průměrné ($\pm$ SD) nejnížší sérové koncentrace v týdnu 68 hodnoty $8,0 \pm 4,6$ µg/ml.

Při použití dávky 160 mg adalimumabu v týdnu 0, následované dávkou 80 mg v týdnu 2. bylo u dospělých pacientů s hidradenitis suppurativa dosaženo nejnížších sérových koncentrací adalimumabu přibližně 7–8 µg/ml v týdnu 2 a 4. Průměrné nejnížší ustálené koncentrace v týdnu 12 do týdne 36 byly přibližně 8–10 µg/ml při léčbě dávkou adalimumabu 40 mg jednou týdně.

Expozice adalimumabu u dospívajících pacientů s HS byla predikována pomocí populačního farmakokinetického modelování a simulace na základě farmakokinetiky napříč indikacemi u dalších pediatrických pacientů (pediatrická psoriáza, juvenilní idiopatická artritida, pediatrická Crohnova choroba a entezopatická artritida). Doporučený režim dávkování u dospívajících s HS je 40 mg každý druhý týden. Vzhledem k tomu, že expozice adalimumabu může být ovlivněna tělesnou hmotností, může být u dospívajících s vyšší tělesnou hmotností a nedostatečnou odpovědí prospěšné dávkování 40 mg jednou týdně.

Při použití úvodní dávky 80 mg adalimumabu v týdnu 0, následované dávkou 40 mg v týdnu 2, bylo u pacientů s Crohnovou chorobou během indukční fáze léčby dosaženo nejnížších sérových koncentrací adalimumabu přibližně 5,5 µg/ml. Při úvodní dávce 160 mg adalimumabu v týdnu 0, následované dávkou 80 mg adalimumabu v týdnu 2, došlo v průběhu indukční fáze léčby k dosažení nejnížších sérových koncentrací adalimumabu přibližně 12 µg/ml. U pacientů s Crohnovou chorobou, kteří dostávali udržovací dávku adalimumabu 40 mg každý druhý týden, byly pozorovány průměrné nejnížší ustálené hladiny přibližně 7 µg/ml.

U pediatrických pacientů se středně těžkou až těžkou Crohnovou chorobou v otevřené fázi studie byly úvodní dávky adalimumabu v týdnech 0 a 2 buď 160/80 mg, nebo 80/40 mg, v závislosti na tělesné hmotnosti, přičemž hranicí byla hmotnost 40 kg. V týdnu 4 byli pacienti randomizováni v poměru 1:1 a dostávali v pokračovací léčbě buď standardní dávku (40/20 mg každý druhý týden), nebo sníženou dávku (20/10 mg každý druhý týden) v závislosti na jejich tělesné hmotnosti. Průměrné nejnížší ($\pm$ SD) sérové koncentrace adalimumabu, kterých dosáhli pacienti v týdnu 4, byly $15,7 \pm 6,6$ µg/ml u pacientů ≥ 40 kg (160/80 mg) a $10,6 \pm 6,1$ µg/ml u pacientů < 40 kg (80/40 mg).

U pacientů, kteří setrvali na léčbě tak, jak byli randomizováni, byly průměrné nejnížší ($\pm$ SD) koncentrace v týdnu 52 $9,5 \pm 5,6$ µg/ml u skupiny, která používala standardní dávku, a $3,5 \pm 2,2$ µg/ml

u skupiny, která používala sníženou dávku. Průměrné nejnižší koncentrace adalimumabu se udržely u těch pacientů, u nichž se s podáváním adalimumabu každý druhý týden pokračovalo 52 týdnů. U pacientů, u kterých byla dávka zvýšena z podávání každý druhý týden na jednou týdně, byly průměrné ($\pm$ SD) sérové koncentrace adalimumabu v týdnu 52 $15,3 \pm 11,4$ $\mu\text{g/ml}$ (40/20 mg, jednou týdně) a $6,7 \pm 3,5$ $\mu\text{g/ml}$ (20/10 mg, jednou týdně).

U pacientů s ulcerózní kolitidou, jimž byla podána úvodní dávka 160 mg adalimumabu v týdnu 0, následovaná dávkou 80 mg adalimumabu v týdnu 2, byly dosaženy nejnižší koncentrace adalimumabu přibližně 12 $\mu\text{g/ml}$ během období indukce. Průměrné nejnižší hladiny v ustáleném stavu přibližně 8 $\mu\text{g/ml}$ byly pozorovány u pacientů s ulcerózní kolitidou, kterým byla podávána udržovací dávka 40 mg adalimumabu každý druhý týden.

Po subkutánním podání dávky 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) jednou za dva týdny na základě tělesné hmotnosti pediatrickým pacientům s ulcerózní kolitidou byla nejnižší sérová koncentrace v ustáleném stavu v 52. týdnu $5,01 \pm 3,28$ $\mu\text{g/ml}$. U pacientů, kteří dostávali 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) každý týden, byla průměrná ($\pm$ SD) nejnižší sérová koncentrace adalimumabu v ustáleném stavu v 52. týdnu $15,7 \pm 5,60$ $\mu\text{g/ml}$.

U dospělých pacientů s uveitidou, jimž byla podána úvodní dávka 80 mg adalimumabu v týdnu 0, následovaná dávkou 40 mg každý druhý týden počínaje týdnem 1, byly zjištěny střední hladiny v ustáleném stavu přibližně 8 až 10 $\mu\text{g/ml}$.

Expozice adalimumabu u pediatrických pacientů s uveitidou byla predikována pomocí populačního farmakokinetického modelování a simulace na základě farmakokinetiky se zkříženou indikací u dalších pediatrických pacientů (psoriáza u dětí, juvenilní idiopatická artritida, Crohnova nemoc u dětí a entezopatická artritida). Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o použití úvodní dávky u dětí ve věku < 6 let. Předpokládané expozice ukazují, že bez methotrexátu může úvodní dávka vést k počátečnímu zvýšení systémové expozice.

Populační farmakokinetické a farmakokineticko/farmakodynamické modelování a simulace předpověděly srovnatelné expozice a účinnost adalimumabu u pacientů léčených dávkou 80 mg jednou za dva týdny při srovnání s dávkou 40 mg jednou týdně (včetně dospělých pacientů s RA, HS, UC, CD nebo psoriázou, dospívajících pacientů s HS a pediatrických pacientů ≥ 40 kg s CD a s UC).

Vztah expozice-odpověď u pediatrické populace

Na základě dat z klinické studie u pacientů s JIA (pJIA a ERA) byl stanoven vztah expozice-odpověď mezi plazmatickými koncentracemi a PedACR 50 odpovědí. Zjevná plazmatická koncentrace adalimumabu, která vede k poloviční maximální pravděpodobnosti PedACR 50 odpovědi (EC50), byla 3 $\mu\text{g/ml}$ (95% CI: 1–6 $\mu\text{g/ml}$).

Vztah expozice-odpověď mezi koncentrací adalimumabu a účinností u pediatrických pacientů se závažnou chronickou ložiskovou psoriázou byl stanoven pro PASI 75 a PGA jasný nebo minimální, v uvedeném pořadí. PASI 75 a PGA jasný nebo minimální se zvyšoval se zvyšujícími se koncentracemi adalimumabu s podobnou zjevnou EC50 přibližně 4,5 $\mu\text{g/ml}$ (95% CI 0,4–47,6 a 1,9–10,5, v uvedeném pořadí).

Eliminace

Populační farmakokinetické analýzy s údaji od více než 1 300 pacientů s RA zjistily trend směrem k vyšší zdánlivé clearance adalimumabu s rostoucí tělesnou váhou. Po úpravě váhových rozdílů, pohlaví a věku byl zřejmý minimální efekt na clearance adalimumabu. Koncentrace volného adalimumabu v séru (nevázaného na protilátky proti adalimumabu, AAA) byly nižší u pacientů s detekovanými protilátkami proti adalimumabu.

Porucha funkce jater nebo ledvin

Použití adalimumabu nebylo studováno u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě studií toxicity po jednorázovém podání, toxicity po opakovaném podání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve studii u opic makaka jávského (*Macaca fascicularis*), kterým byly podávány dávky adalimumabu 0, 30 a 100 mg/kg (9–17 opic ve skupině) sledující embryofetální toxicitu a perinatální vývoj, nebyl zjištěn žádný faktor naznačující poškození plodů. Ani studie karcinogenity, ani standardní hodnocení toxického vlivu na fertilitu a studie postnatální toxicity s adalimumabem nebyly prováděny, protože neexistuje vhodný model pro protilátky s omezenou zkříženou reaktivitou na TNF hlodavců a na rozvoj neutralizačních protilátek u hlodavců.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Kyselina adipová
Monohydrát kyseliny citronové
Chlorid sodný
Mannitol (E 421)
Polysorbát 80 (E 433)
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH) (E 507)
Hydroxid sodný (k úpravě pH) (E 524)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku nebo předplněné pero v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Jednotlivé předplněné injekční stříkačky nebo předplněná pera přípravku Hefiya lze uchovávat při teplotě do maximálně 25 °C po dobu až 21 dní. Předplněná injekční stříkačka nebo předplněné pero musí být chráněny před světlem a znehodnoceny, pokud nejsou použity v průběhu těchto 21 dní.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Hefiya 20 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

0,4 ml roztoku ve stříkačce z čirého skla typu I na jedno použití s pryžovou zátkou (bromobutylovou zátkou), jehlou 29G z nerezové oceli s automatickou ochranou jehly s opěrkou na prsty, pryžovým krytem jehly (termoplastický elastomer) a plastovým pístem.

Balení 2 předplněných injekčních stříkaček v blistru

Hefiya 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

0,8 ml roztoku ve stříkačce z čirého skla typu I na jedno použití s pryžovou zátkou (bromobutylovou zátkou), jehlou 29G z nerezové oceli s automatickou ochranou jehly s opěrkou na prsty, pryžovým krytem jehly (termoplastický elastomer) a plastovým pístem.

Balení 1 a 2 předplněných injekčních stříkaček v blistru

Vícečetné balení obsahující 6 (3 balení po 2) předplněných injekčních stříkaček v blistru

Hefiya 40 mg injekční roztok v předplněném peru

0,8 ml roztoku v předplněné injekční stříkačce na jedno použití sestavené do pera trojúhelníkového tvaru s transparentním okénkem a štítkem. Stříkačka uvnitř pera je tvořena ze skla typu I, jehlou 29G z nerezové oceli, vnitřním pryžovým krytem jehly (termoplastický elastomer) a pryžovou zátkou (bromobutylovou zátkou).

Balení 1 a 2 předplněných per

Vícečetné balení obsahující 6 (3 balení po 2) předplněných per

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpadní materiál musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Úplný návod k použití naleznete v příbalové informaci, bod 7 „Návod k použití“.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Hefiya 20 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

EU/1/18/1287/007

Hefiya 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

EU/1/18/1287/001

EU/1/18/1287/002

EU/1/18/1287/003

Hefiya 40 mg injekční roztok v předplněném peru

EU/1/18/1287/004

EU/1/18/1287/005

EU/1/18/1287/006

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. července 2018

Datum posledního prodloužení registrace: 6. února 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <https://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Hefiya 20 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Hefiya 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Hefiya 40 mg injekční roztok v předplněném peru

Hefiya 80 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Hefiya 80 mg injekční roztok v předplněném peru

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Hefiya 20 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce:

Jedna předplněná injekční stříkačka na jedno použití o objemu 0,2 ml obsahuje adalimumabum 20 mg.

Hefiya 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce:

Jedna předplněná injekční stříkačka na jedno použití o objemu 0,4 ml obsahuje adalimumabum 40 mg.

Hefiya 40 mg injekční roztok v předplněném peru:

Jedno předplněné pero na jedno použití o objemu 0,4 ml obsahuje adalimumabum 40 mg.

Hefiya 80 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce:

Jedna předplněná injekční stříkačka na jedno použití o objemu 0,8 ml obsahuje adalimumabum 80 mg.

Hefiya 80 mg injekční roztok v předplněném peru:

Jedno předplněné pero na jedno použití o objemu 0,8 ml obsahuje adalimumabum 80 mg.

Adalimumabum je rekombinantní lidská monoklonální protilátka produkovaná ovariálními buňkami čínských křečků.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce) v předplněné injekční stříkačce

Injekční roztok (injekce) v předplněném peru (SensReady)

Čirý až slabě opalescentní, bezbarvý nebo slabě nažloutlý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Revmatoidní artritida

Přípravek Hefiya je v kombinaci s methotrexátem indikován:

- k léčbě středně těžké až těžké aktivní revmatoidní artritidy u dospělých pacientů, jestliže odpověď na chorobu modifikující antirevmatické léky včetně methotrexátu není dostatečná.
- k léčbě těžké aktivní a progresivní revmatoidní artritidy u dospělých pacientů, kteří nebyli v minulosti léčeni methotrexátem.

Přípravek Hefiya je možné podávat v monoterapii při nesnášenlivosti methotrexátu nebo v případech, kdy pokračování v léčbě methotrexátem není vhodné.

RTG vyšetřováním bylo prokázáno, že adalimumab snižuje rychlost progresu poškození kloubů a že zlepšuje fyzické funkce, pokud je podáván v kombinaci s methotrexátem.

Juvenilní idiopatická artritida

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida

Přípravek Hefiya je indikován, v kombinaci s methotrexátem, k léčbě aktivní polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy u pacientů od 2 let, u kterých odpověď na léčbu jedním nebo více chorobu modifikujícími antirevmatiky (DMARDs) nebyla dostatečná. Při nesnášenlivosti methotrexátu nebo v případě, kdy pokračování v léčbě methotrexátem není vhodné, může být přípravek Hefiya podáván samostatně (účinnost při monoterapii viz bod 5.1). Adalimumab nebyl studován u pacientů mladších 2 let.

Entezopatická artritida

Hefiya je indikován k léčbě aktivní entezopatické artritidy u pacientů ve věku od 6 let, u nichž nebylo dosaženo adekvátní odpovědi na konvenční léčbu, nebo u nichž léčba nebyla tolerována (viz bod 5.1).

Axiální spondylartritida

Ankylozující spondylitida (AS)

Hefiya je indikován k léčbě dospělých pacientů s těžkou aktivní ankylozující spondylitidou, u kterých nebyla dostatečná odpověď na konvenční léčbu.

Axiální spondylartritida bez radiologického průkazu AS

Hefiya je indikován k léčbě dospělých pacientů s těžkou axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu AS, ale s objektivními známkami zánětu (jako je zvýšené CRP a/nebo známky na MRI), kteří nedosáhli dostatečné odpovědi na nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky (NSAID) nebo je netolerují.

Psoriatická artritida

Přípravek Hefiya je indikován k léčbě aktivní a progresivní psoriatické artritidy u dospělých pacientů, u kterých odpověď na předchozí léčbu chorobu modifikujícím antirevmatickým přípravkem nebyla dostatečná.

U adalimumabu bylo prokázáno snížení rychlosti progresu poškození periferních kloubů, jež bylo měřeno pomocí RTG u pacientů se symetrickým polyartikulárním subtypem onemocnění (viz bod 5.1) a zlepšení fyzických funkcí.

Psoriáza

Přípravek Hefiya je indikován k léčbě středně těžké až těžké chronické ložiskové psoriázy u dospělých pacientů, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů

Přípravek Hefiya je indikován k léčbě těžké chronické ložiskové psoriázy u dětí a dospívajících od 4 let, u kterých reakce na lokální terapii a fototerapie nebyla dostatečná nebo nejsou pro tuto léčbu vhodnými kandidáty.

Hidradenitis suppurativa (HS)

Přípravek Hefiya je indikován k léčbě aktivní středně těžké až těžké hidradenitis suppurativa (acne inversa) u dospělých a dospívajících od 12 let při nedostatečné odpovědi na jinou konvenční systémovou léčbu HS (viz body 5.1 a 5.2).

Crohnova choroba

Přípravek Hefiya je indikován k léčbě středně těžké až těžké aktivní Crohnovy choroby u dospělých pacientů, kteří i přes plnou a adekvátní léčbu kortikosteroidy a/nebo imunosupresivy na tuto léčbu neodpovídali; nebo kteří ji netolerují nebo je u nich tato léčba kontraindikována.

Crohnova choroba u pediatrických pacientů

Přípravek Hefiya je indikován k léčbě středně těžké až těžké aktivní Crohnovy choroby u pediatrických pacientů (od 6 let), u kterých reakce na konvenční léčbu včetně primární nutriční léčby a kortikosteroidů a/nebo imunosupresiv nebyla dostatečná, nebo kteří ji netolerují nebo je u nich tato léčba kontraindikována.

Ulcerózní kolitida

Přípravek Hefiya je indikován k léčbě středně těžké až těžké aktivní ulcerózní kolitidy u dospělých pacientů, u kterých odpověď na předchozí konvenční léčbu včetně kortikosteroidů a 6-merkaptopurinu (6-MP) nebo azathioprinu (AZA) nebyla dostatečná, nebo kteří ji netolerují, nebo je u nich tato léčba kontraindikována.

Ulcerózní kolitida u pediatrických pacientů

Přípravek Hefiya je indikován k léčbě středně těžké až těžké aktivní ulcerózní kolitidy u pediatrických pacientů (od 6 let), u kterých reakce na konvenční léčbu včetně kortikosteroidů a/nebo 6-merkaptopurinu (6-MP) nebo azathioprinu (AZA) nebyla dostatečná, nebo kteří ji netolerují nebo je u nich tato léčba kontraindikována.

Uveitida

Přípravek Hefiya je indikován k léčbě neinfekční intermediální a zadní uveitidy a panuveitidy u dospělých pacientů, u kterých reakce na terapii kortikosteroidy nebyla dostatečná, u pacientů vyžadujících kortikosteroidy šetřící terapii, nebo u pacientů, pro něž terapie kortikosteroidy není vhodná.

Uveitida u pediatrických pacientů

Přípravek Hefiya je indikován k léčbě chronické neinfekční přední uveitidy u pediatrických pacientů ve věku od 2 let, u kterých reakce na konvenční léčbu nebyla dostatečná, nebo kteří ji netolerují nebo u nichž tato léčba není vhodná.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Hefiya má být zahájena a sledována odborným lékařem se zkušenostmi v diagnostice a léčbě těchto typů onemocnění, pro něž je přípravek Hefiya indikován. Oftalmologům se doporučuje terapii přípravkem Hefiya před jejím zahájením konzultovat s příslušným odborným lékařem (viz bod 4.4). Pacienti léčení přípravkem Hefiya musí být vybaveni informační kartičkou pacienta.

Po řádném proškolení v podávání injekce si pacienti mohou přípravek Hefiya aplikovat sami, jestliže jejich lékař rozhodne, že je to vhodné, a je-li zajištěn podle potřeby lékařský dohled.

Po dobu léčby přípravkem Hefiya je třeba upravit dávky ostatních současně užívaných léčiv (např. kortikosteroidů a/nebo imunomodulačních léků).

Dávkování

Revmatoidní artritida

Doporučená dávka přípravku Hefiya u dospělých pacientů s revmatoidní artritidou je 40 mg adalimumabu podávaného jako jedna dávka subkutánně každý druhý týden. Během léčby přípravkem Hefiya je doporučeno pokračovat v léčbě methotrexátem.

Během léčby přípravkem Hefiya se může pokračovat v podávání glukokortikoidů, salicylátů, nesteroidních antiflogistik či analgetik. Pro kombinaci s chorobu modifikujícími antirevmatickými léky, s výjimkou methotrexátu, viz body 4.4 a 5.1.

Pokud u některých pacientů na monoterapii adalimumabem dojde ke snížení odpovědi na léčbu přípravkem Hefiya 40 mg jednou za dva týdny, může být u těchto pacientů prospěšné zvýšení dávky na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Dostupné údaje nasvědčují tomu, že klinické odpovědi na léčbu je dosaženo obvykle během 12 týdnů léčby. U pacientů, u kterých nedošlo k odpovědi během této doby, je nutné zvážit její pokračování.

Přípravek Hefiya je k dispozici v dalších silách a/nebo lékových formách v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Přerušení podávání

Je-li to potřeba, lze podávání přípravku přerušit, například před operací nebo při výskytu závažné infekce.

Dostupné údaje nasvědčují tomu, že znovuzavedení léčby adalimumabem po jejím přerušení na dobu 70 dní nebo déle vedlo ke stejně významné klinické odpovědi a podobnému bezpečnostnímu profilu jako před přerušením podávání.

Ankylozující spondylitida, axiální spondylartritida bez radiologického průkazu AS a psoriatická artritida

Doporučená dávka přípravku Hefiya u pacientů s ankylozující spondylitidou, axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu AS a u pacientů s psoriatickou artritidou je 40 mg adalimumabu podávaného každé dva týdny v jedné dávce subkutánní injekcí.

Dostupné údaje nasvědčují tomu, že klinické odpovědi na léčbu je dosaženo obvykle během 12 týdnů léčby. U pacientů, u kterých nedošlo k odpovědi během této doby, je nutné zvážit její pokračování.

Psoriáza

Doporučená úvodní dávka přípravku Hefiya pro dospělé pacienty je 80 mg podaných subkutánně, po níž následuje dávka 40 mg subkutánně každý druhý týden, počínaje prvním týdnem po úvodní dávce.

Pro udržovací dávku je dostupný přípravek Hefiya 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce a/nebo předplněném peru.

Pokračování v léčbě po dobu delší než 16 týdnů má být pečlivě zváženo u těch pacientů, u kterých nedošlo k během této doby k odpovědi.

Pacienti s nedostatečnou odpovědí na léčbu přípravkem Hefiya 40 mg jednou za dva týdny mohou mít kdykoli po 16. týdnu léčby přínos ze zvýšení dávky na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny. Přínos a rizika pokračování léčby 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny mají být pečlivě zváženy u pacientů, u kterých nedošlo po zvýšení dávky k adekvátní odpovědi (viz bod 5.1). V případě dosažení adekvátní odpovědi při dávkování 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny může být dávka následně snížena na 40 mg každý druhý týden.

Přípravek Hefiya je k dispozici v dalších silách a/nebo lékových formách v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Hidradenitis suppurativa

Doporučená úvodní dávka přípravku Hefiya u dospělých pacientů s hidradenitis suppurativa (HS) je 160 mg ve dni 1 (podaná jako dvě injekce 80 mg nebo jako čtyři injekce 40 mg v jednom dni nebo jako jedna injekce 80 mg nebo dvě injekce 40 mg denně po dva po sobě následující dny), následovaná za dva týdny dávkou 80 mg ve dni 15 (podanou jako jedna injekce 80 mg nebo dvě injekce 40 mg v jednom dni). O dva týdny později (den 29) se pokračuje dávkou 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny (podanou jako jedna injekce 80 mg nebo dvě injekce 40 mg v jednom dni). Je-li to nutné, léčba antibiotiky může během léčby přípravkem Hefiya pokračovat. Pacientům se během léčby přípravkem Hefiya doporučuje provádět denně lokální antiseptické ošetření na místech s HS lézemi.

Pokračování léčby nad 12 týdnů má být pečlivě zváženo u pacientů, u kterých během tohoto období nedošlo k žádnému zlepšení.

Pokud je třeba léčbu přerušit, lze ji znovu zahájit dávkou přípravku Hefiya 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny (viz bod 5.1).

Přínos a rizika nepřetržité dlouhodobé léčby mají být pravidelně přehodnocovány (viz bod 5.1).

Přípravek Hefiya je k dispozici v dalších silách a/nebo lékových formách v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Crohnova choroba

Doporučená úvodní dávka přípravku Hefiya u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou je 80 mg v týdnu 0, dále pak 40 mg v týdnu 2. V případě nutnosti rychlejšího nástupu odpovědi na léčbu je možno použít dávkovací schéma se 160 mg v týdnu 0 (podáno jako dvě injekce 80 mg nebo čtyři injekce 40 mg v jednom dni nebo jako jedna injekce 80 mg nebo dvě injekce 40 mg za den ve dvou následujících dnech) a poté 80 mg v týdnu 2 (podáno jako jedna injekce 80 mg nebo dvě injekce 40 mg v jednom dni), je však nutno si uvědomit vyšší riziko nežádoucích účinků, které při zahájení léčby hrozí.

Po zahájení léčby je doporučená dávka 40 mg každé dva týdny, podávané subkutánní injekcí. Také v případě, kdy pacient používání přípravku Hefiya ukončil a příznaky a projevy nemoci se objeví znova, může být přípravek Hefiya opětovně nasazen. Zkušenost se znovunasazením léčby po více než 8 týdnech od předchozí dávky je omezená.

V průběhu udržovací léčby by měly být dávky kortikosteroidů postupně snižovány ve shodě se zavedenými postupy klinické praxe.

Někteří pacienti, u kterých dojde k poklesu odpovědi na léčbu přípravkem Hefiya 40 mg jednou za dva týdny, mohou profitovat ze zvýšení dávky na 40 mg přípravku Hefiya každý týden nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Někteří pacienti, u nichž se odpověď na léčbu nerozvinula do týdne 4, mohou profitovat, pokud v udržovací léčbě pokračují až do týdne 12. U pacientů, u kterých se v průběhu tohoto období odpověď na léčbu nerozvine, má být další pokračování v léčbě pečlivě zváženo.

Přípravek Hefiya je k dispozici v dalších silách a/nebo lékových formách v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Ulcerózní kolitida

Doporučená úvodní dávka přípravku Hefiya u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou ulcerózní kolitidou je 160 mg v týdnu 0 (podáno jako dvě injekce 80 mg nebo čtyři injekce 40 mg v jednom dni nebo jako jedna injekce 80 mg nebo dvě injekce 40 mg denně ve dvou po sobě následujících dnech), dále pak 80 mg v týdnu 2 (podáno jako jedna injekce 80 mg nebo dvě injekce 40 mg v jednom dni). Po úvodní léčbě je doporučená dávka 40 mg každý druhý týden subkutánně.

V průběhu udržovací léčby lze snižovat dávky kortikosteroidů v souladu s místními doporučeními pro klinickou praxi.

Někteří pacienti, u nichž odpověď na léčbu přípravkem Hefiya 40 mg jednou za dva týdny nebyla adekvátní, mohou profitovat ze zvýšení dávky na 40 mg přípravku Hefiya každý týden nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Dostupné údaje nasvědčují tomu, že klinické odpovědi je obvykle dosaženo v průběhu 2–8 týdnů léčby. V léčbě přípravkem Hefiya se nedoporučuje pokračovat u těch pacientů, u nichž došlo během tohoto období k selhání odpovědi na léčbu.

Přípravek Hefiya je k dispozici v dalších silách a/nebo lékových formách v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Uveitida

Doporučená úvodní dávka přípravku Hefiya u dospělých pacientů s uveitidou je 80 mg, následovaná jeden týden po úvodní dávce dávkou 40 mg podávanou jednou za dva týdny.

Pro udržovací dávku je dostupný přípravek Hefiya 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce a/nebo předplněném peru.

Zkušenosti se zahájením léčby samotným adalimumabem jsou omezené. Terapii přípravkem Hefiya lze zahájit v kombinaci s kortikosteroidy a/nebo jinými nebiologickými imunomodulačními látkami. Dávku současně podávaných kortikosteroidů je možno v souladu s klinickou praxí začít snižovat dva týdny po zahájení terapie přípravkem Hefiya.

Doporučuje se jednou ročně posoudit přínosy a rizika pokračující dlouhodobé léčby (viz bod 5.1).

Přípravek Hefiya je k dispozici v dalších silách a/nebo lékových formách v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Není zapotřebí žádná úprava dávky.

Porucha funkce jater a/nebo ledvin

Použití adalimumabu nebylo u těchto skupin pacientů studováno. Nelze učinit žádná doporučení pro dávkování.

Pediatrická populace

Juvenilní idiopatická artritida

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida od 2 let

Doporučená dávka přípravku Hefiya pro pacienty s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou, ve věku od 2 let, vychází z tělesné hmotnosti (tabulka 1). Přípravek Hefiya se podává jednou za dva týdny subkutánní injekcí.

Tabulka 1. Dávka přípravku Hefiya u pacientů s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou

Tělesná hmotnost pacienta	Režim dávkování
10 kg až < 30 kg	20 mg jednou za dva týdny
≥ 30 kg	40 mg jednou za dva týdny

Dostupné údaje naznačují, že klinické odpovědi je obvykle dosaženo v průběhu 12 týdnů léčby. Pokračování v léčbě má být pečlivě zváženo u těch pacientů, u kterých nedošlo během této doby k odpovědi.

Použití adalimumabu u pacientů mladších než 2 roky není v této indikaci relevantní.

Přípravek Hefiya je k dispozici v dalších silách a/nebo lékových formách v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Entezopatická artritida

Doporučená dávka přípravku Hefiya u pacientů s entezopatickou artritidou ve věku od 6 let vychází z tělesné hmotnosti (tabulka 2). Přípravek Hefiya se podává jednou za dva týdny subkutánní injekcí.

Tabulka 2. Dávka přípravku Hefiya u pacientů s entezopatickou artritidou

Tělesná hmotnost pacienta	Režim dávkování
15 kg až < 30 kg	20 mg jednou za dva týdny
≥ 30 kg	40 mg jednou za dva týdny

Adalimumab nebyl studován u pacientů s entezopatickou artritidou mladších než 6 let.

Přípravek Hefiya je k dispozici v dalších silách a/nebo lékových formách v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Psoriatická artritida a axiální spondylartritida včetně ankylozující spondylitidy

Použití adalimumabu u pediatrické populace není v indikaci ankylozující spondylartritidy nebo psoriatické artritidy relevantní.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů

Doporučená dávka přípravku Hefiya u pacientů s ložiskovou psoriázou ve věku od 4 do 17 let vychází z tělesné hmotnosti (tabulka 3). Přípravek Hefiya se podává subkutánní injekcí.

Tabulka 3. Dávka přípravku Hefiya u pediatrických pacientů s ložiskovou psoriázou

Tělesná hmotnost pacienta	Režim dávkování
15 kg až < 30 kg	Úvodní dávka 20 mg s následným podáváním 20 mg jednou za dva týdny od jednoho týdne po úvodní dávce
≥ 30 kg	Úvodní dávka 40 mg s následným podáváním 40 mg jednou za dva týdny od jednoho týdne po úvodní dávce

Pokračování terapie déle než 16 týdnů má být pečlivě zváženo u pacientů, kteří během této doby na léčbu neodpovídají.

Je-li léčba adalimumabem indikována opětovně, měl by být dodržen výše uvedený postup dávkování a trvání léčby.

Bezpečnost adalimumabu u pediatrických pacientů s ložiskovou psoriázou byla hodnocena průměrně 13 měsíců.

Použití adalimumabu u dětí mladších než 4 roky není v této indikaci relevantní.

Přípravek Hefiya je k dispozici v dalších silách a/nebo lékových formách v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Hidradenitis suppurativa u dospívajících (od 12 let s tělesnou hmotností nejméně 30 kg)

U dospívajících pacientů s HS nejsou provedeny žádné klinické studie adalimumabu. Dávkování adalimumabu u těchto pacientů bylo stanoveno na základě farmakokinetického modelování a simulace (viz bod 5.2).

Doporučená dávka přípravku Hefiya je 80 mg v týdnu 0 následovaná dávkou 40 mg podávanou každý druhý týden od týdne 1 ve formě subkutánní injekce.

U dospívajících pacientů s nedostatečnou odpovědí na dávku 40 mg přípravku Hefiya podávanou každé dva týdny může být zváženo zvýšení dávky na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Je-li to nutné, léčba antibiotiky může během léčby přípravkem Hefiya pokračovat. Pacientům se během léčby přípravkem Hefiya doporučuje provádět denně lokální antiseptické ošetření na místech s HS lézemi.

Pokračování léčby nad 12 týdnů má být pečlivě zváženo u pacientů, u kterých během tohoto období nedošlo k žádnému zlepšení.

Pokud je třeba léčbu přerušit, může být léčba přípravkem Hefiya podle potřeby znovu zahájena.

Přínos a rizika nepřetržité dlouhodobé léčby mají být pravidelně přehodnocovány (viz data u dospělých v bodě 5.1).

Použití adalimumabu u dětí mladších než 12 let není v této indikaci relevantní.

Přípravek Hefiya je k dispozici v dalších silách a/nebo lékových formách v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Crohnova choroba u pediatrických pacientů

Doporučená dávka přípravku Hefiya u pacientů s Crohnovou chorobou ve věku od 6 do 17 let vychází z tělesné hmotnosti (tabulka 4). Přípravek Hefiya se podává subkutánní injekcí.

Tabulka 4. Dávka přípravku Hefiya u pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou

Tělesná hmotnost pacienta	Indukční dávka	Udržovací dávka od týdne 4
< 40 kg	40 mg v týdnu 0 a 20 mg v týdnu 2 V případě, že je nutná rychlejší odpověď s vědomím, že riziko nežádoucích účinků může být vyšší při použití vyšší indukční dávky, může být použita následující dávka: 80 mg v týdnu 0 a 40 mg v týdnu 2	20 mg jednou za dva týdny
≥ 40 kg	80 mg v týdnu 0 a 40 mg v týdnu 2 V případě, že je nutná rychlejší odpověď s vědomím, že riziko nežádoucích účinků může být vyšší při použití vyšší indukční dávky, může být použita následující dávka: 160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2	40 mg jednou za dva týdny

Pacienti s nedostatečnou odpovědí mohou mít přínos ze zvýšení dávky:

- < 40 kg: 20 mg týdně
- ≥ 40 kg: 40 mg týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny

Pokračování v léčbě má být pečlivě zváženo u pacientů, u nichž se nerozvine odpověď na léčbu do 12. týdne.

Použití adalimumabu u dětí mladších než 6 let není v této indikaci relevantní.

Přípravek Hefiya je k dispozici v dalších silách a/nebo lékových formách v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Ulcerózní kolitida u pediatrických pacientů

Doporučená dávka přípravku Hefiya u pacientů ve věku 6 až 17 let s ulcerózní kolitidou vychází z tělesné hmotnosti (tabulka 5). Přípravek Hefiya se podává subkutánní injekcí.

Tabulka 5. Dávka přípravku Hefiya u pediatrických pacientů s ulcerózní kolitidou

Hmotnost pacienta	Indukční dávka	Udržovací dávka od týdne 4*
< 40 kg	80 mg v týdnu 0 (podáváno jako jedna injekce 80 mg nebo dvě injekce 40 mg v jeden den) a 40 mg v týdnu 2 (podáváno jako jedna injekce 40 mg)	40 mg jednou za dva týdny
≥ 40 kg	160 mg v týdnu 0 (podáváno jako dvě injekce 80 mg nebo čtyři injekce 40 mg v jednom dni nebo jedna injekce 80 mg nebo dvě injekce 40 mg denně ve dvou po sobě jdoucích dnech) a 80 mg v týdnu 2 (podáváno jako jedna injekce 80 mg nebo dvě injekce 40 mg v jednom dni)	80 mg jednou za dva týdny (podáváno jako jedna injekce 80 mg nebo dvě injekce 40 mg v jeden den)

* Pediatričtí pacienti, kteří dosáhnou během léčby přípravkem Hefiya 18 let, by měli nadále používat předepsanou udržovací dávku.

U pacientů, u kterých se během této doby neobjeví známky odpovědi, je třeba pečlivě zvážit pokračování léčby nad rámec 8 týdnů.

Použití přípravku Hefiya u dětí mladších než 6 let není v této indikaci relevantní.

Přípravek Hefiya je k dispozici v dalších silách a/nebo lékových formách v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Uveitida u pediatrických pacientů

Doporučená dávka přípravku Hefiya u pediatrických pacientů s uveitidou od 2 let vychází z tělesné hmotnosti (tabulka 6). Přípravek Hefiya se podává subkutánní injekcí.

U pediatrických pacientů s uveitidou nejsou k dispozici žádné zkušenosti s léčbou adalimumabem bez současné léčby methotrexátem.

Tabulka 6. Dávka přípravku Hefiya u pediatrických pacientů s uveitidou

Tělesná hmotnost pacienta	Režim dávkování
< 30 kg	20 mg jednou za dva týdny v kombinaci s methotrexátem
≥ 30 kg	40 mg jednou za dva týdny v kombinaci s methotrexátem

Při zahájení léčby přípravkem Hefiya může být podána úvodní dávka 40 mg pacientům s tělesnou hmotností < 30 kg nebo 80 mg pacientům s tělesnou hmotností ≥ 30 kg jeden týden před zahájením udržovací léčby. Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o použití úvodní dávky adalimumabu u dětí ve věku < 6 let (viz bod 5.2).

Použití přípravku Hefiya u dětí mladších než 2 roky není v této indikaci relevantní.

Je doporučeno, aby byl každý rok vyhodnocen poměr přínosu a rizika pokračování dlouhodobé léčby (viz bod 5.1).

Přípravek Hefiya je k dispozici v dalších silách a/nebo lékových formách v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Způsob podání

Přípravek Hefiya se podává subkutánní injekcí.
Podrobný návod k použití je uveden v příbalové informaci.

Adalimumab je k dispozici v dalších silách a lékových formách.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku/léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Aktivní tuberkulóza nebo jiné závažné infekce, jako je sepse a oportunní infekce (viz bod 4.4).

Středně těžké až těžké srdeční selhání (New York Heart Association (NYHA) třída III/IV) (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Infekce

Pacienti užívající TNF-antagonisty jsou více náchylní k závažným infekcím. Riziko rozvoje infekcí může stoupat při porušené funkci plic. Pacienti musí být proto pečlivě sledováni z hlediska výskytu infekcí včetně tuberkulózy, a to před léčbou, během léčby i po ukončení léčby přípravkem Hefiya. Vzhledem k tomu, že eliminace adalimumabu z organismu může trvat až čtyři měsíce, sledování musí trvat po celou tuto dobu.

Léčba přípravkem Hefiya nesmí být zahájena u pacientů s aktivní infekcí včetně chronické nebo lokalizované infekce do té doby, než jsou tyto infekce terapeuticky zvládnuty. U pacientů, kteří přišli do styku s tuberkulózou, a pacientů, kteří cestovali do oblastí s vysokým rizikem výskytu tuberkulózy nebo endemických mykóz, jako například histoplasmóza, kokcidiomykóza, nebo blastomykóza, má být zvážen poměr rizika a přínosu léčby přípravkem Hefiya ještě před zahájením léčby (viz *Jiné oportunní infekce*).

Ti pacienti, u nichž dojde během léčby přípravkem Hefiya k rozvoji nové infekce, musí být pečlivě sledováni a podstoupit kompletní diagnostické vyšetření. Pokud u pacienta dojde k rozvoji nové závažné infekce nebo sepse, podávání přípravku Hefiya se přeruší a je nutno zahájit vhodnou antimikrobiální či antifungální léčbu do doby, než je infekce terapeuticky zvládnuta. Lékaři musí být opatrní při zvažování léčby přípravkem Hefiya u pacientů s anamnézou recidivující infekce nebo u pacientů, jejichž celkový zdravotní stav k infekcím predisponuje, včetně těch, kteří současně užívají imunosupresivní léčivé přípravky.

Závažné infekce

U pacientů používajících adalimumab byly hlášeny závažné infekce, včetně sepse způsobené bakteriemi, mykobakteriemi, invazivními plísněmi, parazity, viry či jiné oportunní infekce jako například listerióza, legionelóza a pneumocystóza.

Jiné závažné infekce pozorované v klinických studiích zahrnují pneumonii, pyelonefritidu, septickou artritidu a septikémii. V souvislosti s těmito infekcemi byly hlášeny případy hospitalizace i fatálního konce.

Tuberkulóza

U pacientů léčených adalimumabem byly hlášeny případy tuberkulózy včetně reaktivace i nového vzniku infekce. Hlášení zahrnovala jak pulmonální, tak extrapulmonální (tj. diseminovanou) tuberkulózu.

Před zahájením léčby přípravkem Hefiya musí být všichni pacienti vyšetřeni na přítomnost aktivní a inaktivní („latentní“) tuberkulózy. Toto vyšetření má spočívat v podrobném posouzení osobní anamnézy pacienta cílené na výskyt tuberkulózy v minulosti, či na možné dřívější kontakty s osobami s aktivní tuberkulózou a na dřívější a/nebo současnou imunosupresivní léčbu. U všech pacientů musí být provedena příslušná orientační vyšetření (tj. kožní tuberkulinový test a RTG vyšetření hrudníku), přičemž se lze řídit místními doporučeními. Doporučuje se, aby provedení těchto testů a jejich výsledky byly zaznamenány v informační kartičce pacienta. Předepisujícím lékařům připomínáme riziko falešně negativních výsledků kožního tuberkulinového testu, a to zejména u těžce nemocných nebo pacientů se sníženou imunitní odpovědí.

Léčba přípravkem Hefiya nesmí být zahájena u pacientů s diagnostikovanou aktivní tuberkulózou (viz bod 4.3).

Ve všech níže popsanych situacích by měl být velmi pečlivě posouzen poměr přínosu a rizika léčby.

Jestliže existuje podezření na latentní tuberkulózu, je třeba uvědomit lékaře, jež má zkušenosti s léčbou tuberkulózy.

V případě diagnózy latentní tuberkulózy musí být odpovídající profylaktická antituberkulózní léčba započata ještě před zahájením léčby přípravkem Hefiya a musí být v souladu s místními doporučeními.

Použití profylaktické antituberkulózní léčby je třeba zvážit před zahájením léčby přípravkem Hefiya také u pacientů, u kterých se, i přes negativní testy na tuberkulózu, vyskytují závažné nebo významné rizikové faktory pro její rozvoj nebo mají dřívější anamnézu latentní či aktivní tuberkulózy a nelze u nich zaručit adekvátní průběh léčby.

U pacientů léčených adalimumabem se i přes profylaktickou léčbu tuberkulózy objevily případy reaktivace tuberkulózy. U některých pacientů, kteří byli v minulosti úspěšně léčeni na aktivní tuberkulózu, se během léčby adalimumabem znovu rozvinula aktivní tuberkulóza.

Pacienty je třeba poučit, aby vyhledali lékaře, pokud se objeví během léčby přípravkem Hefiya nebo po jejím ukončení příznaky suspektní pro tuberkulózu (např. přetrvávající kašel, vyčerpání či váhový úbytek, mírně zvýšená teplota, malátnost).

Jiné oportunní infekce

U pacientů používajících adalimumab byly hlášeny oportunní infekce, včetně invazivních plísňových infekcí. Tyto infekce nebyly u pacientů užívajících TNF-antagonisty vždy rozpoznány, což mělo za následek opožděné nasazení vhodné léčby a v některých případech vedlo až k fatálnímu zakončení.

U pacientů, u nichž se rozvinou známky a příznaky, jako je horečka, malátnost, úbytek hmotnosti, pocení, kašel, dyspnoe a/nebo plicní infiltráty či jiné závažné systémové onemocnění s nebo bez doprovodného šoku, je třeba pomýšlet na možnost invazivní plísňové infekce; používání přípravku Hefiya by mělo být ihned přerušeno. Diagnóza onemocnění a zahájení empirické antifungální terapie u těchto pacientů by mělo být učiněno po konzultaci s lékařem, který má zkušenost s léčbou pacientů s invazivními plísňovými infekcemi.

Reaktivace hepatitidy B

Reaktivace hepatitidy B se objevila u těch pacientů, užívajících TNF-antagonisty včetně adalimumabu, kteří jsou chronickými nositeli tohoto viru (tedy surface antigen pozitivní). Některé z případů byly fatální. Pacienti by měli být testováni na přítomnost možné nákazy HBV ještě před započatím léčby přípravkem Hefiya. Pacientům, u kterých byl test na infekci virem hepatitidy B pozitivní, je třeba doporučit, aby vyhledali pomoc lékaře, který má zkušenosti s léčbou hepatitidy B.

Nositelé HBV, kteří vyžadují léčbu přípravkem Hefiya, musí být v průběhu léčby a několik dalších měsíců po jejím ukončení pečlivě sledováni z hlediska výskytu známek či projevů aktivní HBV infekce. Adekvátní údaje, vypovídající o léčbě pacientů, nositelů HBV, kombinací TNF-antagonisty a antivirotika z důvodu zabránění reaktivace HBV, nejsou k dispozici. U pacientů, u kterých dojde k rozvoji HBV reaktivace, musí být přípravek Hefiya vysazen a je třeba zahájit účinnou antivirovou terapii a další podpůrnou léčbu.

Neurologické příhody

V souvislosti s podáváním antagonistů TNF včetně adalimumabu se vzácně vyskytly případy nového vzniku nebo exacerpace klinických symptomů a/nebo radiografického průkazu demyelinizačního onemocnění centrálního nervového systému, včetně roztroušené sklerózy a optické neuritidy a periferního nervového systému, včetně Guillain-Barré syndromu. Předepisující lékaři by měli s opatrností zvážit použití přípravku Hefiya u pacientů s preexistujícími nebo v nedávné době vzniklými demyelinizačními poruchami centrálního nebo periferního nervového systému; pokud se některá z uvedených poruch objeví, je třeba zvážit vysazení přípravku Hefiya. Je známo, že existuje spojení mezi intermediální uveitidou a demyelinizačními poruchami centrálního nervového systému. U pacientů s neinfekční intermediální uveitidou je třeba před zahájením terapie přípravkem Hefiya a pravidelně během léčby provádět neurologické vyšetření k posouzení preexistujících nebo vyvíjejících se demyelinizačních poruch centrálního nervového systému.

Alergické reakce

Při podávání adalimumabu v klinických studiích byly závažné alergické reakce, spojené s jeho podáním, pozorovány pouze vzácně. V klinických studiích s adalimumabem se občas vyskytly nezávažné alergické reakce. Hlášení z praxe uvádějí výskyt závažných alergických reakcí, včetně anafylaxe, po podání adalimumabu. Pokud se objeví anafylaktická reakce nebo jiná závažná alergická reakce, musí být ihned ukončeno podávání přípravku Hefiya a zahájena příslušná léčba.

Imunosuprese

Ve studii u 64 pacientů s revmatoidní artritidou, kteří byli léčeni adalimumabem, nebylo prokázáno snížení hypersenzitivity opožděného typu, snížení hladin imunoglobulinů nebo změna v počtu efektorových T, B a NK buněk, monocytů/makrofágů a neutrofilů.

Maligní onemocnění a lymfoproliferativní poruchy

V kontrolovaných částech klinických studií s antagonisty TNF bylo u pacientů léčených antagonisty TNF pozorováno v porovnání s kontrolní skupinou pacientů více případů malignit včetně lymfomů. Jejich výskyt byl však vzácný. V postmarketingovém období byly u pacientů léčených TNF-antagonisty hlášeny případy leukémie. U pacientů s revmatoidní artritidou s dlouhodobým vysoce aktivním zánětlivým onemocněním existuje zvýšené riziko vzniku lymfomu a leukémie, což komplikuje odhad rizika. Podle současného stavu znalostí nelze u pacientů léčených antagonisty TNF vyloučit možné riziko rozvoje lymfomů, leukémie a jiných maligních onemocnění.

V postmarketingovém období byly u dětí, dospívajících a mladých dospělých (do 22 let) užívajících TNF-blokátory (zahájení léčby v ≤ 18 letech věku), včetně adalimumabu, hlášeny malignity, z nichž některé byly fatální. Přibližně polovina případů byly lymfomy. Jiné případy představovaly různé druhy

malignit a zahrnovaly vzácné malignity, které jsou obvykle spojeny s imunosupresí. Riziko rozvoje malignit u dětí a dospívajících léčených TNF-blokátory nelze vyloučit.

Z postmarketingové praxe u pacientů léčených adalimumabem byly hlášeny vzácné případy hepatosplenického T-buněčného lymfomu. Tento vzácný typ T-buněčného lymfomu se vyznačuje velmi agresivním průběhem onemocnění a je obvykle fatální. Některé z těchto T-buněčných lymfomů, spojované s adalimumabem, se vyskytly u mladých pacientů léčených současně azathioprinem nebo 6-merkaptopurinem pro zánětlivé střevní onemocnění. Možné riziko kombinace azathioprinu nebo 6-merkaptopurinu a přípravku Hefiya má být pečlivě zváženo. Riziko rozvoje hepatosplenického T-buněčného lymfomu nelze u pacientů léčených přípravkem Hefiya vyloučit (viz bod 4.8).

Nebyly provedeny žádné studie u pacientů s anamnézou maligního onemocnění nebo v případech, kde by léčba adalimumabem dále pokračovala i u pacientů, u kterých došlo k rozvoji maligního onemocnění. Je proto zapotřebí ještě větší opatrnost při úvaze o léčbě přípravkem Hefiya u těchto pacientů (viz bod 4.8).

Všechny pacienty, zvláště pacienty s anamnézou rozsáhlé imunosupresivní léčby nebo pacienty s psoriázou, kteří byli v minulosti léčeni PUVA, je třeba vyšetřit na přítomnost nemelanomového kožního karcinomu ještě před a během léčby přípravkem Hefiya. U pacientů užívajících TNF- antagonisty, včetně adalimumabu, byl také hlášen výskyt melanomu a karcinomu z Merkelových buněk (viz bod 4.8).

V ověřovací klinické studii, zkoumající užívání jiného antagonisty TNF, infliximabu, u pacientů se středně těžkou až těžkou chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN), bylo u pacientů léčených infliximabem pozorováno více malignit, převážně plic, hlavy a krku v porovnání s kontrolní skupinou pacientů. Všichni pacienti byli v minulosti těžcí kuřáci. Z tohoto důvodu je zapotřebí opatrnosti při užívání jakéhokoliv TNF-antagonisty u pacientů s CHOPN, stejně jako u pacientů s vyšším rizikem vzniku malignit v důsledku jejich těžkého kuřáctví.

Podle současných údajů není známo, zda léčba adalimumabem ovlivňuje riziko vzniku dysplázie nebo kolorektálního karcinomu. Všichni pacienti s ulcerózní kolitidou, u nichž existuje riziko pro vznik dysplázie nebo kolorektálního karcinomu (např. pacienti s dlouhotrvající ulcerózní kolitidou nebo primární sklerotizující cholangitidou), u kterých se v minulosti vyskytla dysplázie nebo kolorektální karcinom, by měli být vyšetřeni na možný rozvoj dysplázie nebo kolorektálního karcinomu ještě před zahájením léčby a dále v pravidelných intervalech v jejím průběhu. Toto vyšetření má, v souladu s místními požadavky, zahrnovat kolonoskopii a biopsii.

Hematologické reakce

Při užívání antagonistů TNF byly vzácně hlášeny případy pancytopenie včetně aplastické anémie. U adalimumabu byly hlášeny nežádoucí příhody v oblasti hematologického systému, včetně medicínsky významné cytopenie (např. trombocytopenie, leukopenie). Všem pacientům je nutné doporučit, aby ihned vyhledali lékařskou pomoc, pokud se při léčbě přípravkem Hefiya vyvinou příznaky a projevy podezřelé z krevní dyskrasie (např. přetrvávající horečka, hematomy, krvácení, bledost). U pacientů s potvrzenými významnými hematologickými abnormalitami je nutné zvážit vysazení léčby.

Očkování

Obdobná protilátková odpověď na standardní 23složkovou pneumokokovou vakcínu a trísložkovou virovou vakcínu proti chřipce byla pozorována ve studii s 226 dospělými subjekty s revmatoidní artritidou, kteří byli léčeni adalimumabem nebo placebem. Nejsou k dispozici žádné údaje, týkající se sekundárního přenosu infekce v důsledku živé vakcíny u pacientů léčených adalimumabem.

Doporučuje se, aby pediatričtí pacienti absolvovali pokud možno všechna doporučená očkování v souladu se současnými vakcinačními směrnicemi ještě před zahájením léčby přípravkem Hefiya.

Pacienti léčení přípravkem Hefiya mohou být souběžně očkováni, s výjimkou očkování živými vakcínami. Podávání živých vakcín (např. BCG vakcín) se nedoporučuje u dětí, které byly adalimumabu vystaveny *in utero*, a to po dobu 5 měsíců od poslední dávky adalimumabu, jež byla matce během těhotenství podána.

Městnavé srdeční selhání

V klinické studii s jiným antagonistou TNF bylo pozorováno zhoršení městnavého srdečního selhání a zvýšení mortality na městnavé srdeční selhání. Případy zhoršení městnavého srdečního selhání byly rovněž popsány u pacientů léčených adalimumabem. U pacientů s mírným srdečním selháním (třída I/II podle NYHA) se musí přípravek Hefiya podávat s opatrností. Přípravek Hefiya je kontraindikován u středně těžkého až těžkého srdečního selhání (viz bod 4.3). U pacientů, u kterých dojde k rozvoji nebo zhoršení příznaků městnavého srdečního selhání, musí být léčba přípravkem Hefiya ukončena.

Autoimunitní procesy

Léčba přípravkem Hefiya může vést ke tvorbě autoimunitních protilátek. Dopad dlouhodobé léčby adalimumabem na rozvoj autoimunitních onemocnění není znám. Jestliže se u pacienta v souvislosti s léčbou přípravkem Hefiya vyvinou symptomy, svědčící pro lupus-like syndrom a má-li pozitivní protilátky proti dvoušroubovici DNA, pak u něj léčba přípravkem Hefiya nesmí dále pokračovat (viz bod 4.8).

Současné podávání biologických DMARDs nebo antagonistů TNF

V klinických studiích sledujících současné podávání anakinry a dalšího antagonisty TNF – etanerceptu, byly pozorovány závažné infekce, přičemž nebyl zjištěn žádný další klinický přínos v porovnání s monoterapií etanerceptem. Vzhledem k původu nežádoucích účinků pozorovaných při kombinované léčbě etanerceptem a anakinrou se mohou vyskytnout obdobné toxické projevy při podávání kombinace anakinry a jiných antagonistů TNF. Proto se nedoporučuje používat kombinaci adalimumabu a anakinry (viz bod 4.5).

Současné používání adalimumabu spolu s jinými biologickými DMARDs (např. anakinra a abatacept) nebo jinými antagonisty TNF se nedoporučuje na základě možného zvýšení rizika infekcí včetně závažných infekcí, ale i možných farmakologických interakcí (viz bod 4.5).

Chirurgické výkony

U pacientů léčených adalimumabem existují jen omezené zkušenosti týkající se bezpečnosti přípravku v souvislosti s chirurgickými výkony. Při plánování chirurgického výkonu je třeba vzít v úvahu dlouhý poločas adalimumabu. Pacient, u kterého je nutná operace během léčby přípravkem Hefiya, musí být pečlivě sledován z hlediska vzniku infekcí a musí být provedena příslušná opatření. U pacientů léčených adalimumabem, u kterých byla provedena arthroplastika, existují jen omezené zkušenosti týkající se bezpečnosti přípravku.

Obstrukce tenkého střeva

Selhání odpovědi na léčbu u Crohnovy choroby může signalizovat výskyt fixované fibrotické striktury, která si může vyžádat chirurgickou léčbu. Dostupné údaje naznačují, že adalimumab nezhoršuje ani nezpůsobuje striktury.

Starší pacienti

Frekvence závažných infekcí u pacientů ve věku nad 65 let (3,7 %), léčených adalimumabem, byla vyšší než u pacientů ve věku do 65 let (1,5 %). Některé z těchto infekcí měly fatální zakončení. Při léčbě starších pacientů je zapotřebí věnovat obzvláštní pozornost riziku vzniku infekcí.

Pediatrická populace

Viz Očkování výše.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v dávce 0,8 ml, 0,4 ml nebo 0,2 ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Adalimumab byl studován u pacientů s revmatoidní artritidou polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou a psoriatickou artritidou, u kterých byl podáván v monoterapii nebo v kombinaci s methotrexátem. Při podávání adalimumabu v kombinaci s methotrexátem byla v porovnání s monoterapií tvorba protilátek nižší. Podávání adalimumabu bez methotrexátu vedlo ke zvýšené tvorbě protilátek, zvýšené clearance a snížené účinnosti adalimumabu (viz bod 5.1).

Kombinovat adalimumab s anakinrou se nedoporučuje (viz bod 4.4 „Současné podávání biologických DMARDs nebo antagonistů TNF“).

Kombinovat adalimumab s abataceptem se nedoporučuje (viz bod 4.4 „Současné podávání biologických DMARDs nebo antagonistů TNF“).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku mají zvážit použití vhodné antikoncepce k prevenci těhotenství a pokračovat v jejím užívání po dobu nejméně pěti měsíců po posledním podání přípravku Hefiya.

Těhotenství

Z velkého počtu (přibližně 2 100) do konce gravidity prospektivně sledovaných těhotenství vedoucích k porodům živých dětí u žen léčených adalimumabem, z nichž více než 1 500 bylo léčeno adalimumabem v 1. trimestru, nevyplyvá zvýšené riziko vrozených malformací u novorozence.

Do prospektivního kohortového registru bylo zařazeno 257 žen s revmatoidní artritidou (RA) nebo Crohnovou chorobou (CD) léčených adalimumabem alespoň během prvního trimestru a 120 žen s RA nebo CD neléčených adalimumabem. Primárním cílovým parametrem byla prevalence vrozených vad. Míra těhotenství ukončená alespoň jedním porodem živého dítěte s významnou vrozenou vadou byla 6/69 (8,7 %) u žen léčených adalimumabem s RA a 5/74 (6,8 %) u neléčených žen s RA (neupravená OR 1,31, 95% CI 0,38–4,52) a 16/152 (10,5 %) u žen léčených adalimumabem s CD a 3/32 (9,4 %) u neléčených žen s CD (neupravená OR 1,14, 95% CI 0,31–4,16). Upravená OR (vypočtená pro rozdíly při výchozím stavu) byla 1,10 (95% CI 0,45–2,73) s kombinací RA a CD. Mezi sekundárními cílovými parametry (spontánní potraty, menší vrozené vady, předčasný porod, porod s vážnými nebo oportunními infekcemi) nebyly hlášeny žádné výrazné rozdíly mezi ženami léčenými adalimumabem a neléčenými ženami, a zároveň nebyly hlášeny žádné porody mrtvého plodu nebo maligní stavy. Interpretace údajů může být ovlivněna metodologickými limity studie, včetně malé velikosti sledovaného souboru pacientek a nerandomizovaného designu studie.

Ve vývojové toxikologické studii prováděné na opicích nebyly zjištěny známky toxicity u matek, embryotoxicity či teratogenity. Preklinická data o účinku adalimumabu na postnatální toxicitu nejsou k dispozici (viz bod 5.3).

Adalimumab podávaný v těhotenství může vzhledem k inhibici TNF α ovlivnit normální imunologickou odpověď u novorozenců. Adalimumab má být užíván během těhotenství pouze tehdy, pokud je to nezbytně nutné.

Adalimumab může přecházet přes placentu do séra dětí narozeným matkám, které byly v těhotenství adalimumabem léčeny. V důsledku toho mohou být tyto děti náchylnější k infekcím. Podávání živých vakcín (např. BCG vakcín) dětem, které byly *in utero* adalimumabu vystaveny, se nedoporučuje po dobu 5 měsíců po poslední injekci adalimumabu, kterou matka v průběhu těhotenství dostala.

Kojení

Z omezených (limitovaných) informací v publikované literatuře vyplývá, že adalimumab je vylučován do mateřského mléka ve velmi nízkých koncentracích s přítomností adalimumabu v mateřském mléce v koncentracích od 0,1 % do 1 % sérové hladiny matky. Při perorálním podávání proteinů imunoglobulinu G probíhá jejich proteolýza ve střevech a jejich biologická dostupnost je nízká. Nepředpokládá se žádný vliv na kojené novorozence/kojence. Proto lze přípravek Hefiya podávat během kojení.

Fertilita

Preklinické studie zaměřené na vliv adalimumabu na fertilitu nejsou k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Hefiya může mít malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Po použití přípravku Hefiya se může objevit vertigo a zrakové poruchy (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnný bezpečnostní profil

Adalimumab byl hodnocen u 9 506 pacientů v pivotalních kontrolovaných a otevřených studiích po dobu až 60 měsíců nebo déle. Tyto studie zahrnovaly pacienty s revmatoidní artritidou s krátkým a dlouhým trváním, pacienty s juvenilní idiopatickou artritidou (polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou a entezopatickou artritidou), stejně jako pacienty s axiální spondylartritidou (ankylozující spondylitidou a axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu AS), psoriatickou artritidou, pacienty s Crohnovou chorobou, ulcerózní kolitidou, psoriázou a pacienty s hidradenitis suppurativa a uveitidou. Pivotalní kontrolované studie zahrnovaly 6 089 pacientů léčených adalimumabem a 3 801 pacientů, kteří v kontrolovaném období studií dostávali placebo nebo aktivní srovnávací lék.

Podíl pacientů, kteří předčasně ukončili léčbu pro nežádoucí účinky ve dvojité zaslepené kontrolované části pivotalních studií, byl 5,9 % pacientů léčených adalimumabem a 5,4 % u pacientů užívajících kontrolní léčbu.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou infekce (jako je nazofaryngitida, infekce horních dýchacích cest a sinusitida), reakce v místě injekčního vpichu (erytém, svědění, krvácení, bolest nebo otoky), bolesti hlavy a muskuloskeletální bolest.

U adalimumabu byly hlášeny závažné nežádoucí účinky. TNF antagonisté, jako například adalimumab, ovlivňují imunitní systém a jejich použití může ovlivňovat schopnost obranyschopnosti organismu vůči infekci a rakovinnému bujení.

U adalimumabu byly také hlášeny fatální a život ohrožující infekce (včetně sepse, oportunních infekcí TBC), HBV reaktivace a různé malignity (včetně leukémie, lymfomů a HSTCL).

Byly také hlášeny závažné hematologické, neurologické a autoimunní reakce. Tyto zahrnují vzácně se vyskytující případy pancytopenie, aplastické anémie, centrálních a periferních demyelinizačních chorob, případy lupus erythematosus a stavů podobných lupusu a Stevensův-Johnsonův syndrom.

Pediatrická populace

Obecně byly nežádoucí účinky u pediatrických pacientů, pokud jde o typ a četnost výskytu, podobné těm, které byly pozorovány u dospělých pacientů.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující výčet nežádoucích účinků je založen na zkušenosti z klinických studií a z období postmarketingu, účinky jsou seřazeny podle orgánových systémů (SOC) a frekvence výskytu v tabulce 7 níže: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti.

Jsou zde zahrnuty účinky, které se, napříč jednotlivými indikacemi, vyskytovaly s nejvyšší frekvencí. Hvězdička (*) se ve sloupci tříd orgánových systémů vyskytuje tehdy, pokud lze další informace nalézt na jiných místech textu, v bodech 4.3, 4.4 a 4.8.

Tabulka 7. Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace*	Velmi časté	Infekce dýchacích cest (včetně infekce dolních a horních cest dýchacích, pneumonie, sinusitidy, faryngitidy, nazofaryngitidy, bronchitidy a pneumonie vyvolané herpetickými viry)
	Časté	Systémové infekce (včetně sepse, kandidózy a chřipky), střevní infekce (včetně virové gastroenteritidy), infekce kůže a měkkých tkání (včetně paronychia, celulitidy, impetiga, nekrotizující fasciitidy a herpes zoster), ušní infekce, orální infekce (včetně herpes simplex, orálního herpes a zubních infekcí), infekce reprodukčního systému (včetně vulvovaginální myotické infekce), infekce močových cest (včetně pyelonefritidy), plísňové infekce, kloubní infekce
	Méně časté	Neurologické infekce (včetně virové meningitidy), oportunní infekce a tuberkulóza (včetně kokcidiomykózy, histoplasmózy a infekcí způsobených mycobacterium avium complex), bakteriální infekce, oční infekce, divertikulitida ¹⁾

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)*	Časté	Karcinom kůže vyjma melanomu (včetně karcinomu z bazálních buněk a skvamózního buněčného karcinomu), benigní neoplázie
	Méně časté	Lymfom**, novotvary solidních orgánů (včetně karcinomu prsu, plicní neoplázie a neoplázie štítné žlázy), melanom**
	Vzácné	Leukémie ¹⁾
	Není známo	Hepatosplenický T-buněčný lymfom ¹⁾ karcinom z Merkelových buněk (neuroendokrinní karcinom kůže) ¹⁾ Kaposiho sarkom
Poruchy krve a lymfatického systému*	Velmi časté	Leukopenie (včetně neutropenie a agranulocytózy), anémie
	Časté	Leukocytóza, trombocytopenie
	Méně časté	Idiopatická trombocytopenická purpura
	Vzácné	Pancytopenie
Poruchy imunitního systému*	Časté	Hypersenzitivita, alergie (včetně sezónní alergie)
	Méně časté	Sarkoidóza ¹⁾ , vaskulitida
	Vzácné	anafylaxe ¹⁾
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Zvýšení lipidů
	Časté	Hypokalémie, zvýšení kyseliny močové, abnormální hladina sodíku v krvi, hypokalcémie, hyperglykémie, hypofosfatémie, dehydratace
Psychiatrické poruchy	Časté	Alterace nálady (včetně deprese), úzkost, nespavost
Poruchy nervového systému*	Velmi časté	Bolest hlavy
	Časté	Parestezie (včetně hypestézie), migréna, útlak nervových kořenů

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
	Méně časté	Cévní mozková příhoda ¹⁾ , třes, neuropatie
	Vzácné	Roztroušená skleróza, demyelinizační poruchy (např. optická neuritida, Guillain-Barré syndrom) ¹⁾
Poruchy oka	Časté	Poruchy zraku, konjunktivitida, blefaritida, otok oka
	Méně časté	Diplopie
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Vertigo
	Méně časté	Ztráta sluchu, tinnitus
Srdeční poruchy*	Časté	Tachykardie
	Méně časté	Infarkt myokardu ¹⁾ , arytmie, městnavé srdeční selhání
	Vzácné	Srdeční zástava
Cévní poruchy	Časté	Hypertenze, záchvaty zrudnutí, hematomy
	Méně časté	Aneurysma aorty, cévní arteriální okluze, tromoflebitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy*	Časté	Astma, dyspnoe, kašel
	Méně časté	Plicní embolie, ¹⁾ intersticiální plicní choroba, chronická obstrukční plicní nemoc, pneumonitida, pleurální výpotek ¹⁾
	Vzácné	Plicní fibróza ¹⁾
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Bolest břicha, nauzea a zvracení

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
	Časté	Krvácení z GI traktu, dyspepsie, gastroezofageální refluxní choroba, sicca syndrom
	Méně časté	Pankreatitida, dysfagie, edém obličeje
	Vzácné	Perforace střeva ¹⁾
Poruchy jater a žlučových cest*	Velmi časté	Zvýšení jaterních enzymů
	Méně časté	Steatóza jater, cholecystitida a cholelithiáza, zvýšení bilirubinu
	Vzácné	Hepatitida, reaktivace hepatitidy B ¹⁾ , autoimunní hepatitida ¹⁾
	Není známo	Selhání jater ¹⁾
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi časté	Rash (včetně exfoliativního rashe)
	Časté	Nový výskyt nebo zhoršení psoriázy (včetně palmoplantární pustulózní psoriázy) ¹⁾ , urtikarie, tvorba modřin (včetně purpury), dermatitida (včetně ekzému), onychoklázie, hyperhidróza, alopecie ¹⁾ , pruritus
	Méně časté	Noční pocení, zjizvení
	Vzácné	Erythema multiforme ¹⁾ , Stevensův-Johnsonův syndrom ¹⁾ , angioedém ¹⁾ , kožní vaskulitida ¹⁾ , lichenoidní kožní reakce ¹⁾
	Není známo	Zhoršení příznaků dermatomyozitidy ¹⁾
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi časté	Muskuloskeletální bolest
	Časté	Svalové spasmy (včetně zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi)
	Méně časté	Rhabdomyolýza, systémový lupus erythematodes
	Vzácné	Lupus-like syndrom ¹⁾

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Poškození ledvin, hematurie
	Méně časté	Nykturie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté	Erektilní dysfunkce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace*	Velmi časté	Reakce v místě injekčního vpichu (včetně erytému v místě vpichu injekce)
	Časté	Bolest na hrudi, edém, pyrexie ¹⁾
	Méně časté	Zánět
Vyšetření*	Časté	Poruchy koagulace a krvácení (včetně prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času), pozitivní test autoprotilátek (včetně protilátek proti dvoušroubovici DNA), zvýšení laktátdehydrogenázy v krvi
	Není známo	Zvýšení tělesné hmotnosti ²⁾
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Časté	Poruchy hojení

* další informace lze nalézt na jiných místech textu, v bodech 4.3, 4.4 a 4.8

** včetně otevřené fáze prodloužených studií

¹⁾ včetně údajů ze spontánního hlášení

²⁾ Průměrná změna tělesné hmotnosti od výchozí hodnoty se v případě adalimumabu pohybovala od 0,3 do 1,0 kg v indikacích pro dospělé v porovnání s (mínus) -0,4 kg až 0,4 kg v případě placebo během léčby po dobu 4–6 měsíců. Zvýšení tělesné hmotnosti o 5–6 kg bylo pozorováno rovněž v dlouhodobých prodloužených studiích, které nezahrnovaly kontrolní skupinu, s průměrnou expozicí přípravku přibližně 1–2 roky, zejména u pacientů s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou. Mechanismus tohoto účinku není jasný, mohl by však souviset s protizánětlivým účinkem adalimumabu.

Hidradenitis suppurativa

Bezpečnostní profil u pacientů s hidradenitis suppurativa léčených adalimumabem jednou týdně byl v souladu se známým bezpečnostním profilem adalimumabu.

Uveitida

Bezpečnostní profil u pacientů s uveitidou léčených adalimumabem jednou za dva týdny byl v souladu se známým bezpečnostním profilem adalimumabu.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce v místě injekčního vpichu

V pivotních kontrolovaných studiích se u 12,9 % dětských a dospělých pacientů léčených adalimumabem vyvinuly reakce v místě vpichu (erytém a/nebo svědění, krvácení, bolest nebo otok) v porovnání se 7,2 % pacientů léčených placebem nebo aktivní kontrolou. Reakce v místě injekčního vpichu nevyžadovaly přerušení podávání léčivého přípravku.

Infekce

V pivotních kontrolovaných studiích se u dětských a dospělých pacientů léčených adalimumabem vyskytla infekce ve frekvenci 1,51 a u pacientů léčených placebem nebo aktivní kontrolou ve frekvenci 1,46 případů na pacienta léčeného po dobu jednoho roku (případ/pacient/rok). Jednalo se především o nazofaryngitidu, infekci horních cest dýchacích a sinusitidu. Většina pacientů pokračovala po vyléčení infekce v léčbě adalimumabem.

Výskyt závažných infekcí u pacientů léčených adalimumabem činil 0,04 případů/pacient/rok a u pacientů léčených placebem nebo aktivní kontrolou 0,03 případů/pacient/rok.

V kontrolovaných a otevřených studiích u dospělých i pediatrických pacientů s adalimumabem byly hlášeny závažné infekce (včetně fatálních infekcí, které se vyskytovaly vzácně), jako jsou tuberkulóza (včetně miliární a mimoplicní tuberkulózy) a invazivní oportunní infekce (např. diseminovaná nebo mimoplicní histoplasmóza, blastocystóza, kokcidiomykóza, pneumocystóza, kandidóza, aspergilóza a listerióza). Většina případů tuberkulózy se vyskytla v prvních osmi měsících po zahájení léčby a mohlo se jednat o opětovné vzplanutí latentního onemocnění.

Maligní onemocnění a lymfoproliferativní poruchy

Ve studiích s adalimumabem nebyly u 249 pediatrických pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou (polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou a entezopatickou artritidou) pozorovány žádné malignity při expozici odpovídající 655,6 pacientorokům léčby. Žádné malignity nebyly navíc pozorovány ani u 192 pediatrických pacientů při expozici 498,1 pacientoroků léčby v průběhu studií s adalimumabem, zaměřených na pediatrické pacienty s Crohnovou chorobou. Žádné malignity nebyly pozorovány u 77 pediatrických pacientů při expozici 80 pacientoroků léčby v průběhu studie s adalimumabem u pediatrických pacientů s chronickou ložiskovou psoriázou. Žádné malignity nebyly pozorovány u 93 pediatrických pacientů při expozici 65,3 pacientoroků léčby v průběhu studie s adalimumabem u pediatrických pacientů s ulcerózní kolitidou. U 60 pediatrických pacientů s expozicí 58,4 pacientoroků nebyly pozorovány žádné malignity během klinické studie s adalimumabem u pediatrických pacientů s uveitidou.

V průběhu kontrolovaného období pivotních klinických studií u dospělých pacientů s adalimumabem, v trvání nejméně 12 týdnů, byly u pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, ankylozující spondylitidou, axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu AS, psoriatickou artritidou, psoriázou, hidradenitis suppurativa, Crohnovou chorobou, ulcerózní kolitidou a uveitidou pozorovány případy malignit jiného druhu, než jsou lymfomy či nemelanomový karcinom kůže, s četností výskytu 6,8 (4,4 a 10,5) (na 1 000 pacientoroků při 95% intervalu spolehlivosti), v porovnání s četností jejich výskytu 6,3 (3,4 a 11,8) na 1 000 pacientoroků u kontrolní skupiny. Skupina s adalimumabem zahrnovala 5 291 pacientů a 3 444 pacientů bylo v kontrolní skupině (průměrná doba trvání léčby byla 4,0 měsíce u adalimumabu a 3,8 měsíce u pacientů léčených kontrolou). Četnost výskytu kožních karcinomů nemelanomového typu (95% interval spolehlivosti) byla 8,8 (6,0 a 13,0) na 1 000 pacientoroků u pacientů léčených adalimumabem a 3,2 (1,3 a 7,6) na 1 000 pacientoroků v kontrolní skupině. Z těchto kožních karcinomů se skvamózní buněčný karcinom vyskytoval s četností 2,7 (1,4 a 5,4) na 1 000 pacientoroků při 95% intervalu spolehlivosti u pacientů léčených adalimumabem a 0,6 (0,1 a 4,5) na 1 000 pacientoroků u kontrolních pacientů. Četnost výskytu lymfomů (95% interval spolehlivosti) byla 0,7 (0,2 a 2,7) na 1 000 pacientoroků u pacientů léčených adalimumabem a 0,6 (0,1 a 4,5) na 1 000 pacientoroků u kontrolních pacientů.

Když se zkombinují kontrolovaná období těchto studií a probíhající a ukončené otevřené rozšířené fáze studií s průměrnou délkou trvání přibližně 3,3 let, zahrnující 6 427 pacientů a více než 26 439 pacientoroků léčby, pak pozorovaná četnost výskytu malignit jiného typu, než jsou lymfomy a nemelanomové karcinomy kůže, činí přibližně 8,5 na 1 000 pacientoroků. Pozorovaná četnost výskytu nemelanomového typu kožního karcinomu činí přibližně 9,6 na 1 000 pacientoroků a pozorovaná četnost lymfomů je přibližně 1,3 na 1 000 pacientoroků.

Ve sledování po uvedení přípravku na trh v období od ledna 2003 do prosince 2010, a to především u pacientů s revmatoidní artritidou, činil výskyt všech spontánně hlášených malignit přibližně 2,7 na 1 000 pacientoroků léčby. Spontánně hlášená četnost výskytu u kožního karcinomu nemelanomového typu činila přibližně 0,2 a u lymfomů přibližně 0,3 na 1 000 pacientoroků léčby (viz bod 4.4).

U pacientů léčených adalimumabem byly hlášeny vzácné postmarketingové případy hepatosplenického T-buněčného lymfomu (viz bod 4.4).

Autoprotilátky

U pacientů bylo prováděno vyšetření na autoprotilátky v různých časových intervalech studií I–V s revmatoidní artritidou. V těchto studiích byly u 11,9 % pacientů léčených adalimumabem a u 8,1 % pacientů léčených placebem a aktivní kontrolou, kteří měli negativní výchozí titry antinukleárních protilátek, zjištěny pozitivní titry ve 24. týdnu léčby. U dvou pacientů z 3 441 nemocných léčených adalimumabem ve všech studiích s revmatoidní a psoriatickou artritidou došlo k rozvoji klinických příznaků naznačujících možnost nového vzniku lupus-like syndromu. Po vysazení léčby došlo u těchto pacientů ke zlepšení. U žádného pacienta nedošlo k rozvoji lupózní nefritidy či symptomů postižení centrálního nervového systému.

Hepatobiliární poruchy

V kontrolovaných klinických studiích fáze 3 s adalimumabem, zaměřených na revmatoidní artritidu a psoriatickou artritidu, se po sledovanou dobu trvání v rozmezí od 4 do 104 týdnů objevilo zvýšení ALT $\geq 3 \times$ ULN u 3,7 % pacientů léčených adalimumabem a u 1,6 % pacientů léčených kontrolním přípravkem.

V kontrolovaných klinických studiích fáze 3 s adalimumabem u pacientů s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou ve věku od 4 do 17 let a entezopatickou artritidou ve věku 6 až 17 let se objevilo zvýšení ALT $\geq 3 \times$ ULN u 6,1 % pacientů léčených adalimumabem a u 1,3 % pacientů léčených v kontrolní skupině. Ve většině případů se zvýšení ALT vyskytlo při současném podávání methotrexátu. Žádné zvýšení ALT $\geq 3 \times$ ULN se nevyskytlo ve fázi 3 klinické studie s adalimumabem u pacientů s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou ve věku 2 až < 4 let.

V kontrolovaných klinických studiích fáze 3 s adalimumabem u pacientů s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou se po sledovanou dobu trvání v rozmezí od 4 do 52 týdnů objevilo zvýšení ALT $\geq 3 \times$ ULN u 0,9 % pacientů léčených adalimumabem a u 0,9 % pacientů léčených kontrolním přípravkem.

V klinické studii fáze 3 s adalimumabem u pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou, která hodnotila účinnost a bezpečnost dvou udržovacích dávkovacích režimů upravených dle hmotnosti po hmotnostně upravené indukční léčbě do 52 týdnů léčby, se objevilo zvýšení ALT $\geq 3 \times$ ULN u 2,6 % (5 ze 192) pacientů, z nichž 4 byli vystaveni současné léčbě imunosupresiv.

V kontrolovaných klinických studiích fáze 3 s adalimumabem u pacientů s ložiskovou psoriázou se po sledovanou dobu trvání v rozmezí od 12 do 24 týdnů objevilo zvýšení ALT $\geq 3 \times$ ULN u 1,8 % pacientů léčených adalimumabem a u 1,8 % pacientů léčených kontrolním přípravkem.

Žádné zvýšení ALT $\geq 3 \times$ ULN se nevyskytlo v klinické studii fáze 3 s adalimumabem u pediatrických pacientů s ložiskovou psoriázou.

V kontrolovaných klinických studiích s adalimumabem (úvodní dávky 160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2, následované 40 mg jednou týdně počínaje týdnem 4) u pacientů s hidradenitis suppurativa se sledovanou dobou trvání v rozmezí od 12 do 16 týdnů se objevilo zvýšení ALT $\geq 3 \times$ ULN u 0,3 % pacientů léčených adalimumabem a u 0,6 % pacientů léčených kontrolním přípravkem.

V kontrolovaných klinických studiích s adalimumabem (úvodní dávky 80 mg v týdnu 0, následované 40 mg jednou za dva týdny počínaje týdnem 1) se u dospělých pacientů s uveitidou

lčených až po dobu 80 týdnů se střední expozicí 166,5 dne v případě terapie adalimumabem a 105,0 dne v případě terapie kontrolním přípravkem objevilo zvýšení ALT $\geq 3 \times$ ULN u 2,4 % pacientů lčených adalimumabem a u 2,4 % pacientů lčených kontrolním přípravkem.

V kontrolované klinické studii fáze 3 s adalimumabem u pediatrických pacientů s ulcerózní kolitidou (n=93), která hodnotila účinnost a bezpečnost udržovací dávky 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) každý druhý týden (n=31) a udržovací dávky 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) každý týden (n=32) po indukční dávce upravené podle tělesné hmotnosti 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnech 0 a 1, a 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2 (n=63) nebo indukční dávce 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnu 0, placebo v týdnu 1 a 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2 (n=30), se objevilo zvýšení ALT $\geq 3 \times$ ULN u 1,1 % (1/93) pacientů.

V klinických studiích napříč všemi indikacemi byli pacienti se zvýšeným ALT asymptomatictí a ve většině případů bylo zvýšení ALT přechodné a vymizelo s pokračováním léčby. Nicméně po uvedení přípravku na trh byly u pacientů, jimž byl podáván adalimumab, hlášeny případy selhání jater, stejně jako případy méně závažných poruch jater, které mohou selhání jater předcházet, jako je hepatitida, včetně autoimunní hepatitidy.

Současná léčba azathioprinem/6-merkaptopurinem

Ve studiích s Crohnovou chorobou byla u dospělých pacientů lčených kombinací adalimumabu spolu s azathioprinem/6-merkaptopurinem pozorována vyšší incidence malignit a závažných nežádoucích účinků souvisejících s infekcemi v porovnání s pacienty, kteří byli léčeni pouze adalimumabem.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

V klinických studiích nebyla pozorována toxicita omezující dávku léku. Nejvyšší hodnocenou dávkou bylo opakované intravenózní podávání 10 mg/kg, což je přibližně 15násobek doporučené dávky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresiva, inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF- α), ATC kód: L04AB04

Hefiya je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

Mechanismus účinku

Adalimumab se specificky váže na TNF a neutralizuje biologickou funkci TNF blokováním jeho interakce s p55 a p75 TNF receptorů na povrchu buněk. Adalimumab rovněž moduluje biologickou odpověď, která je indukována nebo regulována TNF, včetně změn hladin adhezních molekul zodpovědných za migraci leukocytů (ELAM-1, VACM-1 a ICAM-1 při IC₅₀ 0,1–0,2 nM).

Farmakodynamické účinky

Po léčbě adalimumabem byl u pacientů s revmatoidní artritidou v porovnání s výchozím stavem pozorován rychlý pokles hladin ukazatelů akutní fáze zánětu (C-reaktivní protein (CRP) a sedimentace erytrocytů (FW)) a sérových cytokinů (IL-6). Po podání adalimumabu byly rovněž sníženy sérové koncentrace matrixových metaloproteináz (MMP-1 a MMP-3), které vyvolávají přestavbu tkání způsobující destrukci chrupavek. U pacientů léčených adalimumabem obvykle došlo ke zlepšení hematologických známek chronického zánětu.

Rychlý pokles hladin CRP během léčby adalimumabem byl také pozorován u pacientů s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou, Crohnovou chorobou, ulcerózní kolitidou a hidradenitis suppurativa. U pacientů s Crohnovou chorobou bylo také pozorováno snížení počtu buněk exprimujících markery zánětlivých faktorů v tlustém střevě, což zahrnovalo i významný pokles exprese TNF α . Endoskopické zkoumání střevní sliznice jednoznačně prokázalo slizniční hojení u pacientů léčených adalimumabem.

Klinická účinnost a bezpečnost

Rheumatoidní artritida

Adalimumab byl hodnocen u více než 3 000 pacientů ve všech klinických studiích s revmatoidní artritidou. Účinnost a bezpečnost adalimumabu byly hodnoceny v pěti randomizovaných, dvojité zaslepených a dobře kontrolovaných studiích. Někteří pacienti byli léčeni po dobu až 120 měsíců.

Ve studii RA I bylo hodnoceno 271 pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, kteří byli ve věku 18 let a starší a selhala u nich léčba nejméně jedním chorobu modifikujícím antirevmatickým lékem a léčba methotrexátem v dávkách 12,5–25 mg (10 mg v případě nesnášenlivosti methotrexátu) jednou týdně nebyla dostatečně účinná, při konstantní dávce 10–25 mg methotrexátu jednou týdně. Pacienti dostávali dávky 20, 40 nebo 80 mg adalimumabu nebo placebo každý druhý týden po dobu 24 týdnů.

Ve studii RA II bylo hodnoceno 544 pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, kteří byli ve věku 18 let a starší a selhala u nich léčba nejméně jedním chorobu modifikujícím antirevmatickým lékem. Pacientům byla po dobu 26 týdnů podávána subkutánně dávka 20 nebo 40 mg adalimumabu každý druhý týden a placebo v týdnu bez podání aktivní léčby nebo placebo bylo podáváno jednou týdně po stejnou dobu. Ve studii nebyly povoleny žádné jiné choroby modifikující antirevmatické léky.

Ve studii RA III bylo hodnoceno 619 pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, kteří byli ve věku 18 let a starší a u kterých nebyla odpověď na léčbu methotrexátem v dávkách 12,5–25 mg dostatečná nebo v případě nesnášenlivosti methotrexátu v dávce 10 mg týdně. Ve studii byly tři skupiny. První skupina dostávala injekce placeba jednou týdně po dobu 52 týdnů. Druhá skupina dostávala adalimumab 20 mg jednou týdně po dobu 52 týdnů. Třetí skupina byla léčena adalimumabem 40 mg každý druhý týden, přičemž v týdnu bez podávání aktivní látky dostávali pacienti placebo. Po ukončení prvních 52 týdnů bylo 457 pacientů zařazeno do otevřené prodloužené fáze studie, kdy bylo podáváno 40 mg adalimumabu/MTX každý druhý týden po dobu až 10 let.

Studie RA IV primárně hodnotila bezpečnost léčby u 636 pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, kteří byli ve věku 18 let a starší. Studie se mohli zúčastnit pacienti, kteří dosud neužívali chorobu modifikující antirevmatické léky, i pacienti, kteří byli i v průběhu studie léčeni revmatologickou léčbou za předpokladu, že tato terapie byla stabilní po dobu nejméně 28 dní. Jednalo se o léčbu methotrexátem, leflunomidem, hydroxychlorochinem, sulfasalazinem a/nebo solemi zlata. Pacienti byli randomizováni na léčbu 40 mg adalimumabu nebo placeba každý druhý týden po dobu 24 týdnů.

Studie RA V hodnotila 799 dospělých pacientů se středně až výrazně aktivní časnou revmatoidní artritidou dosud neléčených methotrexátem (průměrné trvání nemoci méně než 9 měsíců). Tato studie hodnotila účinnost adalimumabu 40 mg podávaného každý druhý týden / v kombinační terapii s methotrexátem, adalimumabu 40 mg každý druhý týden v monoterapii a methotrexátu v monoterapii na snížení příznaků a projevů a rychlost progresu poškození kloubů u revmatoidní artritidy po dobu 104 týdnů. Po ukončení prvních 104 týdnů bylo 497 pacientů zařazeno do otevřené prodloužené fáze, ve které bylo 40 mg adalimumabu podáváno každý druhý týden po dobu 10 let.

Primárním výsledným ukazatelem ve studiích RA I, II a III a sekundárním výsledným ukazatelem ve studii RA IV bylo procento pacientů, kteří dosáhli odpovědi ACR 20 ve 24. nebo 26. týdnu. Primárním výsledným ukazatelem ve studii RA V bylo procento pacientů, kteří dosáhli odpovědi ACR 50 v týdnu 52. Ve studiích RA III a V bylo dalším primárním výsledným ukazatelem v 52. týdnu zpomalení progresu onemocnění (stanovené pomocí RTG vyšetření). Studie RA III měla také primární výsledný ukazatel změnu kvality života.

ACR odpověď

Procento pacientů léčených adalimumabem, kteří dosáhli odpovědi ACR 20, 50 a 70, bylo ve studiích RA I, II a III shodné. Výsledky při podávání dávky 40 mg každý druhý týden jsou shrnuty v tabulce 8.

Tabulka 8. ACR odpověď v placebem kontrolovaných studiích (Procento pacientů)

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

^a Studie RA I za 24 týdnů, Studie RA II za 26 týdnů a Studie RA III za 24 a 52 týdnů

^b adalimumab 40 mg podávaný každý druhý týden

^c MTX = methotrexát

^{**} p<0,01, adalimumab *versus* placebo

Ve studiích RA I–IV došlo po 24 a 26 týdnech léčby v porovnání s placebem ke zlepšení všech jednotlivých složek kritérií odpovědi ACR (počet bolestivých a oteklých kloubů, hodnocení aktivity onemocnění a bolesti lékařem a pacientem, skóre indexu disability (HAQ) a hodnoty CRP (mg/dl)). Ve studii RA III toto zlepšení přetrvávalo po dobu 52 týdnů.

V otevřené prodloužené studii fáze 3 s revmatoidní artritidou si většina pacientů, kteří dosáhli odpovědi dle ACR, udržela odpověď v trvání až 10 let. Z celkového počtu 207 pacientů, kteří byli randomizováni na adalimumab 40 mg každý druhý týden, jich 114 pokračovalo v léčbě adalimumabem každý druhý týden po dobu 5 let. Z těchto pacientů 86 (75,4 %) dosáhlo odpovědi ACR 20; 72 pacientů (63,2 %) dosáhlo odpovědi ACR 50 a 41 pacientů (36 %) dosáhlo odpovědi ACR 70. Z celkového počtu 207 pacientů jich 81 pokračovalo v léčbě adalimumabem v dávce 40 mg každý druhý týden po dobu 10 let. Mezi těmito dosáhlo 64 pacientů (79 %) odpovědi ACR 20, 56 pacientů (69,1 %) dosáhlo odpovědi ACR 50 a 43 pacientů (53,1 %) dosáhlo odpovědi ACR 70.

Ve studii RA IV byla ACR 20 odpověď u pacientů léčených adalimumabem a standardní léčbou statisticky významně lepší než u pacientů léčených placebem a standardní léčbou ($p < 0,001$).

Ve studiích RA I-IV dosáhli pacienti léčení adalimumabem statisticky významné odpovědi ACR 20 a 50 v porovnání s placebem již za jeden až dva týdny po zahájení léčby.

Ve studii RA V u pacientů s časnou revmatoidní artritidou, kteří dosud nebyli léčení methotrexátem, vedla kombinační léčba adalimumabem a methotrexátem k rychlejší a významně větší odpovědi ACR než monoterapie methotrexátem a monoterapie adalimumabem v 52. týdnu a odpověď přetrvávala i ve 104. týdnu (viz tabulka 9).

**Tabulka 9. Odpověď ACR ve studii RA V
(Procento pacientů)**

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

^a Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie methotrexátem a kombinační terapie adalimumabem/methotrexát pomocí Mann-Whitneova U testu.

^b Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie přípravkem adalimumab a kombinační terapie adalimumabem/methotrexát pomocí Mann-Whitneova U testu.

^c Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie adalimumabem a monoterapie methotrexátem pomocí Mann-Whitneova U testu.

V otevřené prodloužené fázi studie RA V byly odpovědi ACR na léčbu zachovány po dobu až 10 let. Z 542 pacientů, kteří byli randomizováni na léčbu adalimumabem 40 mg každý druhý týden, pokračovalo 170 pacientů v léčbě adalimumabem 40 mg každý druhý týden po dobu 10 let. Mezi těmi dosáhlo 154 pacientů (90,6 %) odpovědi ACR 20; 127 pacientů (74,7 %) dosáhlo odpovědi ACR 50 a 102 pacientů (60 %) dosáhlo odpovědi ACR 70.

V týdnu 52 dosáhlo 42,9 % pacientů léčených kombinací adalimumab/methotrexát klinickou remisi ($\text{DAS28} < 2,6$) v porovnání s 20,6 % pacientů léčených methotrexátem v monoterapii a 23,4 % pacientů léčených adalimumabem v monoterapii. Kombinační terapie adalimumabem/methotrexátem byla klinicky a statisticky lepší než monoterapie methotrexátem ($p < 0,001$) a monoterapie adalimumabem ($p < 0,001$) z hlediska dosažení stavu nízké aktivity choroby u pacientů se střední až těžkou formou revmatoidní artritidy diagnostikovanou v nedávné době. Odpověď u obou větví studie s monoterapií byla podobná ($p = 0,447$). Ze 342 subjektů, kteří se účastnili otevřené prodloužené fáze studie a byli randomizováni na léčbu adalimumabem v monoterapii nebo adalimumabu v kombinaci s methotrexátem, 171 pacientů dokončilo 10 let léčby adalimumabem. Z těchto pacientů dosáhlo remise po 10 letech 109 subjektů (63,7 %).

RTG odpověď

Ve studii RA III, kde průměrné trvání revmatoidní artritidy u pacientů léčených adalimumabem bylo přibližně 11 let, bylo strukturální poškození kloubů hodnoceno radiograficky a vyjádřeno jako změna modifikovaného celkového Sharpova skóre (Total Sharp Score, TSS) a jeho komponent, skóre erozí a skóre zúžení kloubní štěrbiny. U pacientů léčených adalimumabem/methotrexátem byla zjištěna významně menší RTG progresa v 6. a 12. měsíci léčby než u pacientů léčených methotrexátem v monoterapii (viz tabulka 10).

Snížení stupně progresa strukturálního poškození u části pacientů v otevřené prodloužení RA studii III přetrvává po dobu 8 a 10 let. Po 8 letech bylo 81 z 207 pacientů původně léčených adalimumabem v dávce 40 mg každý druhý týden bylo radiograficky zhodnoceno. U 48 z těchto pacientů nedošlo k progresi strukturálního poškození, což bylo definováno jako 0,5 či nižší změna hodnoty mTSS v porovnání s výchozím stavem. Po 10 letech 79 z 207 pacientů původně léčených adalimumabem v dávce 40 mg každý druhý týden bylo radiograficky zhodnoceno. Mezi těmito se u 40 pacientů neprokázala progresa strukturálního poškození, definovaná jako změna mTSS o 0,5 nebo méně v porovnání s výchozím stavem.

Tabulka 10. Průměrné RTG změny po 12 měsících ve studii RA III

	placebo/ MTX ^a	adalimumab/MTX 40 mg každý druhý týden	placebo/MTX- adalimumab/MTX (95% interval spolehlivost i ^b)	Hodnota p
celkové Sharpovo skóre	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	<0,001 ^c
skóre erozí	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	<0,001
skóre JSN ^d	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

^a methotrexát

^b 95% intervaly spolehlivosti pro rozdíly změny skóre mezi methotrexátem a adalimumabem

^c na základě analýzy pořadí

^d zúžení kloubní štěrbiny

Ve studii RA V bylo strukturální poškození kloubů hodnoceno radiograficky a vyjádřeno jako změna upraveného celkového Sharpova skóre (viz tabulka 11).

Tabulka 11. Radiografické průměrné změny v týdnu 52 ve studii RA V

	MTX n=257 (95% interval spolehlivosti)	adalimumab n=274 (95% interval spolehlivosti)	adalimumab/ MTX n=268 (95% interval spolehlivosti)	hodnota p ^a	hodnota p ^b	hodnota p ^c
celkové Sharpovo skóre	5,7 (4,2–7,3)	3,0 (1,7–4,3)	1,3 (0,5–2,1)	<0,001	0,0020	<0,001
skóre eroze	3,7 (2,7–4,7)	1,7 (1,0–2,4)	0,8 (0,4–1,2)	<0,001	0,0082	<0,001
JSN skóre	2,0 (1,2–2,8)	1,3 (0,5–2,1)	0,5 (0–1,0)	<0,001	0,0037	0,151

^a Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie methotrexátem a kombinační terapie adalimumab/methotrexát pomocí Mann-Whitneova U testu.

^b Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie adalimumabem a kombinační terapie adalimumab/methotrexát pomocí Mann-Whitneova U testu.

^c Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie adalimumabem a monoterapie methotrexátem pomocí Mann-Whitneova U testu.

Po 52 a 104 týdnech terapie bylo procento pacientů bez progresu (změna modifikovaného Sharpova skóre oproti výchozímu stavu $\leq 0,5$) významně vyšší při kombinaci terapii adalimumab/methotrexát (63,8 %, resp. 61,2 %) v porovnání s monoterapií methotrexátem (37,4 %, resp. 33,5 %, $p < 0,001$) a monoterapií adalimumabem (50,7 %, $p < 0,002$, resp. 44,5 %, $p < 0,001$).

V otevřené prodloužené fázi studie RA V byla v desátém roce průměrná změna modifikovaného Sharpova skóre oproti výchozímu stavu 10,8, 9,2 a 3,9 u pacientů původně randomizovaných na léčbu methotrexátem v monoterapii, adalimumabem v monoterapii a adalimumabem v kombinaci s methotrexátem. Odpovídající poměry pacientů bez radiografické progresu byly 31,3 %, 23,7 % a 36,7 %.

Kvalita života a tělesné funkce

Kvalita života odvozená od zdravotního stavu a tělesné funkce byly ve čtyřech původních kontrolovaných studiích hodnoceny indexem disability pomocí Dotazníku hodnocení zdraví (Health Assessment Questionnaire – HAQ). Tento parametr byl předem stanoveným primárním výsledným ukazatelem v 52. týdnu ve studii RA III. U všech dávek/režimů podávání adalimumabu ve všech čtyřech studiích bylo prokázáno statisticky významně větší zlepšení indexu disability HAQ mezi výchozí hodnotou a hodnotou v 6. měsíci v porovnání s placebem a ve studii RA III byly pozorovány stejné výsledky v 52. týdnu. Tyto nálezy podporují i výsledky Stručného formuláře průzkumu zdraví (SF 36) u všech dávek/režimů podávání adalimumabu ve všech čtyřech studiích se statisticky významným zlepšením skóre souhrnu tělesných komponent (physical component summary – PCS) a statisticky významným zlepšením skóre příznaků bolesti a vitality při dávkování přípravku 40 mg každý druhý týden. Ve všech třech studiích, ve kterých byla hodnocena únavnost (studie RA I, III, IV) byl pozorován její statisticky významný pokles stanovením funkčního hodnocení léčby chronického onemocnění (FACIT).

Ve studii RA III se u většiny subjektů, kteří dosáhli zlepšení fyzických funkcí a pokračovali v léčbě, udrželo zlepšení až do týdne 520 (120 měsíců) nezaslepené fáze studie. Zlepšení kvality života bylo hodnoceno po dobu 156 týdnů (36 měsíců), toto zlepšení přetrvávalo v průběhu celého tohoto období.

Ve studii RA V se zlepšení indexu disability HAQ a tělesné komponenty v průzkumu SF 36 prokázalo jako větší ($p < 0,001$) při kombinaci léčbě adalimumabem/methotrexátem v porovnání s monoterapií methotrexátem v 52. týdnu a zůstávalo větší až do 104. týdne.

Axiální spondylartritida

Ankylozující spondylitida (AS)

Adalimumab 40 mg byl podáván každý druhý týden ve dvou randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích 393 pacientům s aktivní ankylozující spondylitidou, u nichž nebyla dostatečná odpověď na konvenční terapii (průměrné výchozí skóre aktivity choroby [Bath Ankylosis Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] bylo u všech skupin 6,3). Studie trvaly 24 týdnů. 79 pacientů (20,1 %) bylo léčeno současně chorobu modifikujícími antirevmatiky a 37 pacientů (9,4 %) glukokortikoidy. Po zaslepené fázi následovala otevřená fáze, během níž pacienti dostávali adalimumab 40 mg každý druhý týden subkutánně po dobu dalších 28 týdnů. Subjekty hodnocení ($n=215$, 54 %), u kterých se v týdnech 12, 16 nebo 20 nepodařilo dosáhnout ASAS 20, byli předčasně zařazeni do otevřené fáze studie a každý druhý týden pak dostávali subkutánně 40 mg adalimumabu a byli poté v dvojité zaslepených statistických analýzách považováni za na léčbu neodpovídající.

V rozsáhlejší studii AS I s 315 pacienty výsledky prokázaly statisticky signifikantní zlepšení symptomů ankylozující spondylitidy u pacientů léčených adalimumabem ve srovnání s placebem. Signifikantní odpověď byla poprvé pozorována v týdnu 2 a přetrvávala až do týdne 24 (tabulka 12).

Tabulka 12. Účinné odpovědi v placebem kontrolované studii s ankylozující spondylitidou – studie AS I redukce symptomů

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

***, ** statisticky signifikantní při $p < 0,001$, $< 0,01$ pro všechna srovnání mezi adalimumabem a placebem v týdnech 2, 12 a 24

^a stanovení stupně ankylozující spondylitidy (assessments in ankylosing spondylitis)

^b Bath ankylosing spondylitis disease activity index

Pacienti léčení přípravkem Hefiya vykazovali signifikantně významnější zlepšení v týdnu 12, které přetrvávalo až do týdne 24, a to v obou dotaznících SF36 i v ASQoL (Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire – dotazník kvality života pacientů s ankylozující spondylitidou).

Obdobné tendence (ne všechny statisticky signifikantní) byly pozorovány v menší randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii AS u 82 dospělých pacientů s aktivní ankylozující spondylitidou.

Axiální spondylartritida bez radiologického průkazu AS

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena ve dvou randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích u pacientů s axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu (nr-axSpA). Studie nr-axSpA I hodnotila pacienty s aktivní nr-axSpA. Studie nr-axSpA II byla studie s vysazením léčby u pacientů s aktivní nr-axSpA, kteří dosáhli remise během otevřené léčby adalimumabem.

Studie nr-axSpA I

Ve studii nr-axSpA I byl adalimumab v dávce 40 mg každý druhý týden hodnocen u 185 pacientů ve 12 týdnů trvající randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii u pacientů s aktivní nr-axSpA (průměrné výchozí skóre aktivity choroby [Bath Ankylosis Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] bylo 6,4 u pacientů léčených adalimumabem a 6,5 u pacientů na placebu), kteří nedosáhli dostatečné odpovědi nebo netolerovali ≥ 1 NSAID nebo jsou u nich NSAIDs kontraindikovány.

Ve výchozím stavu bylo třicet tři pacientů (18 %) současně léčeno chorobu modifikujícími antirevmatiky a 146 (79 %) pacientů bylo léčeno NSAID. Po dvojité zaslepeném období následovala otevřená fáze, během níž byl pacientům podáván adalimumab v dávce 40 mg každý druhý týden subkutánně po dobu dalších 144 týdnů. Výsledky v týdnu 12 prokázaly statisticky signifikantní zlepšení známek a příznaků aktivní nr-axSpA u pacientů léčených adalimumabem v porovnání s placebem (tabulka 13).

Tabulka 13. Účinnost u placebem kontrolované studie nr-axSpA I

odpovědi v týdnu 12 dvojitě zaslepeno	placebo N=94	adalimumab N=91
ASAS ^a 40	15 %	36 %***
ASAS 20	31 %	52 %**
ASAS 5/6	6 %	31 %***
ASAS částečná remise	5 %	16 %***
BASDAI ^b 50	15 %	35 %**
ASDAS ^{c,d,e}	-0,3 %	-1,0 %***
ASDAS neaktivní onemocnění	4 %	24 %***
hs-CRP ^{d,f,g}	-0,3	-4,7***
SPARCC ^h MRI sakroiliakální klouby ^{d,i}	-0,6	-3,2**
SPARCC MRI páteř ^{d,j}	-0,2	-1,8**

^a assessment of SpondyloArthritis International Society, stanovení stupně AS

^b Bath ankylosing spondylitis disease activity index

^c ankylosing spondylitis disease activity score

^d průměrná změna od výchozí hodnoty

^e n=91 placebo a n=87 adalimumab

^f vysoce citlivé stanovení C-reaktivního proteinu (mg/l)

^g n=73 placebo a n=70 adalimumab

^h Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

ⁱ n=84 placebo a adalimumab

^j n=82 placebo a n=85 adalimumab

***, **, * statisticky signifikantní při $p < 0,001$, $< 0,01$ a $< 0,05$, v tomto pořadí, pro všechna srovnání mezi adalimumabem a placebem.

V otevřené fázi prodloužené studie bylo zlepšení příznaků a symptomů udrženo při léčbě adalimumabem do týdne 156.

Inhibice zánětu

U pacientů léčených adalimumabem do týdne 156, resp. týdne 104, bylo udrženo významné zlepšení příznaků zánětu měřených hs-CRP a MRI u obou sakroiliakálních kloubů a páteře.

Kvalita života a tělesné funkce

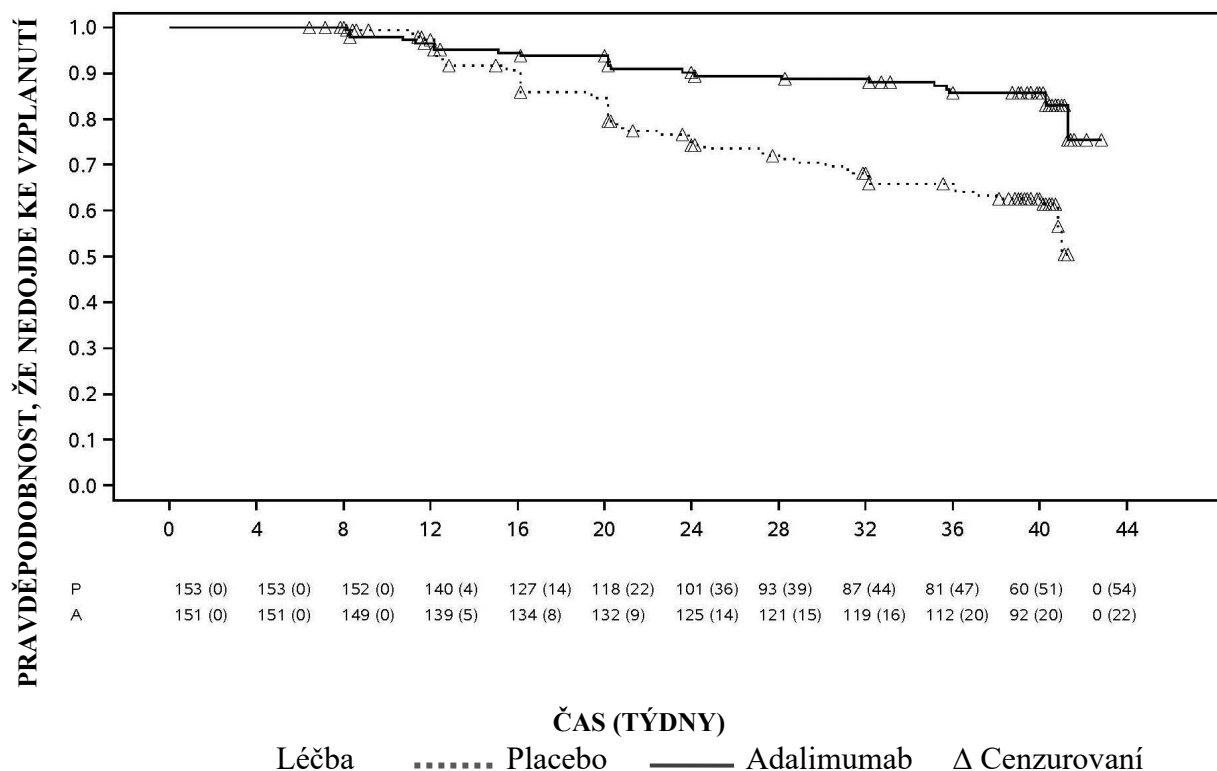
Otázka kvality života a tělesných funkcí v závislosti na zdraví byla hodnocena prostřednictvím dotazníků HAQ-S a SF-36. Adalimumab prokázal statisticky signifikantě vyšší zlepšení v celkovém skóre HAQ-S a ve skóre tělesných funkcí (Physical Component Score, PCS) dotazníku SF-36 při porovnání výchozího stavu s týdnem 12 v porovnání s placebem. Během otevřené fáze prodloužené studie bylo udrženo zlepšení kvality života a tělesných funkcí do týdne 156.

Studie nr-axSpA II

673 pacientů s aktivní nr-axSpA (průměrná výchozí aktivita onemocnění [BASDAI] byla 7,0) s nedostatečnou odpovědí na ≥ 2 NSAID nebo intolerancí či kontraindikací NSAID bylo zařazeno do otevřené fáze studie nr-axSpA II, během které dostávali adalimumab 40 mg každý druhý týden po dobu 28 týdnů. Tito pacienti měli také objektivní průkaz zánětu sakroiliakálních kloubů nebo páteře na MRI nebo zvýšenou hladinu hs-CRP. Pacienti, kteří dostáli trvalé remisi po dobu nejméně 12 týdnů (N=305) (ASDAS $< 1,3$ v týdnech 16, 20, 24 a 28) během otevřené fáze, byli pak randomizováni buď na pokračování léčby adalimumabem 40 mg každý druhý týden (N=152), nebo na placebo (N=153) po dobu dalších 40 týdnů ve dvojitě zaslepené, placebem kontrolované fázi (celková doba trvání studie 68 týdnů). Subjekty, u kterých došlo ke vzplanutí během dvojitě zaslepené fáze, mohli dostávat záchrannou léčbu adalimumabem 40 mg každý druhý týden po dobu nejméně 12 týdnů.

Primárním cílovým ukazatelem účinnosti byl podíl pacientů bez vzplanutí do týdne 68 studie. Vzplanutí bylo definováno jako ASDAS $\geq 2,1$ při dvou po sobě jdoucích návštěvách s odstupem čtyř týdnů. U většího podílu pacientů na léčbě adalimumabem nedošlo ke vzplanutí onemocnění během dvojité zaslepené fáze při porovnání s pacienty na placebo (70,4 % vs. 47,1 %, $p < 0,001$) (obrázek 1).

Obrázek 1: Kaplan-Meierovy křivky shrnující dobu do vzplanutí ve studii nr-axSpA II



Poznámka: P = placebo (počet s rizikem (vzplanutí)); A = adalimumab (počet s rizikem (vzplanutí)).

Z 68 pacientůve skupině přiřazené do vysazení léčby, u kterých došlo ke vzplanutí, dokončilo 12 týdnů záchranné léčby adalimumabem 65 pacientů, z nichž 37 (56,9 %) se dostalo znovu do remise (ASDAS $< 1,3$) po 12 týdnech opětovného zahájení otevřené léčby.

Do týdne 68 vykazovali pacienti, kteří byli kontinuálně léčeni adalimumabem, statisticky větší zlepšení známek a příznaků aktivní nr-axSpA v porovnání s pacienty, kteří byli přiřazeni do vysazení léčby během dvojité zaslepené fáze studie (tabulka 14).

Tabulka 14. Účinnost v placebem kontrolované fázi studie nr-axSpA II

Dvojitě zaslepená odpověď v týdnu 68	Placebo N=153	adalimumab N=152
ASAS ^{a,b} 20	47,1 %	70,4 %***
ASAS ^{a,b} 40	45,8 %	65,8 %***
ASAS ^a částečná remise	26,8 %	42,1 %**
ASDAS ^c neaktivní onemocnění	33,3 %	57,2 %***
Částečné vzplanutí ^d	64,1 %	40,8 %***

^a Assessments of Spondyloarthritis International Society, stanovení stupně AS

^b Výchozí stav je definován jako otevřený výchozí stav, kdy mají pacienti aktivní onemocnění.

^c Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

^d Částečné vzplanutí je definováno jako ASDAS $\geq 1,3$, ale $< 2,1$ při 2 po sobě jdoucích návštěvách.

***, ** Statisticky významné při $p < 0,001$ a $< 0,01$, v tomto pořadí, pro všechna srovnání mezi adalimumabem a placebem.

Psoriatická artritida

Adalimumab v dávce 40 mg každý druhý týden byl studován u pacientů se střední a výraznou aktivitou psoriatické artritidy ve dvou placebem kontrolovaných studiích PsA I a II. Ve studii PsA I, která trvala 24 týdnů, bylo léčeno 313 dospělých pacientů s nedostatečnou odpovědí na nesteroidní antirevmatika a z nich přibližně 50 % užívalo methotrexát. Ve studii PsA II, která trvala 12 týdnů, bylo léčeno 100 pacientů s nedostatečnou odpovědí na léčbu DMARD. V průběhu dokončování obou studií bylo 383 pacientů zahrnuto do otevřené prodloužené fáze studie, kdy používali 40 mg adalimumabu každý druhý týden.

Pro malý počet studovaných pacientů s psoriatickou artropatií podobnou ankylozující spondylitidě nejsou k dispozici dostatečné důkazy o účinnosti adalimumabu.

Tabulka 15. Odpověď ACR v placebem kontrolovaných studiích u pacientů s psoriatickou artritidou (procento pacientů)

odpověď	studie PsA I		studie PsA II	
	placebo n=162	adalimumab n=151	placebo n=49	adalimumab n=51
ACR 20				
týden 12	14 %	58 %***	16 %	39 %*
týden 24	15 %	57 %***	N/A	N/A
ACR 50				
týden 12	4 %	36 %***	2 %	25 %***
týden 24	6 %	39 %***	N/A	N/A
ACR 70				
týden 12	1 %	20 %***	0 %	14 % *
týden 24	1 %	23 %***	N/A	N/A

*** p<0,001 pro všechna porovnání mezi adalimumabem a placebem

* p<0,05 pro všechna porovnání mezi adalimumabem a placebem

N/A neuplatňuje se

ACR odpověď ve studii PsA I byla obdobná při současné léčbě methotrexátem jako odpověď bez léčby touto látkou.

ACR odpovědi přetrvávaly v otevřené prodloužené fázi studie po dobu 136 týdnů.

Radiografické změny byly hodnoceny ve studii s psoriatickou artritidou. Radiografie rukou, zápěstí a chodidel byly provedeny ve výchozím stavu a v týdnu 24 v průběhu dvojité zaslepeného období, kdy pacienti používali buď adalimumab nebo placebo a poté v týdnu 48, kdy všichni pacienti přešli do otevřené fáze a používali adalimumab. Bylo použito modifikované celkové Sharpovo skóre (mTSS), které zahrnovalo distální interfalangeální klouby (tedy nikoli identické s TSS, které bylo použito u revmatoidní artritidy).

Léčba adalimumabem snížila, v porovnání s léčbou placebem, rychlost progresu poškození periferních kloubů, jež bylo měřeno jako změna oproti výchozímu mTSS (průměr ± SD) $0,8 \pm 2,5$ ve skupině léčené placebem (v týdnu 24) v porovnání s $0,0 \pm 1,9$; ($<0,001$) ve skupině léčené adalimumabem (v týdnu 48).

Ze subjektů bez radiografické progresy oproti výchozímu stavu do týdne 48 (n=102), léčených adalimumabem, 84 % nadále nevykazovalo radiografickou progresi v průběhu 144 týdnů léčby. Pacienti léčení adalimumabem vykazovali statisticky signifikantní zlepšení fyzických funkcí hodnocených jako HAQ a Short Term Health Survey (SF 36) ve srovnání s placebem v týdnu 24. Zlepšení fyzických funkcí pokračovalo v průběhu otevřené prodloužené fáze studie až do týdne 136.

Psoriáza

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla studována u dospělých pacientů s chronickou ložiskovou

psoriázou ($\geq 10\%$ BSA a Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ≥ 12 nebo ≥ 10), kteří byli kandidáty pro systémovou léčbu nebo fototerapii v randomizovaných, dvojitě zaslepených studiích. 73 % pacientů zahrnutých do psoriatických studií I a II podstoupilo předcházející systémovou léčbu nebo fototerapii. Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla také studována u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou a současně s psoriázou na rukou a/nebo chodidlech, kteří byli kandidáty pro systémovou léčbu, v randomizované, dvojitě zaslepené studii (psoriatická studie III).

Psoriatická studie I (REVEAL) hodnotila 1 212 pacientů ve třech fázích léčby. Ve fázi A užívali pacienti placebo nebo adalimumab v úvodní dávce 80 mg, následované dávkou 40 mg každý druhý týden počínaje prvním týdnem po podání dávky úvodní. Po 16 týdnech léčby pacienti, kteří dosáhli odpovědi alespoň PASI 75 (PASI kritérium zlepšení alespoň 75 % ve vztahu k výchozímu stavu), postoupili do fáze B a používali 40 mg adalimumabu každý druhý týden. Pacienti, u kterých přetrvávala odpověď PASI ≥ 75 v týdnu 33 a byli původně randomizováni k aktivní terapii ve fázi A, byli re-randomizováni do fáze C a používali 40 mg adalimumabu každý druhý týden nebo placebo po dobu dalších 19 týdnů. Napříč všemi léčenými skupinami bylo průměrné výchozí skóre PASI 18,9 a výchozí skóre Physician's Global Assessment (PGA) se pohybovalo od „středně těžkého“ (53 % sledovaných subjektů) po „těžké“ (41 %) až „velmi těžké“ (6 %).

Psoriatická studie II (CHAMPION) porovnávala účinnost a bezpečnost adalimumabu oproti methotrexátu a placebo u 271 pacientů. Pacienti užívali placebo a MTX v úvodní dávce 7,5 mg, která se následně zvyšovala až do týdne 12 do maximální dávky 25 mg, nebo používali úvodní dávku 80 mg adalimumabu, následované dávkou 40 mg každý druhý týden (počínaje prvním týdnem po úvodní dávce) po dobu 16 týdnů. Nejsou dostupné žádné údaje o porovnání adalimumabu a MTX po této 16týdenní léčbě. Pacientům, kteří užívali MTX a kteří dosáhli odpovědi PASI ≥ 50 v týdnu 8 a/nebo 12, nebyla dávka dále navyšována. Napříč všemi léčenými skupinami bylo průměrné PASI skóre 19,7 a výchozí PGA skóre se pohybovalo od „mírného“ (< 1 %) po „středně těžké“ (48 %), „těžké“ (46 %) až „velmi těžké“ (6 %).

Pacienti, kteří se účastnili celé fáze 2 a fáze 3 psoriatických studií, byli vhodní k tomu, aby byli zařazeni do otevřené fáze prodloužené studie, v níž byl adalimumab podáván minimálně po dobu dalších 108 týdnů.

V psoriatických studiích I a II byl primárním cílovým parametrem podíl pacientů, kteří dosáhli odpovědi PASI 75 v týdnu 16 od výchozího stavu (viz tabulky 16 a 17).

Tabulka 16. Studie Ps I (REVEAL) Výsledky účinnosti za 16 týdnů

	placebo N = 398 n (%)	adalimumab 40 mg každý druhý týden N = 814 n (%)
$\geq$ PASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: čistý/minimální	17 (4,3)	506 (62,2) ^b
^a procento pacientů, kteří dosáhli PASI75, bylo vypočteno jako střední průměr hodnot ^b p<0,001, adalimumab vs. placebo		

Tabulka 17. Studie Ps II (CHAMPION) Výsledky účinnosti za 16 týdnů

	placebo N=53 n (%)	MTX N=110 n (%)	adalimumab 40 mg každý druhý týden N=108 n (%)
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a, b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c, d}
PGA: čistý/minimální	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}

^a p<0,001, adalimumab vs. placebo

^b p<0,001, adalimumab vs. methotrexát

^c p<0,01, adalimumab vs. placebo

^d p<0,05, adalimumab vs. methotrexát

V psoriatické studii I došlo u 28 % pacientů, kteří dosáhli odpovědi PASI 75 a byli re-randomizováni na placebo v týdnu 33, ke „ztrátě adekvátní odpovědi“ (PASI skóre po týdnu 33 a v týdnu 52 nebo před ním, které vyústilo v odpověď PASI < 50 vzhledem k výchozímu stavu s minimálně 6bodovým vzestupem PASI skóre vzhledem k týdnu 33), v porovnání s 5 % těch, kteří pokračovali v léčbě adalimumabem, p<0,001. Z pacientů, u kterých došlo ke „ztrátě adekvátní odpovědi“ po re-randomizaci na placebo a kteří byli zařazeni do otevřené prodloužené fáze studie, došlo u 38 % pacientů (25 z 66) k opětovnému návratu odpovědi PASI 75 po 12 týdnech léčby a u 55 % pacientů (36 z 66) po 24 týdnech léčby.

Celkem 233 pacientů, kteří dosáhli odpovědi PASI 75 v týdnu 16 a v týdnu 33, pokračovalo v léčbě adalimumabem po dobu 52 týdnů v psoriatické studii I a postoupilo do otevřené prodloužené fáze studie. Po dalších 108 týdnech otevřené fáze léčby (celkem 160 týdnů) dosáhlo 74,7 % z těchto pacientů jasné nebo minimální úrovně odpovědi v PASI 75 a 59 % z nich dosáhlo stejné úrovně v PGA. V analýzách, v nichž byli všichni pacienti, kteří ze studie odstoupili z důvodu nežádoucích účinků či nedostatečné účinnosti nebo kteří vyžadovali navýšování dávky, považováni za neodpovídající na léčbu, bylo u těchto pacientů po dalších 108 týdnech otevřené fáze léčby (celkem 160 týdnů) dosaženo jasné nebo minimální odpovědi v PASI 75 a PGA celkem u 69,9 % v případě PASI 75 a 55,7 % u PGA.

Celkem 347 na léčbu stabilně odpovídajících pacientů se účastnilo otevřené fáze studie, ve které byl adalimumab vysazen a opětovně nasazen. V průběhu období po vysazení se symptomy psoriázy vrátily po čase zpět s průměrnou dobou návratu (pokles v PGA na mírné nebo horší) přibližně 5 měsíců. U žádného z těchto pacientů nedošlo k rebound fenoménu po dobu vysazení léčby. Celkem 76,5 % pacientů (218 z 285), kteří přešli do fáze znovunasazení adalimumabu, mělo po 16 týdnech léčby jasnou nebo minimální úroveň odpovědi v PGA, bez ohledu na to, zda se u nich v průběhu období, kdy byl lék vysazen, objevil relaps (u 69,1 % [123 z 178] se objevil relaps a 88,8 % [95 ze 107] bylo v tomto období bez relapsu). V průběhu doby po znovunasazení léčby byl pozorován podobný bezpečnostní profil jako v období před vysazením léčby. Významné zlepšení v týdnu 16 oproti výchozímu stavu v porovnání s léčbou placebem (studie I a II) a MTX (studie II) bylo prokázáno v DLQI (Dermatology Life Quality Index). Ve studii I došlo také k významnému zlepšení fyzické a mentální části celkového skóre SF-36 v porovnání s placebem.

V otevřené prodloužené studii u pacientů, u nichž byla z důvodu odpovědi PASI pod 50 % dávka zvýšena ze 40 mg každý druhý týden na 40 mg týdně, dosáhlo opětovného návratu odpovědi PASI 75 celkem 26,4 % pacientů (92 z 349) v týdnu 12 a 37,8 % (132 z 349) v týdnu 24.

Psoriatická studie III (Reach) srovnávala účinnost a bezpečnost adalimumabu v porovnání s placebem u 72 pacientů se středně těžkou až těžkou chronickou ložiskovou psoriázou a psoriázou na rukou a/nebo chodidlech. Pacienti dostávali úvodní dávku 80 mg adalimumabu, po níž následovala dávka 40 mg každý druhý týden (počínaje prvním týdnem po úvodní dávce), nebo placebo po dobu 16 týdnů. V týdnu 16 významně větší část pacientů, kteří byli léčeni adalimumabem, dosáhla PGA skóre (Physician's Global Assessment) „čistě“ nebo „téměř čistě“ pro ruce a/nebo chodidla ve srovnání s pacienty, kteří dostávali placebo (30,6 % versus 4,3 %, resp. [P = 0,014]).

Psoriatická studie IV porovnávala účinnost a bezpečnost adalimumabu oproti placebu u 217 dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou psoriázou nehtů. Pacienti dostávali úvodní dávku 80 mg adalimumabu následovanou dávkou 40 mg každý druhý týden (počínaje prvním týdnem po úvodní dávce), nebo placebo po dobu 26 týdnů, následované otevřenou fází léčby adalimumabem po následujících 26 týdnů. Hodnocení psoriázy nehtů zahrnovalo „Modified Nail Psoriasis Severity Index“ (mNAPSI), „Physician’s Global Assessment of Fingernail Psoriasis“ (PGA-F) a „Nail Psoriasis Severity Index“ (NAPSI) (viz tabulka 18). Léčba přípravkem Hefiya byla prospěšná u pacientů s psoriázou nehtů s různým rozsahem postižení kůže ($BSA \geq 10\%$ (60 % pacientů) a $BSA < 10\%$ a $\geq 5\%$ (40 % pacientů)).

Tabulka 18. Výsledky účinnosti v týdnech 16, 26 a 52 u psoriatické studie IV

primární cílový parametr	týden 16 placebem kontrolovaná		týden 26 placebem kontrolovaná		týden 52 otevřená
	placebo N=108	adalimumab 40 mg každý druhý týden N=109	placebo N=108	adalimumab 40 mg každý druhý týden N=109	adalimumab 40 mg každý druhý týden N=80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F čistý/minimální a $\geq$ 2stupňové zlepšení (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Procentuální změna v celkovém NAPSI nehtů (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

^a $p < 0,001$, adalimumab vs. placebo

U pacientů léčených adalimumabem bylo prokázáno statisticky významné zlepšení v týdnu 26 ve srovnání s placebem v DLQI.

Hidradenitis suppurativa

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena v randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích a v otevřené prodloužené studii u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou hidradenitis suppurativa (HS), kteří netolerovali, měli kontraindikace nebo nedostatečnou odpověď na nejméně 3 měsíce trvající systémovou léčbu antibiotiky. Pacienti ve studii HS-I a HS-II měli stupeň onemocnění II nebo III podle klasifikace Hurley s nejméně 3 abscesy nebo zánětlivými ložisky.

Studie HS-I (PIONEER I) hodnotila 307 pacientů se dvěma léčebnými fázemi. Během fáze A dostávali pacienti placebo nebo adalimumab v úvodní dávce 160 mg v týdnu 0, 80 mg v týdnu 2 a 40 mg každý týden počínaje týdnem 4 do týdne 11. Během studie nebyla dovolena současná léčba antibiotiky. Po 12 týdnech léčby byli pacienti, kteří dostávali ve fázi A adalimumab, opětovně randomizováni ve fázi B do 1 ze 3 léčebných skupin (adalimumab 40 mg jednou týdně, adalimumab 40 mg každý druhý týden nebo placebo od týdne 12 do týdne 35). Pacienti, kteří byli ve fázi A randomizováni do skupiny placeba, byli ve fázi B převedeni na adalimumab 40 mg jednou týdně.

Studie HS-II (PIONEER II) hodnotila 326 pacientů se dvěma léčebnými fázemi. Během fáze A dostávali pacienti placebo nebo adalimumab v úvodní dávce 160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2 a 40 mg každý týden počínaje týdnem 4 do týdne 11. 19,3 % pacientů kontinuálně pokračovalo během studie v perorální antibiotické léčbě. Po 12 týdnech léčby byli pacienti, kteří dostávali ve fázi A adalimumab, opětovně randomizováni ve fázi B do 1 ze 3 léčebných skupin (adalimumab 40 mg jednou týdně, adalimumab 40 mg každý druhý týden nebo placebo od týdne 12 do týdne 35). Pacienti, kteří byli ve fázi A randomizováni do skupiny placeba, dostávali placebo i ve fázi B.

Pacienti, kteří se účastnili studií HS-I a HS-II, byli vhodní k tomu, aby byli zařazeni do otevřené fáze prodloužené studie, ve které byl adalimumab 40 mg podáván jednou týdně. Průměrná expozice v celé populaci užívající adalimumab byla 762 dnů. Ve všech 3 studiích pacienti denně prováděli lokální

antiseptické ošetření.

Klinická odpověď

Redukce zánětlivých lézí a prevence zhoršení abscesů a píštělí s výtokem byly posuzovány za použití klinické odpovědi „Hidradenitis Suppurativa Clinical Response“ (HiSCR; minimálně 50% snížení v celkovém počtu abscesů a zánětlivých nodulů s nezvýšením počtu abscesů a nezvýšením počtu píštělí s výtokem proti výchozím hodnotám). Snížení bolesti kůže spojené s HS bylo posuzováno za použití číselné škály (Numeric Rating Scale) u pacientů, kteří vstoupili do studie s počáteční bodovou hodnotou 3 nebo větší na 11 bodové škále.

V týdnu 12 dosáhla odpovědi podle HiSCR významně větší část pacientů léčených adalimumabem versus placebo. V týdnu 12 pocítila významně větší část pacientů ve studii HS-II klinicky relevantní snížení bolesti kůže spojené s HS (viz tabulka 19). U pacientů léčených adalimumabem došlo během počátečních 12 týdnů léčby k významnému snížení rizika vzplanutí onemocnění.

Tabulka 19. Výsledky účinnosti v týdnu 12, Studie HS I a II

	HS studie I		HS studie II	
	placebo	adalimumab 40 mg jednou týdně	placebo	adalimumab 40 mg jednou týdně
klinická odpověď „hidradenitis suppurativa clinical response“ (HiSCR) ^a	N = 154 40 (26,0 %)	N = 153 64 (41,8 %) *	N = 163 45 (27,6 %)	N = 163 96 (58,9 %) ***
≥ 30% snížení bolesti kůže ^b	N = 109 27 (24,8 %)	N = 122 34 (27,9 %)	N = 111 23 (20,7 %)	N = 105 48 (45,7 %) ***

* $p < 0,05$,

*** $p < 0,001$, adalimumab versus placebo

^a u všech randomizovaných pacientů.

^b u pacientů s výchozí hodnotou bolesti kůže spojené s HS ≥ 3 , na podkladě číselné škály 0–10; 0 = žádná bolest kůže, 10 = bolest kůže tak velká, jak si jen lze představit.

Léčba adalimumabem 40 mg jednou týdně významně snížila riziko zhoršení abscesů a píštělí s výtokem. Přibližně dvakrát větší část pacientů ve skupině placeba během prvních 12 týdnů trvání studie HS-I a HS-II, ve srovnání s pacienty ve skupině s adalimumabem, pocítila zhoršení abscesů (23,0 % vs. 11,4 %, resp.) a píštělí s výtokem (30,0 % vs. 13,9 %, resp.).

Větší zlepšení v týdnu 12 oproti výchozím hodnotám ve srovnání s placebem bylo demonstrováno v kvalitě života týkající se zdraví a specificky kůže, dle měření Dermatologického indexu kvality života (Dermatology Life Quality Index DLQI; Studie HS-I a HS-II), celkovou spokojeností pacienta s léčivým přípravkem, dle měření Dotazníku spokojenosti s léčbou (Treatment Satisfaction Questionnaire – medication, TSQM; Studie HS-I a HS-II) a fyzickým zdravím dle měření skóre souhrnu tělesných komponent (physical component summary) SF-36 (Studie HS-I).

U pacientů s alespoň částečnou odpovědí na léčbu adalimumabem 40 mg jednou týdně v týdnu 12 byla hodnota HiSCR v týdnu 36 větší u pacientů, kteří pokračovali v léčbě adalimumabem jednou týdně, než u pacientů, u kterých byla frekvence dávkování snížena na jednou za dva týdny nebo u kterých byla léčba přerušena (viz tabulka 20).

Tabulka 20. Podíl pacientů^a, kteří dosáhli HiSCR^b v týdnech 24 a 36 po opětovném přerážení z léčby adalimumabem týdně v týdnu 12

	placebo (ukončení léčby) N = 73	adalimumab 40 mg každý druhý týden N = 70	adalimumab 40 mg jednou týdně N = 70
týden 24	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
týden 36	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)

^a pacienti s alespoň částečnou odpovědí na léčbu adalimumabem 40 mg jednou týdně po 12 týdnech léčby.

^b u pacientů vyhovujících kritériím stanoveným v protokolu pro ztrátu odpovědi nebo žádné zlepšení bylo požadováno vyřazení ze studie a byli započtení jako pacienti, kteří neodpovídali na léčbu.

U pacientů, kteří měli alespoň částečnou odpověď na léčbu v týdnu 12 a kteří dostávali kontinuálně léčbu adalimumabem jednou týdně, byla v týdnu 48 hodnota HiSCR 68,3 % a v týdnu 96 byla 65,1 %. Při dlouhodobější léčbě adalimumabem v dávce 40 mg jednou týdně po dobu 96 týdnů nebyly identifikovány žádné nové bezpečnostní nálezy.

U pacientů, u kterých byla léčba adalimumabem přerušena v týdnu 12 ve studiích HS-I a HS-II, se hodnoty HiSCR 12 týdnů po opětovném nasazení adalimumabu 40 mg jednou týdně vrátily na úroveň podobnou té, která byla pozorována před vysazením (56,0 %).

Crohnova choroba

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla ověřena u více než 1 500 pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou (index aktivity Crohnovy choroby (CDAI) ≥ 220 a ≤ 450) v randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích. Bylo povoleno současné podávání konstantních dávek aminosylyclátů, kortikosteroidů a/nebo imunomodulačních léků, přičemž 80 % pacientů pokračovalo v užívání nejméně jednoho z těchto léčivých přípravků.

Indukce klinické remise (definovaná jako CDAI < 150) byla hodnocena ve dvou studiích, studii CD I (CLASSIC I) a studii CD II (GAIN). Ve studii CD I bylo 299 pacientů dosud neléčených TNF- antagonisty randomizováno do jedné ze čtyř terapeutických skupin; pacienti užívající placebo v týdnech 0 a 2, používající adalimumab v dávce 160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2, nebo 80 mg v týdnu 0 a 40 mg v týdnu 2, případně 40 mg v týdnu 0 a 20 mg v týdnu 2. Ve studii CD II bylo 325 pacientů, u kterých došlo ke ztrátě odpovědi či k rozvoji intolerance na infliximab, randomizováno do skupin, kdy používali buď adalimumab v dávce 160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2, nebo placebo v týdnech 0 a 2. Primárně na léčbu neodpovídající pacienti byli ze studií vyřazení, a proto nebyli dále hodnoceni.

Přetrvávání klinické remise bylo hodnoceno ve studii CD III (CHARM). V nezaslepené fázi studie CD III používalo 854 pacientů dávku 80 mg v týdnu 0 a 40 mg v týdnu 2. V týdnu 4 byli pacienti randomizováni do skupin, kdy používali buď 40 mg každý druhý týden, 40 mg každý týden nebo placebo při celkové délce trvání studie 56 týdnů. Pacienti s klinickou odpovědí na léčbu v týdnu 4 (pokles CDAI ≥ 70) byli stratifikováni a hodnoceni odděleně od těch, kteří v týdnu 4 klinické odpovědi nedosáhli. Snižování dávek kortikosteroidů bylo povoleno po týdnu 8.

Indukce remise a četnost odpovědí ve studiích CD I a CD II uvádí tabulka 21.

**Tabulka 21. Indukce klinické remise a odpovědi
(Procento pacientů)**

	studie CD I: pacienti dosud neléčení infiximabem			studie CD: pacienti dříve léčení infiximabem	
	placebo N=74	adalimumab 80/40 mg N=75	adalimumab 160/80 mg N=76	placebo N=166	adalimumab 160/80 mg N=159
týden 4					
klinická remise	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
klinická odpověď (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Všechny hodnoty p slouží k párovému srovnání hodnot pro adalimumab versus placebo

* $p < 0,001$

** $p < 0,01$

U obou úvodních dávkovacích schémat, u 160/80 mg i u 80/40 mg, byly v období do týdne 8 pozorovány podobné počty remisí, nežádoucí účinky byly častěji pozorovány ve skupině se 160/80 mg.

Ve studii CD III dosáhlo v týdnu 4 58 % pacientů (499 z 854) klinické odpovědi a byli zařazeni do primárního hodnocení. Z těchto pacientů, jež v týdnu 4 dosáhli klinické odpovědi na léčbu, bylo 48 % už dříve vystaveno antagonistům TNF. Doba trvání remise a počty odpovídajících pacientů jsou uvedeny v tabulce 22. Výsledky klinické odpovědi zůstávaly konstantní bez ohledu na předchozí expozici TNF antagonistům.

Počet hospitalizací a chirurgických zákroků, spojených s tímto onemocněním, byl v týdnu 56 statisticky signifikantně snížen u pacientů používajících adalimumab v porovnání s placebem.

**Tabulka 22. Přetrvávání klinické remise a odpovědi
(procento pacientů)**

	placebo	adalimumab v dávce 40 mg každý druhý týden	adalimumab v dávce 40 mg týdně
týden 26	N =170	N =172	N =157
klinická remise	17 %	40 %*	47 %*
klinická odpověď (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
pacienti v remisi bez užívání steroidů po dobu ≥ 90 dní ^a	3 % (2 z 66)	19 % (11 z 58) **	15 % (11 ze 74) **
týden 56	N =170	N =172	N =157
klinická remise	12 %	36 %*	41 %*
klinická odpověď (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
pacienti v remisi bez užívání steroidů po dobu ≥ 90 dní ^a	5 % (3 z 66)	29 % (17 z 58) *	20 % (15 ze 74) **

** $p < 0,001$ párové srovnání hodnot pro adalimumab *versus* placebo

** $p < 0,02$ párové srovnání hodnot pro adalimumab *versus* placebo

^a u těch, kteří užívali kortikosteroidy ve výchozí situaci

Z celkového množství pacientů, kteří byli v týdnu 4 bez odpovědi na léčbu, dosáhlo v týdnu 12 odpovědi 43 % pacientů léčených adalimumabem, ve srovnání s 30 % pacientů, jež dostávali placebo. Tyto výsledky naznačují, že někteří pacienti, kteří nedosáhli odpovědi v týdnu 4 profitují z pokračování udržovací léčby do týdne 12. Léčba pokračující po 12 týdnu nevedla k významně více odpovědím (viz bod 4.2).

117 z 276 pacientů účastnících se studie CD I a 272 ze 777 pacientů účastnících se studie CD II a III

pokračovalo v používání adalimumabu po dobu minimálně 3 let v otevřené fázi studie. 88 z těchto 117 a 189 z těchto 272 pacientů dospělo ke klinické remisi. Klinická odpověď (CR-100) přetrvávala u 102 pacientů z těchto 117 a u 233 z těchto 272 pacientů.

Kvalita života

Ve studiích CD I a CD II bylo v týdnu 4 u pacientů, randomizovaných do skupin používajících adalimumab v dávce 80/40 mg a 160/80 mg, dosaženo, ve srovnání s placebem, úplného skóre ve specifickém, na chorobu zaměřeném dotazníku IBDQ (inflammatory bowel disease questionnaire), u studie CD III v týdnech 26 a 56 byly tyto výsledky rovněž pozorovány ve skupině léčené adalimumabem, v porovnání se skupinou léčenou placebem.

Ulcerózní kolitida

Bezpečnost a účinnost vícenásobného podání adalimumabu byla ověřena u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou (Mayo skóre 6 až 12 včetně endoskopického podskóre od 2 do 3) v randomizovaných dvojité zaslepených placebem kontrolovaných studiích.

Ve studii UC-I bylo zařazeno 390 pacientů v minulosti antagonisty TNF neléčených (naivních), kteří byli randomizováni do skupin, kdy jim bylo podáváno buď placebo v týdnu 0 a 2 a 160 mg adalimumabu v týdnu 0 a následně 80 mg v týdnu 2, nebo 80 mg adalimumabu v týdnu 0 a následně 40 mg v týdnu 2. Po týdnu 2 dostávali pacienti v obou ramenech s adalimumabem dávku 40 mg každý druhý týden. Klinická remise (definovaná jako Mayo skóre ≤ 2 bez podskóre > 1) byla hodnocena v týdnu 8.

Ve studii UC-II dostávalo 248 pacientů dávku 160 mg adalimumabu v týdnu 0, 80 mg v týdnu 2 a následně 40 mg každý druhý týden a 246 pacientů dostávalo placebo. U klinických výsledků byla hodnocena indukce remise v týdnu 8 a přetrvávání remise do týdne 52.

Pacienti, u nichž byla léčba zahájena dávkou 160/80 mg adalimumabu, dosáhli klinické remise v týdnu 8 v signifikantně vyšším procentu v porovnání s placebem, a to jak ve studii UC-I, kde remise dosáhlo 18 % pacientů léčených adalimumabem versus 9 % pacientů léčených placebem ($p=0,031$), tak ve studii UC-II, kde remise dosáhlo 17 % pacientů léčených adalimumabem versus 9% pacientů léčených placebem ($p=0,019$). U 21 ze 41 subjektů (51 %), jimž byl ve studii UC-II podáván přípravek Hefiya a kteří dosáhli remise v týdnu 8, bylo dosaženo remise i v týdnu 52.

Výsledky z celé populace studie UC-II jsou zobrazeny v tabulce 23.

**Tabulka 23. Odpovědi, remise a slizniční hojení ve studii UC-II
(procento pacientů)**

	placebo	adalimumab 40 mg každý druhý týden
týden 52	N =246	N =248
klinická odpověď	18 %	30 %*
klinická remise	9 %	17 %*
slizniční hojení	15 %	25 %*
remise bez steroidů po ≥ 90 dní ^a	6 %	13 %*
	(N =140)	(N =150)
týden 8 a 52		
udržení odpovědi	12 %	24 %**
udržení remise	4 %	8 %*
udržení slizničního hojení	11 %	19 %*

klinická remise je definována jako Mayo skóre ≤ 2 bez podskóre > 1 ;

klinická odpověď je snížení oproti výchozímu stavu v Mayo skóre ≥ 3 body a ≥ 30 % plus snížení subskóre rektálního krvácení [RBS] ≥ 1 nebo absolutního RBS 0 nebo 1;

* $p < 0,05$ párovné porovnání hodnot u adalimumabu versus placebo

** $p < 0,001$ párovné porovnání hodnot u adalimumabu versus placebo

^a z těch, kterým byly původně podávány kortikosteroidy

Z pacientů, u kterých existovala odpověď v týdnu 8, došlo u 47 % k odpovědi, 29 % bylo v remisi, u 41 % došlo ke slizničnímu hojení a 20 % bylo v remisi bez steroidů ≥ 90 dnů v týdnu 52.

Přibližně u 40 % pacientů ve studii UC-II selhala dřívější anti-TNF léčba infliximabem. Účinnost adalimumabu u těchto pacientů byla snížena v porovnání s anti-TNF naivními pacienty. Mezi pacienty, u nichž selhala předchozí anti-TNF terapie, dosáhly v týdnu 52 remise 3 % pacientů na placebo a 10 % pacientů na adalimumabu.

Pacienti ve studiích UC-I a UC-II měli možnost přejít do otevřené dlouhodobé prodloužené studie (UC-III). Po 3 letech terapie adalimumabem pokračovala u 75 % (301 z 402) klinická remise dle částečného Mayo skóre.

Míra hospitalizace

Během 52 týdnů studií UC-I a UC-II byla pozorována nízká míra hospitalizace ze všech příčin a hospitalizace z důvodu UC pro léčebné rameno adalimumabu ve srovnání s placebem. Počet hospitalizací ze všech příčin v léčebné skupině adalimumabu bylo 0,18 na pacienta a rok, vs. 0,26 na pacienta a rok ve skupině placebo a odpovídající počty hospitalizací z důvodu UC byly 0,12 na pacienta a rok vs. 0,22 na pacienta a rok.

Kvalita života

Ve studii UC-II vedla léčba adalimumabem ke zlepšení v IBDQ skóre (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire).

Uveitida

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena u dospělých pacientů s neinfekční intermediální a zadní uveitidou a panuveitidou, s vyloučením pacientů s izolovanou přední uveitidou, ve dvou randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích (UV I a II). Pacienti dostávali placebo nebo adalimumab v úvodní dávce 80 mg, následované 40 mg podávanými jednou za dva týdny počínaje jeden týden po úvodní dávce. Současné podávání stálé dávky jednoho nebiologického imunosupresiva bylo povoleno.

Studie UV I hodnotila 217 pacientů s aktivní uveitidou přetrvávající i přes léčbu kortikosteroidy (perorální prednison v dávce 10 až 60 mg/den). Všichni pacienti dostávali při vstupu do studie dvoutýdenní standardizovanou dávku prednisonu 60 mg/den. Tato dávka se pak podle závazného harmonogramu snižovala, přičemž do týdne 15 byly kortikosteroidy zcela vysazeny.

Studie UV II hodnotila 226 pacientů s neaktivní uveitidou vyžadující ke kontrole onemocnění výchozí chronickou terapii kortikosteroidy (perorální prednison v dávce 10 až 35 mg/den). Tato dávka se pak podle závazného harmonogramu snižovala, přičemž do týdne 19 byly kortikosteroidy zcela vysazeny.

Primárním cílovým parametrem účinnosti v obou studiích byla „doba do selhání léčby“. Selhání léčby bylo definováno vícesložkovým výstupem založeným na zánětlivých chorioretinálních a/nebo zánětlivých retinálních vaskulárních lézích, počtu buněk v přední komoře (AC), stupni zákalu ve sklivci (VH) a nejlepším korigované zrakové ostrosti (BCVA).

Pacienti, kteří dokončili studie UV I a UV II, byli vhodní k zařazení do nekontrolovaného dlouhodobého prodloužení studie s původně plánovanou délkou trvání 78 týdnů. Pacienti mohli používat hodnocený léčivý přípravek po týdnu 78 až do doby, než byl k dispozici adalimumab.

Klinická odpověď

Výsledky z obou studií prokázaly statisticky významné snížení rizika selhání léčby u pacientů léčených adalimumabem v porovnání s pacienty dostávajícími placebo (viz tabulka 24). Obě studie prokázaly časný a setrvalý účinek adalimumabu na četnost selhání léčby v porovnání s placebem (viz obrázek 2).

Tabulka 24. Doba do selhání léčby ve studiích UV I a UV II

analýza léčba	N	selhání N (%)	střední doba do selhání (měsíce)	HR ^a	CI 95% pro HR ^a	p hodnota ^b
doba do selhání léčby v týdnu 6 nebo později ve studii UV I						
primární analýza (ITT)						
placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
doba do selhání léčby v týdnu 2 nebo později ve studii UV II						
primární analýza (ITT)						
placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39, 0,84	0,004

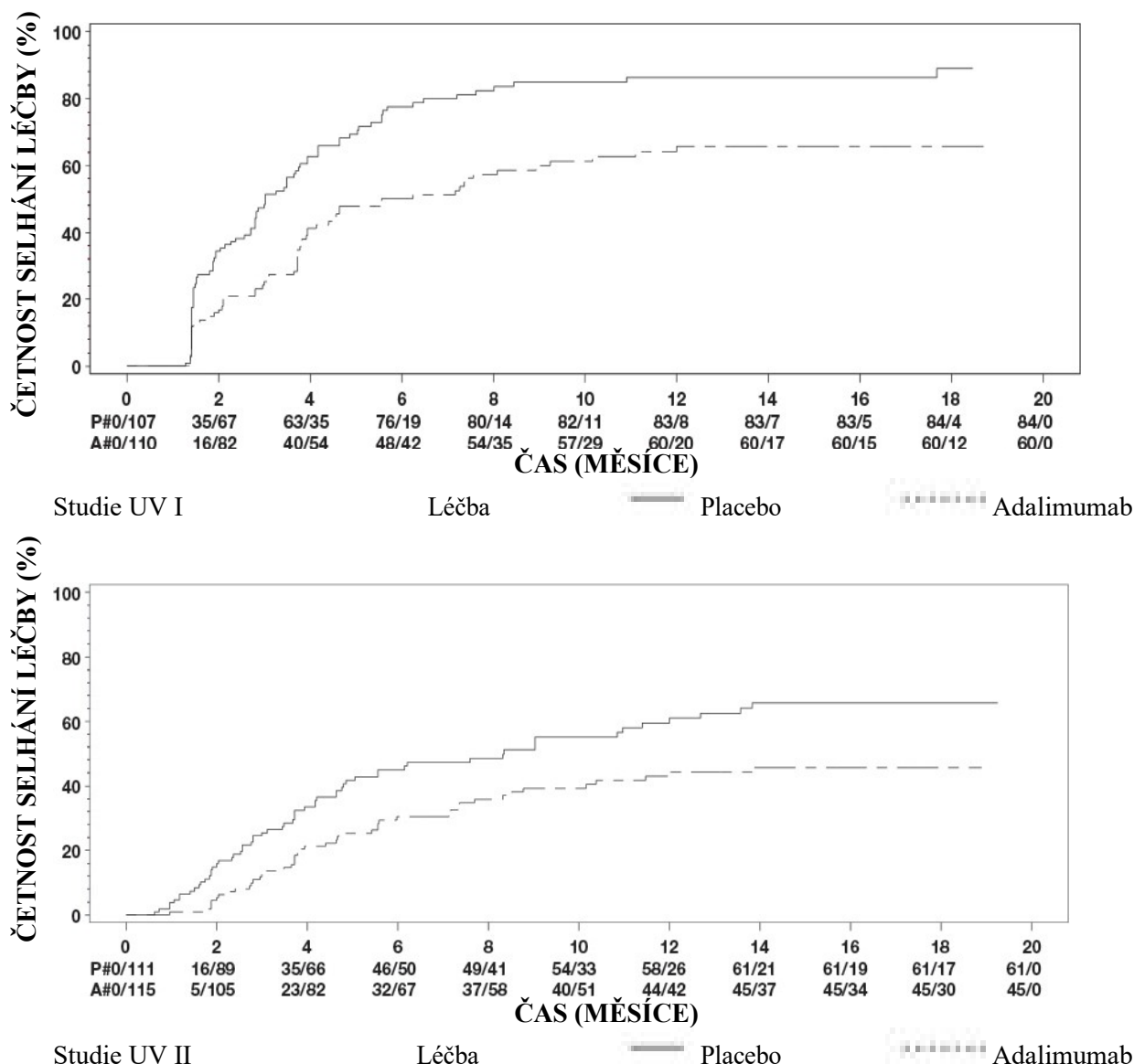
Poznámka: selhání léčby v týdnu 6 nebo později (studie UV I) nebo v týdnu 2 či později (studie UV II) bylo počítáno jako příhoda. Ukončení studie z důvodů jiných než kvůli selhání léčby bylo zaznamenáno v době ukončení.

^a HR adalimumab vs. placebo z regrese poměrných rizik faktorem, jako je léčba.

^b 2stranná P hodnota z log rank testu.

^c NE = nehodnotitelný. K příhodě došlo u méně než poloviny rizikových subjektů.

Obrázek 2: Kaplan-Meierovy křivky shrnující dobu do selhání léčby v týdnu 6 nebo později (studie UV I) nebo v týdnu 2 nebo později (studie UV II)



Poznámka: P# = placebo (počet příhod/počet v riziku); A# = adalimumab (počet příhod/ počet v riziku)

Ve studii UV I byly pozorovány statisticky významné rozdíly ve prospěch adalimumabu v porovnání s placebem u každého důvodu selhání terapie. Ve studii UV II byly pozorovány statisticky významné rozdíly jen u zrakové ostrosti, ale ostatní důvody byly početně ve prospěch adalimumabu.

Ze 424 subjektů zařazených do nekontrolovaného dlouhodobého prodloužení studií UV I a UV II bylo 60 subjektů považováno za nezpůsobilé (např. z důvodu odchylek nebo sekundárních komplikací diabetické retinopatie, v důsledku operace katarakty nebo vitrektomie) a bylo vyřazeno z primární analýzy účinnosti. Z 364 zbývajících pacientů pokračovalo 269 hodnotitelných pacientů (74 %) v otevřené léčbě adalimumabem do 78. týdne. Na základě sledování pozorovaných dat bylo 216 (80,3 %) pacientů v klidu (bez aktivních zánětlivých lézí, stupeň AC buněk $\leq 0,5+$, VH stupeň $\leq 0,5+$) při současně podávané dávce steroidů $\leq 7,5$ mg denně a 178 (66,2 %) pacientů bylo v klidovém stavu bez podávání steroidů. BCVA se buď zlepšila, nebo udržela (zhoršení o < 5 písmen) u 88,6 % očí v týdnu 78. Údaje po týdnu 78 byly obecně v souladu s těmito výsledky, ale počet zařazených subjektů po této době klesl. Celkově z pacientů, kteří ukončili studii, ji 18 % ukončilo z důvodu nežádoucích příhod a 8 % v důsledku nedostatečné odpovědi na léčbu adalimumabem.

Kvalita života

Pacienty hlášené výsledky zahrnující zrakové funkce byly hodnoceny v obou klinických studiích za pomoci NEI VFQ-25. Adalimumab měl početně lepší výsledky ve většině podskóre, přičemž ve studii UV I byl statisticky významný střední rozdíl zaznamenán všeobecně u zraku, bolesti oka, vidění na blízko, duševního zdraví a celkového skóre, a ve studii UV II všeobecně u zraku a duševního zdraví. Početně nebylo zlepšení zraku vlivem adalimumabu ve studii UV I pozorováno u barevného vidění a ve studii UV II u barevného vidění, periferního vidění a vidění na blízko.

Imunogenita

Během léčby adalimumabem se mohou vyvinout protilátky proti adalimumabu. Tvorba protilátek proti adalimumabu je spojena se zvýšenou clearance a sníženou účinností adalimumabu. Mezi přítomností protilátek proti adalimumabu a výskytem nežádoucích účinků neexistuje žádná zjevná korelace.

Pediatrická populace

Juvenilní idiopatická artritida (JIA)

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida (pJIA)

Bezpečnost a účinnost adalimumabi byla hodnocena ve dvou studiích (pJIA I a pJIA II) u dětí s aktivní polyartikulární nebo polyartikulárním průběhem juvenilní idiopatické artritidy, které trpěly různými typy výskytu JIA (nejčastěji revmatoidní faktor negativní nebo pozitivní polyartritida a rozšířená oligartritida).

pJIA I

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena v multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené studii paralelních skupin u 171 dětí (ve věku 4 až 17 let) s polyartikulární JIA. V otevřené úvodní fázi (OL LI, open-label lead in phase) studie byli pacienti rozděleni do dvou skupin, na pacienty léčené MTX (methotrexátem) a pacienty neléčené MTX. Pacienti ve skupině neléčené MTX byli buď dosud neléčení, nebo jim byl MTX vysazen minimálně dva týdny před zahájením léčby sledovaným přípravkem. Pacienti, kteří zůstali na stabilních dávkách nesteroidních protizánětlivých léčivých přípravků (NSAID) a nebo prednisonu ($\leq 0,2$ mg/kg/den nebo při maximu 10 mg/den). V OL LI fázi dostávali všichni pacienti dávku 24 mg/m² až do maxima 40 mg adalimumabu každé dva týdny po dobu 16 týdnů. Distribuce pacientů podle věku a dále dle toho, zda dostávali minimální, střední nebo maximální dávku v průběhu OL LI fáze studie je znázorněna v tabulce 25.

Tabulka 25. Distribuce pacientů podle věku a dávky adalimumabu podávané v průběhu OL LI fáze

Skupina dle věku	Počet pacientů ve výchozím stavu n (%)	Minimální, střední a maximální dávka
4 až 7 let	31 (18,1)	10, 20 a 25 mg
8 až 12 let	71 (41,5)	20, 25 a 40 mg
13 až 17 let	69 (40,4)	25, 40 a 40 mg

Pacienti, kteří vykazovali v týdnu 16 odpověď v pediatrickém (Ped) ACR 30, byli vhodní k randomizaci do dvojité zaslepené (DB) fáze, kdy dostávali buď adalimumab v dávce 24 mg/m² až do maximální dávky 40 mg, či placebo každý druhý týden po dobu dalších 32 týdnů nebo do doby vzplanutí onemocnění. Kritéria vzplanutí byla definována jako zhoršení o ≥ 30 % v porovnání s výchozím stavem u ≥ 3 ze 6 hlavních kritérií pediatrického ACR, přítomnost ≥ 2 aktivních kloubů a zlepšení o > 30 % u ne více než 1 ze 6 kritérií. Po 32 týdnech léčby nebo při vzplanutí onemocnění byli pacienti vhodní k zařazení do otevřené prodloužené fáze.

Tabulka 26. Odpovědi v Ped ACR 30 ve studii s JIA

Skupina	MTX		Bez MTX	
Fáze				
OL-LI 16 týdnů				
Odpovědi Ped ACR 30 (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Výsledky účinnosti				
Dvojitě zaslepených 32 týdnů	adalimumab/MTX (n=38)	Placebo/MTX (n=37)	adalimumab (n=30)	Placebo (n=28)
Vzplanutí onemocnění na konci 32 týdnů ^a (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37) ^b	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28) ^c
Medián doby do vzplanutí onemocnění	> 32 týdnů	20 týdnů	> 32 týdnů	14 týdnů

^a Odpovědi Ped ACR 30/50/70 v týdnu 48 byly významně vyšší než ty u pacientů léčených placebem

^b p = 0,015

^c p = 0,031

Mezi těmi, jež dosáhli odpovědi v týdnu 16 (n=144), byly odpovědi pediatrického ACR v OLE fázi udržovány na hodnotách 30/50/70/90 po dobu až šesti let u těch pacientů, jež byli léčeni adalimumabem po celou dobu studie. Krom toho všech 19 subjektů, z nichž 11 bylo při zahájení studie ve věku 4 až 12 let a 8 ve věku 13 až 17 let, bylo léčeno 6 let nebo déle.

Celkově byly odpovědi obecně lepší a u menšího množství pacientů došlo k vývinu protilátek, pokud byli léčeni kombinací adalimumabu a MTX ve srovnání s monoterapií adalimumabem. Uvážíme-li tyto výsledky, doporučuje se, aby byl přípravek Hefiya používán v kombinaci s MTX a v monoterapii jen u těch pacientů, u nichž není užití MTX vhodné (viz bod 4.2).

pJIA II

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena v multicentrické otevřené studii se 32 dětmi (ve věku 2 až < 4 roky nebo ve věku 4 roky a více s tělesnou hmotností < 15 kg) se středně těžkou až těžkou polyartikulární JIA. Pacienti dostávali adalimumab v dávce 24 mg/m² tělesného povrchu (BSA) až do maximální dávky 20 mg každý druhý týden subkutánní injekcí po dobu 24 týdnů. V průběhu studie užívala většina subjektů současně methotrexát a u menšího množství případů bylo hlášeno užívání kortikosteroidů nebo NSAID.

Z pozorovaných údajů vyplývá, že v týdnu 12 bylo dosaženo odpovědi PedACR 30 u 93,5 % subjektů a v týdnu 24 bylo této odpovědi dosaženo u 90,0 % subjektů. Poměr subjektů s odpovědí PedACR 50/70/90 v týdnu 12 byl 90,3 %/61,3 %/38,7 % a poměr subjektů s touto odpovědí v týdnu 24 byl 83,3 %/73,3 %/36,7 %. Mezi pacienty, kteří dosáhli odpovědi PedACR 30 v týdnu 24 (n=27 ze 30 pacientů), přetrvávala v OLE fázi odpověď PedACR 30 u těch, kterým byl podáván adalimumab po celou dobu studie. Celkově bylo 20 subjektů léčeno po dobu 60 týdnů nebo déle.

Entezopatická artritida

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena v multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené studii u 46 pediatrických pacientů (ve věku 6 až 17 let) se středně těžkou entezopatickou artritidou. Pacienti byli randomizováni do skupiny dostávající buď 24 mg/m² tělesného povrchu (BSA) adalimumab do maximální dávky 40 mg, nebo placebo každý druhý týden po dobu 12 týdnů. Po dvojitě zaslepeném období následovalo otevřené období (OL), během kterého pacienti dostávali 24 mg/m² BSA adalimumabu do maximální dávky 40 mg každý druhý týden subkutánně až po dobu do maximálně 192 týdnů. Primárním cílovým parametrem byla procentuální změna v počtu aktivních kloubů s artritidou (otok nezpůsoben deformitou nebo klouby s úbytkem pohyblivosti plus bolest a/nebo citlivost) od počátku do týdne 12, které bylo dosaženo průměrným procentuálním snížením -

62,6 % (střední procentuální změna -88,9 %) u pacientů ve skupině s adalimumabem ve srovnání s -11,6 % (střední procentuální změna -50,0 %) u pacientů ve skupině s placebem. Zlepšení v počtu aktivních kloubů s artritidou bylo během OL období do týdne 156 udrženo u 26 z 31 (84 %) pacientů ve skupině s adalimumabem, kteří setrvali ve studii. Ačkoli to nebylo statisticky významné, u většiny pacientů bylo prokázáno klinické zlepšení sekundárních cílových parametrů, jako počet míst s entesitidou, počet citlivých kloubů (TJC), počet oteklých kloubů (SJC), pediatrická ACR 50 odpověď a pediatrická ACR 70 odpověď.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů

Účinnost adalimumabu byla hodnocena v randomizované, dvojité zaslepené, kontrolované studii u 114 pediatrických pacientů ve věku od 4 let s těžkou chronickou ložiskovou psoriázou (definovanou jako „Physician’s Global Assessment“ (PGA) ≥ 4 nebo > 20 % BSA nebo > 10 % BSA s velmi tenkými lézemi nebo „Psoriasis Area and Severity Index“ (PASI) ≥ 20 nebo ≥ 10 s klinicky relevantním postižením obličeje, genitálií nebo rukou/chodidel), kteří neadekvátně reagovali na lokální terapii a helioterapii nebo fototerapii.

Pacienti dostávali adalimumab 0,8 mg/kg každý druhý týden (do maximální dávky 40 mg), 0,4 mg/kg každý druhý týden (do maximální dávky 20 mg) nebo methotrexát 0,1–0,4 mg/kg týdně (do maximální dávky 25 mg). V týdnu 16 dosáhlo pozitivní odpovědi týkající se účinnosti více pacientů randomizovaných do skupiny používající adalimumab v dávce 0,8 mg/kg (např. PASI 75) než pacienti, kteří byli randomizováni do skupiny používající 0,4 mg/kg každý druhý týden nebo methotrexát.

Tabulka 27. Výsledky účinnosti v týdnu 16 u ložiskové psoriázy u pediatrických pacientů

	MTX ^a n=37	adalimumab 0,8 mg/kg každý druhý týden n=38
PASI 75 ^b	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: čistý/minimální ^c	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)

^a MTX = methotrexát

^b P=0,027, adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX

^c P=0,083, adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX

Pacienti, kteří dosáhli skóre PASI 75 a PGA čisté nebo minimální, byli z léčby vyřazeni na dobu do 36 týdnů a monitorováni kvůli „ztrátě kontroly nad nemocí“ (tj. zhoršení PGA skóre nejméně o 2 stupně). Pacientům byl poté znovu nasazen adalimumab 0,8 mg/kg každý druhý týden po dobu dalších 16 týdnů a odpovědi na léčbu pozorované během opětovné léčby byly podobné jako v předchozí dvojité zaslepené fázi: odpověď PASI 75 byla u 78,9 % (15 z 19 subjektů) a PGA čisté nebo minimální u 52,6 % (10 z 19 subjektů).

V otevřené fázi studie byly odpovědi PASI 75 a PGA čisté nebo minimální udrženy až po dobu dalších 52 týdnů s žádnými novými bezpečnostními nálezy.

Hidradenitis suppurativa u dospívajících

U dospívajících pacientů s HS nejsou k dispozici žádné klinické studie u adalimumabu. Účinnost adalimumabu v léčbě dospívajících pacientů s HS je predikována na základě prokázané účinnosti a vztahu expozice-odpověď u dospělých pacientů s HS a pravděpodobnosti, že průběh onemocnění, patofyziologie a účinky léku budou značně podobné jako u dospělých se stejnými úrovněmi expozice. Bezpečnost doporučené dávky adalimumabu u dospívající populace s HS vychází z bezpečnostního profilu adalimumabu napříč indikacemi jak u dospělých, tak u pediatrických pacientů při podobných nebo častějších dávkách (viz bod 5.2).

Crohnova choroba u pediatrických pacientů

Adalimumab byl hodnocen v multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené klinické studii, zaměřené na hodnocení účinnosti a bezpečnosti úvodní a udržovací léčby s dávkováním v závislosti na tělesné hmotnosti (< 40 kg nebo ≥ 40 kg) u 192 pediatrických subjektů ve věkovém rozmezí 6 až 17 let (včetně) se středně těžkou až těžkou Crohnovou chorobou (Crohn's Disease, CD), definovanou pediatrickým indexem aktivity Crohnovy choroby (PCDAI) se skóre > 30. Subjekty musely splňovat tato kritéria: musela u nich selhat konvenční léčba Crohnovy choroby (včetně kortikosteroidů a/nebo imunomodulátorů). Dále u nich muselo dojít ke ztrátě odpovědi na léčbu, nebo netolerovaly infliximab.

Všechny subjekty dostaly v otevřené fázi úvodní dávku v závislosti na jejich výchozí tělesné hmotnosti: 160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2 u subjektů ≥ 40 kg a 80 mg v týdnu 0 a 40 mg v týdnu 2 u subjektů < 40 kg.

V týdnu 4 byly subjekty randomizovány v poměru 1:1 v závislosti na jejich tělesné hmotnosti v daném čase a byla jim v režimu udržovací léčby podávána buď snížená dávka, nebo dávka standardní, jak je patrné v tabulce 28.

Tabulka 28. Režim udržovací dávky

Hmotnost pacienta	Snížená dávka	Standardní dávka
< 40 kg	10 mg každý druhý týden	20 mg každý druhý týden
≥ 40 kg	20 mg každý druhý týden	40 mg každý druhý týden

Výsledky hodnocení účinnosti

Primárním cílem studie bylo dosažení klinické remise v týdnu 26, definované jako skóre PCDAI ≤ 10.

Rozsah klinické remise a klinické odpovědi (definované jako snížení skóre PCDAI o minimálně 15 bodů v porovnání s výchozím stavem) je prezentován v tabulce 29. Rozsah míry vysazení kortikosteroidů nebo imunomodulátorů je prezentován v tabulce 30.

**Tabulka 29. Studie u pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou
PCDAI klinická remise a odpověď**

	Standardní dávka 40/20 mg každý druhý týden n=93	Snížená dávka 20/10 mg každý druhý týden n=95	P hodnota*
Týden 26			
Klinická remise	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinická odpověď	59,1 %	48,4 %	0,073
Týden 52			
Klinická remise	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinická odpověď	41,9 %	28,4 %	0,038

* p hodnota pro standardní dávku v porovnání se sníženou dávkou

**Tabulka 30. Studie u pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou
Vysazení kortikosteroidů nebo imunomodulátorů a remise píštělí**

	Standardní dávka 40/20 mg každý druhý týden	Snížená dávka 20/10 mg každý druhý týden	P hodnota¹
Vysazení kortikosteroidů	n=33	n=38	
Týden 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Týden 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Vysazení imunomodulátorů²	n=60	n=57	
Týden 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Remise píštělí³	n=15	n=21	
Týden 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Týden 52	40,0 %	23,8 %	0,303

¹ p hodnota pro standardní dávku v porovnání se sníženou dávkou

² Léčba imunosupresivy může být vysazena teprve až v týdnu 26 dle úsudku investigátora, pokud subjekt splňuje kritéria považovaná za odpověď

³ Přetrvávání uzavření všech píštělí po dobu 2 po sobě jdoucích vizit, které byly ve výchozím stavu secernující

Bylo pozorováno statisticky významné zvýšení (zlepšení) Body Mass Indexu a rychlosti růstu v týdnu 26 a 52 v porovnání s výchozím stavem.

Statisticky a klinicky významné zlepšení v parametrech kvality života (včetně IMPACT III) v porovnání s výchozím stavem bylo také pozorováno v obou terapeutických skupinách.

Sto pacientů (n=100) ze studie s Crohnovou chorobou u pediatrických pacientů bylo zařazeno do otevřené dlouhodobé prodloužené fáze studie. Po 5 letech léčby adalimumabem přetrvávala klinická remise u 74% (37 z 50) pacientů setrvávajících ve studii a u 92 % (46 z 50) pacientů přetrvávala klinická odpověď podle PCDAI.

Ulcerózní kolitida u pediatrických pacientů

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena v multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené studii u 93 pediatrických pacientů ve věku od 5 do 17 let se středně těžkou až těžkou ulcerózní kolitidou (Mayo skóre 6 až 12 s podskóre endoskopie 2 až 3 body, potvrzeno centrálně odečtenou endoskopií), kteří měli nedostatečnou odpověď nebo intoleranci na konvenční terapii. V této studii u přibližně 16 % pacientů selhala dřívější anti-TNF léčba. Pacienti, kteří dostávali kortikosteroidy při zařazení do studie, mohli po týdnu 4 začít svoji léčbu kortikosteroidy snižovat.

V indukčním období studie bylo randomizováno 77 pacientů v poměru 3:2 k užívání dvojité zaslepené léčby adalimumabem v indukční dávce 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnech 0 a 1 a 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2; nebo indukční dávce 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnu 0, placebo v týdnu 1 a 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2. Obě skupiny dostávaly 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) v týdnech 4 a 6. Po změně designu studie dostalo zbývajících 16 pacientů zařazených do indukčního období otevřenou léčbu adalimumabem v indukční dávce 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnech 0 a 1 a 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2.

V týdnu 8 bylo 62 pacientů, kteří prokázali klinickou odpověď na parciálním Mayo skóre (PMS; definováno jako pokles PMS ≥ 2 body a ≥ 30 % oproti výchozí hodnotě), randomizováno rovnoměrně do dvojité zaslepené udržovací léčby adalimumabem s dávkou 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) každý týden nebo udržovací dávkou 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) jednou za dva týdny. Před změnou designu studie bylo dalších 12 pacientů, kteří prokázali klinickou odpověď podle PMS, randomizováno k užívání placeba, ale nebyli zahrnuti do potvrzující analýzy účinnosti.

Vzplanutí nemoci bylo definováno jako zvýšení PMS nejméně o 3 body (u pacientů s PMS 0 až 2 v týdnu 8), nejméně 2 body (u pacientů s PMS 3 až 4 v týdnu 8) nebo alespoň o 1 bod (u pacientů s PMS 5 až 6 v týdnu 8).

Pacienti, kteří splnili kritéria pro vzplanutí nemoci v týdnu 12 nebo později, byli randomizováni do skupiny, která dostávala opětovně indukční dávku 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) nebo dávku 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg), a pokračovali v léčbě svým příslušným režimem udržovací dávky.

Výsledky hodnocení účinnosti

Společnými primárními cílovými parametry studie byla klinická remise podle PMS (definovaná jako $PMS \leq 2$ a žádné individuální podskóre > 1) v týdnu 8 a klinická remise podle FMS (úplné Mayo skóre) (definovaná jako Mayo skóre ≤ 2 a žádné individuální podskóre > 1) v týdnu 52 u pacientů, kteří dosáhli klinické odpovědi podle PMS v týdnu 8.

Míry klinické remise podle PMS v týdnu 8 u pacientů v každé z dvojité zaslepených indukčních skupin adalimumabu jsou shrnuty v tabulce 31.

Tabulka 31. Klinická remise podle PMS po 8 týdnech

	Adalimumab^a Maximálně 160 mg v týdnu 0 / placebo v týdnu 1 n=30	Adalimumab^{b, c} Maximálně 160 mg v týdnech 0 a 1 n=47
Klinická remise	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)
^a Adalimumab 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnu 0, placebo v týdnu 1 a 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2 ^b Adalimumab 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnech 0 a 1 a 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2 ^c Nezahrnuje nezaslepenou indukční dávku adalimumabu 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnech 0 a 1 a 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2 Pozn. 1: Obě indukční skupiny dostávaly 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) v týdnech 4 a 6 Pozn. 2: Pacienti s chybějícími hodnotami v týdnu 8 byli považováni za pacienty, kteří nesplnili cílový parametr		

V týdnu 52 byly klinická remise podle FMS u pacientů s odpovědí v týdnu 8, klinická odpověď podle FMS (definovaná jako snížení Mayo skóre o ≥ 3 body a ≥ 30 % oproti výchozím hodnotám) u pacientů s odpovědí v týdnu 8, zhojení sliznice (definováno jako Mayo podskóre endoskopie ≤ 1) u pacientů s odpovědí v týdnu 8, klinická remise podle FMS u pacientů s remisí v týdnu 8 a podíl subjektů v remisi bez kortikosteroidů podle FMS v týdnu 8 hodnoceny u pacientů, kteří dostávali adalimumab v dvojité zaslepené maximální udržovací dávce 40 mg jednou za dva týdny (0,6 mg/kg) a maximální udržovací dávce 40 mg každý týden (0,6 mg/kg) (tabulka 32).

Tabulka 32. Výsledky účinnosti po 52 týdnech

	Adalimumab^a Maximálně 40 mg jednou za dva týdny n=31	Adalimumab^b Maximálně 40 mg jednou týdně n=31
Klinická remise u pacientů s odpovědí s PMS v týdnu 8	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %)
Klinická odpověď u pacientů s odpovědí s PMS v týdnu 8	19/31 (61,3 %)	21/31 (67,7 %)

	Adalimumab^a Maximálně 40 mg jednou za dva týdny n=31	Adalimumab^b Maximálně 40 mg jednou týdně n=31
Zhojení sliznice u pacientů s odpovědí s PMS v týdnu 8	12/31 (38,7 %)	16/31 (51,6 %)
Klinická remise u pacientů s remisí s PMS v týdnu 8	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %)
Remise bez kortikosteroidů v týdnu 8 u pacientů s odpovědí s PMS ^c	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)
^a Adalimumab 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) jednou za dva týdny ^b Adalimumab 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) jednou týdně ^c U pacientů, kteří na počátku dostávali souběžně kortikosteroidy Pozn.: Pacienti s chybějícími hodnotami v týdnu 52 nebo randomizovaní k opětovné indukční nebo udržovací léčbě byli považováni za pacienty bez odpovědi pro cílové parametry v týdnu 52		

Mezi další výzkumné cílové parametry účinnosti patřily klinická odpověď podle indexu aktivity pediatrické ulcerózní kolitidy (PUCAI) (definovaná jako pokles PUCAI o ≥ 20 bodů oproti výchozí hodnotě) a klinická remise podle PUCAI (definovaná jako PUCAI <10) v týdnu 8 a týdnu 52 (tabulka 33).

Tabulka 33. Výsledky výzkumných cílových parametrů podle PUCAI

	Týden 8	
	Adalimumab^a Maximálně 160 mg v týdnu 0 / placebo v týdnu 1 n=30	Adalimumab^{b,c} Maximálně 160 mg v týdnech 0 a 1 n=47
Klinická remise podle PUCAI	10/30 (33,3 %)	22/47 (46,8 %)
Klinická odpověď podle PUCAI	15/30 (50,0 %)	32/47 (68,1 %)
	Týden 52	
	Adalimumab^d Maximálně 40 mg jednou za dva týdny n=31	Adalimumab^e Maximálně 40 mg jednou týdně n=31
Klinická remise podle PUCAI v týdnu 8 u pacientů s odpovědí s PMS	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Klinická odpověď podle PUCAI v týdnu 8 u pacientů s odpovědí s PMS	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)
^a Adalimumab 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnu 0, placebo v týdnu 1 a 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2 ^b Adalimumab 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnech 0 a 1 a 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2 ^c Nezahrnuje nezaslepenou indukční dávku adalimumabu 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnech 0 a 1 a 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2 ^d Adalimumab 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) jednou za dva týdny ^e Adalimumab 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) jednou týdně Pozn. 1: Obě indukční skupiny dostávaly 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) v týdnu 4 a 6 Pozn. 2: Pacienti s chybějícími hodnotami v týdnu 8 byli považováni za pacienty, kteří nesplnili cílové parametry Pozn. 3: Pacienti s chybějícími hodnotami v týdnu 52 nebo randomizovaní k opětovné indukční nebo udržovací léčbě byli považováni za pacienty bez odpovědi pro cílové parametry v týdnu 52		

Z pacientů léčených adalimumabem, kteří během udržovacího období podstoupili opětovnou indukční léčbu, dosáhlo 2/6 (33 %) klinické odpovědi podle FMS v týdnu 52.

Kvalita života

U skupin léčených adalimumabem bylo pozorováno klinicky významné zlepšení v parametrech kvality života (včetně WPAI skóre a IMPACT III).

U skupin léčených adalimumabem vysokou udržovací dávkou maximálně 40 mg (0,6 mg/kg) týdně bylo pozorováno klinicky významné zvýšení (zlepšení) rychlosti růstu a klinicky významné zvýšení (zlepšení) Body Mass Indexu v porovnání s výchozím stavem.

Uveitida u pediatrických pacientů

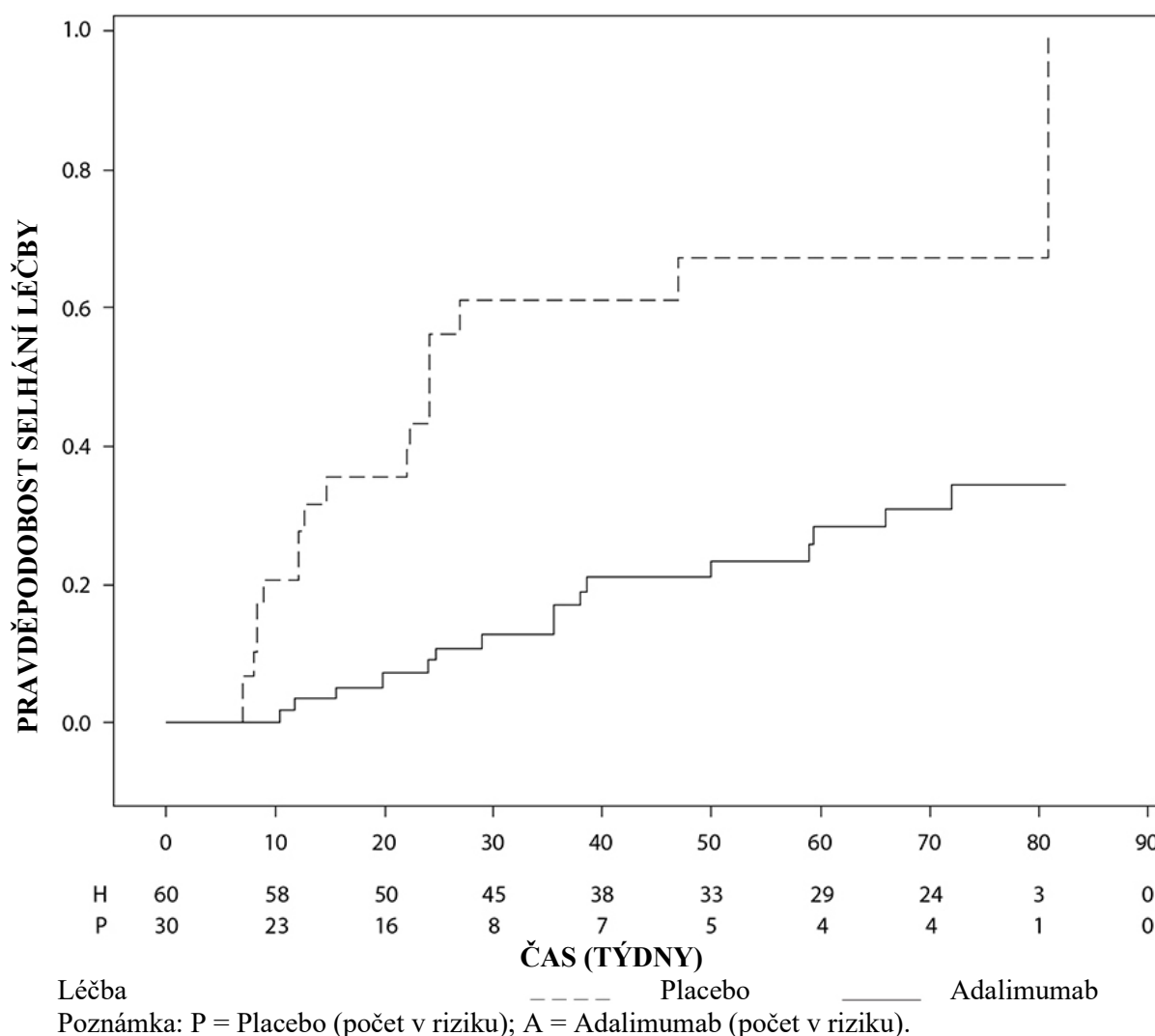
Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena v randomizované, dvojité zaslepené, kontrolované studii u 90 pediatrických pacientů ve věku od 2 do < 18 let s neinfekční přední uveitidou související s JIA, kteří byli refrakterní na nejméně 12týdenní léčbu methotrexátem. Pacienti dostávali buď placebo, nebo 20 mg adalimumabu (pokud měli tělesnou hmotnost < 30 kg) nebo 40 mg adalimumabu (pokud měli tělesnou hmotnost $\geq$ 30 kg) každý druhý týden v kombinaci se svou úvodní dávkou methotrexátu.

Primárním cílovým ukazatelem byla doba do selhání léčby. Kritériem pro stanovení selhání léčby bylo zhoršení nebo trvalé nezlepšení očního zánětu, částečné zlepšení s rozvojem trvalých očních komorbidit nebo zhoršení očních komorbidit, nepovolené použití souběžných léčivých přípravků a přerušení léčby po delší časové období.

Klinická odpověď

Adalimumab významně prodloužil dobu do selhání léčby v porovnání s placebem (viz obrázek 3, $P < 0,0001$ z log rank testu). Medián doby do selhání léčby byl 24,1 týdnů u pacientů s placebem, zatímco medián doby do selhání léčby nebylo možné odhadnout u pacientů léčených adalimumabem, protože léčba selhala u méně než poloviny těchto pacientů. Adalimumab významně snížil riziko selhání léčby o 75 % v porovnání s placebem, jak je uvedeno podle hodnoty poměru rizik ($HR = 0,25$ [95% CI: 0,12; 0,49]).

Obrázek 3: Kaplan-Meierovy křivky shrnující dobu do selhání léčby ve studii u pediatrických pacientů s uveitidou



5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce a distribuce

Po jednorázovém subkutánním podání dávky 40 mg byla absorpce a distribuce adalimumabu pomalá a vrcholové sérové koncentrace byly dosaženy zhruba za 5 dní po jeho podání. Průměrná biologická dostupnost adalimumabu se odhaduje na 64 %, a to na základě výsledků ze tří studií s podáním jednorázové dávky 40 mg subkutánně. Po jednorázových intravenózních dávkách v rozmezí 0,25–10 mg/kg byly koncentrace léku úměrné podané dávce. Po dávkách 0,5 mg/kg (cca 40 mg) se clearance pohybovala mezi 11–15 ml/hod, distribuční objem (V_{ss}) se pohyboval mezi 5–6 l a průměrný terminální poločas byl přibližně 2 týdny. Koncentrace adalimumabu v synoviální tekutině u několika pacientů s revmatoidní artritidou představovala 31–96 % sérové koncentrace léku.

Po subkutánním podání 40 mg adalimumabu každý druhý týden byla průměrná nejnižší koncentrace v ustáleném stavu přibližně 5 µg/ml (bez souběžného podávání methotrexátu) a 8–9 µg/ml (při současném podávání methotrexátu). Nejnižší sérové koncentrace adalimumabu v ustáleném stavu stoupaly u pacientů s revmatoidní artritidou (RA) přibližně proporcionálně s dávkou při subkutánním podávání 20, 40 a 80 mg každý druhý týden i každý týden.

Po podání dávky 24 mg/m² (maximální dávka 40 mg) subkutánně každý druhý týden u pacientů s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou (JIA) ve věku 4 až 17 let byly průměrné nejnižší sérové koncentrace adalimumabu v ustáleném stavu (hodnoty naměřené v době od týdne 20 do

týdne 48) $5,6 \pm 5,6$ µg/ml (102 % CV) při používání adalimumabu bez současného podávání methotrexátu a $10,9 \pm 5,2$ µg/ml (47,7 % CV) při použití současně s methotrexátem.

U pacientů s polyartikulární JIA ve věku 2 až < 4 roky nebo ve věku 4 roky a starší s tělesnou hmotností < 15 kg, léčených adalimumabem v dávce 24 mg/m², byly průměrné nejnížší sérové koncentrace adalimumabu v ustáleném stavu $6,0 \pm 6,1$ µg/ml (101 % CV) u těch pacientů, kteří používali adalimumab bez methotrexátu a $7,9 \pm 5,6$ µg/ml (71,2 % CV) u těch, kteří současně užívali methotrexát.

Po podání dávky 24 mg/m² (maximální dávka 40 mg) subkutánně každý druhý týden pacientům s entezopatickou artritidou ve věku 6 až 17 let byly průměrné nejnížší sérové koncentrace (hodnoty naměřené v týdnu 24) adalimumabu v ustáleném stavu $8,8 \pm 6,6$ µg/ml při podávání adalimumabu bez současného podávání methotrexátu a $11,8 \pm 4,3$ µg/ml při současném podávání methotrexátu.

Po podání 40 mg adalimumabu subkutánně každý druhý týden dospělým pacientům s axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu dosahovaly průměrné ($\pm$ SD) nejnížší sérové koncentrace v týdnu 68 hodnoty $8,0 \pm 4,6$ µg/ml.

U dospělých pacientů s psoriázou léčených adalimumabem v monoterapii v dávce 40 mg každý druhý týden byly průměrné nejnížší koncentrace v ustáleném stavu 5 µg/ml.

Po podání dávky 0,8 mg/kg (maximální dávka 40 mg) subkutánně každý druhý týden pediatrickým pacientům s chronickou ložiskovou psoriázou byla průměrná nejnížší $\pm$ SD koncentrace adalimumabu v ustáleném stavu přibližně $7,4 \pm 5,8$ µg/ml (79 % CV).

Při použití dávky 160 mg adalimumabu v týdnu 0, následované dávkou 80 mg v týdnu 2, bylo u dospělých pacientů s hidradenitis suppurativa dosaženo nejnížších sérových koncentrací adalimumabu přibližně 7–8 µg/ml v týdnu 2 a 4. Průměrné nejnížší ustálené koncentrace v týdnu 12 do týdne 36 byly přibližně 8–10 µg/ml při léčbě dávkou adalimumabu 40 mg jednou týdně.

Expozice adalimumabu u dospívajících pacientů s HS byla predikována pomocí populačního farmakokinetického modelování a simulace na základě farmakokinetiky napříč indikacemi u dalších pediatrických pacientů (pediatrická psoriáza, juvenilní idiopatická artritida, pediatrická Crohnova choroba a entezopatická artritida). Doporučený režim dávkování u dospívajících s HS je 40 mg každý druhý týden. Vzhledem k tomu, že expozice adalimumabu může být ovlivněna tělesnou hmotností, může být u dospívajících vyšší tělesnou hmotností a nedostatečnou odpovědí prospěšné dávkování 40 mg jednou týdně.

Při použití úvodní dávky 80 mg adalimumabu v týdnu 0, následované dávkou 40 mg v týdnu 2, bylo u pacientů s Crohnovou chorobou během indukční fáze léčby dosaženo nejnížších sérových koncentrací adalimumabu přibližně 5,5 µg/ml. Při úvodní dávce 160 mg adalimumabu v týdnu 0, následované dávkou 80 mg adalimumabu v týdnu 2, došlo v průběhu indukční fáze léčby k dosažení nejnížších sérových koncentrací adalimumabu přibližně 12 µg/ml. U pacientů s Crohnovou chorobou, kteří dostávali udržovací dávku adalimumabu 40 mg každý druhý týden, byly pozorovány průměrné nejnížší ustálené hladiny přibližně 7 µg/ml.

U pediatrických pacientů se středně těžkou až těžkou Crohnovou chorobou v otevřené fázi studie byly úvodní dávky adalimumabu v týdnech 0 a 2 buď 160/80 mg, nebo 80/40 mg, v závislosti na tělesné hmotnosti, přičemž hranicí byla hmotnost 40 kg. V týdnu 4 byli pacienti randomizováni v poměru 1:1 a dostávali v pokračovací léčbě buď standardní dávku (40/20 mg každý druhý týden), nebo sníženou dávku (20/10 mg každý druhý týden) v závislosti na jejich tělesné hmotnosti. Průměrné nejnížší ($\pm$ SD) sérové koncentrace adalimumabu, kterých dosáhli pacienti v týdnu 4, byly $15,7 \pm 6,6$ µg/ml u pacientů ≥ 40 kg (160/80 mg) a $10,6 \pm 6,1$ µg/ml u pacientů < 40 kg (80/40 mg).

U pacientů, kteří setrvali na léčbě tak, jak byli randomizováni, byly průměrné nejnížší ($\pm$ SD) koncentrace v týdnu 52 $9,5 \pm 5,6$ µg/ml u skupiny, která používala standardní dávku, a $3,5 \pm 2,2$ µg/ml

u skupiny, která používala sníženou dávku. Průměrné nejnižší koncentrace adalimumabu se udržely u těch pacientů, u nichž se s podáváním adalimumabu každý druhý týden pokračovalo 52 týdnů. U pacientů, u kterých byla dávka zvýšena z podávání každý druhý týden na jednou týdně, byly průměrné ($\pm$ SD) sérové koncentrace adalimumabu v týdnu 52 $15,3 \pm 11,4$ $\mu\text{g/ml}$ (40/20 mg, jednou týdně) a $6,7 \pm 3,5$ $\mu\text{g/ml}$ (20/10 mg, jednou týdně).

U pacientů s ulcerózní kolitidou, jimž byla podána úvodní dávka 160 mg adalimumabu v týdnu 0, následovaná dávkou 80 mg adalimumabu v týdnu 2, byly dosaženy nejnižší koncentrace adalimumabu přibližně 12 $\mu\text{g/ml}$ během období indukce. Průměrné nejnižší hladiny v ustáleném stavu přibližně 8 $\mu\text{g/ml}$ byly pozorovány u pacientů s ulcerózní kolitidou, kterým byla podávána udržovací dávka 40 mg adalimumabu každý druhý týden.

Po subkutánním podání dávky 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) jednou za dva týdny na základě tělesné hmotnosti pediatrickým pacientům s ulcerózní kolitidou byla nejnižší sérová koncentrace v ustáleném stavu v 52. týdnu $5,01 \pm 3,28$ $\mu\text{g/ml}$. U pacientů, kteří dostávali 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) každý týden, byla průměrná ($\pm$ SD) nejnižší sérová koncentrace adalimumabu v ustáleném stavu v 52. týdnu $15,7 \pm 5,60$ $\mu\text{g/ml}$.

U dospělých pacientů s uveitidou, jimž byla podána úvodní dávka 80 mg adalimumabu v týdnu 0, následovaná dávkou 40 mg každý druhý týden počínaje týdnem 1, byly zjištěny střední hladiny v ustáleném stavu přibližně 8 až 10 $\mu\text{g/ml}$.

Expozice adalimumabu u pediatrických pacientů s uveitidou byla predikována pomocí populačního farmakokinetického modelování a simulace na základě farmakokinetiky se zkříženou indikací u dalších pediatrických pacientů (psoriáza u dětí, juvenilní idiopatická artritida, Crohnova nemoc u dětí a entezopatická artritida). Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o použití úvodní dávky u dětí ve věku < 6 let. Předpokládané expozice ukazují, že bez methotrexátu může úvodní dávka vést k počátečnímu zvýšení systémové expozice.

Populační farmakokinetické a farmakokineticko/farmakodynamické modelování a simulace předpověděly srovnatelné expozice a účinnost adalimumabu u pacientů léčených dávkou 80 mg jednou za dva týdny při srovnání s dávkou 40 mg jednou týdně (včetně dospělých pacientů s RA, HS, UC, CD nebo psoriázou, dospívajících pacientů s HS a pediatrických pacientů ≥ 40 kg s CD a UC).

Vztah expozice-odpověď u pediatrické populace

Na základě dat z klinické studie u pacientů s JIA (pJIA a ERA) byl stanoven vztah expozice-odpověď mezi plazmatickými koncentracemi a PedACR 50 odpovědí. Zjevná plazmatická koncentrace adalimumabu, která vede k poloviční maximální pravděpodobnosti PedACR 50 odpovědi (EC50), byla 3 $\mu\text{g/ml}$ (95% CI: 1–6 $\mu\text{g/ml}$).

Vztah expozice-odpověď mezi koncentrací adalimumabu a účinností u pediatrických pacientů se závažnou chronickou ložiskovou psoriázou byl stanoven pro PASI 75 a PGA jasný nebo minimální, v uvedeném pořadí. PASI 75 a PGA jasný nebo minimální se zvyšoval se zvyšujícími se koncentracemi adalimumabu s podobnou zjevnou EC50 přibližně 4,5 $\mu\text{g/ml}$ (95% CI 0,4–47,6 a 1,9–10,5, v uvedeném pořadí).

Eliminace

Populační farmakokinetické analýzy s údaji od více než 1 300 pacientů s RA zjistily trend směrem k vyšší zdánlivé clearance adalimumabu s rostoucí tělesnou váhou. Po úpravě váhových rozdílů, pohlaví a věku byl zřejmý minimální efekt na clearance adalimumabu. Koncentrace volného adalimumabu v séru (nevázaného na protilátky proti adalimumabu, AAA) byly nižší u pacientů s detekovanými protilátkami proti adalimumabu.

Porucha funkce jater nebo ledvin

Použití adalimumabu nebylo studováno u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě studií toxicity po jednorázovém podání, toxicity po opakovaném podání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve studii u opic makaka jávského (*Macaca fascicularis*), kterým byly podávány dávky adalimumabu 0, 30 a 100 mg/kg (9–17 opic ve skupině) sledující embryofetální toxicitu a perinatální vývoj, nebyl zjištěn žádný faktor naznačující poškození plodů. Ani studie karcinogenity, ani standardní hodnocení toxického vlivu na fertilitu a studie postnatální toxicity s adalimumabem nebyly prováděny, protože neexistuje vhodný model pro protilátky s omezenou zkříženou reaktivitou na TNF hlodavců a na rozvoj neutralizačních protilátek u hlodavců.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Kyselina adipová
Mannitol (E 421)
Polysorbát 80 (E 433)
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH) (E 507)
Hydroxid sodný (k úpravě pH) (E 524)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku nebo předplněné pero v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Jednotlivé předplněné injekční stříkačky nebo předplněná pera přípravku Hefiya lze uchovávat při teplotě do maximálně 25 °C po dobu až 42 dní. Předplněná injekční stříkačka nebo předplněné pero musí být chráněny před světlem a znehodnoceny, pokud nejsou použity v průběhu těchto 42 dní.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Hefiya 20 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

0,2 ml roztoku ve stříkačce z čirého skla typu I na jedno použití s pryžovou zátkou (bromobutylová pryž), jehlou 29G z nerezové oceli s opěrkou na prsty, pryžovým krytem jehly (termoplastický elastomer) a plastovým pístem.

Vícečetné balení obsahující 2 (2 balení po 1) předplněné stříkačky.

Hefiya 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

0,4 ml roztoku ve stříkačce z čirého skla typu I na jedno použití s pryžovou zátkou (bromobutylová pryž), jehlou 29G z nerezové oceli s automatickou ochranou jehly s opěrkou na prsty, pryžovým krytem jehly (termoplastový elastomer) a plastovým pístem.

Balení 1 a 2 předplněných injekčních stříkaček v blistru

Vícečetné balení obsahující 6 (3 balení po 2) předplněných injekčních stříkaček v blistru

Hefiya 40 mg injekční roztok v předplněném peru

0,4 ml roztoku v předplněné injekční stříkačce na jedno použití sestavené do pera trojúhelníkového tvaru s transparentním okénkem a štítkem. Stříkačka uvnitř pera je tvořena ze skla typu I, jehlou 29G z nerezové oceli, vnitřním pryžovým krytem jehly (termoplastický elastomer) a pryžovou zátkou (bromobutylová pryž).

Balení 1, 2 a 4 předplněných per

Vícečetné balení obsahující 6 (3 balení po 2) předplněných per

Hefiya 80 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

0,8 ml roztoku v injekční stříkačce z čirého skla typu I na jedno použití s pryžovou zátkou (bromobutylová pryž) a jehlou 29G z nerezové oceli s automatickou ochranou jehly s opěrkou na prsty, pryžovým krytem jehly (termoplastický elastomer) a plastovým pístem.

Balení 1 a 2 předplněných injekčních stříkaček v blistru

Hefiya 80 mg injekční roztok v předplněném peru

0,8 ml roztoku v předplněné injekční stříkačce na jedno použití sestavené do pera trojúhelníkového tvaru s transparentním okénkem a štítkem. Stříkačka uvnitř pera je tvořena ze skla typu I, jehlou 29G z nerezové oceli, vnitřním pryžovým krytem jehly (termoplastický elastomer) a pryžovou zátkou (bromobutylová pryž).

Balení 1, 2 a 3 předplněných per

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpadní materiál musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Úplný návod k použití naleznete v příbalové informaci, bod 7 „Návod k použití“.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Hefiya 20 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

EU/1/18/1287/019

Hefiya 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

EU/1/18/1287/012

EU/1/18/1287/013

EU/1/18/1287/014

Hefiya 40 mg injekční roztok v předplněném peru

EU/1/18/1287/015

EU/1/18/1287/016

EU/1/18/1287/017

EU/1/18/1287/018

Hefiya 80 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

EU/1/18/1287/008

EU/1/18/1287/009

Hefiya 80 mg injekční roztok v předplněném peru

EU/1/18/1287/010

EU/1/18/1287/011

EU/1/18/1287/020

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. července 2018

Datum posledního prodloužení registrace: 6. února 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců biologické léčivé látky

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Rakousko

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Kolodvorska Cesta 27
1234 Mengeš
Slovinsko

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Rakousko

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Rakousko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).
- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Informační kartičky (pro dospělé a pediatrickou populaci) obsahují následující klíčové části:

- infekce, včetně tuberkulózy
- rakovina
- problémy nervového systému
- očkování

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA PRO JEDNOTLIVÉ BALENÍ****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Hefiya 20 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
adalimumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna 0,4 ml předplněná injekční stříkačka obsahuje adalimumabum 20 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: kyselina adipová, monohydrát kyseliny citronové, chlorid sodný, mannitol, polysorbát 80, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

20 mg/0,4 ml

2 předplněné injekční stříkačky

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Subkutánní podání.

Pouze k jednorázovému použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněné injekční stříkačky v krabici, aby byly přípravky chráněny před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Rakousko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1287/007 2 předplněné injekční stříkačky

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Hefiya 20 mg/0,4 ml

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Hefiya 20 mg injekce
adalimumab

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

SANDOZ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

s.c.
20 mg/0,4 ml

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
ETIKETA NA INJEKČNÍ STRÍKAČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Hefiya 20 mg injekce
adalimumabum
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

0,4 ml

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA PRO VÍCEČETNÉ BALENÍ (VČETNĚ „BLUE BOX“)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Hefiya 20 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
adalimumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna 0,2 ml předplněná injekční stříkačka obsahuje adalimumabum 20 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: kyselina adipová, mannitol, polysorbát 80, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok
20 mg/0,2 ml

Vícečetné balení: 2 (2 balení po 1) předplněné injekční stříkačky

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.
Pouze k jednorázovému použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněné injekční stříkačky v krabici, aby byly přípravky chráněny před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Rakousko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1287/019 2 předplněné injekční stříkačky (2 balení po 1)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Hefiya 20 mg/0,2 ml

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA PRO VÍCEČETNÉ BALENÍ (BEZ „BLUE BOX“)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Hefiya 20 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
adalimumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna 0,2 ml předplněná injekční stříkačka obsahuje adalimumabum 20 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: kyselina adipová, mannitol, polysorbát 80, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

20 mg/0,2 ml

1 předplněná injekční stříkačka

Součást vícečetného balení, nelze prodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Subkutánní podání.

Pouze k jednorázovému použití.

Otevřete zde

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Rakousko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1287/019 2 předplněné injekční stříkačky (2 balení po 1)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Hefiya 20 mg/0,2 ml

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
ETIKETA NA INJEKČNÍ STRÍKAČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Hefiya 20 mg injekce
adalimumabum
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

0,2 ml

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA PRO JEDNOTLIVÉ BALENÍ****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Hefiya 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
adalimumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna 0,8 ml předplněná injekční stříkačka obsahuje adalimumabum 40 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: kyselina adipová, monohydrát kyseliny citronové, chlorid sodný, mannitol, polysorbát 80, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

40 mg/0,8 ml

1 předplněná injekční stříkačka

2 předplněné injekční stříkačky

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Subkutánní podání.

Pouze k jednorázovému použití.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Uchovávejte předplněné injekční stříkačky v krabici, aby byly přípravky chráněny před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Rakousko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1287/001 1 předplněná injekční stříkačka

EU/1/18/1287/002 2 předplněné injekční stříkačky

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Hefiya 40 mg/0,8 ml

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA PRO VÍCEČETNÉ BALENÍ (VČETNĚ „BLUE BOX“)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Hefiya 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
adalimumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna 0,8 ml předplněná injekční stříkačka obsahuje adalimumabum 40 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: kyselina adipová, monohydrát kyseliny citronové, chlorid sodný, mannitol, polysorbát 80, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok
40 mg/0,8 ml

Vícečetné balení: 6 (3 balení po 2) předplněných injekčních stříkaček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.
Pouze k jednorázovému použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Rakousko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1287/003 6 předplněných injekčních stříkaček (3 balení po 2)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Hefiya 40 mg/0,8 ml

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNITŘNÍ KRABÍČKA PRO VÍCEČETNÉ BALENÍ (BEZ „BLUE BOX“)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Hefiya 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
adalimumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna 0,8 ml předplněná injekční stříkačka obsahuje adalimumabum 40 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: kyselina adipová, monohydrát kyseliny citronové, chlorid sodný, mannitol, polysorbát 80, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný, voda pro injekce.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

40 mg/0,8 ml

2 předplněné injekční stříkačky

Součást vícečetného balení, nelze prodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Subkutánní podání.

Pouze k jednorázovému použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Rakousko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1287/003 6 přeplněných injekčních stříkaček (3 balení po 2)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Hefiya 40 mg/0,8 ml

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Hefiya 40 mg injekce
adalimumab

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

SANDOZ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

s.c.
40 mg/0,8 ml

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU ETIKETA NA INJEKČNÍ STRÍKAČCE
--

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Hefiya 40 mg injekce
adalimumabum
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

0,8 ml

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA PRO JEDNOTLIVÉ BALENÍ****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Hefiya 40 mg injekční roztok v předplněném peru
adalimumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedno 0,8 ml předplněné pero obsahuje adalimumabum 40 mg

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: kyselina adipová, monohydrát kyseliny citronové, chlorid sodný, mannitol, polysorbát 80, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

40 mg/0,8 ml

1 předplněné pero (SensoReady)

2 předplněná pera (SensoReady)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.
Pouze k jednorázovému použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněné pero v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Uchovávejte předplněná pera v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Rakousko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1287/004 1 předplněné pero

EU/1/18/1287/005 2 předplněná pera

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Hefiya 40 mg/0,8 ml

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA PRO VÍCEČETNÉ BALENÍ (VČETNĚ „BLUE BOX“)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Hefiya 40 mg injekční roztok v předplněném peru
adalimumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedno 0,8 ml předplněné pero obsahuje adalimumabum 40 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: kyselina adipová, monohydrát kyseliny citronové, chlorid sodný, mannitol, polysorbát 80, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok
40 mg/0,8 ml

Vícečetné balení: 6 (3 balení po 2) předplněných per (SensoReady)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.
Pouze k jednorázovému použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněná pera v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Rakousko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1287/006 6 předplněných per (3 balení po 2)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Hefiya 40 mg/0,8 ml

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNITŘNÍ KRABÍČKA PRO VÍCEČETNÉ BALENÍ (BEZ „BLUE BOX“)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Hefiya 40 mg injekční roztok v předplněném peru
adalimumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedno 0,8 ml předplněné pero obsahuje adalimumabum 40 mg

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: kyselina adipová, monohydrát kyseliny citronové, chlorid sodný, mannitol, polysorbát 80, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

40 mg/0,8 ml

2 předplněná pera (SensoReady)

Součást vícečetného balení, nelze prodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Subkutánní podání.

Pouze k jednorázovému použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněná pera v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Rakousko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1287/006 6 předplněných per (3 balení po 2)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Hefiya 40 mg/0,8 ml

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ETIKETA NA PERU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Hefiya 40 mg injekce
adalimumab
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**6. JINÉ**

0,8 ml

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA PRO JEDNOTLIVÉ BALENÍ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Hefiya 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
adalimumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna 0,4 ml předplněná injekční stříkačka obsahuje adalimumabum 40 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: kyselina adipová, mannitol, polysorbát 80, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

40 mg/0,4 ml

1 předplněná injekční stříkačka

2 předplněné injekční stříkačky

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Subkutánní podání.

Pouze k jednorázovému použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Uchovávejte předplněné injekční stříkačky v krabičce, aby byly přípravky chráněny před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Rakousko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1287/012 1 předplněná injekční stříkačka
EU/1/18/1287/013 2 předplněné injekční stříkačky

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Hefiya 40 mg/0,4 ml

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA PRO VÍCEČETNÉ BALENÍ (VČETNĚ „BLUE BOX“)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Hefiya 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
adalimumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna 0,4 ml předplněná injekční stříkačka obsahuje adalimumabum 40 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: kyselina adipová, mannitol, polysorbát 80, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok
40 mg/0,4 ml

Vícečetné balení: 6 (3 balení po 2) předplněných injekčních stříkaček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.
Pouze k jednorázovému použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněné injekční stříkačky v krabici, aby byly přípravky chráněny před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Rakousko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1287/014 6 předplněných injekčních stříkaček (3 balení po 2)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Hefiya 40 mg/0,4 ml

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNITŘNÍ KRABÍČKA PRO VÍCEČETNÉ BALENÍ (BEZ „BLUE BOX“)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Hefiya 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
adalimumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna 0,4 ml předplněná injekční stříkačka obsahuje adalimumabum 40 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: kyselina adipová, mannitol, polysorbát 80, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok
40 mg/0,4 ml

2 předplněné injekční stříkačky
Součást vícečetného balení, nelze prodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.
Pouze k jednorázovému použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněné injekční stříkačky v krabici, aby byly přípravky chráněny před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Rakousko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1287/014 6 předplněných injekčních stříkaček (3 balení po 2)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Hefiya 40 mg/0,4 ml

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Hefiya 40 mg injekce
adalimumabum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

SANDOZ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

s.c.
40 mg/0,4 ml

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
ETIKETA NA INJEKČNÍ STRÍKAČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Hefiya 40 mg injekce
adalimumabum
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

0,4 ml

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA PRO JEDNOTLIVÉ BALENÍ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Hefiya 40 mg injekční roztok v předplněném peru
adalimumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedno 0,4 ml předplněné pero obsahuje adalimumabum 40 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: kyselina adipová, mannitol, polysorbát 80, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

40 mg/0,4 ml

1 předplněné pero (SensoReady)

2 předplněná pera (SensoReady)

4 předplněná pera (SensoReady)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Subkutánní podání.

Pouze k jednorázovému použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněné pero v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Uchovávejte předplněná pera v krabičce, aby byly přípravky chráněny před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Rakousko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1287/015 1 předplněné pero

EU/1/18/1287/016 2 předplněná pera

EU/1/18/1287/017 4 předplněná pera

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Hefiya 40 mg/0,4 ml

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA PRO VÍCEČETNÉ BALENÍ (VČETNĚ „BLUE BOX“)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Hefiya 40 mg injekční roztok v předplněném peru
adalimumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedno 0,4 ml předplněné pero obsahuje adalimumabum 40 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: kyselina adipová, mannitol, polysorbát 80, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok
40 mg/0,4 ml

Vícečetné balení: 6 (3 balení po 2) předplněných injekčních per (SensoReady)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.
Pouze k jednorázovému použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněná pera v krabičce, aby byly přípravky chráněny před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Rakousko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1287/018 6 předplněných per (3 balení po 2)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Hefiya 40 mg/0,4 ml

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNITŘNÍ KRABÍČKA PRO VÍCEČETNÉ BALENÍ (BEZ „BLUE BOX“)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Hefiya 40 mg injekční roztok v předplněném peru
adalimumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedno 0,4 ml předplněné pero obsahuje adalimumabum 40 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: kyselina adipová, mannitol, polysorbát 80, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný, voda pro injekce.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

40 mg/0,4 ml

2 předplněná pera (SensoReady)

Součást vícečetného balení, nelze prodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Subkutánní podání.

Pouze k jednorázovému použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněná pera v krabici, aby byly přípravky chráněny před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Rakousko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1287/018 6 předplněných per (3 balení po 2)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Hefiya 40 mg/0,4 ml

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ETIKETA NA PERU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Hefiya 40 mg injekce
adalimumabum
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**6. JINÉ**

0,4 ml

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA PRO JEDNOTLIVÉ BALENÍ****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Hefiya 80 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
adalimumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna 0,8 ml předplněná injekční stříkačka obsahuje adalimumabum 80 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: kyselina adipová, mannitol, polysorbát 80, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

80 mg/0,8 ml

1 předplněná injekční stříkačka

2 předplněné injekční stříkačky

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.
Pouze k jednorázovému použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Uchovávejte předplněné injekční stříkačky v krabici, aby byly přípravky chráněny před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Rakousko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1287/008 1 předplněná stříkačka

EU/1/18/1287/009 2 předplněné stříkačky

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Hefiya 80 mg/0,8 ml

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Hefiya 80 mg injekce
adalimumabum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

SANDOZ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

s.c.
80 mg/0,8 ml

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
ETIKETA NA INJEKČNÍ STRÍKAČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Hefiya 80 mg injekce
adalimumabum
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

0,8 ml

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA PRO JEDNOTLIVÉ BALENÍ****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Hefiya 80 mg injekční roztok v předplněném peru
adalimumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedno 0,8 ml předplněné pero obsahuje adalimumabum 80 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: kyselina adipová, mannitol, polysorbát 80, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

80 mg/0,8 ml

1 předplněné pero (SensoReady)

2 předplněná pera (SensoReady)

3 předplněná pera (SensoReady)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Subkutánní podání.

Pouze k jednorázovému použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněné pero v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Uchovávejte předplněná pera v krabičce, aby byly přípravky chráněny před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Rakousko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1287/010 1 předplněné pero

EU/1/18/1287/011 2 předplněná pera

EU/1/18/1287/020 3 předplněná pera

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Hefiya 80 mg/0,8 ml

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ETIKETA NA PERU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Hefiya 80 mg injekce
adalimumabum
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**6. JINÉ**

0,8 ml

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Hefiya 20 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce adalimumabum **20 mg/0,4 ml**

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vaše dítě začne tento přípravek používat, protože obsahuje důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Váš lékař Vám rovněž vydá informační kartičku, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, se kterými musíte být seznámen(a) předtím, než bude u Vašeho dítěte zahájena léčba přípravkem Hefiya, a během léčby tímto lékem. Vy nebo Vaše dítě mějte tuto informační kartičku během léčby a 4 měsíce po poslední injekci Vašeho dítěte přípravku Hefiya vždy při sobě.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vašemu dítěti. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vaše dítě.
- Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Hefiya a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vaše dítě začne přípravek Hefiya používat
3. Jak se přípravek Hefiya používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Hefiya uchovávat
6. Obsah balení a další informace
7. Návod k použití

1. Co je přípravek Hefiya a k čemu se používá

Přípravek Hefiya obsahuje léčivou látku adalimumab, která působí na imunitní (obranný) systém těla.

Přípravek Hefiya je určen k léčbě zánětlivých onemocnění popsaných níže:

- polyartikulární juvenilní idiopatická artritida
- entezopatická artritida
- ložisková psoriáza u pediatrických pacientů
- Crohnova choroba u pediatrických pacientů
- neinfekční uveitida u pediatrických pacientů

Léčivá látka v přípravku Hefiya, adalimumab, je monoklonální protilátka. Monoklonální protilátky jsou bílkoviny, které se váží na specifický cíl v těle.

Cíl pro adalimumab je bílkovina označená jako tumor nekrotizující faktor (TNF α), která je přítomna ve zvýšených hladinách při zánětlivých onemocněních uvedených výše. Navázáním na TNF α přípravek Hefiya blokuje jeho účinky a snižuje zánětlivý proces u těchto onemocnění.

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida a entezopatická artritida

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida a entezopatická artritida jsou zánětlivá onemocnění kloubů, která se obvykle poprvé objeví v dětství.

Přípravek Hefiya se používá k léčbě polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy u dětí a dospívajících od 2 do 17 let a entezopatické artritidy u dětí a dospívajících od 6 do 17 let. Zpočátku

mohou pacienti užívat jiné choroby modifikující léky, jako je methotrexát. Pokud tyto léky nebudou dostatečně účinné, pak k léčbě polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy nebo entezopatické artritidy dostanou pacienti přípravek Hefiya.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů

Ložisková psoriáza je zánětlivé kožní onemocnění, které se projevuje ohraničenými, zarudlými, vyvýšenými ložisky, krytými stříbřitě lesklými šupinami. Ložisková psoriáza může postihovat také nehty, může způsobit jejich ztlustění, drolení a odlučování od nehtového lůžka, což může být bolestivé. Psoriáza je pravděpodobně způsobena problémem s imunitním systémem organismu, který vede ke zvýšené tvorbě kožních buněk.

Přípravek Hefiya se používá k léčbě těžké ložiskové psoriázy u dětí a dospívajících od 4 do 17 let, u kterých léky nanášené na kůži a léčba pomocí UV světla neúčinkovaly dobře nebo je u nich tato léčba nevhodná.

Crohnova choroba u pediatrických pacientů

Crohnova choroba je zánětlivé onemocnění střev.

Přípravek Hefiya se používá k léčbě středně těžké až těžké Crohnovy choroby u dětí a dospívajících od 6 do 17 let.

Vašemu dítěti mohou být nejprve podávány jiné léky. Pokud tyto léky nebudou dostatečně účinné, Vaše dítě dostane ke zmírnění projevů jeho onemocnění přípravek Hefiya.

Neinfekční uveitida u pediatrických pacientů

Neinfekční uveitida je zánětlivé onemocnění postihující některé části oka. Zánět může vést ke zhoršení zraku a/nebo výskytu plovoucích zákalů v oku (černé tečky nebo chomáčkovité čáry, které se pohybují v zorném poli). Přípravek Hefiya tento zánět zmírňuje.

Přípravek Hefiya se používá k léčbě dětí od 2 let s chronickou neinfekční uveitidou se zánětem postihujícím přední část oka.

Vašemu dítěti mohou být nejprve podávány jiné léky. Pokud tyto léky nebudou dostatečně účinné, Vaše dítě dostane ke zmírnění projevů jeho onemocnění přípravek Hefiya.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vaše dítě začne přípravek Hefiya používat

Nepoužívejte přípravek Hefiya

- jestliže má Vaše dítě alergii na adalimumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže má Vaše dítě závažnou infekci včetně tuberkulózy, sepse (otrava krve) nebo jiných oportunních infekcí (neobvyklé infekce spojené s oslabeným imunitním systémem). Je důležité, abyste lékaře informoval(a), pokud Vaše dítě vykazuje příznaky infekce, např. horečka, zranění, pocit únavy nebo problémy se zuby (viz „Upozornění a opatření“).
- jestliže Vaše dítě trpí středně těžkým nebo těžkým srdečním selháním. Je důležité, abyste informoval(a) svého lékaře, pokud se u Vašeho dítěte vyskytly nebo v současné době vyskytují vážné problémy se srdcem (viz „Upozornění a opatření“).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Hefiya se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Alergická reakce

- Jestliže má Vaše dítě alergické reakce s příznaky, jako je pocit tíhy na hrudi, dýchavičnost, závrať, otoky nebo vyrážka, nepodávejte si další injekci přípravku Hefiya a kontaktujte ihned svého lékaře, protože tyto reakce mohou být ve vzácných případech život ohrožující.

Infekce

- Jestliže má Vaše dítě nějakou infekci, včetně dlouhodobé nebo lokalizované infekce (např. bércový vřed), obraťte se před zahájením léčby přípravkem Hefiya na svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), kontaktujte svého lékaře.
- Při léčbě přípravkem Hefiya může být Vaše dítě náchylnější k infekcím. Riziko může stoupat, pokud má Vaše dítě omezenou funkci plic. Tyto infekce mohou být závažné a zahrnují tuberkulózu, infekce způsobené viry, plísněmi, parazity nebo bakteriemi či neobvyklými infekčními organismy a sepsi (otrava krve).
- Ve vzácných případech mohou být tyto infekce život ohrožující. Je důležité, abyste informoval(a) lékaře, pokud se u Vašeho dítěte vyskytnou příznaky, jako je horečka, zranění, únava nebo problémy se zuby. Váš lékař může doporučit dočasné ukončení léčby přípravkem Hefiya.

Tuberkulóza (TB)

- Protože u pacientů léčených adalimumabem byly hlášeny případy tuberkulózy, před zahájením léčby přípravkem Hefiya lékař vyšetří Vaše dítě, zda se u něj nevyskytly příznaky tohoto onemocnění. To znamená, že u Vašeho dítěte podrobně zhodnotí dříve prodělaná onemocnění, provede kontrolní vyšetření (například rentgen hrudníku a tuberkulinový test). Provedení těchto vyšetření a jejich výsledky zaznamená do informační kartičky Vašeho dítěte. Pokud Vaše dítě prodělalo tuberkulózu anebo bylo v blízkém kontaktu s osobou s tuberkulózou, je velmi důležité, abyste to řekl(a) svému lékaři. Tuberkulóza se může vyvinout během léčby, i přes to, že Vaše dítě podstoupilo preventivní léčbu tuberkulózy. Pokud se u Vašeho dítěte objeví příznaky tuberkulózy (přetrvávající kašel, úbytek na váze, apatie, mírná horečka) nebo se během léčby i po léčbě objeví jiná infekce, sdělte to ihned svému lékaři.

Cestování/opakovaná infekce

- Informujte svého lékaře, pokud Vaše dítě žilo v oblastech nebo cestovalo do oblastí, kde se běžně vyskytují plísněvé infekce, jako je histoplasmóza, kokcidióza nebo blastocystóza.
- Informujte svého lékaře, pokud se u Vašeho dítěte vyskytovaly opakované infekce nebo jiné stavy, které zvyšují riziko infekcí.

Virus hepatitidy B

- Jestliže je Vaše dítě nositelem viru hepatitidy typu B (HBV), jestliže má Vaše dítě aktivní HBV infekci nebo si myslíte, že by mohlo být ohroženo infekcí HBV, sdělte to svému lékaři. Váš lékař Vaše dítě na infekci HBV vyšetří. Adalimumab může reaktivovat (obnovovat) HBV infekce u lidí, kteří jsou nositeli viru. V některých ojedinělých případech, zvláště pokud Vaše dítě užívá jiné léky k potlačení imunitního systému, může být reaktivace HBV infekce život ohrožující.

Operace nebo stomatologický výkon

- Pokud má být Vašemu dítěti provedena operace nebo stomatologický výkon, sdělte svému lékaři, že je Vaše dítě léčeno přípravkem Hefiya. Váš lékař může doporučit dočasné ukončení léčby přípravkem Hefiya.

Demyelinizační onemocnění

- Jestliže Vaše dítě má nebo se u něj rozvíjí demyelinizační onemocnění (onemocnění, které ovlivňuje izolační vrstvu kolem nervů, jako např. roztroušená skleróza), lékař určí, zda může být léčeno přípravkem Hefiya. Pokud se u Vašeho dítěte objeví některé příznaky, například změny vidění, slabost rukou nebo nohou či znecitlivění nebo brnění v některé části těla, musíte o tom Vašeho lékaře neprodleně informovat.

Očkovací látka

- Určité očkovací látky obsahují živé, ale oslabené formy bakterií nebo virů způsobujících onemocnění a nesmí být během léčby přípravkem Hefiya podávány, aby nezpůsobily infekci. Domluvte se se svým lékařem o možnosti očkování ještě předtím, než bude Vaše dítě očkováno. Doporučuje se, aby dětští pacienti absolvovali pokud možno všechna doporučená očkování určená pro daný věk ještě před zahájením léčby přípravkem Hefiya. Pokud Vaše dcera používá přípravek Hefiya během těhotenství, její dítě může být náchylnější k infekcím po dobu asi pěti měsíců poté, co Vaše dcera dostala poslední dávku přípravku v průběhu těhotenství. Je důležité, abyste oznámila lékaři jejího dítěte a jiným zdravotnickým pracovníkům, že Vaší dceři byl přípravek Hefiya v těhotenství podáván, aby se na základě této informace mohli rozhodnout, kdy je vhodné její dítě očkovat.

Srdeční selhání

- Je důležité, abyste sdělil(a) svému lékaři, že se u Vašeho dítěte vyskytly nebo se v současné době vyskytují závažné problémy se srdcem. Pokud se u Vašeho dítěte vyskytuje mírné srdeční selhávání a je léčeno přípravkem Hefiya, musí být lékařem pečlivě sledován stav srdce. Pokud se u Vašeho dítěte vyskytnou nové nebo se zhorší již stávající známky srdečního selhávání (např. dýchavičnost nebo otoky dolních končetin), musíte ihned kontaktovat svého lékaře.

Horečka, modřiny, krvácení nebo bledost

- U některých pacientů nemusí tělo vytvářet dostatek krvinek, které bojují proti infekcím nebo pomáhají při zástavě krvácení. Jestliže má Vaše dítě horečku, která neodeznívá, modřiny nebo snadno krvácí, případně je velmi bledé, ihned se spojte s lékařem. Lékař se může rozhodnout ukončit léčbu.

Rakovina

- U dětí i dospělých léčených adalimumabem nebo jinými blokátory TNF byly popsány vzácné případy výskytu určitých typů rakoviny. Lidé se závažnější formou revmatoidní artritidy, jejichž onemocnění trvá delší dobu, mívají vyšší průměrné riziko vzniku lymfomu a leukémie (druhy rakoviny postihující krevní buňky a kostní dřeň). Jestliže Vaše dítě používá přípravek Hefiya, riziko onemocnění lymfomem, leukémií nebo jiným druhem rakoviny může vzrůst. Ve vzácných případech byl u pacientů používajících adalimumab pozorován závažný specifický typ lymfomu. Někteří z těchto pacientů byli také léčeni léky azathioprinem nebo merkaptopurinem. Oznamte lékaři, pokud Vaše dítě užívá azathioprin nebo merkaptopurin současně s přípravkem Hefiya.
- U pacientů léčených adalimumabem byly pozorovány případy kožního karcinomu nemelanomového typu. Pokud se během léčby nebo po ní objeví nové oblasti poškozené kůže nebo pokud stávající znaménka nebo oblasti poškození změní vzhled, sdělte to lékaři.
- U pacientů se specifickým typem plicního onemocnění zvaným chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN), kteří byli léčeni jiným TNF blokátorem, se objevily i případy jiných druhů rakoviny, nežli jsou lymfomy. Jestliže Vaše dítě trpí CHOPN nebo hodně kouří, měli byste si se svým lékařem promluvit, je-li léčba blokátorem TNF vhodná.

Autoimunitní onemocnění

- Vzácně může vést léčba přípravkem Hefiya k příznakům podobajícím se onemocnění zvanému lupus. Pokud se objeví příznaky, jako je trvalá nevysvětlitelná horečka, bolest kloubů nebo únava, kontaktujte svého lékaře.

Další léčivé přípravky a přípravek Hefiya

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které Vaše dítě užívá, které v nedávné době užívalo nebo které možná budete užívat.

Přípravek Hefiya lze používat společně s methotrexátem nebo některými chorobu modifikujícími antirevmatiky (sulfasalazin, hydroxychlorochin, leflunomid a injekční přípravky s obsahem solí zlata), kortikosteroidy nebo léky proti bolesti, a to i s nesteroidními antirevmatiky (NSAID).

Vaše dítě nesmí přípravek Hefiya z důvodu zvýšeného rizika závažné infekce používat s léky, které obsahují léčivé látky anakinra nebo abatacept. Kombinace adalimumabu a rovněž jiných TNF antagonistů a látky anakinra nebo abatacept se nedoporučuje z důvodu možného zvýšeného rizika infekcí, včetně závažných infekcí a dalších možných farmakologických interakcí. Máte-li nějaké dotazy, zeptejte se prosím svého lékaře.

Těhotenství a kojení

- Vaše dítě má zvážit použití vhodné antikoncepce k prevenci těhotenství a pokračovat v jejím užívání po dobu nejméně pěti měsíců po posledním podání přípravku Hefiya
- Pokud je Vaše dcera těhotná, domnívá se, že může být těhotná nebo plánuje otěhotnět, požádejte jejího lékaře o doporučení týkající se užívání tohoto přípravku.
- Přípravek Hefiya má být užíván během těhotenství pouze tehdy, je-li to nezbytně nutné.
- Na základě studie prováděné u těhotných žen nebylo zjištěno zvýšené riziko vrozených vad, pokud matka během těhotenství užívala přípravek adalimumab, ve srovnání s matkami se stejným onemocněním, které přípravek adalimumab neužívaly.
- Přípravek Hefiya lze podávat během kojení.
- Pokud Vaše dcera přípravek Hefiya používala během těhotenství, může být její dítě náchylnější k infekcím.
- Je důležité, abyste informovala jejího dětského lékaře a ostatní zdravotnické pracovníky před očkováním jejího dítěte, že Vaše dcera během těhotenství používala přípravek Hefiya (více informací týkající se očkování najdete v části „Upozornění a opatření“).

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Hefiya může mít malý vliv na schopnost řídit, jezdit na kole nebo obsluhovat stroje. Po použití přípravku Hefiya se může objevit pocit točení hlavy (vertigo) a poruchy vidění.

Přípravek Hefiya obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v dávce 0,4 ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Hefiya používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste

jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Přípravek Hefiya je k dispozici jako 40mg pero a 20mg a 40mg předplněná injekční stříkačka pro pacienty, kterým jsou podávány plné dávky 20 mg a 40 mg.

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida		
Věk a tělesná hmotnost	Kolik a jak často užívat?	Poznámky
Dospělí, dospívající a děti od 2 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	40 mg jednou za dva týdny	Neuplatňuje se
Děti a dospívající od 2 let s tělesnou hmotností od 10 kg do menší než 30 kg	20 mg jednou za dva týdny	Neuplatňuje se

Entezopatická artritida		
Věk a tělesná hmotnost	Kolik a jak často užívat?	Poznámky
Dospělí, dospívající a děti od 6 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	40 mg jednou za dva týdny	Neuplatňuje se
Děti a dospívající od 6 let s tělesnou hmotností od 15 kg do menší než 30 kg	20 mg jednou za dva týdny	Neuplatňuje se

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů		
Věk a tělesná hmotnost	Kolik a jak často užívat?	Poznámky
Děti a dospívající od 4 do 17 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	Úvodní dávka 40 mg, následovaná dávkou 40 mg o týden později.	Neuplatňuje se
	Následně poté je obvyklá dávka 40 mg každé dva týdny.	
Děti a dospívající od 4 do 17 let s tělesnou hmotností od 15 kg do menší než 30 kg	Úvodní dávka 20 mg, následovaná dávkou 20 mg o týden později.	Neuplatňuje se
	Následně poté je obvyklá dávka 20 mg každé dva týdny.	

Crohnova choroba u pediatrických pacientů		
Věk a tělesná hmotnost	Kolik a jak často užívat?	Poznámky
Děti a dospívající od 6 do 17 let s tělesnou hmotností 40 kg nebo vyšší	Úvodní dávka 80 mg (jako dvě 40mg injekce za den), následovaná dávkou 40 mg jednou za dva týdny počínaje dobou o dva týdny později. Pokud je potřeba rychlejšího nástupu odpovědi na léčbu, může lékař předepsat úvodní dávku 160 mg (jako čtyři 40mg injekce za den nebo dvě 40mg injekce denně ve dvou po sobě následujících dnech), následovanou dávkou 80 mg (jako dvě 40mg injekce za den) o dva týdny později. Následně poté je obvyklá dávka 40 mg každé dva týdny.	Pokud tato dávka nebude dostatečně účinná, může lékař Vašeho dítěte zvýšit dávku na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.
Děti a dospívající od 6 do 17 let s tělesnou hmotností menší než 40 kg	Úvodní dávka 40 mg, následovaná dávkou 20 mg jednou za dva týdny počínaje dobou o dva týdny později. Pokud je potřeba rychlejšího nástupu odpovědi na léčbu, může lékař předepsat úvodní dávku 80 mg (jako dvě 40mg injekce za den), po níž následuje o dva týdny později dávka 40 mg. Následně poté je obvyklá dávka 20 mg každé dva týdny.	Pokud tato dávka nebude dostatečně účinná, může lékař Vašeho dítěte zvýšit dávkování na 20 mg jednou týdně.

Neinfekční uveitida u pediatrických pacientů		
Věk a tělesná hmotnost	Kolik a jak často užívat?	Poznámky
Dospívající a děti od 2 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	40 mg jednou za dva týdny s methotrexátem	Váš lékař může také předepsat úvodní dávku 80 mg, která může být podávána jeden týden před zahájením obvyklého dávkování.
Dospívající a děti od 2 let s tělesnou hmotností menší než 30 kg	20 mg jednou za dva týdny s methotrexátem	Váš lékař může také předepsat úvodní dávku 40 mg, která může být podávána jeden týden před zahájením obvyklého dávkování.

Způsob a cesta podání

Přípravek Hefiya se podává injekčně pod kůži (subkutánní injekcí).

Podrobné pokyny, jak sám (sama) máte podat injekci přípravku Hefiya jsou uvedeny v bodě 7 „**Návod k použití**“.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Hefiya, než jste měl(a)

Pokud jste dítěti náhodně aplikoval(a) přípravek Hefiya častěji, než mu bylo předepsáno, kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka a vysvětlete mu, že jste svému dítěti podal(a) větší množství léku, než bylo potřeba. Vždy si s sebou vezměte vnější obal léku, a to i když je prázdný.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Hefiya

Pokud zapomenete svému dítěti podat injekci, měl(a) byste ji aplikovat ihned, jak si vzpomenete. Poté podejte dítěti další dávku v původně plánovaný den, jako kdybyste nezapomněl(a) na předchozí dávku.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Hefiya

Rozhodnutí o tom, zda používání přípravku Hefiya přerušit, musíte konzultovat s lékařem Vašeho dítěte. Po ukončení léčby se mohou příznaky onemocnění vrátit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Většina nežádoucích účinků je mírné nebo střední závažnosti. Některé však mohou být závažné a vyžadují léčbu. Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout i do 4 měsíců nebo déle po poslední dávce přípravku Hefiya.

Vyhleďte ihned lékařskou pomoc, pokud si všimnete jakýchkoli z následujících známek alergické reakce nebo srdečního selhání:

- silná vyrážka, kopřivka;
- oteklý obličej, ruce, nohy;
- obtíže s dechem či polykáním;
- zadýchávání, které se zhorší při pohybové aktivitě nebo v poloze vleže nebo otoky nohou.

Oznamte svému lékaři co nejdříve, pokud si všimnete jakýchkoli z následujících účinků

- známky a příznaky infekce, jako je horečka, pocit nemoci, zranění, problémy se zuby, pálení při močení, pocit slabosti nebo únavy nebo, kašel;
- příznaky nervových potíží, jako například brnění, snížená citlivost, dvojité vidění nebo, slabost horních nebo dolních končetin;
- známky rakoviny kůže jako otok (boule) nebo otevřená rána, která se nehojí;
- příznaky a projevy naznačující krevní poruchy, jako je přetrvávající horečka, tvorba modřin, krvácení, bledost.

Při používání adalimumabu byly pozorovány následující nežádoucí účinky:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- reakce v místě injekčního vpichu (včetně bolesti, otoku, zarudnutí nebo svědění);
- infekce dýchacích cest (včetně nasytnutí, rýmy, infekce vedlejších nosních dutin, zápalu plic);
- bolest hlavy;
- bolest břicha;
- pocit na zvracení a zvracení;
- vyrážka;
- bolest svalů.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- závažné infekce (včetně otravy krve a chřipky);
- střevní infekce (včetně gastroenteritidy);
- kožní infekce (včetně celulitidy a pásového oparu);
- ušní infekce;
- infekce v ústech (včetně zubních infekcí a oparů na rtu);
- infekce pohlavních orgánů;
- infekce močových cest;
- plísňové infekce;
- infekce kloubů;
- nezhoubné nádory;
- rakovina kůže;
- alergické reakce (včetně sezónní alergie);
- dehydratace;
- změny nálad (včetně deprese);
- úzkost;
- obtížné usínání;
- poruchy pocitového vnímání, jako je brnění, svědění nebo necitlivost;
- migréna;
- příznaky útlaku nervových kořenů (včetně bolesti v bedrech a bolesti dolních končetin);
- poruchy zraku;
- oční zánět;
- zánět očního víčka a otok oka;
- točení hlavy (vertigo);
- pocity rychlého bušení srdce;
- vysoký krevní tlak;
- návaly horkosti;
- krevní podlitiny (tuhé otoky se sraženou krví);
- kašel;
- astma;
- dýchavičnost;
- krvácení ze zažívacího ústrojí;
- zažívací obtíže (poruchy trávení, nadýmání, pálení žáhy);
- refluxní choroba jícnu;
- sicca syndrom (včetně suchých očí a suchosti v ústech);
- svědění;
- svědivá vyrážka;
- tvorba modřin;
- záněty kůže (jako je ekzém);
- lámavost nehtů na prstech rukou a nohou;
- zvýšené pocení;
- vypadávání vlasů;
- nový vznik nebo zhoršení psoriázy (lupénky);
- svalové křeče;
- krev v moči;
- onemocnění ledvin;
- bolest na hrudi;
- otoky (nahromadění tekutiny v těle, které způsobí, že postižená tkáň oteče);
- horečka;
- snížení počtu krevních destiček, což zvyšuje riziko krvácení nebo tvorby modřin;
- poruchy hojení.

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- neobvyklé infekce (které zahrnují tuberkulózu a jiné infekce), které se objevují, když je snížena odolnost vůči onemocněním;
- neurologické infekce (včetně virové meningitidy);
- infekce oka;
- bakteriální infekce;
- divertikulitida (zánětlivé onemocnění, spojené s infekcí tlustého střeva);
- rakovina, včetně rakoviny postihující mízní systém (lymfom) a melanomu (typ rakoviny kůže);
- poruchy imunitního systému, které mohou postihovat plíce, kůži a lymfatické uzliny (nejčastěji jako onemocnění zvané sarkoidóza);
- vaskulitida (zánět krevních cév);
- třes;
- neuropatie (poškození nervů);
- mozková mrtvice;
- dvojité vidění;
- ztráta sluchu, zvonění v uších;
- pocity nepravidelného bušení srdce, jako je vynechání tepu;
- srdeční obtíže, které mohou způsobovat zkrácení dechu nebo otékání kotníků;
- srdeční příhoda (infarkt);
- výduť ve stěně velkých tepen, zánět a sraženina v žíle, blokáda krevní cévy;
- plicní onemocnění způsobující dýchavičnost (včetně zánětu);
- plicní embolie (uzávěr plicní tepny);
- pleurální výpotek (neobvyklé nahromadění tekutiny v prostoru pohrudnice);
- zánět slinivky břišní, způsobující závažné bolesti břicha a zad;
- potíže s polykáním;
- otoky tváře;
- zánět žlučníku, žlučnické kameny;
- ztukovatění jater (nahromadění tuku v jaterních buňkách);
- noční pocení;
- zjizvení;
- neobvyklé poškození svalů;
- systémový lupus erythematosus (imunitní porucha zahrnující zánět kůže, srdce, plic, kloubů a jiných orgánových systémů);
- přerušovaný spánek;
- impotence;
- záněty.

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob)

- leukémie (rakovina postihující krev a kostní dřeň);
- závažná alergická reakce doprovázená šokem;
- roztroušená skleróza;
- nervové poruchy (jako záněty očního nervu oka a Guillain-Barré syndrom, onemocnění které může způsobit svalovou slabost, abnormální pocity, brnění v pažích a horní části těla);
- zástava srdečních stahů;
- plicní fibróza (zjizvení plic);
- perforace (protržení) střeva (otvor ve stěně střeva);
- hepatitida (zánět jater);
- reaktivace infekce hepatitidy B;
- autoimunní hepatitida (zánět jater způsobený imunitním systémem vlastního těla);
- kožní vaskulitida (zánět krevních cév v kůži);
- Stevensův-Johnsonův syndrom (život ohrožující reakce s příznaky podobnými chřipce a puchýřnaté vyrážce);

- otoky na tváři spojené s alergickými reakcemi;
- erythema multiforme (zánětlivá kožní vyrážka);
- lupus-like syndrom (onemocnění s příznaky podobnými lupus erythematoses);
- angioedém (lokalizovaný otok kůže);
- lichenoidní kožní reakce (svědivá načervenalá až purpurově zbarvená vyrážka).

Není známo (frekvenci výskytu nelze z dostupných údajů určit)

- hepatosplenický T-buněčný lymfom (vzácný druh rakoviny krve, který je obvykle smrtelný);
- karcinom z Merkelových buněk (typ kožního karcinomu);
- Kaposiho sarkom, vzácné nádorové onemocnění související s infekcí vyvolanou lidským herpesvirem typu 8. Kaposiho sarkom se nejčastěji vyskytuje ve formě fialových skvrn na kůži;
- selhání jater;
- zhoršení onemocnění nazývané dermatomyozitida (pozorovatelné jako kožní vyrážka doprovázená svalovou slabostí).
- zvýšení tělesné hmotnosti (u většiny pacientů byl přírůstek hmotnosti malý)

Některé nežádoucí účinky pozorované u adalimumabu mohou probíhat bez příznaků a mohou být objeveny pouze s pomocí krevních testů.

Tyto zahrnují:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- nízký počet bílých krvinek;
- nízký počet červených krvinek;
- zvýšení tuků v krvi;
- zvýšení jaterních enzymů.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- vysoký počet bílých krvinek;
- nízký počet krevních destiček;
- zvýšení kyseliny močové v krvi;
- neobvyklé hodnoty sodíku v krvi;
- nízké hodnoty vápníku v krvi;
- nízké hodnoty fosforu v krvi;
- vysoké hladiny krevního cukru;
- vysoké hodnoty laktátdehydrogenázy v krvi;
- přítomnost autoprotilátek v krvi;
- nízká hladina draslíku v krvi.

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- zvýšená hladina bilirubinu (jaterní test z krve).

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob)

- nízké počty bílých krvinek, červených krvinek a krevních destiček.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vašeho dítěte vyskytuje kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte i v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Hefiya uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, která je uvedena na štítku/blistru/krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Jiná možnost uchovávání:

Pokud je to potřeba (například pokud cestujete), je možno uchovávat přípravek Hefiya při pokojové teplotě (až do 25 °C) po dobu maximálně 21 dní. Vždy se ujistěte, že je přípravek chráněn před světlem. Jakmile předplněnou injekční stříkačku vyjmete z lednice a ponecháte ji při pokojové teplotě, **musíte ji použít do 21 dní nebo zlikvidovat**, a to i tehdy, pokud ji později vrátíte zpět do lednice. Měl(a) byste si poznamenat datum, kdy jste předplněnou injekční stříkačku poprvé vyjmul(a) z lednice, a také datum, kdy je třeba ji znehodnotit.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Hefiya obsahuje

- Léčivou látkou je adalimumabum. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 20 mg adalimumabu v 0,4 ml roztoku.
- Dalšími složkami jsou kyselina adipová, monohydrát kyseliny citronové, chlorid sodný, mannitol (E 421), polysorbát 80 (E 433), kyselina chlorovodíková (E 507), hydroxid sodný (E 524) a voda pro injekci (viz bod 2 „Přípravek Hefiya obsahuje sodík“).

Jak přípravek Hefiya vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Hefiya 20 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce pro použití u pediatrických pacientů je dodáván jako 0,4 ml čirého až slabě opalescentního, bezbarvého nebo slabě nažloutlého roztoku.

Přípravek Hefiya je dodáván jako stříkačka na jedno použití z čirého skla typu I s jehlou 29G z nerezové oceli a ochranou jehly s opěrkou na prsty, pryžovým krytem jehly (termoplastický elastomer) a plastovým pístem. Stříkačka obsahuje 0,4 ml roztoku.

Krabička obsahuje 2 předplněné injekční stříkačky s přípravkem Hefiya.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Přípravek Hefiya je k dostání jako předplněná injekční stříkačka a předplněné pero.

Držitel rozhodnutí o registraci

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Rakousko

Výrobce

Sandoz GmbH Schafftenau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Rakousko

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Rakousko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

България

Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa (Belgique/Belgien)
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

Sandoz A/S
Tlf./Sími/Tel: +45 63 95 10 00

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +356 99644126

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Nederland

Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

France

Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

România

Terapia S.A.
Tel: +40 264 50 15 00

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland

Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia

Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Κύπρος

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
(Ελλάδα)
Τηλ: +30 216 600 5000

Latvija

Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

Slovenija

Sandoz farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 29 02

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

United Kingdom (Northern Ireland)

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Tato příbalová informace byla naposledy revidována v

Další zdroje informací

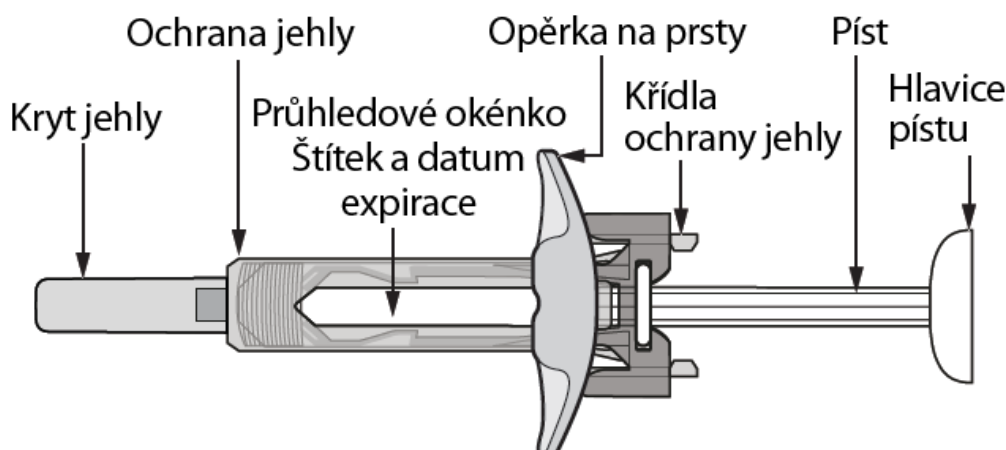
Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <https://www.ema.europa.eu>.

7. Návod k použití

Abyste zabránil(a) možným infekcím a zajistil(a), že tento léčivý přípravek používáte správně, je důležité dodržovat tyto pokyny.

Před podáním injekce s přípravkem Hefiya si přečtěte tento návod k použití, ujistěte se, že mu rozumíte a víte, jak dodržovat dané pokyny. Před prvním použitím Vám Váš lékař ukáže, jak správně připravit a podat předplněnou injekci pomocí stříkačky. Pokud máte nějaké dotazy, zeptejte se svého lékaře.

Předplněná injekční stříkačka na jedno použití s ochranou jehly a přidanou opěrkou na prsty s přípravkem Hefiya



Obrázek A: Předplněná injekční stříkačka s ochranou jehly a přidanou opěrkou na prsty

Je důležité, abyste

- **neotvíral(a)** krabičku, dokud nebudete připraven(a) stříkačku použít.
- **nepoužíval(a)** stříkačku, pokud je spoj na blistru porušen, protože pak by použití stříkačky nemuselo být bezpečné.
- **nikdy nenechával(a)** stříkačku bez dozoru na místě, kde s ní mohou ostatní manipulovat.
- v případě, že stříkačku upustíte, ji **nepoužíval(a)**, jestliže vypadá poškozeně nebo pokud Vám spadla bez krytu.
- kryt jehly **neodstraňoval(a)** do doby, než budete injekci podávat.
- dával(a) pozor, abyste se před použitím nedotkl(a) křídel ochrany jehly. Pokud se jich dotknete, může to způsobit, že se ochrana jehly aktivuje příliš brzy. **Neodstraňujte** opěrku na prsty před podáním injekce.
- přípravek Hefiya podala(a) injekcí 15–30 minut po vyjmutí z lednice. Injekce bude příjemnější.
- použitou stříkačku vyhodil(a) ihned po použití. **Nepoužívejte** stříkačku **opakovaně**. Viz bod „4. Likvidace použitých stříkaček” na konci tohoto návodu k použití.

Jak přípravek Hefiya uchovávat?

- Uchovávejte krabičku se stříkačkami v lednici při teplotě mezi 2 °C až 8 °C.
- Pokud je to potřeba (například pokud cestujete) je možno přípravek Hefiya uchovávat při pokojové teplotě po dobu maximálně 21 dní. Vždy se ujistěte, že je přípravek chráněn před světlem. Jakmile předplněnou injekční stříkačku vyjmete z lednice a ponecháte ji při pokojové teplotě, **musíte ji použít do 21 dní nebo zlikvidovat**, a to i tehdy, pokud ji později vrátíte zpět do lednice. Měl(a) byste si poznamenat datum, kdy jste svou předplněnou stříkačku poprvé vyjmul(a) z lednice, a také datum, kdy je třeba ji znehodnotit.
- Uchovávejte stříkačky v původní krabičce, dokud nebudete připraven(a) je použít, abyste je chránil(a) před světlem.
- Neuchovávejte stříkačky v extrémním horku nebo chladu.
- Stříkačky chraňte před mrazem.

Uchovávejte přípravek Hefiya a všechny ostatní léčivé přípravky mimo dosah dětí.

Co potřebujete k podání injekce?

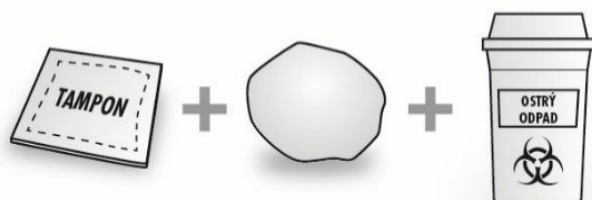
Umístěte následující položky na čistý, rovný povrch.

Krabička obsahuje:

- Předplněnou injekční stříkačku s přípravkem Hefiya (viz obrázek A). Každá stříkačka obsahuje 20 mg/0,4 ml přípravku Hefiya.

Krabička neobsahuje (viz obrázek B):

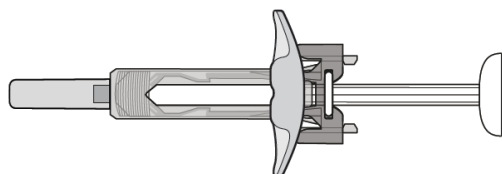
- Tampón s alkoholem
- Vatový tampón nebo gázu
- Nádobu na ostré předměty



Obrázek B: položky, které nejsou obsahem krabičky

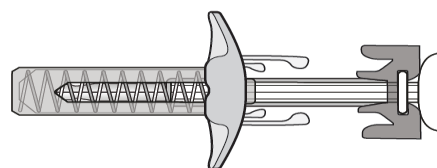
Viz bod „4. Likvidace použitých stříkaček” na konci tohoto návodu k použití.

Před podáním injekce



Obrázek C: ochrana jehly není aktivována – stříkačka je připravena k použití

- V tomto nastavení **NENÍ** ochrana jehly **AKTIVOVÁNA**.
- Stříkačka je připravena k použití (viz obrázek C).



Obrázek D: ochrana jehly je aktivována – nepoužívejte

- V tomto nastavení je ochrana jehly **AKTIVOVÁNA**.
- **NEPOUŽÍVEJTE** stříkačku (viz obrázek D).

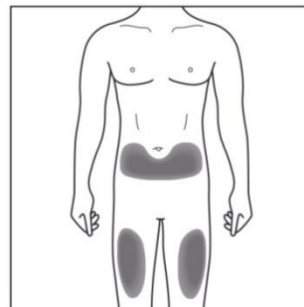
Příprava stříkačky

- Aby byla injekce příjemnější, vyjměte blistr obsahující stříkačku z chladničky a ponechte ho zavřený na pracovním stole po dobu 15 až 30 minut, aby dosáhl pokojové teploty.
- Vyjměte stříkačku z blistru.
- Podívejte se na průhledové okénko. Roztok musí být bezbarvý nebo slabě nažloutlý a také čirý až slabě opalescentní. Nepoužívejte, jsou-li vidět jakékoli částice a/nebo odlišnosti v zabarvení. Pokud máte nějaké obavy týkající se vzhledu roztoku, obraťte se na svého lékárníka o pomoc.
- Nepoužívejte stříkačku, pokud je rozbitá nebo pokud je ochrana jehly aktivována. Vraťte stříkačku a obal od ní do lékárny.
- Podívejte se na datum použitelnosti (EXP) na stříkačce. Stříkačku nepoužívejte, pokud datum použitelnosti již vypršelo.

Kontaktujte svého lékárníka, pokud stříkačka nesplní některou z výše uvedených kontrol.

1. Volba místa injekce:

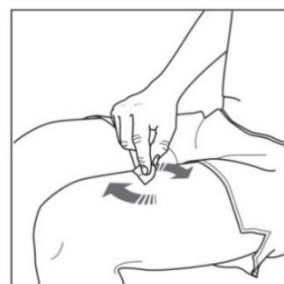
- Doporučeným místem injekce je přední strana stehen. Můžete rovněž použít spodní část břicha, ale ne oblast 5 cm okolo pupíku (viz *obrázek E*).
- Při každém podání injekce si vyberte odlišné místo.
- Neaplikujte si injekci do oblastí, kde je kůže citlivá, červená, šupinatá či tvrdá nebo kde jsou modřiny. Vyhněte se oblastem s jizvami nebo striemi. Pokud máte psoriázu, NEAPLIKUJTE injekci přímo do místa s psoriatickými ložisky.



Obrázek E: vyberte místo injekce

2. Očištění místa injekce:

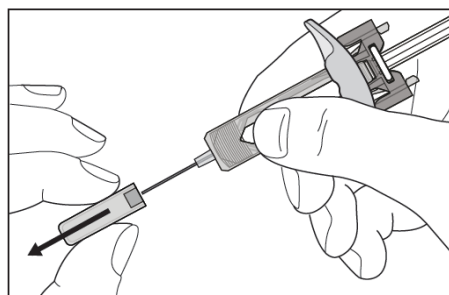
- Dobře si umyjte ruce vodou a mýdlem.
- Krouživými pohyby očistěte místo injekce pomocí tampónu s alkoholem. Před aplikací injekce nechte místo vpichu oschnout (viz *obrázek F*).
- Před aplikací injekce se znovu nedotýkejte očištěné oblasti.



Obrázek F: očistěte místo injekce

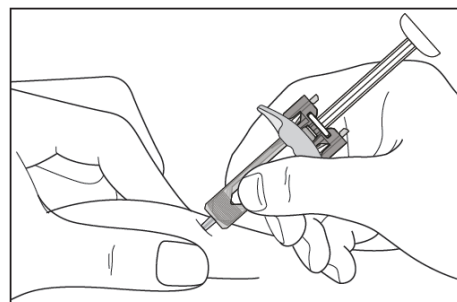
3. Podání injekce:

- Opatrným tažením krytu jehly (rovně) ho odstraníte ze stříkačky (viz *obrázek G*.)
- Kryt jehly zlikvidujte.
- Na konci jehly možná uvidíte kapku roztoku. To je normální.



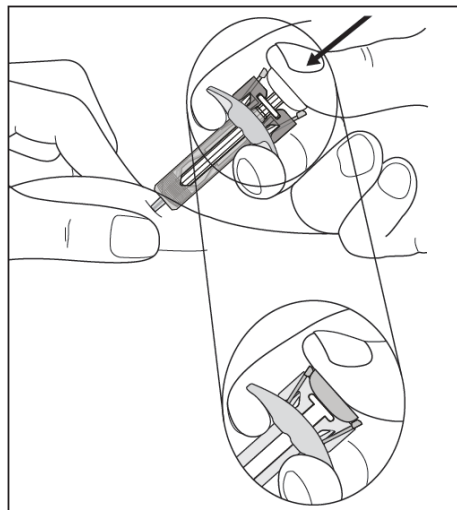
Obrázek G: stáhněte kryt jehly

- Lehce sevřete kůži v místě injekce mezi prsty (viz *obrázek H*).
- Vpíchněte jehlu do kůže, jak je znázorněno.
- Jehlu zatlačte úplně, abyste zajistil(a), že dojde k podání celé dávky přípravku.



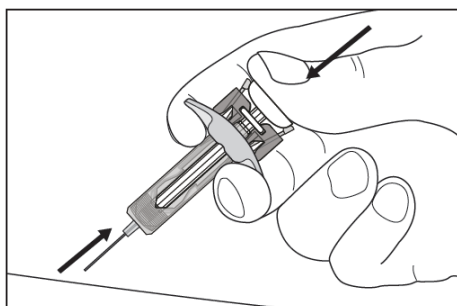
Obrázek H: vpíchněte jehlu

- Držte stříkačku, jak je znázorněno (viz *obrázek I*).
- Pomalu zatlačte na píst dolů tak daleko, jak to půjde, aby byla hlavice pístu zcela mezi křídly ochrany jehly.
- Píst ponechte úplně zatlačený dolů a stříkačku držte na místě po dobu 5 sekund.



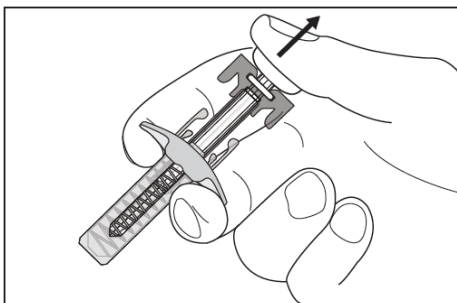
Obrázek I: držte stříkačku

- **Píst ponechte úplně zatlačený** a opatrně vytahujte jehlu ven rovně z místa vpichu injekce a pusťte kůži (viz *obrázek J*).



Obrázek J: jehlu vytáhněte rovně

- Pomalu uvolněte píst a nechte bezpečnostní ochranu jehly automaticky přikrýt nechráněnou jehlu (viz *obrázek K*).
- V místě injekce se může objevit malé množství krve. Můžete přitlačit vatový tampón nebo gázu na místo injekce a přidržet po dobu 10 sekund. Místo injekce netřete. V případě potřeby můžete místo injekce překrýt náplastí.



Obrázek K: pomalu uvolněte píst

4. Likvidace použitých stříkaček:

- Použité stříkačky vyhod'te do nádoby na ostré předměty (uzavíratelná nádoba odolná proti propíchnutí). Stříkačky se nesmí používat opakovaně kvůli Vaší bezpečnosti a bezpečnosti ostatních.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí. Jakékoli nepoužité produkty nebo odpadní materiál musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.



Pokud máte jakékoli dotazy, sdělte je lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře, kteří jsou seznámeni s přípravkem Hefiya.

Příbalová informace: informace pro pacienta

Hefiya 20 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce adalimumabum **20 mg/0,2 ml**

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vaše dítě začne tento přípravek používat, protože obsahuje důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Váš lékař Vám rovněž vydá informační kartičku, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, se kterými musíte být seznámen(a) předtím, než bude u Vašeho dítěte zahájena léčba přípravkem Hefiya, a během léčby tímto lékem. Vy nebo Vaše dítě mějte tuto informační kartičku během léčby a 4 měsíce po poslední injekci Vašeho dítěte přípravku Hefiya vždy při sobě.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vašemu dítěti. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vaše dítě.
- Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Hefiya a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vaše dítě začne přípravek Hefiya používat
3. Jak se přípravek Hefiya používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Hefiya uchovávat
6. Obsah balení a další informace
7. Návod k použití

1. Co je přípravek Hefiya a k čemu se používá

Přípravek Hefiya obsahuje léčivou látku adalimumab, která působí na imunitní (obránný) systém těla.

Přípravek Hefiya je určen k léčbě zánětlivých onemocnění popsaných níže:

- polyartikulární juvenilní idiopatická artritida
- entezopatická artritida
- ložisková psoriáza u pediatrických pacientů
- Crohnova choroba u pediatrických pacientů
- neinfekční uveitida u pediatrických pacientů

Účinná látka v přípravku Hefiya, adalimumab, je monoklonální protilátka. Monoklonální protilátky jsou bílkoviny, které se váží na specifický cíl v těle.

Cíl pro adalimumab je bílkovina označená jako tumor nekrotizující faktor (TNF α), která je přítomna ve zvýšených hladinách při zánětlivých onemocněních uvedených výše. Navázáním na TNF α přípravek Hefiya blokuje jeho účinky a snižuje zánětlivý proces u těchto onemocnění.

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida je zánětlivé onemocnění kloubů.

Přípravek Hefiya se používá k léčbě polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy u dětí a dospívajících od 2 do 17 let. Zpočátku mohou pacienti užívat jiné choroby modifikující léky, jako je methotrexát. Pokud tyto léky nebudou dostatečně účinné, pak k léčbě polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy dostanou pacienti přípravek Hefiya.

Entezopatická artritida

Entezopatická artritida je zánětlivé onemocnění kloubů a míst, kde se šlachy upínají na kosti. Přípravek Hefiya se používá k léčbě entezopatické artritidy u dětí a dospívajících od 6 do 17 let. Zpočátku mohou pacienti užívat jiné choroby modifikující léky, jako je methotrexát. Pokud tyto léky dostatečně neúčinkují, bude pacientům k léčbě entezopatické artritidy podáván přípravek Hefiya.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů

Ložisková psoriáza je zánětlivé kožní onemocnění, které se projevuje zarudlými, vyvýšenými ložisky, krytými stříbřitě lesklými šupinami. Ložisková psoriáza může postihovat také nehty, může způsobit jejich ztlustění, drolení a odlučování od nehtového lůžka, což může být bolestivé. Psoriáza je pravděpodobně způsobena problémem s imunitním systémem organismu, který vede ke zvýšené tvorbě kožních buněk.

Přípravek Hefiya se používá k léčbě těžké ložiskové psoriázy u dětí a dospívajících od 4 do 17 let, u kterých léky nanášené na kůži a léčba pomocí UV světla neúčinkovaly dobře nebo je u nich tato léčba nevhodná.

Crohnova choroba u pediatrických pacientů

Crohnova choroba je zánětlivé onemocnění střev.

Přípravek Hefiya se používá k léčbě středně těžké až těžké Crohnovy choroby u dětí a dospívajících od 6 do 17 let.

Vašemu dítěti mohou být nejprve podávány jiné léky. Pokud tyto léky nebudou dostatečně účinné, Vaše dítě dostane ke zmírnění projevů jeho onemocnění přípravek Hefiya.

Neinfekční uveitida u pediatrických pacientů

Neinfekční uveitida je zánětlivé onemocnění postihující některé části oka. Zánět může vést ke zhoršení zraku a/nebo výskytu plovoucích zákalů v oku (černé tečky nebo chomáčkovité čáry, které se pohybují v zorném poli). Přípravek Hefiya tento zánět zmírňuje.

Přípravek Hefiya se používá k léčbě dětí od 2 let s chronickou neinfekční uveitidou se zánětem postihujícím přední část oka.

Vašemu dítěti mohou být nejprve podávány jiné léky. Pokud tyto léky nebudou dostatečně účinné, Vaše dítě dostane ke zmírnění projevů jeho onemocnění přípravek Hefiya.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vaše dítě začne přípravek Hefiya používat

Nepoužívejte přípravek Hefiya

- jestliže má Vaše dítě alergii na adalimumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže má Vaše dítě závažnou infekci včetně tuberkulózy, sepse (otrava krve) nebo jiných oportunních infekcí (neobvyklé infekce spojené s oslabeným imunitním systémem). Je důležité, abyste lékaře informoval(a), pokud Vaše dítě vykazuje příznaky infekce, např. horečka, zranění, pocit únavy nebo problémy se zuby (viz „Upozornění a opatření“).
- jestliže Vaše dítě trpí středně těžkým nebo těžkým srdečním selháním. Je důležité, abyste informoval(a) svého lékaře, pokud se u Vašeho dítěte vyskytly nebo v současné době vyskytují vážné problémy se srdcem (viz „Upozornění a opatření“).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Hefiya se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Alergická reakce

- Jestliže má Vaše dítě alergické reakce s příznaky, jako je pocit tíhy na hrudi, dýchavičnost, závrať, otoky nebo vyrážka, nepodávejte si další injekci přípravku Hefiya a kontaktujte ihned svého lékaře, protože tyto reakce mohou být ve vzácných případech život ohrožující.

Infekce

- Jestliže má Vaše dítě nějakou infekci, včetně dlouhodobé nebo lokalizované infekce (např. bércový vřed), obraťte se před zahájením léčby přípravkem Hefiya na svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), kontaktujte svého lékaře.
- Při léčbě přípravkem Hefiya může být Vaše dítě náchylnější k infekcím. Riziko může stoupat, pokud má Vaše dítě omezenou funkci plic. Tyto infekce mohou být závažné a zahrnují tuberkulózu, infekce způsobené viry, plísněmi, parazity nebo bakteriemi či neobvyklými infekčními organismy a sepsi (otrava krve).
- Ve vzácných případech mohou být tyto infekce život ohrožující. Je důležité, abyste informoval(a) lékaře, pokud se u Vašeho dítěte vyskytnou příznaky, jako je horečka, zranění, únava nebo problémy se zuby. Váš lékař může doporučit dočasné ukončení léčby přípravkem Hefiya.

Tuberkulóza (TB)

- Protože u pacientů léčených adalimumabem byly hlášeny případy tuberkulózy, před zahájením léčby přípravkem Hefiya lékař vyšetří Vaše dítě, zda se u něj nevyskytly příznaky tohoto onemocnění. To znamená, že u Vašeho dítěte podrobně zhodnotí dříve prodělaná onemocnění, provede kontrolní vyšetření (například rentgen hrudníku a tuberkulinový test). Provedení těchto vyšetření a jejich výsledky zaznamená do **informační kartičky** Vašeho dítěte. Pokud Vaše dítě prodělalo tuberkulózu anebo bylo v blízkém kontaktu s osobou s tuberkulózou, je velmi důležité, abyste to řekl(a) svému lékaři. Tuberkulóza se může vyvinout během léčby, i přes to, že Vaše dítě podstoupilo preventivní léčbu tuberkulózy. Pokud se u Vašeho dítěte objeví příznaky tuberkulózy (přetrvávající kašel, úbytek na váze, ztráta energie, mírná horečka) nebo se během léčby i po léčbě objeví jiná infekce, sdělte to ihned svému lékaři.

Cestování / opakovaná infekce

- Informujte svého lékaře, pokud Vaše dítě žilo v oblastech nebo cestovalo do oblastí, kde se velmi často vyskytují plísnivé infekce, jako je histoplasmóza, kokcidióza nebo blastocystóza.
- Informujte svého lékaře, pokud se u Vašeho dítěte vyskytovaly opakované infekce nebo jiné stavy, které zvyšují riziko infekcí.

Virus hepatitidy B

- Jestliže je Vaše dítě nositelem viru hepatitidy typu B (HBV), jestliže má Vaše dítě aktivní HBV infekci nebo si myslíte, že by mohlo být ohroženo infekcí HBV, sdělte to svému lékaři. Váš lékař Vaše dítě na infekci HBV vyšetří. Adalimumab může reaktivovat (obnovovat) HBV infekce u lidí, kteří jsou nositeli viru. V některých ojedinělých případech, zvláště pokud Vaše dítě užívá jiné léky k potlačení imunitního systému, může být reaktivace HBV infekce život ohrožující.

Operace nebo stomatologický výkon

- Pokud má být Vašemu dítěti provedena operace nebo stomatologický výkon, sdělte svému lékaři, že je Vaše dítě léčeno přípravkem Hefiya. Váš lékař může doporučit dočasné ukončení léčby přípravkem Hefiya.

Demyelinizační onemocnění

- Jestliže Vaše dítě má nebo se u něj rozvíjí demyelinizační onemocnění (onemocnění, které ovlivňuje izolační vrstvu kolem nervů, jako např. roztroušená skleróza), lékař určí, zda může být léčeno přípravkem Hefiya. Pokud se u Vašeho dítěte objeví některé příznaky, například změny vidění, slabost rukou nebo nohou či znecitlivění nebo brnění v některé části těla, musíte o tom Vašeho lékaře neprodleně informovat.

Očkovací látka

- Určité očkovací látky obsahují živé, ale oslabené formy bakterií nebo virů způsobujících onemocnění a nesmí být během léčby přípravkem Hefiya podávány, aby nezpůsobily infekci. Domluvte se se svým lékařem o možnosti očkování ještě předtím, než bude Vaše dítě očkováno. Doporučuje se, aby dětští pacienti absolvovali pokud možno všechna doporučená očkování určená pro daný věk ještě před zahájením léčby přípravkem Hefiya. Pokud Vaše dcera používá přípravek Hefiya během těhotenství, její dítě může být náchylnější k infekcím po dobu asi pěti měsíců poté, co Vaše dcera dostala poslední dávku přípravku v průběhu těhotenství. Je důležité, abyste oznámila lékaři jejího dítěte a jiným zdravotnickým pracovníkům, že Vaší dceři byl přípravek Hefiya v těhotenství podáván, aby se na základě této informace mohli rozhodnout, kdy je vhodné její dítě očkovat.

Srdeční selhání

- Je důležité, abyste sdělil(a) svému lékaři, že se u Vašeho dítěte vyskytly nebo se v současné době vyskytují závažné problémy se srdcem. Pokud se u Vašeho dítěte vyskytuje mírné srdeční selhávání a je léčeno přípravkem Hefiya, musí být lékařem pečlivě sledován stav srdce. Pokud se u Vašeho dítěte vyskytnou nové nebo se zhorší již stávající známky srdečního selhávání (např. dýchavičnost nebo otoky dolních končetin), musíte ihned kontaktovat svého lékaře.

Horečka, modřiny, krvácení nebo bledost

- U některých pacientů nemusí tělo vytvářet dostatek krvinek, které bojují proti infekcím nebo pomáhají při zástavě krvácení. Jestliže má Vaše dítě horečku, která neodeznívá, modřiny nebo snadno krvácí, případně je velmi bledé, ihned se spojte s lékařem. Lékař se může rozhodnout ukončit léčbu.

Rakovina

- U dětí i dospělých léčených adalimumabem nebo jinými blokátory TNF byly popsány vzácné případy výskytu určitých typů rakoviny. Lidé se závažnější formou revmatoidní artritidy, jejichž onemocnění trvá delší dobu, mívají vyšší průměrné riziko vzniku lymfomu a leukémie (druhy rakoviny postihující krevní buňky a kostní dřeň). Jestliže Vaše dítě používá přípravek Hefiya, riziko onemocnění lymfomem, leukémií nebo jiným druhem rakoviny může vzrůst. Ve vzácných případech byl u pacientů používajících adalimumab pozorován závažný specifický typ lymfomu. Někteří z těchto pacientů byli také léčeni léky azathioprinem nebo merkaptopurinem. Oznamte lékaři, pokud Vaše dítě užívá azathioprin nebo merkaptopurin současně s přípravkem Hefiya.
- U pacientů léčených adalimumabem byly pozorovány případy kožního karcinomu nemelanomového typu. Pokud se během léčby nebo po ní objeví nové oblasti poškozené kůže nebo pokud stávající znaménka nebo oblasti poškození změní vzhled, sdělte to lékaři.
- U pacientů se specifickým typem plicního onemocnění zvaným chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN), kteří byli léčeni jiným TNF blokátorem, se objevily i případy jiných druhů rakoviny, nežli jsou lymfomy. Jestliže Vaše dítě trpí CHOPN nebo hodně kouří, měli byste si se svým lékařem promluvit, je-li léčba blokátorem TNF vhodná.

Autoimunitní onemocnění

- Vzácně může vést léčba přípravkem Hefiya k příznakům podobajícím se onemocnění zvanému lupus. Pokud se objeví příznaky, jako je trvalá nevysvětlitelná horečka, bolest kloubů nebo únava, kontaktujte svého lékaře.

Další léčivé přípravky a přípravek Hefiya

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které Vaše dítě užívá, které v nedávné době užívalo nebo které možná budete užívat.

Přípravek Hefiya lze používat společně s methotrexátem nebo některými chorobu modifikujícími antirevmatiky (sulfasalazin, hydroxychlorochin, leflunomid a injekční přípravky s obsahem solí zlata), kortikosteroidy nebo léky proti bolesti, a to i s nesteroidními antirevmatiky (NSAID).

Vaše dítě nesmí přípravek Hefiya z důvodu zvýšeného rizika závažné infekce používat s léky, které obsahují léčivé látky anakinra nebo abatacept. Kombinace adalimumabu a rovněž jiných TNF antagonistů a látky anakinra nebo abatacept se nedoporučuje z důvodu možného zvýšeného rizika infekcí, včetně závažných infekcí a dalších možných farmakologických interakcí. Máte-li nějaké dotazy, zeptejte se prosím svého lékaře.

Těhotenství a kojení

- Vaše dítě má zvážit použití vhodné antikoncepce k prevenci těhotenství a pokračovat v jejím užívání po dobu nejméně 5 měsíců po posledním podání přípravku Hefiya
- Pokud je Vaše dcera těhotná, domnívá se, že může být těhotná nebo plánuje otěhotnět, požádejte jejího lékaře o doporučení týkající se užívání tohoto přípravku.
- Přípravek Hefiya má být užíván během těhotenství pouze tehdy, je-li to nezbytně nutné.
- Na základě studie prováděné u těhotných žen nebylo zjištěno zvýšené riziko vrozených vad, pokud matka během těhotenství užívala přípravek adalimumab, ve srovnání s matkami se stejným onemocněním, které přípravek adalimumab neužívaly.
- Přípravek Hefiya lze podávat během kojení.
- Pokud Vaše dcera přípravek Hefiya používala během těhotenství, může být její dítě náchylnější k infekcím.
- Je důležité, abyste informovala jejího dětského lékaře a ostatní zdravotnické pracovníky před očkováním jejího dítěte, že Vaše dcera během těhotenství používala přípravek Hefiya (více informací týkající se očkování najdete v části „Upozornění a opatření“).

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Hefiya může mít malý vliv na schopnost řídit, jezdit na kole nebo obsluhovat stroje. Po použití přípravku Hefiya se může objevit pocit točení hlavy (vertigo) a poruchy vidění.

Přípravek Hefiya obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v dávce 0,2 ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Hefiya používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučené dávky přípravku Hefiya u každého schváleného použití jsou uvedeny v následující tabulce. Lékař Vám může předepsat jinou sílu přípravku Hefiya, pokud Vaše dítě potřebuje jinou dávku.

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik a jak často užívat?	Poznámky
Dospělí, dospívající a děti od 2 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	40 mg jednou za dva týdny	Neuplatňuje se
Děti a dospívající od 2 let s tělesnou hmotností od 10 kg do menší než 30 kg	20 mg jednou za dva týdny	Neuplatňuje se

Entezopatická artritida		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik a jak často užívat?	Poznámky
Dospělí, dospívající a děti od 6 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	40 mg jednou za dva týdny	Neuplatňuje se
Děti a dospívající od 6 let s tělesnou hmotností od 15 kg do menší než 30 kg	20 mg jednou za dva týdny	Neuplatňuje se

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik a jak často užívat?	Poznámky
Děti a dospívající od 4 do 17 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	Úvodní dávka 40 mg, následovaná dávkou 40 mg o týden později.	Neuplatňuje se
	Následně poté je obvyklá dávka 40 mg každé dva týdny.	
Děti a dospívající od 4 do 17 let s tělesnou hmotností od 15 kg do menší než 30 kg	Úvodní dávka 20 mg, následovaná dávkou 20 mg o týden později.	Neuplatňuje se
	Následně poté je obvyklá dávka 20 mg každé dva týdny.	

Crohnova choroba u pediatrických pacientů		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik a jak často užívat?	Poznámky
Děti a dospívající od 6 do 17 let s tělesnou hmotností 40 kg nebo vyšší	Úvodní dávka 80 mg následovaná dávkou 40 mg o dva týdny později. Pokud je potřeba rychlejšího nástupu odpovědi na léčbu, může lékař předepsat úvodní dávku 160 mg, následovanou dávkou 80 mg za o dva týdny později. Následně poté je obvyklá dávka 40 mg každé dva týdny.	Pokud tato dávka nebude dostatečně účinná, může lékař Vašeho dítěte zvýšit dávku na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.
Děti a dospívající od 6 do 17 let s tělesnou hmotností menší než 40 kg	Úvodní dávka 40 mg, následovaná dávkou 20 mg jednou za dva týdny počínaje dobou o dva týdny později. Pokud je potřeba rychlejšího nástupu odpovědi na léčbu, může lékař předepsat úvodní dávku 80 mg, po níž následuje o dva týdny později dávka 40 mg. Následně poté je obvyklá dávka 20 mg každé dva týdny.	Pokud tato dávka nebude dostatečně účinná, může lékař Vašeho dítěte zvýšit dávkování na 20 mg jednou týdně.

Neinfekční uveitida u pediatrických pacientů		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik a jak často užívat?	Poznámky
Dospívající a děti od 2 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	40 mg jednou za dva týdny	Váš lékař může také předepsat úvodní dávku 80 mg, která může být podána jeden týden před zahájením obvyklého dávkování 40 mg jednou za dva týdny. Přípravek Hefiya je doporučen pro použití v kombinaci s methotrexátem.
Dospívající a děti od 2 let s tělesnou hmotností menší než 30 kg	20 mg jednou za dva týdny	Váš lékař může také předepsat úvodní dávku 40 mg, která může být podávána jeden týden před zahájením obvyklého dávkování 20 mg jednou za dva týdny. Přípravek Hefiya je doporučen pro použití v kombinaci s methotrexátem.

Způsob a cesta podání

Přípravek Hefiya se podává injekčně pod kůži (subkutánní injekcí).

Podrobné pokyny, jak sám (sama) máte podat injekci přípravku Hefiya jsou uvedeny v bodě 7 „**Návod k použití**“.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Hefiya, než jste měl(a)

Pokud jste dítěti náhodně aplikoval(a) přípravek Hefiya častěji, než mu bylo předepsáno, kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka a vysvětlete mu, že jste svému dítěti podal(a) větší množství léku, než bylo potřeba. Vždy si s sebou vezměte vnější obal léku, a to i když je prázdný.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Hefiya

Pokud zapomenete svému dítěti podat injekci, měl(a) byste ji aplikovat ihned, jak si vzpomenete. Poté podejte dítěti další dávku v původně plánovaný den, jako kdybyste nezapomněl(a) na předchozí dávku.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Hefiya

Rozhodnutí o tom, zda používání přípravku Hefiya přerušit, musíte konzultovat s lékařem Vašeho dítěte. Po ukončení léčby se mohou příznaky onemocnění vrátit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Většina nežádoucích účinků je mírné nebo střední závažnosti. Některé však mohou být závažné a vyžadují léčbu. Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout i do 4 měsíců nebo déle po poslední dávce přípravku Hefiya.

Vyhleďte ihned lékařskou pomoc, pokud si všimnete jakýchkoli z následujících známek alergické reakce nebo srdečního selhání:

- silná vyrážka, kopřivka;
- oteklý obličej, ruce, nohy;
- obtíže s dechem či polykáním;
- zadýchávání při pohybové aktivitě nebo v poloze vleže, nebo otoky nohou.

Oznamte svému lékaři co nejdříve, pokud si všimnete jakýchkoli z následujících účinků

- známky a příznaky infekce, jako je horečka, pocit nemoci, zranění, problémy se zuby, pálení při močení, pocit slabosti nebo únavy nebo kašel;
- příznaky nervových potíží, jako například brnění, snížená citlivost, dvojité vidění nebo, slabost horních nebo dolních končetin;
- známky rakoviny kůže jako otok (boule) nebo otevřená rána, která se nehojí;
- příznaky a projevy naznačující krevní poruchy, jako je přetrvávající horečka, tvorba modřin, krvácení, bledost.

Při používání adalimumabu byly pozorovány následující nežádoucí účinky:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- reakce v místě injekčního vpichu (včetně bolesti, otoku, zarudnutí nebo svědění);
- infekce dýchacích cest (včetně nastudnutí, rýmy, infekce vedlejších nosních dutin, zápalu plic);
- bolest hlavy;
- bolest břicha;
- pocit na zvracení a zvracení;
- vyrážka;
- bolest svalů.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- závažné infekce (včetně otravy krve a chřipky);
- střevní infekce (včetně gastroenteritidy);
- kožní infekce (včetně celulitidy a pásového oparu);
- ušní infekce;
- infekce v ústech (včetně zubních infekcí a oparů na rtu);
- infekce pohlavních orgánů;
- infekce močových cest;
- plísňové infekce;
- infekce kloubů;
- nezhoubné nádory;
- rakovina kůže;
- alergické reakce (včetně sezónní alergie);
- dehydratace;
- změny nálad (včetně deprese);
- úzkost;
- obtížné usínání;
- poruchy pocitového vnímání, jako je brnění, svědění nebo necitlivost;
- migréna;
- příznaky útlaku nervových kořenů (včetně bolesti v bedrech a bolesti dolních končetin);
- poruchy zraku;
- oční zánět;
- zánět očního víčka a otok oka;
- točení hlavy (vertigo);
- pocity rychlého bušení srdce;
- vysoký krevní tlak;
- návaly horkosti;
- krevní podlitiny (tuhé otoky se sraženou krví);
- kašel;
- astma;
- dýchavičnost;
- krvácení ze zažívacího ústrojí;
- zažívací obtíže (poruchy trávení, nadýmání, pálení žáhy);
- refluxní choroba jícnu;
- sicca syndrom (včetně suchých očí a suchosti v ústech);
- svědění;
- svědivá vyrážka;
- tvorba modřin;
- záněty kůže (jako je ekzém);
- lámavost nehtů na prstech rukou a nohou;
- zvýšené pocení;
- vypadávání vlasů;
- nový vznik nebo zhoršení psoriázy (lupénky);
- svalové křeče;
- krev v moči;
- onemocnění ledvin;
- bolest na hrudi;
- otoky (nahromadění tekutiny v těle, které způsobí, že postižená tkáň oteče);
- horečka;
- snížení počtu krevních destiček, což zvyšuje riziko krvácení nebo tvorby modřin;
- poruchy hojení.

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- neobvyklé infekce (které zahrnují tuberkulózu a jiné infekce), které se objevují, když je snížena odolnost vůči onemocněním;
- neurologické infekce (včetně virové meningitidy);
- infekce oka;
- bakteriální infekce;
- divertikulitida (zánětlivé onemocnění, spojené s infekcí tlustého střeva);
- rakovina, včetně rakoviny postihující mízní systém (lymfom) a melanomu (typ rakoviny kůže);
- poruchy imunitního systému, které mohou postihovat plíce, kůži a lymfatické uzliny (nejčastěji jako onemocnění zvané sarkoidóza);
- vaskulitida (zánět krevních cév);
- tremor (třes);
- neuropatie (poškození nervů);
- mozková mrtvice;
- ztráta sluchu, zvonění v uších;
- pocity nepravidelného bušení srdce, jako je vynechání tepu;
- srdeční obtíže, které mohou způsobovat zkrácení dechu nebo otékání kotníků;
- srdeční příhoda (infarkt);
- výduť ve stěně velkých tepen, zánět a sraženina v žíle, blokáda krevní cévy;
- plicní onemocnění způsobující dýchavičnost (včetně zánětu);
- plicní embolie (uzávěr plicní tepny);
- pleurální výpotek (neobvyklé nahromadění tekutiny v prostoru pohrudnice);
- zánět slinivky břišní, způsobující závažné bolesti břicha a zad;
- potíže s polykáním;
- otoky tváře;
- zánět žlučníku, žlučnické kameny;
- ztukovatění jater (nahromadění tuku v jaterních buňkách);
- noční pocení;
- zjizvení;
- neobvyklé poškození svalů;
- systémový lupus erythematosus (imunitní porucha zahrnující zánět kůže, srdce, plic, kloubů a jiných orgánových systémů);
- přerušovaný spánek;
- impotence;
- záněty.

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob)

- leukémie (rakovina postihující krev a kostní dřeň);
- závažná alergická reakce doprovázená šokem;
- roztroušená skleróza;
- nervové poruchy (jako záněty očního nervu oka a Guillain-Barré syndrom, onemocnění které může způsobit svalovou slabost, abnormální pocity, brnění v pažích a horní části těla);
- zástava srdečních stahů;
- plicní fibróza (zjizvení plic);
- perforace (protržení) střeva (otvor ve stěně střeva);
- hepatitida (zánět jater);
- reaktivace infekce hepatitidy B;
- autoimunní hepatitida (zánět jater způsobený imunitním systémem vlastního těla);
- kožní vaskulitida (zánět krevních cév v kůži);
- Stevensův-Johnsonův syndrom (život ohrožující reakce s příznaky podobnými chřipce a puchýřnaté vyrážce);
- otoky na tváři spojené s alergickými reakcemi;

- erythema multiforme (zánětlivá kožní vyrážka);
- lupus-like syndrom (onemocnění s příznaky podobnými lupus erythematoses);
- angioedém (lokalizovaný otok kůže);
- lichenoidní kožní reakce (svědivá načervenalá až purpurově zbarvená vyrážka).

Není známo (frekvenci výskytu nelze z dostupných údajů určit)

- hepatosplenický T-buněčný lymfom (vzácný druh rakoviny krve, který je obvykle smrtelný);
- karcinom z Merkelových buněk (typ kožního karcinomu);
- Kaposiho sarkom, vzácné nádorové onemocnění související s infekcí vyvolanou lidským herpesvirem typu 8. Kaposiho sarkom se nejčastěji vyskytuje ve formě fialových skvrn na kůži;
- selhání jater;
- zhoršení onemocnění nazývané dermatomyozitida (pozorovatelné jako kožní vyrážka doprovázená svalovou slabostí).
- zvýšení tělesné hmotnosti (u většiny pacientů byl přírůstek hmotnosti malý)

Některé nežádoucí účinky pozorované u adalimumabu mohou probíhat bez příznaků a mohou být objeveny pouze s pomocí krevních testů.

Tyto zahrnují:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- nízký počet bílých krvinek;
- nízký počet červených krvinek;
- zvýšení tuků v krvi;
- zvýšení jaterních enzymů.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- vysoký počet bílých krvinek;
- nízký počet krevních destiček;
- zvýšení kyseliny močové v krvi;
- neobvyklé hodnoty sodíku v krvi;
- nízké hodnoty vápníku v krvi;
- nízké hodnoty fosforu v krvi;
- vysoké hladiny krevního cukru;
- vysoké hodnoty laktátdehydrogenázy v krvi;
- přítomnost autoprotilátek v krvi;
- nízká hladina draslíku v krvi.

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- zvýšená hladina bilirubinu (jaterní test z krve).

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob)

- nízké počty bílých krvinek, červených krvinek a krevních destiček.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vašeho dítěte vyskytuje kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte i v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Hefiya uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, která je uvedena na štítku/blistru/krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Jiná možnost uchovávání:

Pokud je to potřeba (například pokud cestujete), je možno uchovávat přípravek Hefiya při pokojové teplotě (až do 25 °C) po dobu maximálně 42 dní. Vždy se ujistěte, že je přípravek chráněn před světlem. Jakmile předplněnou injekční stříkačku vyjmete z lednice a ponecháte ji při pokojové teplotě, **musíte ji použít do 42 dní nebo zlikvidovat**, a to i tehdy, pokud ji později vrátíte zpět do lednice. Měl(a) byste si poznamenat datum, kdy jste předplněnou injekční stříkačku poprvé vyjmul(a) z lednice, a také datum, kdy je třeba ji znehodnotit.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Hefiya obsahuje

- Léčivou látkou je adalimumabum. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 20 mg adalimumabu v 0,2 ml roztoku.
- Dalšími složkami jsou kyselina adipová, mannitol (E 421), polysorbát 80 (E 433), kyselina chlorovodíková (E 507), hydroxid sodný (E 524) a voda pro injekci (viz bod 2 „Přípravek Hefiya obsahuje sodík“).

Jak přípravek Hefiya vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Hefiya 20 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce pro použití u pediatrických pacientů je dodáván jako 0,2 ml čirého až slabě opalescentního, bezbarvého nebo slabě nažloutlého roztoku.

Přípravek Hefiya je dodáván jako stříkačka na jedno použití z čirého skla typu I s jehlou 29G z nerezové oceli s opěrkou na prsty, pryžovým krytem jehly (termoplastický elastomer) a plastovým pístem. Stříkačka obsahuje 0,2 ml roztoku.

Krabička pro vícečetné balení obsahuje 2 (2 balení po 1) předplněné injekční stříkačky s přípravkem Hefiya.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Přípravek Hefiya je k dostání jako předplněná injekční stříkačka a předplněné pero.

Držitel rozhodnutí o registraci

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Rakousko

Výrobce

Sandoz GmbH Schafftenau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Rakousko

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Rakousko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

България

Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa (Belgique/Belgien)
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

Sandoz A/S
Tlf./Sími/Tel: +45 63 95 10 00

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +356 99644126

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Nederland

Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

France

Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

România

Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland

Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia

Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Κύπρος

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
(Ελλάδα)
Τηλ: +30 216 600 5000

Latvija

Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

Slovenija

Sandoz farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 29 02

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

United Kingdom (Northern Ireland)

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Tato příbalová informace byla naposledy revidována v

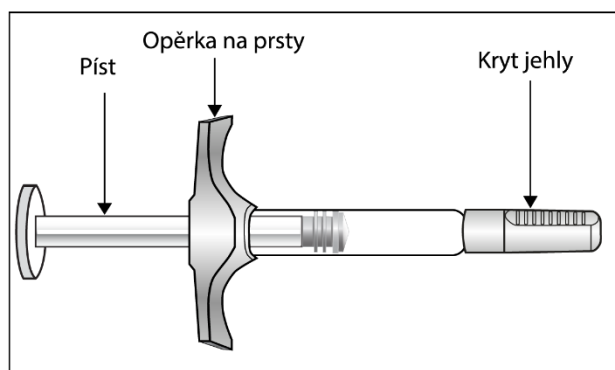
Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <https://www.ema.europa.eu>.

7. Návod k použití

Abyste zabránil(a) možným infekcím a zajistil(a), že tento léčivý přípravek používáte správně, je důležité dodržovat tyto pokyny.

Před podáním injekce s přípravkem Hefiya si přečtěte tento návod k použití, ujistěte se, že mu rozumíte a víte, jak dodržovat dané pokyny. Před prvním použitím Vám Váš lékař ukáže, jak správně připravit a podat injekci přípravku Hefiya pomocí jednodávkové předplněné injekční stříkačky. Pokud máte nějaké dotazy, zeptejte se svého lékaře.

Předplněná injekční stříkačka na jedno použití s přípravkem Hefiya

Obrázek A: Předplněná injekční stříkačka s přípravkem Hefiya

Je důležité, abyste

- **nepoužíval(a)** předplněnou stříkačku, pokud je přelepka na krabičce porušená, protože pak by použití stříkačky nemuselo být bezpečné,
- **neotvíral(a)** krabičku, dokud nebudete připraven(a) předplněnou injekční stříkačku Hefiya použít,
- **nikdy nenechával(a)** předplněnou injekční stříkačku bez dozoru na místě, kde s ní mohou ostatní manipulovat.
- v případě, že stříkačku upustíte, ji **nepoužíval(a)**, jestliže vypadá poškozeně nebo pokud Vám spadla bez krytu.
- kryt jehly **neodstraňoval(a)** do doby, než budete injekci podávat.
- přípravek **Hefiya podala(a)** injekci 15–30 minut po vyjmutí z chladničky. Injekce bude příjemnější.
- použitou stříkačku vyhodil(a) ihned po použití. **Nepoužívejte stříkačku opakovaně.** Viz bod 4. „**Likvidace použitých stříkaček**“ na konci tohoto návodu k použití.
- se poradil(a) se svým lékařem nebo zdravotní sestrou o vhodném místě pro aplikaci a o injekční technice, pokud máte-li nízkou tělesnou hmotnost nebo aplikujete injekci dítěti.

Jak jednodávkovou předplněnou injekční stříkačku s přípravkem Hefiya uchovávat?

- Předplněnou injekční stříkačku s přípravkem **Hefiya** uchovávejte v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Uchovávejte krabičku s předplněnými stříkačkami v chladničce při teplotě mezi 2 °C až 8 °C.
- Pokud je to potřeba (například pokud cestujete), je možno přípravek Hefiya uchovávat při pokojové teplotě do 25 °C po dobu maximálně 42 dní.
- Uchováváte-li předplněnou injekční stříkačku při pokojové teplotě, po 42 dnech ji zlikvidujte.
- Měl(a) byste si poznamenat datum, kdy jste svou předplněnou stříkačku poprvé vyjmul(a) z chladničky, a také datum, kdy je třeba ji znehodnotit.
- **Neuchovávejte** předplněné injekční stříkačky v extrémním horku nebo chladu.
- Předplněné injekční stříkačky **chraňte před mrazem.**
- Předplněné stříkačky **nepoužívejte** po uplynutí data použitelnosti uvedeného na krabičce nebo na etiketě stříkačky. Po jeho uplynutí vraťte celé balení do lékárny.

Uchovávejte přípravek Hefiya a všechny ostatní léčivé přípravky mimo dosah dětí.

Co potřebujete k podání injekce?

Umístěte následující položky na čistý, rovný povrch.

Krabička s předplněnou injekční stříkačkou obsahuje:

- Předplněnou injekční stříkačku s přípravkem Hefiya (viz **obrázek A**). Každá předplněná injekční stříkačka obsahuje 20 mg/0,2 ml adalimumabu.

Krabička s předplněnou injekční stříkačkou Hefiya neobsahuje (viz **obrázek B**):

- Tampón s alkoholem
- Vatový tampón nebo gázu
- Nádobu na ostré předměty; viz bod „**4. Likvidace použitých stříkaček**“ na konci tohoto návodu k použití.
- Náplast



Obrázek B: položky, které nejsou obsahem krabičky

Příprava předplněné stříkačky

- Aby byla injekce příjemnější, vyjměte krabičku obsahující předplněnou injekční stříkačku z chladničky a ponechte ji **zavřenou** na pracovním stole po dobu 15 až 30 minut, aby dosáhla pokojové teploty.
- Vyjměte předplněnou stříkačku z krabičky a zkontrolujte ji. Roztok musí být bezbarvý nebo slabě nažloutlý a také čirý až slabě opalescentní. **Nepoužívejte**, jsou-li vidět jakékoli částice a/nebo odlišnosti v zabarvení. Pokud máte nějaké obavy týkající se vzhledu roztoku, obraťte se na svého lékárníka o pomoc.
- **Nepoužívejte** předplněnou injekční stříkačku, pokud je rozbitá. Vraťte celé balení do lékárny.
- Podívejte se na datum použitelnosti (EXP) na předplněné injekční stříkačce. Stříkačku nepoužívejte, pokud datum použitelnosti již vypršelo.

Kontaktujte svého lékárníka, pokud předplněná injekční stříkačka nesplní některou z výše uvedených kontrol.

1. Volba místa injekce:

Místo aplikace injekce je místo na těle, kam budete předplněnou stříkačku **Hefiya** vpichovat.

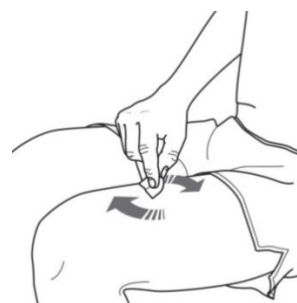
- Doporučeným místem injekce je přední strana stehen. Můžete rovněž použít spodní část břicha, ale ne oblast 5 cm okolo pupku (viz **obrázek C**).
- Při každém podání injekce si vyberte odlišné místo.
- **Neaplikujte** si injekci do oblastí, kde je kůže citlivá, červená, šupinatá či tvrdá nebo kde jsou modřiny. Vyhněte se oblastem s jizvami nebo striemi. Pokud máte psoriázu, **neaplikujte** injekci přímo do místa s psoriatickými ložisky.



Obrázek C: vyberte místo injekce

2. Očištění místa injekce:

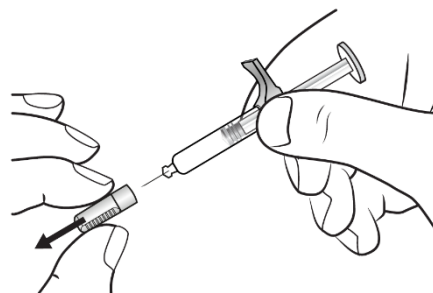
- Jakmile budete připraven(a) k použití předplněné injekční stříkačky, dobře si umyjte ruce vodou a mýdlem.
- Krouživými pohyby očistěte místo injekce pomocí tampónu s alkoholem. Před aplikací injekce nechte místo vpichu oschnout (viz **obrázek D**).
- Před aplikací injekce se znovu **nedotýkejte** této oblasti. Před podáním injekce nechejte kůži oschnout. Na očištěnou oblast nefoukejte ani ji neovívejte.



Obrázek D: očistěte místo injekce

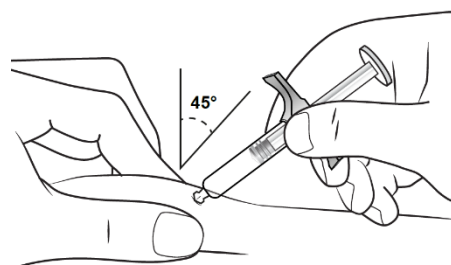
3. Podání injekce:

- Opatrným tažením krytu jehly (rovně) ho odstraníte ze stříkačky (viz **obrázek E**).
- Kryt jehly vyhodíte (zlikvidujete).
- Na konci jehly možná uvidíte kapku roztoku. To je normální.



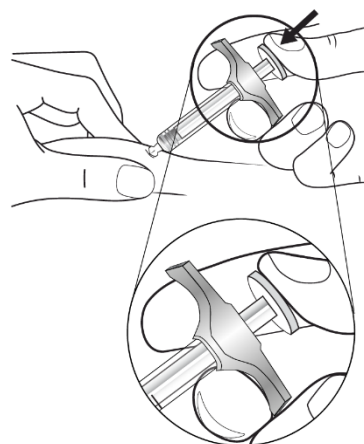
Obrázek E: stáhněte kryt jehly

- Lehce sevřete kůži v místě injekce mezi prsty (viz **obrázek F**).
- Vpíchněte jehlu do kůže **pod úhlem 45°**, jak je znázorněno (viz **obrázek F**).



Obrázek F: vpíchněte jehlu

- Držte jednodávkovou předplněnou injekční stříkačku, jak je znázorněno (viz **obrázek G**).
- **Pomalu** zatlačte na píst dolů tak **daleko, jak to půjde**.
- Píst ponechte úplně zatlačený dolů a stříkačku držte na místě po dobu 5 sekund.
- Opatrně vytáhněte jehlu rovně z místa vpichu injekce a pusťte kůži. V místě vpichu může být malé množství krve. Na místo vpichu můžete přitisknout vatový tampon nebo gázu a přidržet ji po dobu 10 sekund. Místo vpichu **netřete**. Místo vpichu můžete v případě potřeby překrýt malou náplastí.



Obrázek G: zatlačte píst dolů

4. Likvidace použitých předplněných injekčních stříkaček:

- Použité stříkačky vyhod'te do nádoby na ostré předměty (uzavíratelná nádoba odolná proti propíchnutí). Stříkačky se nesmí používat opakovaně kvůli Vaší bezpečnosti a bezpečnosti ostatních.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí. Jakékoli nepoužité produkty nebo odpadní materiál musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.



Obrázek H: použitou předplněnou stříkačku zlikvidujte

Pokud máte jakékoli dotazy, sdělte je lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře, kteří jsou seznámeni s přípravkem Hefiya.

Příbalová informace: informace pro pacienta

Hefiya 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce adalimumabum **40 mg/0,8 ml**

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Váš lékař Vám rovněž vydá informační kartičku, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, se kterými musíte být seznámen(a) před zahájením léčby přípravkem Hefiya a během léčby tímto lékem. Mějte tuto informační kartičku během Vaší léčby a 4 měsíce po Vaší poslední injekci (nebo Vašeho dítěte) přípravku Hefiya vždy při sobě.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Hefiya a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Hefiya používat
3. Jak se přípravek Hefiya používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Hefiya uchovávat
6. Obsah balení a další informace
7. Návod k použití

1. Co je přípravek Hefiya a k čemu se používá

Přípravek Hefiya obsahuje léčivou látku adalimumab, která působí na imunitní (obránný) systém těla.

Přípravek Hefiya je určen k léčbě zánětlivých onemocnění popsaných níže:

- revmatoidní artritida
- polyartikulární juvenilní idiopatická artritida
- entezopatická artritida
- ankylozující spondylitida
- axiální spondylartritida bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy
- psoriatická artritida
- psoriáza
- hidradenitis suppurativa
- Crohnova choroba
- ulcerózní kolitida
- neinfekční uveitida

Léčivá látka v přípravku Hefiya, adalimumab, je monoklonální protilátka. Monoklonální protilátky jsou bílkoviny, které se váží na specifický cíl v těle.

Cíl pro adalimumab je bílkovina označená jako tumor nekrotizující faktor (TNF α), která je přítomna ve zvýšených hladinách při zánětlivých onemocněních uvedených výše. Navázáním na TNF α přípravek Hefiya blokuje jeho účinky a snižuje zánětlivý proces u těchto onemocnění.

Revmatoidní artritida

Revmatoidní artritida je zánětlivé onemocnění kloubů.

Přípravek Hefiya se používá k léčbě revmatoidní artritidy u dospělých. Pokud máte středně těžkou nebo těžkou aktivní revmatoidní artritidu, můžete nejdříve užívat jiné choroby modifikující léky, jako je methotrexát. Pokud tyto léky nebudou dostatečně účinné, pak k léčbě revmatoidní artritidy dostanete přípravek Hefiya.

Přípravek Hefiya je možné použít rovněž k léčbě těžké, aktivní a progresivní revmatoidní artritidy bez předchozí léčby methotrexátem.

Přípravek Hefiya může zpomalit poškození kloubní chrupavky a kosti způsobené onemocněním a zlepšuje tělesné funkce.

Přípravek Hefiya se obvykle používá s methotrexátem. Pokud Váš lékař určí, že je pro Vás methotrexát nevhodný, může se přípravek Hefiya podávat samostatně.

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida a entezopatická artritida

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida a entezopatická artritida jsou zánětlivá onemocnění kloubů, která se obvykle poprvé objeví v dětství.

Přípravek Hefiya se používá k léčbě polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy u dětí a dospívajících od 2 do 17 let a entezopatické artritidy u dětí a dospívajících od 6 do 17 let. Zpočátku mohou pacienti užívat jiné choroby modifikující léky, jako je methotrexát. Pokud tyto léky nebudou dostatečně účinné, pak k léčbě polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy nebo entezopatické artritidy dostanou pacienti přípravek Hefiya.

Ankylozující spondylitida a axiální spondylartritida bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy

Ankylozující spondylitida a axiální spondylartritida bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy jsou zánětlivá onemocnění páteře.

Přípravek Hefiya se používá k léčbě těchto onemocnění u dospělých. Jestliže trpíte ankylozující spondylitidou nebo axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy, budou Vám nejprve podávány jiné léky. Pokud tyto léky nebudou dostatečně účinné, pak ke zmírnění projevů tohoto onemocnění dostanete přípravek Hefiya.

Ložisková psoriáza u dospělých a dětí

Ložisková psoriáza je zánětlivé kožní onemocnění, které se projevuje ohraničenými, zarudlými, vyvýšenými ložisky, krytými stříbřitě lesklými šupinami. Ložisková psoriáza může postihovat také nehty, může způsobit jejich ztlustění, drolení a odlučování od nehtového lůžka, což může být bolestivé. Psoriáza je pravděpodobně způsobena problémem s imunitním systémem organismu, který vede ke zvýšené tvorbě kožních buněk.

Přípravek Hefiya se používá k léčbě středně těžké až těžké ložiskové psoriázy u dospělých. Přípravek Hefiya se používá také k léčbě těžké ložiskové psoriázy u dětí a dospívajících od 4 do 17 let, u kterých léky nanášené na kůži a léčba pomocí UV světla neúčinkovaly dobře nebo je u nich tato léčba nevhodná.

Psoriatická artritida

Psoriatická artritida je zánětlivé onemocnění kloubů při lupénce (psoriáze).

Přípravek Hefiya se používá k léčbě psoriatické artritidy u dospělých. Přípravek Hefiya může zpomalit poškození chrupavky a kosti kloubů způsobené onemocněním a zlepšit fyzické funkce.

Hidradenitis suppurativa u dospělých a dospívajících

Hidradenitis suppurativa (někdy nazývaná acne inversa) je dlouhotrvající a často bolestivé zánětlivé kožní onemocnění. Příznaky mohou zahrnovat citlivé uzly (boláky) a abscesy (nežity), které mohou obsahovat hnis.

Nejčastěji postihuje specifické části kůže, jako např. pod prsy, podpaždí, vnitřní část stehen, třísla a hýždě. Na postižených částech se také mohou objevovat jizvy.

Přípravek Hefiya se používá k léčbě hidradenitis suppurativa u dospělých a dospívajících od 12 let. Přípravek Hefiya pomáhá snižovat počet boláků a nežitů, které máte, a bolest, která je s tímto onemocněním často spojena. Nejprve můžete dostávat jiné léky. Pokud tyto léky nebudou dostatečně účinné, bude Vám podán přípravek Hefiya.

Crohnova choroba u dospělých a dětí

Crohnova choroba je zánětlivé onemocnění střev.

Přípravek Hefiya se používá k léčbě Crohnovy choroby u dospělých a dětí od 6 do 17 let. Jestliže trpíte Crohnovou chorobou, budou Vám nejprve podávány jiné léky. Pokud u Vás tato léčba nevyvolá uspokojivou odpověď, pak ke zmírnění projevů tohoto onemocnění dostanete přípravek Hefiya.

Ulcerózní kolitida u dospělých a dětí

Ulcerózní kolitida je zánětlivé onemocnění tlustého střeva.

Přípravek Hefiya se používá k léčbě středně těžké až těžké ulcerózní kolitidy u dospělých a dětí od 6 do 17 let. Jestliže trpíte ulcerózní kolitidou, můžete zpočátku užívat jiná léčiva. Pokud tyto léky nebudou dostatečně účinné, pak ke zmírnění projevů tohoto onemocnění dostanete přípravek Hefiya.

Neinfekční uveitida u dospělých a dětí

Neinfekční uveitida je zánětlivé onemocnění postihující některé části oka. Zánět může vést ke zhoršení zraku a/nebo výskytu plovoucích zákalů v oku (černé tečky nebo chomáčkovité čáry, které se pohybují v zorném poli). Přípravek Hefiya tento zánět zmírňuje.

Přípravek Hefiya se používá k léčbě

- dospělých s neinfekční uveitidou se zánětem postihujícím zadní část oka,
- dětí od 2 let s chronickou neinfekční uveitidou se zánětem postihujícím přední část oka.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Hefiya používat

Nepoužívejte přípravek Hefiya

- jestliže jste alergický(á) na adalimumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže máte závažnou infekci včetně tuberkulózy, sepse (otrava krve) nebo jiných oportunních infekcí (neobvyklé infekce spojené s oslabeným imunitním systémem). Je důležité, abyste lékaře informoval(a), pokud se u Vás vyskytují příznaky infekce, např. horečka, zranění, pocit únavy nebo problémy se zuby (viz „Upozornění a opatření“).
- jestliže trpíte středně těžkým nebo těžkým srdečním selháním. Je důležité, abyste informoval(a) svého lékaře, pokud se u Vás vyskytly nebo v současné době vyskytují vážné problémy se srdcem (viz „Upozornění a opatření“).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Hefiya se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Alergická reakce

- Jestliže máte alergické reakce s příznaky, jako je pocit tíhy na hrudi, dýchavičnost, závratě, otoky nebo vyrážka, nepodávejte si další injekci přípravku Hefiya a kontaktujte ihned svého lékaře, protože tyto reakce mohou být ve vzácných případech život ohrožující.

Infekce

- Jestliže máte nějakou infekci, včetně dlouhodobé nebo lokalizované infekce (např. bércový vřed), obraťte se před zahájením léčby přípravkem Hefiya na svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), kontaktujte svého lékaře.
- Při léčbě přípravkem Hefiya můžete být náchylnější k infekcím. Riziko může stoupat, pokud máte omezenou funkci plic. Tyto infekce mohou být závažné a zahrnují tuberkulózu, infekce způsobené viry, plísněmi, parazity nebo bakteriemi či neobvyklými infekčními organismy a sepsi (otrava krve). Ve vzácných případech mohou být tyto infekce život ohrožující. Je důležité, abyste informoval(a) lékaře, pokud se u Vás vyskytnou příznaky, jako je horečka, zranění, únava nebo problémy se zuby. Váš lékař může doporučit dočasné ukončení léčby přípravkem Hefiya.

Tuberkulóza (TB)

- Protože u pacientů léčených adalimumabem byly hlášeny případy tuberkulózy, před zahájením léčby přípravkem Hefiya Vás lékař vyšetří, zda se příznaky tohoto onemocnění u Vás nevyskytly. To znamená, že u Vás podrobně zhodnotí dříve prodělaná onemocnění, provede kontrolní vyšetření (například rentgen hrudníku a tuberkulinový test). Provedení těchto vyšetření a jejich výsledky zaznamená do Vaší informační kartičky. Pokud jste prodělal(a) tuberkulózu, anebo jste byl(a) v blízkém kontaktu s osobou s tuberkulózou, je velmi důležité, abyste to řekl(a) svému lékaři. Tuberkulóza se může vyvinout během léčby, i přes to, že jste podstoupil(a) preventivní léčbu tuberkulózy. Pokud se u Vás objeví příznaky tuberkulózy (přetrvávající kašel, úbytek na váze, apatie, mírná horečka), nebo se během léčby i po léčbě objeví jiná infekce, sdělte to ihned svému lékaři.

Cestování/opakovaná infekce

- Informujte svého lékaře, pokud jste žil(a) v oblastech nebo cestoval(a) do oblastí, kde se běžně vyskytují plísněvé infekce, jako je histoplasmóza, kokcidióza nebo blastocystóza.
- Informujte svého lékaře, pokud se u Vás vyskytovaly opakované infekce nebo jiné stavy, které zvyšují riziko infekcí.

Virus hepatitidy B

- Jestliže jste nositelem viru hepatitidy typu B (HBV), jestliže máte aktivní HBV infekci nebo si myslíte, že byste mohl(a) být ohrožen(a) infekcí HBV, sdělte to svému lékaři. Váš lékař Vás na infekci HBV vyšetří. Adalimumab může reaktivovat (obnovovat) HBV infekce u lidí, kteří jsou nositeli viru. V některých ojedinělých případech, zvláště pokud berete jiné léky k potlačení imunitního systému, může být reaktivace HBV infekce život ohrožující.

Věk nad 65 let

- Pokud jste ve věku nad 65 let, můžete být během používání přípravku Hefiya náchylnější k infekcím. Jak Vy, tak i Váš lékař by měl věnovat zvýšenou pozornost známám infekce během léčby přípravkem Hefiya. Je důležité, abyste oznámil(a) svému lékaři, pokud se u Vás vyskytnou známky infekce, jako je horečka, poranil(a) jste se, cítíte se unavený(á) nebo máte problémy se zuby.

Operace nebo stomatologický výkon

- Pokud Vám má být provedena operace nebo stomatologický výkon, sdělte svému lékaři, že jste léčen(a) přípravkem Hefiya. Váš lékař může doporučit dočasné ukončení léčby přípravkem Hefiya.

Demyelinizační onemocnění

- Jestliže máte demyelinizační onemocnění (onemocnění, které ovlivňuje izolační vrstvu kolem nervů, jako např. roztroušená skleróza), lékař určí, zda můžete být léčen(a) přípravkem Hefiya. Pokud se u Vás objeví některé příznaky, například změny vidění, slabost rukou nebo nohou či znecitlivění nebo brnění v některé části těla, musíte o tom Vašeho lékaře neprodleně informovat.

Očkovací látka

- Určité očkovací látky obsahují živé, ale oslabené formy bakterií nebo virů způsobujících onemocnění a nesmí být během léčby přípravkem Hefiya podávány, aby nezpůsobily infekci. Domluvte se se svým lékařem o možnosti očkování ještě předtím, než budete očkovan(a). Doporučuje se, aby dětští pacienti absolvovali pokud možno všechna doporučená očkování určená pro daný věk ještě před zahájením léčby přípravkem Hefiya. Pokud přípravek Hefiya používáte během těhotenství, může být Vaše dítě náchylnější k infekcím po dobu asi pěti měsíců poté, co jste dostala poslední dávku přípravku v průběhu těhotenství. Je důležité, abyste oznámila lékaři Vašeho dítěte a jiným zdravotnickým pracovníkům, že Vám byl přípravek Hefiya v těhotenství podáván, aby se na základě této informace mohli rozhodnout, kdy je vhodné Vaše dítě očkovat.

Srdeční selhání

- Je důležité, abyste sdělil(a) svému lékaři, že se u Vás vyskytly nebo se v současné době vyskytují závažné problémy se srdcem. Pokud se u Vás vyskytuje mírné srdeční selhávání a jste léčen(a) přípravkem Hefiya, musí být lékařem pečlivě sledován stav Vašeho srdce. Pokud se u Vás vyskytnou nové nebo se zhorší již stávající známky srdečního selhávání (např. dýchavičnost nebo otoky dolních končetin), musíte ihned kontaktovat svého lékaře.

Horečka, modřiny, krvácení nebo bledost

- U některých pacientů nemusí tělo vytvářet dostatek krvinek, které bojují proti infekcím nebo pomáhají při zástavě krvácení. Jestliže máte horečku, která neodeznívá, modřiny nebo snadno krvácíte, případně jste velmi bledí, ihned se spojte s lékařem. Lékař se může rozhodnout ukončit léčbu.

Rakovina

- U dětí i dospělých léčených adalimumabem nebo jinými blokátory TNF byly popsány vzácné případy výskytu určitých typů rakoviny. Lidé se závažnější formou revmatoidní artritidy, jejichž onemocnění trvá delší dobu, mívají vyšší průměrné riziko vzniku lymfomu a leukémie (druhy rakoviny postihující krevní buňky a kostní dřeň). Jestliže používáte přípravek Hefiya, riziko onemocnění lymfomem, leukémií nebo jiným druhem rakoviny může vzrůst. Ve vzácných

případech byl u pacientů používajících adalimumab pozorován závažný specifický typ lymfomu. Někteří z těchto pacientů byli také léčeni léky azathioprinem nebo merkaptopurinem. Oznamte lékaři, pokud užíváte azathioprin nebo merkaptopurin současně s přípravkem Hefiya.

- U pacientů léčených adalimumabem byly pozorovány případy kožního karcinomu nemelanomového typu. Pokud se během léčby nebo po ní objeví nové oblasti poškozené kůže nebo pokud stávající znaménka nebo oblasti poškození změní vzhled, sdělte to lékaři.
- U pacientů se specifickým typem plicního onemocnění zvaným chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN), kteří byli léčeni jiným TNF blokátorem, se objevily i případy jiných druhů rakoviny, nežli jsou lymfomy. Jestliže trpíte CHOPN nebo hodně kouříte, měli byste si se svým lékařem promluvit, je-li pro Vás léčba blokátorem TNF vhodná.

Autoimunitní onemocnění

- Vzácně může vést léčba přípravkem Hefiya k příznakům podobajícím se onemocnění zvanému lupus. Pokud se objeví příznaky, jako je trvalá nevysvětlitelná horečka, bolest kloubů nebo únava, kontaktujte svého lékaře.

Děti a dospívající

- Očkování: pokud je to možné, mělo by být Vaše dítě očkováno ještě předtím, než začne přípravek Hefiya používat.
- Přípravek Hefiya nepodávejte dítěti s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou, pokud je mladší 2 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Hefiya

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a), nebo které možná budete užívat.

Přípravek Hefiya lze používat společně s methotrexátem nebo některými chorobu modifikujícími antirevmatiky (sulfasalazin, hydroxychlorochin, leflunomid a injekční přípravky s obsahem solí zlata), kortikosteroidy nebo léky proti bolesti, a to i s nesteroidními antirevmatiky (NSAID).

Přípravek Hefiya nesmíte z důvodu zvýšeného rizika závažné infekce používat s léky, které obsahují léčivé látky anakinra nebo abatacept. Kombinace adalimumabu a rovněž jiných TNF antagonistů a látky anakinra nebo abatacept se nedoporučuje z důvodu možného zvýšeného rizika infekcí, včetně závažných infekcí a dalších možných farmakologických interakcí. Máte-li nějaké dotazy, zeptejte se prosím svého lékaře.

Těhotenství a kojení

- Máte zvážit použití vhodné antikoncepce k prevenci těhotenství a pokračovat v jejím užívání po dobu nejméně pěti měsíců po posledním podání přípravku Hefiya
- Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět, požádejte svého lékaře o doporučení týkající se užívání tohoto přípravku.
- Přípravek Hefiya má být užíván během těhotenství pouze tehdy, je-li to nezbytně nutné.
- Na základě studie prováděné u těhotných žen nebylo zjištěno zvýšené riziko vrozených vad, pokud matka během těhotenství užívala přípravek adalimumab, ve srovnání s matkami se stejným onemocněním, které přípravek adalimumab neužívaly.
- Přípravek Hefiya lze podávat během kojení. Pokud jste přípravek Hefiya používala během těhotenství, může být Vaše dítě náchylnější k infekcím.
- Je důležité, abyste informovala dětského lékaře a ostatní zdravotnické pracovníky před očkováním Vašeho dítěte, že jste během těhotenství používala přípravek Hefiya (více informací týkající se očkování najdete v části „Upozornění a opatření“).

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Hefiya může mít malý vliv na schopnost řídit, jezdit na kole nebo obsluhovat stroje. Po použití přípravku Hefiya se může objevit pocit točení hlavy (vertigo) a poruchy vidění.

Přípravek Hefiya obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v dávce 0,8 ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Hefiya používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Přípravek Hefiya je k dispozici jako 40mg pero nebo 20mg a 40mg předplněná injekční stříkačka pro pacienty, kterým jsou podávány plné dávky 20 mg a 40 mg.

Revmatoidní artritida, psoriatická artritida, ankylozující spondylitida nebo axiální spondylartritida bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy		
Věk a tělesná hmotnost	Kolik a jak často užívat?	Poznámky
Dospělí	40 mg jednou za dva týdny v jedné dávce	U revmatoidní artritidy se při léčbě přípravkem Hefiya pokračuje v podávání methotrexátu. Pokud Váš lékař určí, že je pro Vás methotrexát nevhodný, podává se přípravek Hefiya samostatně. Jestliže máte revmatoidní artritidu a spolu s přípravkem Hefiya nedostáváte methotrexát, může lékař rozhodnout, že budete dostávat 40 mg přípravku Hefiya jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida		
Věk a tělesná hmotnost	Kolik a jak často užívat?	Poznámky
Dospělí, dospívající a děti od 2 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	40 mg jednou za dva týdny	Neuplatňuje se
Děti a dospívající od 2 let s tělesnou hmotností od 10 kg do menší než 30 kg	20 mg jednou za dva týdny	Neuplatňuje se

Entezopatická artritida		
Věk a tělesná hmotnost	Kolik a jak často užívat?	Poznámky
Dospělí, dospívající a děti od 6 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	40 mg jednou za dva týdny	Neuplatňuje se
Dospělí, dospívající a děti od 6 let s tělesnou hmotností od 15 kg do menší než 30 kg	20 mg jednou za dva týdny	Neuplatňuje se

Psoriáza		
Věk a tělesná hmotnost	Kolik a jak často užívat?	Poznámky
Dospělí	Úvodní dávka 80 mg (jako dvě 40mg injekce za den), následovaná dávkou 40 mg jednou za dva týdny počínaje prvním týdnem po dávce úvodní.	V léčbě přípravkem Hefiya musíte pokračovat tak dlouho, jak Vám doporučil lékař. Pokud nebude tato dávka dostatečně účinná, může Váš lékař zvýšit dávku na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů		
Věk a tělesná hmotnost	Kolik a jak často užívat?	Poznámky
Děti a dospívající od 4 do 17 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	Úvodní dávka 40 mg, následovaná dávkou 40 mg o týden později. Následně poté je obvyklá dávka 40 mg každé dva týdny.	Neuplatňuje se
Děti a dospívající od 4 do 17 let s tělesnou hmotností od 15 kg do menší než 30 kg	Úvodní dávka 20 mg, následovaná dávkou 20 mg o týden později. Následně poté je obvyklá dávka 20 mg každé dva týdny.	Neuplatňuje se

Hidradenitis suppurativa		
Věk a tělesná hmotnost	Kolik a jak často užívat?	Poznámky
Dospělí	Úvodní dávka 160 mg (jako čtyři 40mg injekce za den nebo dvě 40mg injekce denně ve dvou po sobě následujících dnech), následovaná dávkou 80 mg (jako dvě 40mg injekce za den) o dva týdny později. Po dalších dvou týdnech se pokračuje dávkou 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny, jak Vám předepsal lékař.	Doporučuje se, abyste denně ošetřil(a) postižená místa antiseptiky.
Dospívající od 12 do 17 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	Úvodní dávka 80 mg (jako dvě 40mg injekce za den), následovaná dávkou 40 mg jednou za dva týdny počínaje dobou o týden později.	Pokud tato dávka nebude dostatečně účinná, lékař může zvýšit dávku na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny. Doporučuje se, abyste denně ošetřil(a) postižená místa antiseptiky.

Crohnova choroba		
Věk a tělesná hmotnost	Kolik a jak často užívat?	Poznámky
Dospělí	Úvodní dávka 80 mg (jako dvě 40mg injekce za den), následovaná dávkou 40 mg jednou za dva týdny počínaje dobou o dva týdny později. Pokud je potřeba rychlejšího nástupu odpovědi na léčbu, může lékař předepsat úvodní dávku 160 mg (jako čtyři 40mg injekce za den nebo dvě 40mg injekce denně ve dvou po sobě následujících dnech), následovanou dávkou 80 mg (jako dvě 40mg injekce za den) o dva týdny později. Následně poté je obvyklá dávka 40 mg každé dva týdny.	Pokud tato dávka nebude dostatečně účinná, lékař může zvýšit dávku na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Crohnova choroba u pediatrických pacientů		
Věk a tělesná hmotnost	Kolik a jak často užívat?	Poznámky
Děti a dospívající od 6 do 17 let s tělesnou hmotností 40 kg nebo vyšší	Úvodní dávka 80 mg (jako dvě 40mg injekce za den), následovaná dávkou 40 mg jednou za dva týdny počínaje dobou o dva týdny později. Pokud je potřeba rychlejšího nástupu odpovědi na léčbu, může lékař předepsat úvodní dávku 160 mg (jako čtyři 40mg injekce za den nebo dvě 40mg injekce denně ve dvou po sobě následujících dnech), následovanou dávkou 80 mg (jako dvě 40mg injekce za den) o dva týdny později. Následně poté je obvyklá dávka 40 mg každé dva týdny.	Pokud tato dávka nebude dostatečně účinná, lékař může zvýšit dávku na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Crohnova choroba u pediatrických pacientů		
Věk a tělesná hmotnost	Kolik a jak často užívat?	Poznámky
Děti a dospívající od 6 do 17 let s tělesnou hmotností menší než 40 kg	Úvodní dávka 40 mg, následovaná dávkou 20 mg jednou za dva týdny počínaje dobou o dva týdny později. Pokud je potřeba rychlejšího nástupu odpovědi na léčbu, může lékař předepsat úvodní dávku 80 mg (jako dvě 40mg injekce za den), následovanou dávkou 40 mg o dva týdny později. Následně poté je obvyklá dávka 20 mg každé dva týdny.	Pokud tato dávka nebude dostatečně účinná, může lékař Vašeho dítěte zvýšit dávkování na 20 mg jednou týdně.

Ulcerózní kolitida		
Věk a tělesná hmotnost	Kolik a jak často užívat?	Poznámky
Dospělí	Úvodní dávka je 160 mg (jako čtyři 40mg injekce za den nebo dvě 40mg injekce denně ve dvou po sobě následujících dnech), následovaná dávkou 80 mg (jako dvě 40mg injekce za den) o dva týdny později. Následně poté je obvyklá dávka 40 mg každé dva týdny.	Pokud tato dávka nebude dostatečně účinná, lékař může zvýšit dávku na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Ulcerózní kolitida u dětí		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Děti a dospívající od 6 let s tělesnou hmotností 40 kg nebo vyšší	První dávka 160 mg (čtyři injekce 40 mg v jednom dni nebo dvě injekce 40 mg denně ve dvou po sobě jdoucích dnech) následovaná dávkou 80 mg (dvě injekce 40 mg v jednom dni) o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 80 mg jednou za dva týdny (dvě injekce 40 mg v jednom dni).	Měl(a) byste nadále používat předepsanou dávku 80 mg jednou za dva týdny, a to i po dosažení věku 18 let.
Děti a dospívající od 6 let s tělesnou hmotností do 40 kg	První dávka 80 mg (dvě injekce 40 mg v jednom dni) následovaná dávkou 40 mg (jedna injekce 40 mg) o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 40 mg jednou za dva týdny.	Měl(a) byste nadále používat předepsanou dávku 40 mg jednou za dva týdny, a to i po dosažení věku 18 let.

Neinfekční uveitida		
Věk a tělesná hmotnost	Kolik a jak často užívat?	Poznámky
Dospělí	Úvodní dávka 80 mg (jako dvě 40mg injekce), následovaná dávkou 40 mg jednou za dva týdny počínaje prvním týdnem po dávce úvodní.	U neinfekční uveitidy se během terapie přípravkem Hefiya může pokračovat v podávání kortikosteroidů nebo jiných léků ovlivňujících imunitní systém. Přípravek Hefiya se může podávat i samostatně. Injekční aplikace přípravku Hefiya musí pokračovat tak dlouho, jak určí Váš lékař.
Dospívající a děti od 2 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	40 mg jednou za dva týdny s methotrexátem.	Váš lékař může také předepsat úvodní dávku 80 mg, která může být podávána jeden týden před zahájením obvyklého dávkování.
Dospívající a děti od 2 let s tělesnou hmotností menší než 30 kg	20 mg jednou za dva týdny s methotrexátem.	Váš lékař může také předepsat úvodní dávku 40 mg, která může být podávána jeden týden před zahájením obvyklého dávkování.

Způsob a cesta podání

Přípravek Hefiya se podává injekčně pod kůži (subkutánní injekcí).

Podrobné pokyny, jak si sám (sama) podat injekci přípravku Hefiya jsou uvedeny v bodě 7 „**Návod k použití**“.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Hefiya, než jste měl(a)

Pokud jste si náhodně aplikoval(a) přípravek Hefiya častěji, než Vám bylo předepsáno, kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka a vysvětlíte mu, že jste použil(a) větší množství léku, než bylo potřeba. Vždy si s sebou vezměte vnější obal léku, a to i když je prázdný.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Hefiya

Pokud si zapomenete podat injekci, měl(a) byste si ji aplikovat ihned, jak si vzpomenete. Poté si podejte další dávku původně plánovaný den, jako kdybyste si nezapomněl(a) na předchozí dávku.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Hefiya

Rozhodnutí o tom, zda používání přípravku Hefiya přerušit, musíte konzultovat se svým lékařem. Po ukončení léčby se Vám mohou příznaky onemocnění vrátit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Většina nežádoucích účinků je mírné nebo střední závažnosti. Některé však mohou být závažné a vyžadují léčbu. Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout i do 4 měsíců nebo déle po poslední dávce přípravku Hefiya.

Vyhledejte ihned lékařskou pomoc, pokud si všimnete jakýchkoli z následujících známek alergické reakce nebo srdečního selhání:

- silná vyrážka, kopřivka;
- oteklý obličej, ruce, nohy;
- obtíže s dechem či polykáním;
- zadýchávání, které se zhorší při pohybové aktivitě nebo v poloze vleže nebo otoky nohou.

Oznamte svému lékaři co nejdříve, pokud si všimnete jakýchkoli z následujících účinků

- známky a příznaky infekce, jako je horečka, pocit nemoci, zranění, problémy se zuby, pálení při močení, pocit slabosti nebo únavy nebo, kašel;
- příznaky nervových potíží, jako například brnění, snížená citlivost, dvojité vidění nebo, slabost horních nebo dolních končetin;
- známky rakoviny kůže jako otok (boule) nebo otevřená rána, která se nehojí;
- příznaky a projevy naznačující krevní poruchy, jako je přetrvávající horečka, tvorba modřin, krvácení, bledost.

Při používání adalimumabu byly pozorovány následující nežádoucí účinky:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- reakce v místě injekčního vpichu (včetně bolesti, otoku, zarudnutí nebo svědění);
- infekce dýchacích cest (včetně nastudnutí, rýmy, infekce vedlejších nosních dutin, zápalu plic);
- bolest hlavy;
- bolest břicha;
- pocit na zvracení a zvracení;
- vyrážka;
- bolest svalů.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- závažné infekce (včetně otravy krve a chřipky);
- střevní infekce (včetně gastroenteritidy);
- kožní infekce (včetně celulitidy a pásového oparu);
- ušní infekce;
- infekce v ústech (včetně zubních infekcí a oparů na rtu);
- infekce pohlavních orgánů;
- infekce močových cest;
- plísňové infekce;
- infekce kloubů;
- nezhoubné nádory;
- rakovina kůže;
- alergické reakce (včetně sezónní alergie);
- dehydratace;
- změny nálad (včetně deprese);
- úzkost;
- obtížné usínání;
- poruchy pocitového vnímání, jako je brnění, svědění nebo necitlivost;
- migréna;
- příznaky útlaku nervových kořenů (včetně bolesti v bedrech a bolesti dolních končetin);
- poruchy zraku;
- oční zánět;
- zánět očního víčka a otok oka;
- točení hlavy (vertigo);
- pocity rychlého bušení srdce;
- vysoký krevní tlak;

- návaly horkosti;
- krevní podlitiny (tuhé otoky se sraženou krví);
- kašel;
- astma;
- dýchavičnost;
- krvácení ze zažívacího ústrojí;
- zažívací obtíže (poruchy trávení, nadýmání, pálení žáhy);
- refluxní choroba jícnu;
- sicca syndrom (včetně suchých očí a suchosti v ústech);
- svědění;
- svědivá vyrážka;
- tvorba modřin;
- záněty kůže (jako je ekzém);
- lámavost nehtů na prstech rukou a nohou;
- zvýšené pocení;
- vypadávání vlasů;
- nový vznik nebo zhoršení psoriázy (lupénky);
- svalové křeče;
- krev v moči;
- onemocnění ledvin;
- bolest na hrudi;
- otoky (nahromadění tekutiny v těle, které způsobí, že postižená tkáň oteče);
- horečka;
- snížení počtu krevních destiček, což zvyšuje riziko krvácení nebo tvorby modřin;
- poruchy hojení.

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- neobvyklé infekce (které zahrnují tuberkulózu a jiné infekce), které se objevují, když je snížena odolnost vůči onemocněním;
- neurologické infekce (včetně virové meningitidy);
- infekce oka;
- bakteriální infekce;
- divertikulitida (zánětlivé onemocnění, spojené s infekcí tlustého střeva);
- rakovina, včetně rakoviny postihující mízní systém (lymfom) a melanomu (typ rakoviny kůže);
- poruchy imunitního systému, které mohou postihovat plíce, kůži a lymfatické uzliny (nejčastěji jako onemocnění zvané sarkoidóza);
- vaskulitida (zánět krevních cév);
- třes;
- neuropatie (poškození nervů);
- mozková mrtvice;
- dvojité vidění;
- ztráta sluchu, zvonění v uších;
- pocity nepravidelného bušení srdce, jako je vynechání tepu;
- srdeční obtíže, které mohou způsobovat zkrácení dechu nebo otékání kotníků;
- srdeční příhoda (infarkt);
- výduť ve stěně velkých tepen, zánět a sraženina v žíle, blokáda krevní cévy;
- plicní onemocnění způsobující dýchavičnost (včetně zánětu);
- plicní embolie (uzávěr plicní tepny);
- pleurální výpotek (neobvyklé nahromadění tekutiny v prostoru pohrudnice);
- zánět slinivky břišní, způsobující závažné bolesti břicha a zad;
- potíže s polykáním;
- otoky tváře;
- zánět žlučníku, žlučnické kameny;

- ztukovatění jater (nahromadění tuku v jaterních buňkách);
- noční pocení;
- zjizvení;
- neobvyklé poškození svalů;
- systémový lupus erythematosus (imunitní porucha zahrnující zánět kůže, srdce, plic, kloubů a jiných orgánových systémů);
- přerušovaný spánek;
- impotence;
- záněty.

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob)

- leukémie (rakovina postihující krev a kostní dřeň);
- závažná alergická reakce doprovázená šokem;
- roztroušená skleróza;
- nervové poruchy (jako záněty očního nervu oka a Guillain-Barré syndrom, onemocnění které může způsobit svalovou slabost, abnormální pocity, brnění v pažích a horní části těla);
- zástava srdečních stahů;
- plicní fibróza (zjizvení plic);
- perforace (protržení) střeva (otvor ve stěně střeva);
- hepatitida (zánět jater);
- reaktivace infekce hepatitidy B;
- autoimunní hepatitida (zánět jater způsobený imunitním systémem vlastního těla);
- kožní vaskulitida (zánět krevních cév v kůži);
- Stevensův-Johnsonův syndrom (život ohrožující reakce s příznaky podobnými chřipce a puchýřnaté vyrážce);
- otoky na tváři spojené s alergickými reakcemi;
- erythema multiforme (zánětlivá kožní vyrážka);
- lupus-like syndrom (onemocnění s příznaky podobnými lupus erythematosus);
- angioedém (lokalizovaný otok kůže);
- lichenoidní kožní reakce (svědivá načervenalá až purpurově zbarvená vyrážka).

Není známo (frekvenci výskytu nelze z dostupných údajů určit)

- hepatosplenický T-buněčný lymfom (vzácný druh rakoviny krve, který je obvykle smrtelný);
- karcinom z Merkelových buněk (typ kožního karcinomu);
- Kaposiho sarkom, vzácné nádorové onemocnění související s infekcí vyvolanou lidským herpesvirem typu 8. Kaposiho sarkom se nejčastěji vyskytuje ve formě fialových skvrn na kůži;
- selhání jater;
- zhoršení onemocnění nazývané dermatomyozitida (pozorovatelné jako kožní vyrážka doprovázená svalovou slabostí).
- zvýšení tělesné hmotnosti (u většiny pacientů bylo zvýšení tělesné hmotnosti malé)

Některé nežádoucí účinky pozorované u adalimumabu mohou probíhat bez příznaků a mohou být objeveny pouze s pomocí krevních testů.

Tyto zahrnují:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- nízký počet bílých krvinek;
- nízký počet červených krvinek;
- zvýšení tuků v krvi;
- zvýšení jaterních enzymů.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- vysoký počet bílých krvinek;
- nízký počet krevních destiček;
- zvýšení kyseliny močové v krvi;
- neobvyklé hodnoty sodíku v krvi;
- nízké hodnoty vápníku v krvi;
- nízké hodnoty fosforu v krvi;
- vysoké hladiny krevního cukru;
- vysoké hodnoty laktátdehydrogenázy v krvi;
- přítomnost autoprotilátek v krvi;
- nízká hladina draslíku v krvi.

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- zvýšená hladina bilirubinu (jaterní test z krve).

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob)

- nízké počty bílých krvinek, červených krvinek a krevních destiček.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte i v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Hefiya uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, která je uvedena na štítku/blistru/krabici za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Jiná možnost uchovávání:

Pokud je to potřeba (například pokud cestujete), je možno uchovávat přípravek Hefiya při pokojové teplotě (až do 25 °C) po dobu maximálně 21 dní. Vždy se ujistěte, že je přípravek chráněn před světlem. Jakmile předplněnou injekční stříkačku vyjmete z lednice a ponecháte ji při pokojové teplotě, **musíte ji použít do 21 dní nebo zlikvidovat**, a to i tehdy, pokud ji později vrátíte zpět do lednice. Měl(a) byste si poznamenat datum, kdy jste předplněnou injekční stříkačku poprvé vyjmul(a) z lednice, a také datum, kdy je třeba ji znehodnotit.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Hefiya obsahuje

- Léčivou látkou je adalimumabum. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 40 mg adalimumabu v 0,8 ml roztoku.
- Dalšími složkami jsou kyselina adipová, monohydrát kyseliny citronové, chlorid sodný, mannitol (E 421), polysorbát 80 (E 433), kyselina chlorovodíková (E 507), hydroxid sodný (E 524) a voda pro injekci (viz bod 2 „Přípravek Hefiya obsahuje sodík“).

Jak přípravek Hefiya vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Hefiya 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce je dodáván jako 0,8 ml čirého nebo slabě opalescentního, bezbarvého nebo slabě nažloutlého roztoku.

Přípravek Hefiya je dodáván jako stříkačka na jedno použití z čirého skla typu I s jehlou 29G z nerezové oceli a ochranou jehly s opěrkou na prsty, pryžovým krytem jehly (termoplastický elastomer) a plastovým pístem. Stříkačka obsahuje 0,8 ml roztoku.

Krabička obsahuje 1 a 2 předplněné injekční stříkačky s přípravkem Hefiya.
Vícečetné balení obsahuje 6 (3 balení po 2) předplněných injekčních stříkaček s přípravkem Hefiya.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Přípravek Hefiya je k dostání jako předplněná injekční stříkačka a předplněné pero.

Držitel rozhodnutí o registraci

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Rakousko

Výrobce

Sandoz GmbH Schafftenau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Rakousko

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Rakousko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien
Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

Lietuva
Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

България
Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Luxembourg/Luxemburg
Sandoz nv/sa (Belgique/Belgien)
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

Sandoz A/S
Tlf./Sími/Tel: +45 63 95 10 00

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

France

Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland

Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia

Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Κύπρος

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
(Ελλάδα)
Τηλ: +30 216 600 5000

Latvija

Sandoz d.d. Latvija filiāle
Tel: +371 67 892 006

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +356 99644126

Nederland

Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

România

Terapia S.A.
Tel: +40 264 50 15 00

Slovenija

Sandoz farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 29 02

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

United Kingdom (Northern Ireland)

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Tato příbalová informace byla naposledy revidována v

Další zdroje informací

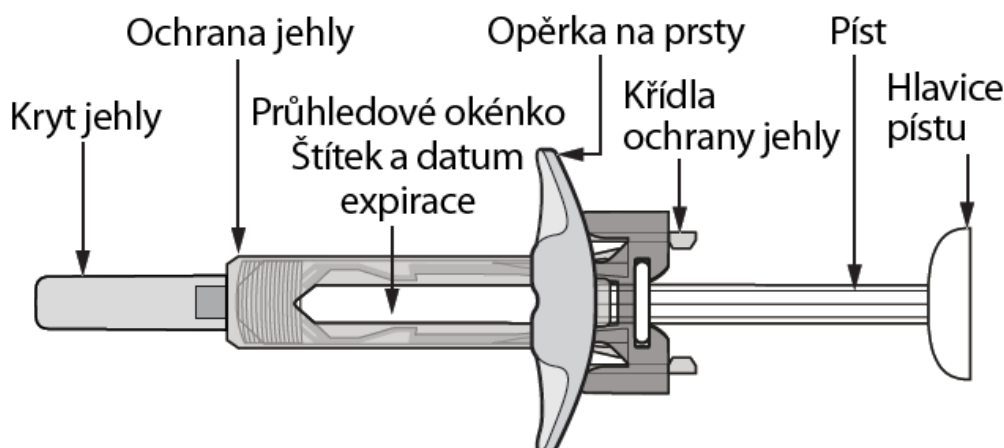
Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <https://www.ema.europa.eu>.

7. Návod k použití

Abyste zabránil(a) možným infekcím a zajistil(a), že tento léčivý přípravek používáte správně, je důležité dodržovat tyto pokyny.

Před podáním injekce s přípravkem Hefiya si přečtěte tento návod k použití, ujistěte se, že mu rozumíte a víte, jak dodržovat dané pokyny. Před prvním použitím Vám Váš lékař ukáže, jak správně připravit a podat předplněnou injekci pomocí stříkačky. Pokud máte nějaké dotazy, zeptejte se svého lékaře.

Předplněná injekční stříkačka na jedno použití s ochranou jehly a přidanou opěrkou na prsty s přípravkem Hefiya



Obrázek A: Předplněná injekční stříkačka s ochranou jehly a přidanou opěrkou na prsty

Je důležité, abyste

- **neotvíral(a)** krabičku, dokud nebudete připraven(a) stříkačku použít.
- **nepoužíval(a)** stříkačku, pokud je spoj na blistru porušen, protože pak by použití stříkačky nemuselo být bezpečné.
- **nikdy nenechával(a)** stříkačku bez dozoru na místě, kde s ní mohou ostatní manipulovat.
- v případě, že stříkačku upustíte, ji **nepoužíval(a)**, jestliže vypadá poškozeně nebo pokud Vám spadla bez krytu.
- kryt jehly **neodstraňoval(a)** do doby, než budete injekci podávat.
- dával(a) pozor, abyste se před použitím nedotkl(a) křídel ochrany jehly. Pokud se jich dotknete, může to způsobit, že se ochrana jehly aktivuje příliš brzy. **Neodstraňujte** opěrku na prsty před podáním injekce.
- přípravek Hefiya podala(a) injekcí 15–30 minut po vyjmutí z lednice. Injekce bude příjemnější.
- použitou stříkačku vyhodil(a) ihned po použití. **Nepoužívejte** stříkačku **opakovaně**. Viz bod „4. Likvidace použitých stříkaček” na konci tohoto návodu k použití.

Jak přípravek Hefiya uchovávat?

- Uchovávejte krabičku se stříkačkami v lednici při teplotě mezi 2 °C až 8 °C.
- Pokud je to potřeba (například pokud cestujete) je možno přípravek Hefiya uchovávat při pokojové teplotě po dobu maximálně 21 dní. Vždy se ujistěte, že je přípravek chráněn před světlem. Jakmile předplněnou injekční stříkačku vyjmete z lednice a ponecháte ji při pokojové teplotě, **musíte ji použít do 21 dní nebo zlikvidovat**, a to i tehdy, pokud ji později vrátíte zpět do lednice. Měl(a) byste si poznamenat datum, kdy jste svou předplněnou stříkačku poprvé vyjmul(a) z lednice, a také datum, kdy je třeba ji znehodnotit.
- Uchovávejte stříkačky v původní krabičce, dokud nebudete připraven(a) je použít, abyste je chránil(a) před světlem.

- Neuchovávejte stříkačky v extrémním horku nebo chladu.
- Stříkačky chraňte před mrazem.

Uchovávejte přípravek Hefiya a všechny ostatní léčivé přípravky mimo dosah dětí.

Co potřebujete k podání injekce?

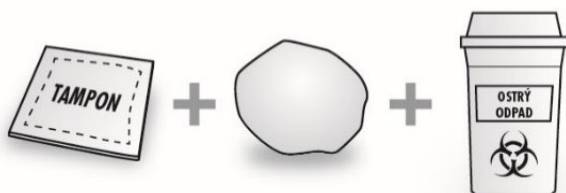
Umístěte následující položky na čistý, rovný povrch.

Krabička obsahuje:

- Předplněnou injekční stříkačku s přípravkem Hefiya (viz obrázek A). Každá stříkačka obsahuje 40 mg/0,8 ml přípravku Hefiya.

Krabička neobsahuje (viz obrázek B):

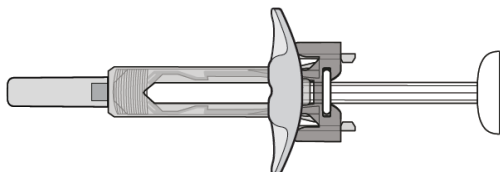
- Tampón s alkoholem
- Vatový tampón nebo gázu
- Nádobu na ostré předměty



Obrázek B: položky, které nejsou obsahem krabičky

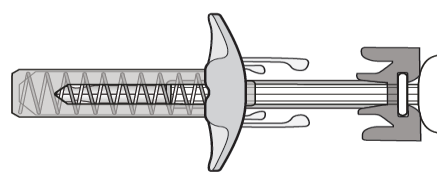
Viz bod „4. Likvidace použitých stříkaček” na konci tohoto návodu k použití.

Před podáním injekce



Obrázek C: ochrana jehly není aktivována – stříkačka je připravena k použití

- V tomto nastavení **NENÍ** ochrana jehly **AKTIVOVÁNA**.
- Stříkačka je připravena k použití (viz obrázek C).



Obrázek D: ochrana jehly je aktivována – nepoužívejte

- V tomto nastavení je ochrana jehly **AKTIVOVÁNA**.
- **NEPOUŽÍVEJTE** stříkačku (viz obrázek D).

Příprava stříkačky

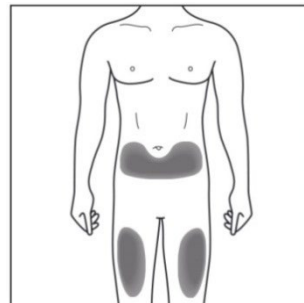
- Aby byla injekce příjemnější, vyjměte blistr obsahující stříkačku z chladničky a ponechte ho zavřený na pracovním stole po dobu 15 až 30 minut, aby dosáhl pokojové teploty.
- Vyjměte stříkačku z blistru.
- Podívejte se na průhledové okénko. Roztok musí být bezbarvý nebo slabě nažloutlý a také čirý až slabě opalescentní. Nepoužívejte, jsou-li vidět jakékoli částice a/nebo odlišnosti v zabarvení. Pokud máte nějaké obavy týkající se vzhledu roztoku, obraťte se na svého lékárníka o pomoc.
- Nepoužívejte stříkačku, pokud je rozbitá nebo pokud je ochrana jehly aktivována. Vraťte stříkačku a obal od ní do lékárny.

- Podívejte se na datum použitelnosti (EXP) na stříkačce. Stříkačku nepoužívejte, pokud datum použitelnosti již vypršelo.

Kontaktujte svého lékárníka, pokud stříkačka nesplní některou z výše uvedených kontrol.

1. Volba místa injekce:

- Doporučeným místem injekce je přední strana stehen. Můžete rovněž použít spodní část břicha, ale ne oblast 5 cm okolo pupíku (viz *obrázek E*).
- Při každém podání injekce si vyberte odlišné místo.
- Neaplikujte si injekci do oblastí, kde je kůže citlivá, červená, šupinatá či tvrdá nebo kde jsou modřiny. Vyhněte se oblastem s jizvami nebo striemi. Pokud máte psoriázu, NEAPLIKUJTE injekci přímo do místa s psoriatickými ložisky.



Obrázek E: vyberte místo injekce

2. Očištění místa injekce:

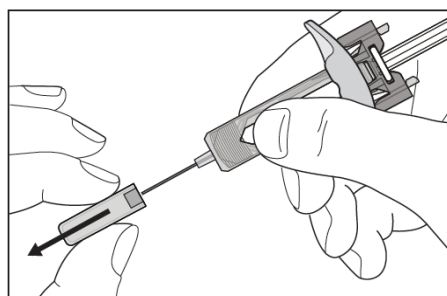
- Dobře si umyjte ruce vodou a mýdlem.
- Krouživými pohyby očištěte místo injekce pomocí tampónu s alkoholem. Před aplikací injekce nechte místo vpichu oschnout (viz *obrázek F*).
- Před aplikací injekce se znovu nedotýkejte očištěné oblasti.



Obrázek F: očištěte místo injekce

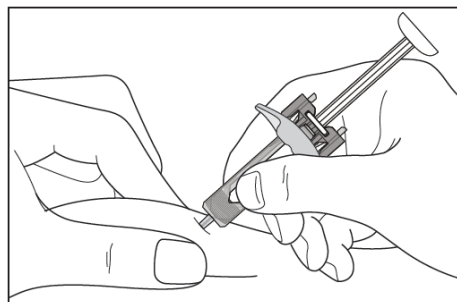
3. Podání injekce:

- Opatrným tažením krytu jehly (rovně) ho odstraníte ze stříkačky (viz *obrázek G*.)
- Kryt jehly zlikvidujte.
- Na konci jehly možná uvidíte kapku roztoku. To je normální.



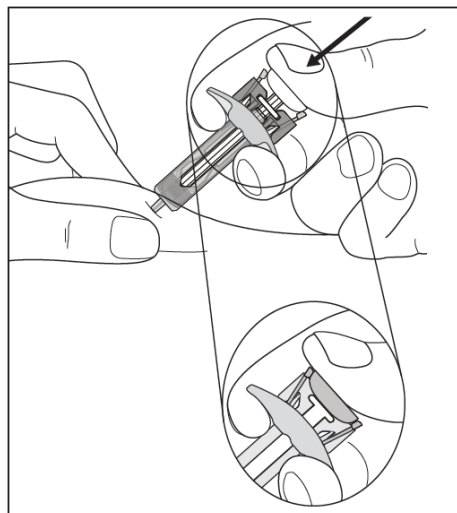
Obrázek G: stáhněte kryt jehly

- Lehce sevřete kůži v místě injekce mezi prsty (viz *obrázek H*).
- Vpíchněte jehlu do kůže, jak je znázorněno.
- Jehlu zatlačte úplně, abyste zajistil(a), že dojde k podání celé dávky přípravku.



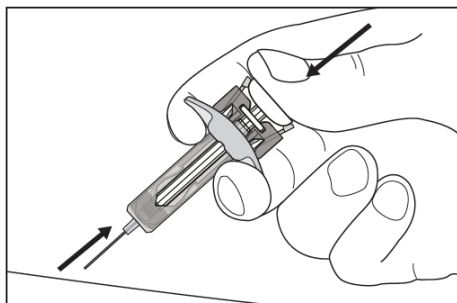
Obrázek H: vpíchněte jehlu

- Držte stříkačku, jak je znázorněno (viz *obrázek I*).
- Pomalu zatlačte na píst dolů tak daleko, jak to půjde, aby byla hlavice pístu zcela mezi křídly ochrany jehly.
- Píst ponechte úplně zatlačený dolů a stříkačku držte na místě po dobu 5 sekund.



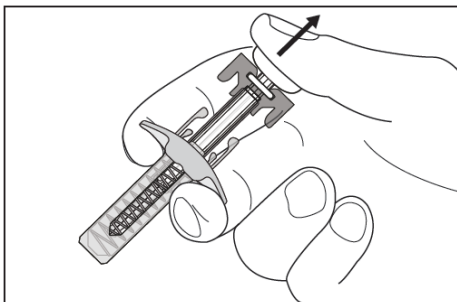
Obrázek I: držte stříkačku

- **Píst ponechte úplně zatlačený** a opatrně vytahujte jehlu ven rovně z místa vpichu injekce a pusťte kůži (viz *obrázek J*).



Obrázek J: jehlu vytáhněte rovně

- Pomalu uvolněte píst a nechte bezpečnostní ochranu jehly automaticky přikrýt nechráněnou jehlu (viz *obrázek K*).
- V místě injekce se může objevit malé množství krve. Můžete přitlačit vatový tampón nebo gázu na místo injekce a přidržet po dobu 10 sekund. Místo injekce netřete. V případě potřeby můžete místo injekce překrýt náplastí.



Obrázek K: pomalu uvolněte píst

4. Likvidace použitých stříkaček:

- Použité stříkačky vyhod'te do nádoby na ostré předměty (uzavíratelná nádoba odolná proti propíchnutí). Stříkačky se nesmí používat opakovaně kvůli Vaší bezpečnosti a bezpečnosti ostatních.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí. Jakékoli nepoužité produkty nebo odpadní materiál musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.



Pokud máte jakékoli dotazy, sdělte je lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře, kteří jsou seznámeni s přípravkem Hefiya.

Příbalová informace: informace pro pacienta

Hefiya 40 mg injekční roztok v předplněném injekčním peru adalimumabum **40 mg/0,8 ml**

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Váš lékař Vám rovněž vydá informační kartičku, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, se kterými musíte být seznámen(a) před zahájením léčby přípravkem Hefiya a během léčby tímto lékem. Mějte tuto informační kartičku během Vaší léčby a 4 měsíce po Vaší poslední injekci (nebo Vašeho dítěte) přípravku Hefiya vždy při sobě.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci (viz bod 4).

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Hefiya a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Hefiya používat
3. Jak se přípravek Hefiya používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Hefiya uchovávat
6. Obsah balení a další informace
7. Návod k použití

1. Co je přípravek Hefiya a k čemu se používá

Přípravek Hefiya obsahuje léčivou látku adalimumab, lék, který působí na imunitní (obranný) systém Vašeho těla.

Přípravek Hefiya je určen k léčbě zánětlivých onemocnění popsaných níže:

- revmatoidní artritida
- polyartikulární juvenilní idiopatická artritida
- entezopatická artritida
- ankylozující spondylitida
- axiální spondylartritida bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy
- psoriatická artritida
- psoriáza
- hidradenitis suppurativa
- Crohnova choroba
- ulcerózní kolitida a
- neinfekční uveitida

Léčivá látka v přípravku Hefiya, adalimumab, je monoklonální protilátka. Monoklonální protilátky jsou bílkoviny, které se váží na specifický cíl v těle.

Cíl pro adalimumab je bílkovina označená jako tumor nekrotizující faktor (TNF α), která je přítomna ve zvýšených hladinách při zánětlivých onemocněních uvedených výše. Navázáním na TNF α přípravek Hefiya blokuje jeho účinky a snižuje zánětlivý proces u těchto onemocnění.

Revmatoidní artritida

Revmatoidní artritida je zánětlivé onemocnění kloubů.

Přípravek Hefiya se používá k léčbě revmatoidní artritidy u dospělých. Pokud máte středně těžkou nebo těžkou aktivní revmatoidní artritidu, můžete nejdříve užívat jiné chorobu modifikující léky, jako je methotrexát. Pokud tyto léky nebudou dostatečně účinné, pak k léčbě revmatoidní artritidy dostanete přípravek Hefiya.

Přípravek Hefiya je možné použít rovněž k léčbě těžké, aktivní a progresivní revmatoidní artritidy bez předchozí léčby methotrexátem.

Přípravek Hefiya může zpomalit poškození kloubní chrupavky a kosti způsobené onemocněním a zlepšuje tělesné funkce.

Přípravek Hefiya se obvykle používá s methotrexátem. Pokud Váš lékař určí, že je pro Vás methotrexát nevhodný, může se přípravek Hefiya podávat samostatně.

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida a entezopatická artritida

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida a entezopatická artritida jsou zánětlivá onemocnění kloubů, která se obvykle poprvé objeví v dětství.

Přípravek Hefiya se používá k léčbě polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy u dětí a dospívajících od 2 do 17 let a entezopatické artritidy u dětí a dospívajících od 6 do 17 let. Zpočátku mohou pacienti užívat jiné chorobu modifikující léky, jako je methotrexát. Pokud tyto léky nebudou dostatečně účinné, pak k léčbě polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy nebo entezopatické artritidy dostanou pacienti přípravek Hefiya.

Ankylozující spondylitida a axiální spondylartritida bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy

Ankylozující spondylitida a axiální spondylartritida bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy jsou zánětlivá onemocnění páteře.

Přípravek Hefiya se používá k léčbě těchto onemocnění u dospělých. Jestliže trpíte ankylozující spondylitidou nebo axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy, budou Vám nejprve podávány jiné léky. Pokud tyto léky nebudou dostatečně účinné, pak ke zmírnění projevů tohoto onemocnění dostanete přípravek Hefiya.

Ložisková psoriáza u dospělých a dětí

Ložisková psoriáza je zánětlivé kožní onemocnění, které se projevuje ohraničenými, zarudlými, vyvýšenými ložisky, krytými stříbřitě lesklými šupinami. Ložisková psoriáza může postihovat také nehty, může způsobit jejich ztlustění, drolení a odlučování od nehtového lůžka, což může být bolestivé. Psoriáza je pravděpodobně způsobena problémem s imunitním systémem organismu, který vede ke zvýšené tvorbě kožních buněk.

Přípravek Hefiya se používá k léčbě středně těžké až těžké ložiskové psoriázy u dospělých. Přípravek Hefiya se používá také k léčbě těžké ložiskové psoriázy u dětí a dospívajících od 4 do 17 let, u kterých léky nanášené na kůži a léčba pomocí UV světla neúčinkovaly dobře nebo je u nich tato léčba nevhodná.

Psoriatická artritida

Psoriatická artritida je zánětlivé onemocnění kloubů při lupénce (psoriáze).

Přípravek Hefiya se používá k léčbě psoriatické artritidy u dospělých. Přípravek Hefiya může zpomalit poškození chrupavky a kosti kloubů způsobené onemocněním a zlepšit fyzické funkce.

Hidradenitis suppurativa u dospělých a dospívajících

Hidradenitis suppurativa (někdy nazývaná acne inversa) je dlouhotrvající a často bolestivé zánětlivé kožní onemocnění. Příznaky mohou zahrnovat citlivé uzly (boláky) a abscesy (nežity), které mohou obsahovat hnis. Nejčastěji postihuje specifické části kůže, jako např. pod prsy, podpaždí, vnitřní část stehen, třísla a hýždě. Na postižených částech se také mohou objevovat jizvy.

Přípravek Hefiya se používá k léčbě hidradenitis suppurativa u dospělých a dospívajících od 12 let. Přípravek Hefiya pomáhá snižovat počet boláků a nežitů, které máte, a bolest, která je s tímto onemocněním často spojena. Nejprve můžete dostávat jiné léky. Pokud tyto léky nebudou dostatečně účinné, bude Vám podán přípravek Hefiya.

Crohnova choroba u dospělých a dětí

Crohnova choroba je zánětlivé onemocnění střev.

Přípravek Hefiya se používá k léčbě Crohnovy choroby u dospělých a dětí od 6 do 17 let. Jestliže trpíte Crohnovou chorobou, budou Vám nejprve podávány jiné léky. Pokud u Vás tato léčba nevyvolá uspokojivou odpověď, pak ke zmírnění projevů tohoto onemocnění dostanete přípravek Hefiya.

Ulcerózní kolitida u dospělých a dětí

Ulcerózní kolitida je zánětlivé onemocnění tlustého střeva.

Přípravek Hefiya se používá k léčbě středně těžké až těžké ulcerózní kolitidy u dospělých a dětí od 6 do 17 let. Jestliže trpíte ulcerózní kolitidou, můžete zpočátku užívat jiná léčiva. Pokud tyto léky nebudou dostatečně účinné, pak ke zmírnění projevů tohoto onemocnění dostanete přípravek Hefiya.

Neinfekční uveitida u dospělých a dětí

Neinfekční uveitida je zánětlivé onemocnění postihující některé části oka. Zánět může vést ke zhoršení zraku a/nebo výskytu plovoucích zákalů v oku (černé tečky nebo chomáčkovité čáry, které se pohybují v zorném poli). Přípravek Hefiya tento zánět zmírňuje.

Přípravek Hefiya se používá k léčbě

- dospělých s neinfekční uveitidou se zánětem postihujícím zadní část oka,
- dětí od 2 let s chronickou neinfekční uveitidou se zánětem postihujícím přední část oka.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Hefiya používat

Nepoužívejte přípravek Hefiya

- jestliže jste alergický(á) na adalimumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže máte závažnou infekci včetně tuberkulózy, sepse (otrava krve) nebo jiných oportunních infekcí (neobvyklé infekce spojené s oslabeným imunitním systémem). Je důležité, abyste lékaře informoval(a), pokud se u Vás vyskytují příznaky infekce, např. horečka, zranění, pocit únavy nebo problémy se zuby (viz „Upozornění a opatření“).

- Jestliže trpíte středně těžkým nebo těžkým srdečním selháním. Je důležité, abyste informoval(a) svého lékaře, pokud se u Vás vyskytly nebo v současné době vyskytují vážné problémy se srdcem (viz „Upozornění a opatření“).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Hefiya se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Alergická reakce

- Jestliže máte alergické reakce s příznaky, jako je pocit tíhy na hrudi, dýchavičnost, závratě, otoky nebo vyrážka, nepodávejte si další injekci přípravku Hefiya a kontaktujte ihned svého lékaře, protože tyto reakce mohou být ve vzácných případech život ohrožující.

Infekce

- Jestliže máte nějakou infekci, včetně dlouhodobé nebo lokalizované infekce (např. bércový vřed), obraťte se před zahájením léčby přípravkem Hefiya na svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), kontaktujte svého lékaře.
- Při léčbě přípravkem Hefiya můžete být náchylnější k infekcím. Riziko může stoupat, pokud máte omezenou funkci plic. Tyto infekce mohou být závažné a zahrnují tuberkulózu, infekce způsobené virem, plísněmi, parazity nebo bakteriemi či neobvyklými infekčními organismy a sepsi (otrava krve). Ve vzácných případech mohou být tyto infekce život ohrožující. Je důležité, abyste informoval(a) lékaře, pokud se u Vás vyskytnou příznaky, jako je horečka, zranění, únava nebo problémy se zuby. Váš lékař může doporučit dočasné ukončení léčby přípravkem Hefiya.

Tuberkulóza (TB)

- Protože u pacientů léčených adalimumabem byly hlášeny případy tuberkulózy, před zahájením léčby přípravkem Hefiya Vás lékař vyšetří, zda se příznaky tohoto onemocnění u Vás nevyskytly. To znamená, že u Vás podrobně zhodnotí dříve prodělaná onemocnění a provede kontrolní vyšetření (například rentgen hrudníku a tuberkulinový test). Provedení těchto vyšetření a jejich výsledky zaznamená do Vaší informační kartičky. Pokud jste prodělal(a) tuberkulózu, anebo jste byl(a) v blízkém kontaktu s osobou s tuberkulózou, je velmi důležité, abyste to řekl(a) svému lékaři. Tuberkulóza se může vyvinout během léčby, i přes to, že jste podstoupil(a) preventivní léčbu tuberkulózy. K rozvoji tuberkulózy může v průběhu léčby dojít i v případě, že jste byl(a) na tuberkulózu preventivně přeléčen(a). Pokud se u Vás objeví příznaky tuberkulózy (přetrvávající kašel, úbytek na váze, apatie, mírná horečka), nebo se během léčby i po léčbě objeví jiná infekce, sdělte to ihned svému lékaři.

Cestování/opakovaná infekce

- Informujte svého lékaře, pokud jste žil(a) v oblastech nebo cestoval(a) do oblastí, kde se běžně vyskytují plísňové infekce, jako je histoplasmóza, kokcidióza nebo blastocystóza.
- Informujte svého lékaře, pokud se u Vás vyskytovaly opakované infekce nebo jiné stavy, které zvyšují riziko infekcí.

Virus hepatitidy B

- Jestliže jste nositelem viru hepatitidy typu B (HBV), jestliže máte aktivní HBV infekci nebo si myslíte, že byste mohl(a) být ohrožen(a) infekcí HBV, sdělte to svému lékaři. Váš lékař Vás na infekci HBV vyšetří. Adalimumab může reaktivovat (obnovovat) HBV infekce u lidí, kteří jsou nositeli viru. V některých ojedinělých případech, zvláště pokud berete jiné léky k potlačení imunitního systému, může být reaktivace HBV infekce život ohrožující.

Věk nad 65 let

- Pokud jste ve věku nad 65 let, můžete být během používání přípravku Hefiya náchylnější k infekcím. Jak Vy, tak i Váš lékař by měl věnovat zvýšenou pozornost známkám infekce během léčby přípravkem Hefiya. Je důležité, abyste oznámil(a) svému lékaři, pokud se u Vás vyskytnou známky infekce, jako je horečka, poranil(a) jste se, cítíte se unavený(á) nebo máte problémy se zuby.

Operace nebo stomatologický výkon

- Pokud Vám má být provedena operace nebo stomatologický výkon, sdělte svému lékaři, že jste léčen(a) přípravkem Hefiya. Váš lékař může doporučit dočasné ukončení léčby přípravkem Hefiya.

Demyelinizační onemocnění

- Jestliže máte demyelinizační onemocnění (onemocnění, které ovlivňuje izolační vrstvu kolem nervů, jako např. roztroušená skleróza), lékař určí, zda můžete být léčen(a) přípravkem Hefiya. Pokud se u Vás objeví některé příznaky, například změny vidění, slabost rukou nebo nohou či znecitlivění nebo brnění v některé části těla, musíte o tom Vašeho lékaře neprodleně informovat.

Očkovací látka

- Určité očkovací látky obsahují živé, ale oslabené formy bakterií nebo virů způsobujících onemocnění a nesmí být během léčby přípravkem Hefiya podávány, aby nezpůsobily infekci. Domluvte se se svým lékařem o možnosti očkování ještě předtím, než budete očkován(a). Doporučuje se, aby dětští pacienti absolvovali pokud možno všechna doporučená očkování určená pro daný věk ještě před zahájením léčby přípravkem Hefiya. Pokud přípravek Hefiya používáte během těhotenství, může být Vaše dítě náchylnější k infekcím po dobu asi pěti měsíců poté, co jste dostala poslední dávku přípravku v průběhu těhotenství. Je důležité, abyste oznámila lékaři Vašeho dítěte a jiným zdravotnickým pracovníkům, že Vám byl přípravek Hefiya v těhotenství podáván, aby se na základě této informace mohli rozhodnout, kdy je vhodné Vaše dítě očkovat.

Srdeční selhání

- Je důležité, abyste sdělil(a) svému lékaři, že se u Vás vyskytly nebo se v současné době vyskytují závažné problémy se srdcem. Pokud se u Vás vyskytuje mírné srdeční selhávání a jste léčen(a) přípravkem Hefiya, musí být lékařem pečlivě sledován stav Vašeho srdce. Pokud se u Vás vyskytnou nové nebo se zhorší již stávající známky srdečního selhávání (např. dýchavičnost nebo otoky dolních končetin), musíte ihned kontaktovat svého lékaře.

Horečka, modřiny, krvácení nebo bledost

- U některých pacientů nemusí tělo vytvářet dostatek krvinek, které bojují proti infekcím nebo při zástavě krvácení. Jestliže máte horečku, která neodeznívá, modřiny nebo snadno krvácíte, případně jste velmi bledí, ihned se spojte s lékařem. Lékař se může rozhodnout ukončit léčbu.

Rakovina

- U dětí i dospělých léčených adalimumabem nebo jinými blokátory TNF byly popsány vzácné případy výskytu určitých typů rakoviny. Lidé se závažnější formou revmatoidní artritidy, jejichž onemocnění trvá delší dobu, mívají vyšší průměrné riziko vzniku lymfomu a leukémie (druhy rakoviny postihující krevní buňky a kostní dřeň). Jestliže používáte přípravek Hefiya, riziko onemocnění lymfomem, leukémií nebo jiným druhem rakoviny může vzrůst. Ve vzácných případech byl u pacientů používajících adalimumab pozorován závažný specifický typ

lymfomu. Někteří z těchto pacientů byli také léčeni léky azathioprinem nebo merkaptopurinem. Oznamte lékaři, pokud užíváte azathioprin nebo merkaptopurin současně s přípravkem Hefiya.

- U pacientů léčených adalimumabem byly pozorovány případy kožního karcinomu nemelanomového typu. Pokud se během léčby nebo po ní objeví nové oblasti poškozené kůže nebo pokud stávající znaménka nebo oblasti poškození změní vzhled, sdělte to lékaři.
- U pacientů se specifickým typem plicního onemocnění zvaným chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN), kteří byli léčeni jiným TNF blokátorem, se objevily i případy jiných druhů rakoviny, nežli jsou lymfomy. Jestliže trpíte CHOPN nebo hodně kouříte, měli byste si se svým lékařem promluvit, je-li pro Vás léčba blokátorem TNF vhodná.

Autoimunitní onemocnění

- Vzácně může vést léčba přípravkem Hefiya k příznakům podobajícím se onemocnění zvanému lupus. Pokud se objeví příznaky, jako je trvalá nevysvětlitelná horečka, bolest kloubů nebo únava, kontaktujte svého lékaře.

Děti a dospívající

- Očkování: pokud je to možné, mělo by být Vaše dítě očkováno ještě předtím, než začne přípravek Hefiya používat.
- Přípravek Hefiya nepodávejte dítěti s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou, pokud je mladší 2 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Hefiya

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a), nebo které možná budete užívat.

Přípravek Hefiya lze používat společně s methotrexátem nebo některými chorobu modifikujícími antirevmatiky (sulfasalazin, hydroxychlorochin, leflunomid a injekční přípravky s obsahem solí zlata), kortikosteroidy nebo léky proti bolesti, a to i s nesteroidními antirevmatiky (NSAID).

Přípravek Hefiya nesmíte z důvodu zvýšeného rizika závažné infekce používat s léky, které obsahují léčivé látky anakinra nebo abatacept. Kombinace adalimumabu a rovněž jiných TNF antagonistů a látky anakinra nebo abatacept se nedoporučuje z důvodu možného zvýšeného rizika infekcí, včetně závažných infekcí a dalších možných farmakologických interakcí. Máte-li nějaké dotazy, zeptejte se prosím svého lékaře.

Těhotenství a kojení

- Máte zvážit použití vhodné antikoncepce k prevenci těhotenství a pokračovat v jejím užívání po dobu nejméně pěti měsíců po posledním podání přípravku Hefiya.
- Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět, požádejte svého lékaře o doporučení týkající se užívání tohoto přípravku.
- Přípravek Hefiya má být užíván během těhotenství pouze tehdy, je-li to nezbytně nutné.
- Na základě studie prováděné u těhotných žen nebylo zjištěno zvýšené riziko vrozených vad, pokud matka během těhotenství užívala přípravek adalimumab, ve srovnání s matkami se stejným onemocněním, které přípravek adalimumab neužívaly.
- Přípravek Hefiya lze podávat během kojení. Jestliže jste dostávala přípravek Hefiya během těhotenství, může být Vaše dítě náchylnější k infekcím.
- Je důležité, abyste informovala dětského lékaře a ostatní zdravotnické pracovníky před očkováním dítěte, že jste během těhotenství používala přípravek Hefiya (více informací týkající se očkování najdete v části „Upozornění a opatření“).

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Hefiya může mít malý vliv na schopnost řídit, jezdit na kole nebo obsluhovat stroje. Po použití přípravku Hefiya se může objevit pocit točení hlavy (vertigo) a poruchy vidění.

Přípravek Hefiya obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v dávce 0,8 ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Hefiya používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Přípravek Hefiya je k dispozici jako 40mg pero nebo 20mg a 40mg předplněná injekční stříkačka pro pacienty, kterým jsou podávány plné dávky 20 mg a 40 mg.

Revmatoidní artritida, psoriatická artritida, ankylozující spondylitida nebo axiální spondylartritida bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy		
Věk a tělesná hmotnost	Kolik a jak často užívat?	Poznámky
Dospělí	40 mg jednou za dva týdny v jedné dávce	U revmatoidní artritidy se při léčbě přípravkem Hefiya pokračuje v podávání methotrexátu. Pokud Vás lékař určí, že je pro Vás methotrexát nevhodný, podává se přípravek Hefiya samostatně. Jestliže máte revmatoidní artritidu a spolu s přípravkem Hefiya nedostáváte methotrexát, může lékař rozhodnout, že budete dostávat 40 mg přípravku Hefiya jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida		
Věk a tělesná hmotnost	Kolik a jak často užívat?	Poznámky
Dospělí, dospívající a děti od 2 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	40 mg jednou za dva týdny	Neuplatňuje se
Děti a dospívající od 2 let s tělesnou hmotností 10 kg až menší než 30 kg	20 mg jednou za dva týdny	Neuplatňuje se

Entezopatická artritida		
Věk a tělesná hmotnost	Kolik a jak často užívat?	Poznámky
Dospělí, dospívající a děti od 6 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	40 mg jednou za dva týdny	Neuplatňuje se
Dospělí, dospívající a děti od 6 let s tělesnou hmotností 15 kg až menší než 30 kg	20 mg jednou za dva týdny	Neuplatňuje se

Psoriáza		
Věk a tělesná hmotnost	Kolik a jak často užívat?	Poznámky
Dospělí	Úvodní dávka 80 mg (jako dvě 40mg injekce za den), následovaná dávkou 40 mg jednou za dva týdny počínaje prvním týdnem po dávce úvodní.	V léčbě přípravkem Hefiya musíte pokračovat tak dlouho, jak Vám doporučil lékař. Pokud nebude tato dávka dostatečně účinná, může Váš lékař zvýšit dávku na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Ložisková psoriáza		
Věk a tělesná hmotnost	Kolik a jak často užívat?	Poznámky
Děti a dospívající od 4 do 17 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	Úvodní dávka 40 mg, následovaná dávkou 40 mg o týden později. Následně poté je obvyklá dávka 40 mg každé dva týdny.	Neuplatňuje se
Děti a dospívající od 4 do 17 let s tělesnou hmotností 15 kg až menší než 30 kg	Úvodní dávka 20 mg, následovaná dávkou 20 mg o týden později. Následně poté je obvyklá dávka 20 mg každé dva týdny.	Neuplatňuje se

Hidradenitis suppurativa		
Věk a tělesná hmotnost	Kolik a jak často užívat?	Poznámky
Dospělí	Úvodní dávka 160 mg (jako čtyři 40mg injekce za den nebo dvě 40mg injekce denně ve dvou po sobě následujících dnech), následovaná dávkou 80 mg (jako dvě 40mg injekce za den) o dva týdny později. Po dalších dvou týdnech se pokračuje dávkou 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny, jak Vám předepsal lékař.	Doporučuje se, abyste denně ošetřil(a) postižená místa antiseptiky.
Dospívající od 12 do 17 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	Úvodní dávka 80 mg (jako dvě 40mg injekce za den), následovaná dávkou 40 mg jednou za dva týdny počínaje dobou o týden později.	Pokud tato dávka nebude dostatečně účinná, lékař může zvýšit dávku na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny. Doporučuje se, abyste denně ošetřil(a) postižená místa antiseptiky.

Crohnova choroba		
Věk a tělesná hmotnost	Kolik a jak často užívat?	Poznámky
Dospělí	Úvodní dávka 80 mg (jako dvě 40mg injekce za den), následovaná dávkou 40 mg jednou za dva týdny počínaje dobou o dva týdny později. Pokud je potřeba rychlejšího nástupu odpovědi na léčbu, může lékař předepsat úvodní dávku 160 mg (jako čtyři 40mg injekce za den nebo dvě 40mg injekce denně ve dvou po sobě následujících dnech), následovanou dávkou 80 mg (jako dvě 40mg injekce za den) o dva týdny později. Následně poté je obvyklá dávka 40 mg každé dva týdny.	Pokud tato dávka nebude dostatečně účinná, lékař může zvýšit dávku na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Crohnova choroba u pediatrických pacientů		
Věk a tělesná hmotnost	Kolik a jak často užívat?	Poznámky
Děti a dospívající od 6 do 17 let s tělesnou hmotností 40 kg nebo vyšší	Úvodní dávka 80 mg (jako dvě 40mg injekce za den), následovaná dávkou 40 mg jednou za dva týdny počínaje dobou o dva týdny později. Pokud je potřeba rychlejšího nástupu odpovědi na léčbu, může lékař předepsat úvodní dávku 160 mg (jako čtyři 40mg injekce za den nebo dvě 40mg injekce denně ve dvou po sobě následujících dnech), následovanou dávkou 80 mg (jako dvě 40mg injekce za den) o dva týdny později. Následně poté je obvyklá dávka 40 mg každé dva týdny.	Pokud tato dávka nebude dostatečně účinná, lékař může zvýšit dávku na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Crohnova choroba u pediatrických pacientů		
Věk a tělesná hmotnost	Kolik a jak často užívat?	Poznámky
Děti a dospívající od 6 do 17 let s tělesnou hmotností menší než 40 kg	Úvodní dávka 40 mg, následovaná dávkou 20 mg jednou za dva týdny počínaje dobou o dva týdny později. Pokud je potřeba rychlejšího nástupu odpovědi na léčbu, může lékař předepsat úvodní dávku 80 mg (jako dvě 40mg injekce za den), následovanou dávkou 40 mg o dva týdny později. Následně poté je obvyklá dávka 20 mg každé dva týdny.	Pokud tato dávka nebude dostatečně účinná, může lékař Vašeho dítěte zvýšit dávkování na 20 mg jednou týdně.

Ulcerózní kolitida		
Věk a tělesná hmotnost	Kolik a jak často užívat?	Poznámky
Dospělí	Úvodní dávka je 160 mg (jako čtyři 40mg injekce za den nebo dvě 40mg injekce denně ve dvou po sobě následujících dnech), následovaná dávkou 80 mg (jako dvě 40mg injekce za den) o dva týdny později. Následně poté je obvyklá dávka 40 mg každé dva týdny.	Pokud tato dávka nebude dostatečně účinná, lékař může zvýšit dávku na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Ulcerózní kolitida u dětí		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Děti a dospívající od 6 let s tělesnou hmotností 40 kg nebo vyšší	První dávka 160 mg (čtyři injekce 40 mg v jednom dni nebo dvě injekce 40 mg za den ve dvou následujících dnech) následovaná dávkou 80 mg (dvě injekce 40 mg v jednom dni) o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 80 mg jednou za dva týdny (dvě injekce 40 mg v jednom dni).	Měl(a) byste nadále používat předepsanou dávku 80 mg jednou za dva týdny, a to i po dosažení věku 18 let.
Děti a dospívající od 6 let s tělesnou hmotností do 40 kg	První dávka 80 mg (dvě injekce 40 mg v jednom dni) následovaná dávkou 40 mg (jedna injekce 40 mg) o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 40 mg jednou za dva týdny.	Měl(a) byste nadále používat předepsanou dávku 40 mg jednou za dva týdny, a to i po dosažení věku 18 let.

Neinfekční uveitida		
Věk a tělesná hmotnost	Kolik a jak často užívat?	Poznámky
Dospělí	Úvodní dávka 80 mg (jako dvě 40mg injekce), následovaná dávkou 40 mg jednou za dva týdny počínaje prvním týdnem po dávce úvodní.	U neinfekční uveitidy se během terapie přípravkem Hefiya může pokračovat v podávání kortikosteroidů nebo jiných léků ovlivňujících imunitní systém. Přípravek Hefiya se může podávat i samostatně. Injekční aplikace přípravku Hefiya musí pokračovat tak dlouho, jak určí Váš lékař.
Děti a dospívající od 2 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	40 mg jednou za dva týdny s methotrexátem.	Váš lékař může také předepsat úvodní dávku 80 mg, která může být podávána jeden týden před zahájením obvyklého dávkování.
Děti a dospívající od 2 let s tělesnou hmotností menší než 30 kg	20 mg jednou za dva týdny s methotrexátem.	Váš lékař může také předepsat úvodní dávku 40 mg, která může být podávána jeden týden před zahájením obvyklého dávkování.

Způsob a cesta podání

Přípravek Hefiya se podává injekčně pod kůži (subkutánní injekcí).

Podrobné pokyny, jak si sám(sama) podat injekci přípravku Hefiya jsou uvedeny v bodě 7 „**Návod k použití**“.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Hefiya, než jste měl(a)

Pokud jste si náhodně aplikoval(a) přípravek Hefiya častěji, než Vám bylo předepsáno, kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka a vysvětlete mu, že jste použil(a) větší množství léku než bylo potřeba. Vždy si s sebou vezměte vnější obal léku, a to i když je prázdný.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Hefiya

Pokud si zapomenete podat injekci, měl(a) byste si ji aplikovat ihned, jak si vzpomenete. Poté si podejte další dávku původně plánovaný den, jako kdybyste si nezapomněl(a) na předchozí dávku.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Hefiya

Rozhodnutí o tom, zda používání přípravku Hefiya přerušit, musíte konzultovat se svým lékařem. Po ukončení léčby se Vám mohou příznaky onemocnění vrátit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Většina nežádoucích účinků je mírné nebo střední závažnosti. Některé však mohou být závažné a vyžadují léčbu. Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout i do 4 měsíců po poslední dávce přípravku Hefiya.

Vyhledejte ihned lékařskou pomoc, pokud si všimnete jakýchkoli z následujících známek alergické reakce nebo srdečního selhání:

- silná vyrážka, kopřivka;
- oteklý obličej, ruce, nohy;
- obtíže s dechem či polykáním;
- zadýchávání, které se zhorší při pohybové aktivitě nebo v poloze vleže nebo otoky nohou.

Oznamte svému lékaři co nejdříve, pokud si všimnete jakýchkoli z následujících účinků:

- známky a příznaky infekce, jako je horečka, pocit nemoci, zranění, problémy se zuby, pálení při močení, pocit slabosti nebo únavy nebo, kašel;
- příznaky nervových potíží, jako například brnění, snížená citlivost, dvojité vidění nebo, slabost horních nebo dolních končetin;
- známky rakoviny kůže jako otok (boule) nebo otevřená rána, která se nehojí;
- příznaky a projevy naznačující krevní poruchy, jako je přetrvávající horečka, tvorba modřin, krvácení, bledost.

Při používání adalimumabu byly pozorovány následující nežádoucí účinky:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- reakce v místě injekčního vpichu (včetně bolesti, otoku, zarudnutí nebo svědění);
- infekce dýchacích cest (včetně nastudnutí, rýmy, infekce vedlejších nosních dutin, zápalu plic);
- bolest hlavy;
- bolest břicha;
- nevolnost a zvracení;
- vyrážka;
- bolest svalů.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- závažné infekce (včetně otravy krve a chřipky);
- střevní infekce (včetně gastroenteritidy);
- kožní infekce (včetně celulitidy a pásového oparu);
- ušní infekce;
- infekce v ústech (včetně zubních infekcí a oparů na rtu);
- infekce pohlavních orgánů;
- infekce močových cest;
- plísňové infekce;
- infekce kloubů;
- nezhoubné nádory;
- rakovina kůže;
- alergické reakce (včetně sezónní alergie);
- dehydratace;
- změny nálad (včetně deprese);
- úzkost;
- obtížné usínání;
- poruchy pocitového vnímání, jako je brnění, svědění nebo necitlivost;
- migréna;
- příznaky útlaku nervových kořenů (včetně bolesti v bedrech a bolesti dolních končetin);
- poruchy zraku;
- oční zánět;
- zánět očního víčka a otok oka;
- točení hlavy (vertigo);
- pocity rychlého bušení srdce;
- vysoký krevní tlak;

- návaly horkosti;
- krevní podlitiny (tuhé otoky se sraženou krví);
- kašel;
- astma;
- dýchavičnost;
- krvácení ze zažívacího ústrojí;
- zažívací obtíže (poruchy trávení, nadýmání, pálení žáhy);
- refluxní choroba jícnu;
- sicca syndrom (včetně suchých očí a suchosti v ústech);
- svědění;
- svědivá vyrážka;
- tvorba modřin;
- zánět kůže (jako je ekzém);
- lámavost nehtů na prstech rukou a nohou;
- zvýšené pocení;
- vypadávání vlasů;
- nový vznik nebo zhoršení psoriázy (lupénky);
- svalové křeče;
- krev v moči;
- onemocnění ledvin;
- bolest na hrudi;
- otok (nahromadění tekutiny v těle, které způsobí, že postižená tkáň oteče);
- horečka;
- snížení počtu krevních destiček, což zvyšuje riziko krvácení nebo tvorby modřin;
- poruchy hojení.

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- neobvyklé infekce (které zahrnují tuberkulózu a jiné infekce), které se objevují, když je snížena odolnost vůči onemocněním;
- neurologické infekce (včetně virové meningitidy);
- infekce oka;
- bakteriální infekce;
- divertikulitida (zánětlivé onemocnění, spojené s infekcí tlustého střeva);
- rakovina, včetně rakoviny postihující mízní systém (lymfom) a melanomu (typ rakoviny kůže);
- poruchy imunitního systému, které mohou postihovat plíce, kůži a lymfatické uzliny (nejčastěji jako onemocnění zvané sarkoidóza);
- vaskulitida (zánět krevních cév);
- třes;
- neuropatie (poškození nervů);
- mozková mrtvice;
- dvojité vidění;
- ztráta sluchu, zvonění v uších;
- pocity nepravidelného bušení srdce, jako je vynechání tepu;
- srdeční obtíže, které mohou způsobovat zkrácení dechu nebo otékání kotníků;
- srdeční příhoda (infarkt);
- výduť ve stěně velkých tepen, zánět a sraženina v žíle, blokáda krevní cévy;
- plicní onemocnění způsobující dýchavičnost (včetně zánětu);
- plicní embolie (uzávěr plicní tepny);
- pleurální výpotek (neobvyklé nahromadění tekutiny v prostoru pohrudnice);
- zánět slinivky břišní, způsobující závažné bolesti břicha a zad;
- potíže s polykáním;
- otoky tváře;
- zánět žlučníku, žlučnické kameny;

- ztukovatění jater (nahromadění tuku v jaterních buňkách);
- noční pocení;
- zjizvení;
- neobvyklé poškození svalů;
- systémový lupus erythematosus (imunitní porucha zahrnující zánět kůže, srdce, plic, kloubů a jiných orgánových systémů);
- přerušovaný spánek;
- impotence;
- záněty.

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob)

- leukémie (rakovina postihující krev a kostní dřeň);
- závažná alergická reakce doprovázená šokem;
- roztroušená skleróza;
- nervové poruchy (jako záněty očního nervu oka a Guillain-Barré syndrom, onemocnění, které může způsobit svalovou slabost, abnormální pocity, brnění v pažích a horní části těla);
- zástava srdečních stahů;
- plicní fibróza (zjizvení plic);
- perforace (protržení) střeva (otvor ve stěně střeva);
- hepatitida (zánět jater);
- reaktivace infekce hepatitidy B;
- autoimunní hepatitida (zánět jater způsobený imunitním systémem vlastního těla);
- kožní vaskulitida (zánět krevních cév v kůži);
- Stevensův-Johnsonův syndrom (život ohrožující reakce s příznaky podobnými chřipce a puchýřnaté vyrážce);
- otoky na tváři spojené s alergickými reakcemi;
- erythema multiforme (zánětlivá kožní vyrážka);
- lupus-like syndrom (onemocnění s příznaky podobnými lupus erythematosus);
- angioedém (lokalizovaný otok kůže);
- lichenoidní kožní reakce (svědivá načervenalá až purpurově zbarvená vyrážka).

Není známo (frekvenci výskytu nelze z dostupných údajů určit)

- hepatosplenický T-buněčný lymfom (vzácný druh rakoviny krve, který je obvykle smrtelný);
- karcinom z Merkelových buněk (typ kožního karcinomu);
- Kaposiho sarkom, vzácné nádorové onemocnění související s infekcí vyvolanou lidským herpesvirem typu 8. Kaposiho sarkom se nejčastěji vyskytuje ve formě fialových skvrn na kůži;
- selhání jater;
- zhoršení onemocnění nazývané dermatomyozitida (pozorovatelné jako kožní vyrážka doprovázená svalovou slabostí).
- zvýšení tělesné hmotnosti (u většiny pacientů bylo zvýšení hmotnosti malé)

Některé nežádoucí účinky pozorované u adalimumabu mohou probíhat bez příznaků a mohou být objeveny pouze s pomocí krevních testů. Tyto zahrnují:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- nízký počet bílých krvinek;
- nízký počet červených krvinek;
- zvýšení tuků v krvi;
- zvýšení jaterních enzymů.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- vysoký počet bílých krvinek;
- nízký počet krevních destiček;
- zvýšení kyseliny močové v krvi;
- neobvyklé hodnoty sodíku v krvi;
- nízké hodnoty vápníku v krvi;
- nízké hodnoty fosforu v krvi;
- vysoké hladiny krevního cukru;
- vysoké hodnoty laktátdehydrogenázy v krvi;
- přítomnost autoprotilátek v krvi;
- nízká hladina draslíku v krvi.

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- zvýšená hladina bilirubinu (jaterní test z krve).

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob)

- nízké počty bílých krvinek, červených krvinek a krevních destiček.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte i v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Hefiya uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte přípravek Hefiya po uplynutí doby použitelnosti, která je uvedena na lahvičce/blistru/krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněné pero v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Jiná možnost uchovávání:

Pokud je to potřeba (například pokud cestujete), je možno uchovávat přípravek Hefiya při pokojové teplotě (až do 25 °C) po dobu maximálně 21 dní. Vždy se ujistěte, že je přípravek chráněn před světlem. Jakmile předplněné pero vyjmete z lednice a ponecháte je při pokojové teplotě, **musíte jej použít do 21 dní nebo zlikvidovat**, a to i tehdy, pokud je později vrátíte zpět do lednice. Měl(a) byste si poznamenat datum, kdy jste předplněné pero poprvé vyjmul(a) z lednice, a také datum, kdy je třeba ho znehodnotit.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Hefiya obsahuje

- Léčivou látkou je adalimumabum. Jedno předplněné pero obsahuje 40 mg adalimumabu v 0,8 ml roztoku.
- Dalšími složkami jsou kyselina adipová, monohydrát kyseliny citronové, chlorid sodný, mannitol (E 421), polysorbát 80 (E 433), kyselina chlorovodíková (E 507), hydroxid sodný (E 524) a voda pro injekci (viz bod 2 „Přípravek Hefiya obsahuje sodík“).

Jak přípravek Hefiya vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Hefiya 40 mg injekční roztok v předplněném peru je dodáván jako 0,8 ml čirého až slabě opalescentního, bezbarvého nebo slabě nažloutlého roztoku.

Přípravek Hefiya je dodáván jako předplněná injekční stříkačka na jedno použití sestavená do pera trojúhelníkového tvaru s transparentním okénkem a štítkem. Stříkačka uvnitř pera je tvořena ze skla typu I, jehlou 29G z nerezové oceli a vnitřním pryžovým krytem jehly (termoplastický elastomer). Stříkačka obsahuje 0,8 ml roztoku.

Krabička obsahuje 1 a 2 předplněná pera s přípravkem Hefiya.
Vícečetné balení obsahuje 6 (3 balení po 2) předplněných per s přípravkem Hefiya.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.
Přípravek Hefiya je k dostání jako předplněná injekční stříkačka a předplněné pero.

Držitel rozhodnutí o registraci

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Rakousko

Výrobce

Sandoz GmbH Schaffhausen
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Rakousko

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Rakousko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien
Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

Lietuva
Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

България
Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Luxembourg/Luxemburg
Sandoz nv/sa (Belgique/Belgien)
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

Sandoz A/S
Tlf./Sími/Tel: +45 63 95 10 00

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

France

Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland

Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia

Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Κύπρος

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
(Ελλάδα)
Τηλ: +30 216 600 5000

Latvija

Sandoz d.d. Latvija filiāle
Tel: +371 67 892 006

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +356 99644126

Nederland

Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

România

Terapia S.A.
Tel: +40 264 50 15 00

Slovenija

Sandoz farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 29 02

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

United Kingdom (Northern Ireland)

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Tato příbalová informace byla naposledy revidována v

Další zdroje informací

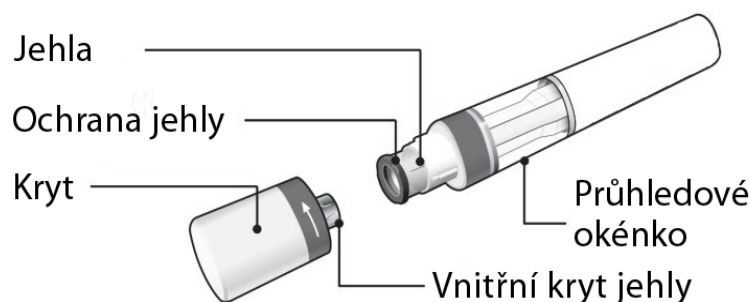
Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <https://www.ema.europa.eu>.

7. Návod k použití

Abyste zabránil(a) možným infekcím a zajistil(a), že tento léčivý přípravek používáte správně, je důležité dodržovat tyto pokyny.

Před podáním injekce s přípravkem Hefiya si přečtete tento návod k použití, ujistěte se, že mu rozumíte a víte, jak dodržovat dané pokyny. Před prvním použitím Vám Váš lékař ukáže, jak správně připravit a podat injekci pomocí předplněného pera. Pokud máte nějaké dotazy, zeptejte se svého lékaře.

Předplněné pero na jedno použití s přípravkem Hefiya



Obrázek A: části pera s přípravkem Hefiya

Na *obrázku A* je znázorněno pero s odstraněným krytem. Neodstraňujte kryt, dokud nebudete připraven(a) podat injekci.

Je důležité, abyste

- **neotvíral(a)** krabičku, dokud nebudete připraven(a) pero použít.
- **nepoužíval(a)** pero, pokud je spoj na krabičce nebo bezpečnostní těsnění pera porušené.
- **nikdy nenechával(a)** pero bez dozoru na místě, kde s ním mohou ostatní manipulovat.
- v případě, že pero upustíte, jej nepoužíval(a), jestliže vypadá poškozeně nebo pokud Vám spadlo bez krytu.
- podal(a) přípravek Hefiya injekcí 15–30 minut po vyjmutí z lednice. Injekce bude příjemnější.
- pero vyhodil(a) ihned po použití. **Nepoužívejte pero opakovaně.** Viz bod 8. „**Likvidace použitých per**” na konci tohoto návodu k použití.

Jak pero uchovávat?

- Uchovávejte pero v krabičce v lednici při teplotě mezi 2 °C až 8 °C.
- Pokud je to potřeba (například pokud cestujete) je možno přípravek Hefiya uchovávat při pokojové teplotě po dobu maximálně 21 dní. Vždy se ujistěte, že je přípravek chráněn před světlem. Jakmile předplněné pero vyjmete z lednice a ponecháte je při pokojové teplotě, **musíte jej použít do 21 dní nebo zlikvidovat**, a to i tehdy, pokud je později vrátíte zpět do lednice. Měl(a) byste si poznamenat datum, kdy jste předplněné pero poprvé vyjmul(a) z lednice, a také datum, kdy je třeba pero znehodnotit.
- Uchovávejte pero v původní krabičce, dokud nebudete připraven(a) ho použít, abyste ho chránil(a) před světlem.
- Neuchovávejte pero v extrémním horku nebo chladu.
- Pero chraňte před mrazem.

Uchovávejte přípravek Hefiya a všechny ostatní léčivé přípravky mimo dosah dětí.

Co potřebujete k podání injekce?

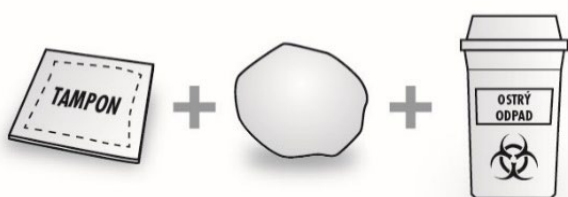
Umístěte následující položky na čistý, rovný povrch.

Krabička obsahuje:

- Předplněné/á pero/a s přípravkem Hefiya (viz *obrázek A*). Každé pero obsahuje 40 mg/0,8 ml přípravku Hefiya.

Krabička neobsahuje (viz *obrázek B*):

- Tampón s alkoholem
- Vatový tampón nebo gázu
- Nádobu na ostré předměty



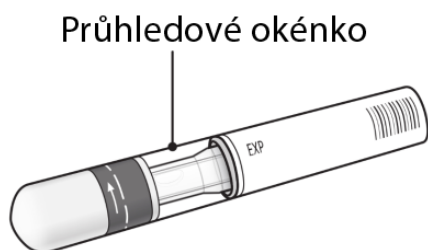
Obrázek B: položky, které nejsou obsahem krabičky

Viz „8. Likvidace použitých per“ na konci tohoto návodu k použití.

Před podáním injekce

Příprava pera

- Pokud pero vyjmete z lednice 15 až 30 minut před podáním injekce přípravku Hefiya a necháte ho dosáhnout pokojové teploty, bude injekce příjemnější.
- Podívejte se na průhledové okénko. Roztok musí být bezbarvý nebo slabě nažloutlý a také čirý až slabě opalescentní. **Nepoužívejte**, jsou-li vidět jakékoli částice a/nebo odlišnosti v zabarvení. Pokud máte nějaké obavy týkající se vzhledu roztoku, obraťte se na svého lékárníka o pomoc.



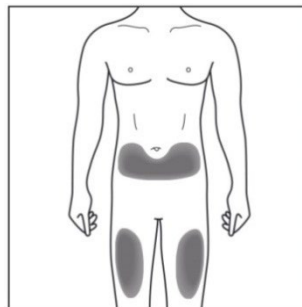
Obrázek C: Bezpečnostní kontrola před injekcí

- Podívejte se na datum použitelnosti (EXP) na svém peru. Pero nepoužívejte, pokud datum použitelnosti již vypršelo.
- Nepoužívejte, pokud je bezpečnostní těsnění zlomené

Kontaktujte svého lékárníka, pokud pero nesplní některou z výše uvedených kontrol.

1. Volba místa injekce:

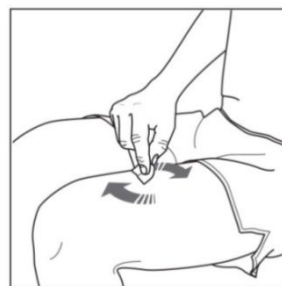
- Doporučeným místem injekce je přední strana stehen. Můžete rovněž použít spodní část břicha, ale ne oblast 5 cm okolo pupíku (viz *obrázek D*).
- Při každém podání injekce si vyberte odlišné místo.
- Neaplikujte si injekci do oblastí, kde je kůže citlivá, červená, šupinatá či tvrdá nebo kde jsou modřiny. Vyhněte se oblastem s jizvami nebo striemi. Pokud máte psoriázu, NEAPLIKUJTE injekci přímo do místa s psoriatickými ložisky.



Obrázek D: vyberte místo injekce

2. Očištění místa injekce:

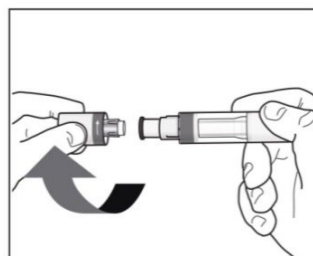
- Dobře si umyjte ruce vodou a mýdlem.
- Krouživými pohyby očistěte místo injekce pomocí tampónu s alkoholem. Před aplikací injekce nechte místo vpichu oschnout (viz *obrázek E*).
- Před aplikací injekce se znovu nedotýkejte očištěné oblasti.



Obrázek E: očistěte místo injekce

3. Odstranění krytu pera:

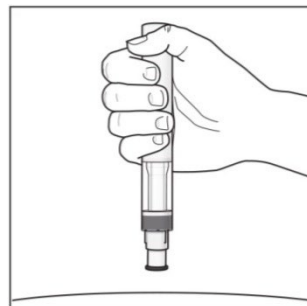
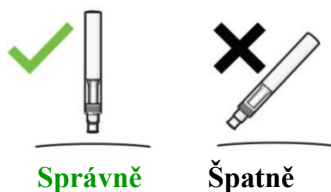
- Kryt odstraňte ve chvíli, kdy jste připraven(a) pero použít.
- Pootočte krytem ve směru šipek (viz *obrázek F*).
- Po odstranění kryt vyhod'te. **Nepokoušejte se kryt znovu připevnit.**
- Pero použijte do 5 minut od odstranění krytu.
- Možná uvidíte několik kapek roztoku vytékajícího z jehly. To je normální.



Obrázek F: odstraňte kryt

4. Držení pera:

- Pero přiložte pod úhlem 90 stupňů k očištěnému místu pro podání injekce (viz *obrázek G*).



Obrázek G: držte pero tímto způsobem

Podání injekce

Před podáním injekce si musíte přečíst tyto informace

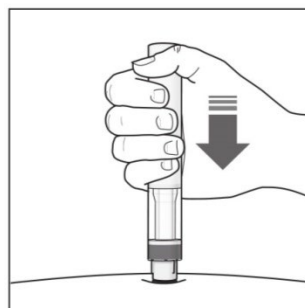
Během podání injekce uslyšíte **2 hlasitá kliknutí**:

- **První kliknutí** znamená, že podání injekce bylo **zahájeno**.
- O několik sekund později **druhé kliknutí** naznačí, že podání injekce je téměř u konce.

Pero musíte držet pevně přitisknuté ke kůži, dokud nevidíte, že **zelený indikátor** vyplnil okénko a přestal se pohybovat.

5. Zahájení podání injekce:

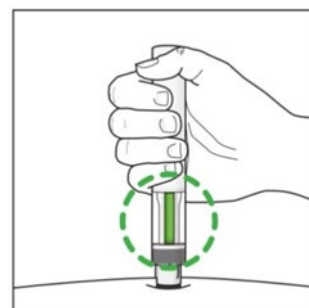
- Zatlačením pera pevně proti kůži zahájíte podání injekce (viz *obrázek H*).
- **První kliknutí** naznačí, že podání injekce bylo zahájeno.
- Pero **držte stále** pevně proti kůži.
- **Zelený indikátor** zobrazuje průběh podávání injekce.



Obrázek H: zahajte podání injekce

6. Ukončení podání injekce:

- Dejte pozor, až uslyšíte **druhé kliknutí**. To naznačuje, že podání injekce je **skoro** u konce.
- Zkontrolujte, že **zelený indikátor** vyplnil okénko a přestal se pohybovat (viz *obrázek I*).
- Pero můžete nyní odstranit.

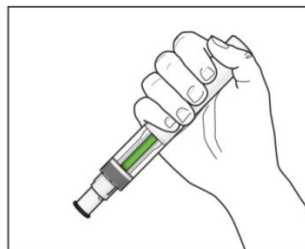


Obrázek I: ukončete podání injekce

Po podání injekce

7. Ověřte, že zelený indikátor vyplnil okénko (viz obrázek J):

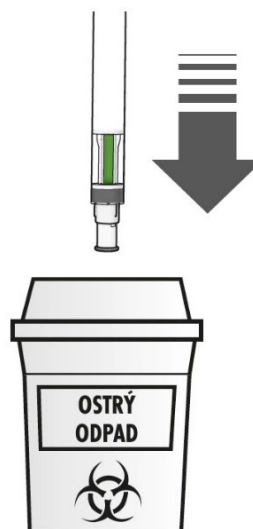
- To znamená, že přípravek byl aplikován. Kontaktujte svého lékaře pokud zelený indikátor není vidět.
- V místě injekce může být malé množství krve. Můžete přitlačit vatový tampón nebo gázu na místo injekce a přidržet po dobu 10 sekund. Místo injekce netřete. V případě potřeby můžete místo injekce překrýt náplastí.



Obrázek J: zkontrolujte zelený indikátor

8. Likvidace použitých per:

- Použitá pera vyhod'te do nádoby na ostré předměty (uzavíratelná nádoba odolná proti propíchnutí). Pera se nesmí používat opakovaně kvůli Vaší bezpečnosti a bezpečnosti ostatních.
- Nevyhazujte žádné přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka, jak vyhodit přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomohou chránit životní prostředí. Jakékoli nepoužité produkty nebo odpadní materiál musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.



Pokud máte jakékoli dotazy, sdělte je lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře, kteří jsou seznámeni s přípravkem Hefiya.

Příbalová informace: informace pro pacienta

Hefiya 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce adalimumabum **40 mg/0,4 ml**

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Váš lékař Vám rovněž vydá **informační kartičku**, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, se kterými musíte být seznámen(a) před zahájením léčby přípravkem Hefiya a během léčby tímto lékem. Mějte tuto **informační kartičku** během Vaší léčby a 4 měsíce po Vaší poslední injekci (nebo Vašeho dítěte) přípravku Hefiya vždy při sobě.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Hefiya a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Hefiya používat
3. Jak se přípravek Hefiya používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Hefiya uchovávat
6. Obsah balení a další informace
7. Návod k použití

1. Co je přípravek Hefiya a k čemu se používá

Přípravek Hefiya obsahuje léčivou látku adalimumab, která působí na imunitní (obránný) systém těla.

Přípravek Hefiya je určen k léčbě zánětlivých onemocnění popsaných níže:

- revmatoidní artritida
- polyartikulární juvenilní idiopatická artritida
- entezopatická artritida
- ankylozující spondylitida
- axiální spondylartritida bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy
- psoriatická artritida
- ložisková psoriáza
- hidradenitis suppurativa
- Crohnova choroba
- ulcerózní kolitida
- neinfekční uveitida

Účinná látka v přípravku Hefiya, adalimumab, je monoklonální protilátka. Monoklonální protilátky jsou bílkoviny, které se váží na specifický cíl v těle.

Cíl pro adalimumab je bílkovina označená jako tumor nekrotizující faktor (TNF α), která je přítomna ve zvýšených hladinách při zánětlivých onemocněních uvedených výše. Navázáním na TNF α přípravek Hefiya blokuje jeho účinky a snižuje zánětlivý proces u těchto onemocnění.

Revmatoidní artritida

Revmatoidní artritida je zánětlivé onemocnění kloubů.

Přípravek Hefiya se používá k léčbě revmatoidní artritidy u dospělých. Pokud máte středně těžkou nebo těžkou aktivní revmatoidní artritidu, můžete nejdříve užívat jiné choroby modifikující léky, jako je methotrexát. Pokud tyto léky nebudou dostatečně účinné, pak k léčbě revmatoidní artritidy dostanete přípravek Hefiya.

Přípravek Hefiya je možné použít rovněž k léčbě těžké, aktivní a progresivní revmatoidní artritidy bez předchozí léčby methotrexátem.

Přípravek Hefiya může zpomalit poškození kloubní chrupavky a kosti způsobené onemocněním a zlepšuje tělesné funkce.

Přípravek Hefiya se obvykle používá s methotrexátem. Pokud Váš lékař určí, že je pro Vás methotrexát nevhodný, může se přípravek Hefiya podávat samostatně.

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida je zánětlivé onemocnění kloubů.

Přípravek Hefiya se používá k léčbě polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy u dětí a dospívajících od 2 do 17 let. Zpočátku mohou pacienti užívat jiné choroby modifikující léky, jako je methotrexát. Pokud tyto léky nebudou dostatečně účinné, pak dostanou pacienti přípravek Hefiya.

Entezopatická artritida

Entezopatická artritida je zánětlivé onemocnění kloubů a míst, kde se šlachy upínají na kosti.

Přípravek Hefiya se používá k léčbě entezopatické artritidy u dětí od 6 let.

Zpočátku mohou pacienti užívat jiné choroby modifikující léky, jako je methotrexát.

Pokud tyto léky dostatečně neúčinkují, bude pacientům k léčbě entezopatické artritidy podáván přípravek Hefiya.

Ankylozující spondylitida a axiální spondylartritida bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy

Ankylozující spondylitida a axiální spondylartritida bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy jsou zánětlivá onemocnění páteře.

Přípravek Hefiya se používá k léčbě těchto onemocnění u dospělých. Jestliže trpíte ankylozující spondylitidou nebo axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy, budou Vám nejprve podávány jiné léky. Pokud tyto léky nebudou dostatečně účinné, pak ke zmírnění projevů tohoto onemocnění dostanete přípravek Hefiya.

Ložisková psoriáza u dospělých a dětí

Ložisková psoriáza je zánětlivé kožní onemocnění, které se projevuje ohraničenými, zarudlými, vyvýšenými ložisky, krytými stříbřitě lesklými šupinami. Ložisková psoriáza může postihovat také nehty, může způsobit jejich ztlustění, drolení a odlučování od nehtového lůžka, což může být bolestivé. Psoriáza je pravděpodobně způsobena problémem s imunitním systémem organismu, který vede ke zvýšené tvorbě kožních buněk.

Přípravek Hefiya se používá k léčbě středně těžké až těžké ložiskové psoriázy u dospělých. Přípravek Hefiya se používá také k léčbě těžké ložiskové psoriázy u dětí a dospívajících od 4 do 17 let, u kterých léky nanášené na kůži a léčba pomocí UV světla neúčinkovaly dobře nebo je u nich tato léčba nevhodná.

Psoriatická artritida

Psoriatická artritida je zánětlivé onemocnění kloubů při lupénce (psoriáze).

Přípravek Hefiya se používá k léčbě psoriatické artritidy u dospělých. Přípravek Hefiya může zpomalit poškození chrupavky a kosti kloubů způsobené onemocněním a zlepšit fyzické funkce.

Hidradenitis suppurativa u dospělých a dospívajících

Hidradenitis suppurativa (někdy nazývaná acne inversa) je dlouhotrvající a často bolestivé zánětlivé kožní onemocnění. Příznaky mohou zahrnovat citlivé uzly (boláky) a abscesy (nežity), které mohou obsahovat hnis.

Nejčastěji postihuje specifické části kůže, jako např. pod prsy, podpaždí, vnitřní část stehen, třísla a hýždě. Na postižených částech se také mohou objevovat jizvy.

Přípravek Hefiya se používá k léčbě

- středně těžké až těžké hidradenitis suppurativa u dospělých a
- středně těžké až těžké hidradenitis suppurativa u dospívajících od 12 do 17 let.

Přípravek Hefiya pomáhá snižovat počet boláků a nežitů, které máte, a bolest, která je s tímto onemocněním často spojena. Nejprve můžete dostávat jiné léky. Pokud tyto léky nebudou dostatečně účinné, bude Vám podán přípravek Hefiya.

Crohnova choroba u dospělých a dětí

Crohnova choroba je zánětlivé onemocnění střev.

Přípravek Hefiya se používá k léčbě

- středně těžké až těžké Crohnovy choroby u dospělých a
- středně těžké až těžké Crohnovy choroby u dětí a dospívajících od 6 do 17 let.

Jestliže trpíte Crohnovou chorobou, budou Vám nejprve podávány jiné léky. Pokud u Vás tato léčba nevyvolá uspokojivou odpověď, pak ke zmírnění projevů tohoto onemocnění dostanete přípravek Hefiya.

Ulcerózní kolitida u dospělých a dětí

Ulcerózní kolitida je zánětlivé onemocnění tlustého střeva.

Přípravek Hefiya se používá k léčbě

- středně těžké až těžké ulcerózní kolitidy u dospělých a
- středně těžké až těžké ulcerózní kolitidy u dětí dospívajících od 6 do 17 let.

Jestliže trpíte ulcerózní kolitidou, mohou Vám být nejprve podávána jiné léky. Pokud u Vás tato léčba nevyvolá dostatečnou odpověď, pak ke zmírnění projevů ulcerózní kolitidy dostanete přípravek Hefiya.

Neinfekční uveitida u dospělých a dětí

Neinfekční uveitida je zánětlivé onemocnění postihující některé části oka. Zánět může vést ke zhoršení zraku a/nebo výskytu plovoucích zákalů v oku (černé tečky nebo chomáčkovité čáry, které se pohybují v zorném poli). Přípravek Hefiya tento zánět zmírňuje.

Přípravek Hefiya se používá k léčbě

- dospělých s neinfekční uveitidou se zánětem postihujícím zadní část oka,
- dětí od 2 let s chronickou neinfekční uveitidou se zánětem postihujícím přední část oka.

Mohou Vám být nejprve podány jiné léky. Pokud u Vás tato léčba nevyvolá uspokojivou odpověď, pak dostanete přípravek Hefiya.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Hefiya používat

Nepoužívejte přípravek Hefiya

- jestliže jste alergický(á) na adalimumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže máte závažnou infekci včetně tuberkulózy, sepse (otrava krve) nebo jiných oportunních infekcí (neobvyklé infekce spojené s oslabeným imunitním systémem). Je důležité, abyste lékaře informoval(a), pokud se u Vás vyskytují příznaky infekce, např. horečka, zranění, pocit únavy nebo problémy se zuby (viz „Upozornění a opatření“).
- jestliže trpíte středně těžkým nebo těžkým srdečním selháním. Je důležité, abyste informoval(a) svého lékaře, pokud se u Vás vyskytly nebo v současné době vyskytují vážné problémy se srdcem (viz „Upozornění a opatření“).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Hefiya se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Alergická reakce

- Jestliže máte alergické reakce s příznaky, jako je pocit tíhy na hrudi, dýchavičnost, závratě, otoky nebo vyrážka, nepodávejte si další injekci přípravku Hefiya a kontaktujte ihned svého lékaře, protože tyto reakce mohou být ve vzácných případech život ohrožující.

Infekce

- Jestliže máte nějakou infekci, včetně dlouhodobé nebo lokalizované infekce (např. bércový vřed), obraťte se před zahájením léčby přípravkem Hefiya na svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), kontaktujte svého lékaře.
- Při léčbě přípravkem Hefiya můžete být náchylnější k infekcím. Riziko může stoupat, pokud máte omezenou funkci plic. Tyto infekce mohou být závažné a zahrnují tuberkulózu, infekce způsobené viry, plísněmi, parazity nebo bakteriemi či neobvyklými infekčními organismy a sepsi (otrava krve). Ve vzácných případech mohou být tyto infekce život ohrožující. Je důležité, abyste informoval(a) lékaře, pokud se u Vás vyskytnou příznaky, jako je horečka, zranění, únava nebo problémy se zuby. Váš lékař může doporučit dočasné ukončení léčby přípravkem Hefiya.

Tuberkulóza (TB)

- Protože u pacientů léčených adalimumabem byly hlášeny případy tuberkulózy, před zahájením léčby přípravkem Hefiya Vás lékař vyšetří, zda se příznaky tohoto onemocnění u Vás nevyskytly. To znamená, že u Vás podrobně zhodnotí dříve prodělaná onemocnění, provede kontrolní vyšetření (například rentgen hrudníku a tuberkulinový test). Provedení těchto vyšetření a jejich výsledky zaznamená do Vaší **informační kartičky**. Pokud jste prodělal(a) tuberkulózu, anebo jste byl(a) v blízkém kontaktu s osobou s tuberkulózou, je velmi důležité, abyste to řekl(a) svému lékaři. Tuberkulóza se může vyvinout během léčby, i přes to, že jste podstoupil(a) preventivní léčbu tuberkulózy. Pokud se u Vás objeví příznaky tuberkulózy (přetrvávající kašel, úbytek na váze, ztráta energie, mírná horečka), nebo se během léčby i po léčbě objeví jiná infekce, sdělte to ihned svému lékaři.

Cestování / opakovaná infekce

- Informujte svého lékaře, pokud jste žil(a) v oblastech nebo cestoval(a) do oblastí, kde se velmi často vyskytují plísnivé infekce, jako je histoplasmóza, kokcidióza nebo blastocystóza.
- Informujte svého lékaře, pokud se u Vás vyskytovaly opakované infekce nebo jiné stavy, které zvyšují riziko infekcí.

Virus hepatitidy B

- Jestliže jste nositelem viru hepatitidy typu B (HBV), jestliže máte aktivní HBV infekci nebo si myslíte, že byste mohl(a) být ohrožen(a) infekcí HBV, sdělte to svému lékaři. Váš lékař Vás na infekci HBV vyšetří. Adalimumab může reaktivovat (obnovovat) HBV infekce u lidí, kteří jsou nositeli viru. V některých ojedinělých případech, zvláště pokud berete jiné léky k potlačení imunitního systému, může být reaktivace HBV infekce život ohrožující.

Věk nad 65 let

- Pokud jste ve věku nad 65 let, můžete být během používání přípravku Hefiya náchylnější k infekcím. Jak Vy, tak i Váš lékař by měl věnovat zvýšenou pozornost známám infekce během léčby přípravkem Hefiya. Je důležité, abyste oznámil(a) svému lékaři, pokud se u Vás vyskytnou známky infekce, jako je horečka, poranil(a) jste se, cítíte se unavený(á) nebo máte problémy se zuby.

Operace nebo stomatologický výkon

- Pokud Vám má být provedena operace nebo stomatologický výkon, sdělte svému lékaři, že jste léčen(a) přípravkem Hefiya. Váš lékař může doporučit dočasné ukončení léčby přípravkem Hefiya.

Demyelinizační onemocnění

- Jestliže máte demyelinizační onemocnění (onemocnění, které ovlivňuje izolační vrstvu kolem nervů, jako např. roztroušená skleróza), lékař určí, zda můžete být léčen(a) přípravkem Hefiya. Pokud se u Vás objeví některé příznaky, například změny vidění, slabost rukou nebo nohou či znecitlivění nebo brnění v některé části těla, musíte o tom Vašeho lékaře neprodleně informovat.

Očkovací látka

- Určité očkovací látky obsahují živé, ale oslabené formy bakterií nebo virů způsobujících onemocnění a nesmí být během léčby přípravkem Hefiya podávány, aby nezpůsobily infekci. Domluvte se se svým lékařem o možnosti očkování ještě předtím, než budete očkován(a). Doporučuje se, aby dětští pacienti absolvovali pokud možno všechna doporučená očkování určená pro daný věk ještě před zahájením léčby přípravkem Hefiya. Pokud přípravek Hefiya používáte během těhotenství, může být Vaše dítě náchylnější k infekcím po dobu asi pěti měsíců poté, co jste dostala poslední dávku přípravku v průběhu těhotenství. Je důležité, abyste oznámila lékaři Vašeho dítěte a jiným zdravotnickým pracovníkům, že Vám byl přípravek Hefiya v těhotenství podáván, aby se na základě této informace mohli rozhodnout, kdy je vhodné Vaše dítě očkovat.

Srdeční selhání

- Je důležité, abyste sdělil(a) svému lékaři, že se u Vás vyskytly nebo se v současné době vyskytují závažné problémy se srdcem. Pokud se u Vás vyskytuje mírné srdeční selhávání a jste léčen(a) přípravkem Hefiya, musí být lékařem pečlivě sledován stav Vašeho srdce. Pokud se u

Vás vyskytnou nové nebo se zhorší již stávající známky srdečního selhávání (např. dýchavičnost nebo otoky dolních končetin), musíte ihned kontaktovat svého lékaře.

Horečka, modřiny, krvácení nebo bledost

- U některých pacientů nemusí tělo vytvářet dostatek krvinek, které bojují proti infekcím nebo pomáhají při zástavě krvácení. Jestliže máte horečku, která neodeznívá, modřiny nebo snadno krvácíte, případně jste velmi bledí, ihned se spojte s lékařem. Lékař se může rozhodnout ukončit léčbu.

Rakovina

- U dětí i dospělých léčených adalimumabem nebo jinými blokátory TNF byly popsány vzácné případy výskytu určitých typů rakoviny. Lidé se závažnější formou revmatoidní artritidy, jejichž onemocnění trvá delší dobu, mívají vyšší průměrné riziko vzniku lymfomu a leukémie (druhy rakoviny postihující krevní buňky a kostní dřeň). Jestliže používáte přípravek Hefiya, riziko onemocnění lymfomem, leukémií nebo jiným druhem rakoviny může vzrůst. Ve vzácných případech byl u pacientů používajících adalimumab pozorován závažný specifický typ lymfomu. Někteří z těchto pacientů byli také léčeni léky azathioprinem nebo merkaptopurinem. Oznamte lékaři, pokud užíváte azathioprin nebo merkaptopurin současně s přípravkem Hefiya.
- U pacientů léčených adalimumabem byly pozorovány případy kožního karcinomu nemelanomového typu. Pokud se během léčby nebo po ní objeví nové oblasti poškozené kůže nebo pokud stávající znaménka nebo oblasti poškození změní vzhled, sdělte to lékaři.
- U pacientů se specifickým typem plicního onemocnění zvaným chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN), kteří byli léčeni jiným TNF blokátorem, se objevily i případy jiných druhů rakoviny, nežli jsou lymfomy. Jestliže trpíte CHOPN nebo hodně kouříte, měli byste si se svým lékařem promluvit, je-li pro Vás léčba blokátorem TNF vhodná.

Autoimunitní onemocnění

- Vzácně může vést léčba přípravkem Hefiya k příznakům podobajícím se onemocnění zvanému lupus. Pokud se objeví příznaky, jako je trvalá nevysvětlitelná horečka, bolest kloubů nebo únava, kontaktujte svého lékaře.

Děti a dospívající

- Očkování: pokud je to možné, mělo by být Vaše dítě očkováno ještě předtím, než začne přípravek Hefiya používat.

Další léčivé přípravky a přípravek Hefiya

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a), nebo které možná budete užívat.

Přípravek Hefiya lze používat společně s methotrexátem nebo některými chorobu modifikujícími antirevmatiky (sulfasalazin, hydroxychlorochin, leflunomid a injekční přípravky s obsahem solí zlata), kortikosteroidy nebo léky proti bolesti, a to i s nesteroidními antirevmatiky (NSAID).

Přípravek Hefiya nesmíte z důvodu zvýšeného rizika závažné infekce používat s léky, které obsahují léčivé látky anakinra nebo abatacept. Kombinace adalimumabu a rovněž jiných TNF antagonistů a látky anakinra nebo abatacept se nedoporučuje z důvodu možného zvýšeného rizika infekcí, včetně závažných infekcí a dalších možných farmakologických interakcí. Máte-li nějaké dotazy, zeptejte se prosím svého lékaře.

Těhotenství a kojení

- Máte zvážit použití vhodné antikoncepce k prevenci těhotenství a pokračovat v jejím užívání po dobu nejméně pěti měsíců po posledním podání přípravku Hefiya
- Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět, požádejte svého lékaře o doporučení týkající se užívání tohoto přípravku.
- Přípravek Hefiya má být užíván během těhotenství pouze tehdy, je-li to nezbytně nutné.
- Na základě studie prováděné u těhotných žen nebylo zjištěno zvýšené riziko vrozených vad, pokud matka během těhotenství užívala přípravek adalimumab, ve srovnání s matkami se stejným onemocněním, které přípravek adalimumab neužívaly.
- Přípravek Hefiya lze podávat během kojení. Pokud jste přípravek Hefiya používala během těhotenství, může být Vaše dítě náchylnější k infekcím.
- Je důležité, abyste informovala dětského lékaře a ostatní zdravotnické pracovníky před očkováním Vašeho dítěte, že jste během těhotenství používala přípravek Hefiya (více informací týkající se očkování najdete v části „Upozornění a opatření“).

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Hefiya může mít malý vliv na schopnost řídit, jezdit na kole nebo obsluhovat stroje. Po použití přípravku Hefiya se může objevit pocit točení hlavy (vertigo) a poruchy vidění.

Přípravek Hefiya obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v dávce 0,4 ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Hefiya používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučené dávky přípravku Hefiya u každého schváleného použití jsou uvedeny v následující tabulce. Lékař Vám může předepsat jinou sílu přípravku Hefiya, pokud potřebujete jinou dávku.

Revmatoidní artritida, psoriatická artritida, ankylozující spondylitida nebo axiální spondylartritida bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik a jak často užívat?	Poznámky
Dospělí	40 mg jednou za dva týdny v jedné dávce	U revmatoidní artritidy se při léčbě přípravkem Hefiya pokračuje v podávání methotrexátu. Pokud Váš lékař určí, že je pro Vás methotrexát nevhodný, podává se přípravek Hefiya samostatně. Jestliže máte revmatoidní artritidu a spolu s přípravkem Hefiya nedostáváte methotrexát, může lékař rozhodnout, že budete dostávat 40 mg přípravku Hefiya jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik a jak často užívat?	Poznámky
Dospělí, dospívající a děti od 2 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	40 mg jednou za dva týdny	Neuplatňuje se
Děti a dospívající od 2 let s tělesnou hmotností od 10 kg do menší než 30 kg	20 mg jednou za dva týdny	Neuplatňuje se

Entezopatická artritida		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik a jak často užívat?	Poznámky
Dospělí, dospívající a děti od 6 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	40 mg jednou za dva týdny	Neuplatňuje se
Dospělí, dospívající a děti od 6 let s tělesnou hmotností od 15 kg do menší než 30 kg	20 mg jednou za dva týdny	Neuplatňuje se

Ložisková psoriáza		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik a jak často užívat?	Poznámky
Dospělí	Úvodní dávka 80 mg (jako dvě 40mg injekce za den), následovaná dávkou 40 mg jednou za dva týdny počínaje prvním týdnem po dávce úvodní.	V léčbě přípravkem Hefiya musíte pokračovat tak dlouho, jak Vám doporučil lékař. Pokud nebude tato dávka dostatečně účinná, může Váš lékař zvýšit dávku na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik a jak často užívat?	Poznámky
Děti a dospívající od 4 do 17 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	Úvodní dávka 40 mg, následovaná dávkou 40 mg o týden později. Následně poté je obvyklá dávka 40 mg každé dva týdny.	Neuplatňuje se
Děti a dospívající od 4 do 17 let s tělesnou hmotností od 15 kg do menší než 30 kg	Úvodní dávka 20 mg, následovaná dávkou 20 mg o týden později. Následně poté je obvyklá dávka 20 mg každé dva týdny.	Neuplatňuje se

Hidradenitis suppurativa		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik a jak často užívat?	Poznámky
Dospělí	Úvodní dávka 160 mg (jako čtyři 40mg injekce za den nebo dvě 40mg injekce denně ve dvou po sobě následujících dnech), následovaná dávkou 80 mg (jako dvě 40mg injekce za den) o dva týdny později. Po dalších dvou týdnech se pokračuje dávkou 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny, jak Vám předepsal lékař.	Doporučuje se, abyste denně ošetřil(a) postižená místa antiseptiky.
Dospívající od 12 do 17 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	Úvodní dávka 80 mg (jako dvě 40mg injekce za den), následovaná dávkou 40 mg jednou za dva týdny počínaje dobou o týden později.	Pokud tato dávka nebude dostatečně účinná, lékař může zvýšit dávku na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny. Doporučuje se, abyste denně ošetřil(a) postižená místa antiseptiky.

Crohnova choroba		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik a jak často užívat?	Poznámky
Dospělí	Úvodní dávka 80 mg (jako dvě 40mg injekce za den), následovaná dávkou 40 mg jednou za dva týdny počínaje dobou o dva týdny později. Pokud je potřeba rychlejšího nástupu odpovědi na léčbu, může lékař předepsat úvodní dávku 160 mg (jako čtyři 40mg injekce za den nebo dvě 40mg injekce denně ve dvou po sobě následujících dnech), následovanou dávkou 80 mg (jako dvě 40mg injekce za den) o dva týdny později. Následně poté je obvyklá dávka 40 mg každé dva týdny.	Pokud tato dávka nebude dostatečně účinná, lékař může zvýšit dávku na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Crohnova choroba u pediatrických pacientů		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik a jak často užívat?	Poznámky
Děti a dospívající od 6 do 17 let s tělesnou hmotností 40 kg nebo vyšší	Úvodní dávka 80 mg (jako dvě 40mg injekce za den), následovaná dávkou 40 mg jednou za dva týdny počínaje dobou o dva týdny později. Pokud je potřeba rychlejšího nástupu odpovědi na léčbu, může lékař předepsat úvodní dávku 160 mg (jako čtyři 40mg injekce za den nebo dvě 40mg injekce denně ve dvou po sobě následujících dnech), následovanou dávkou 80 mg (jako dvě 40mg injekce za den) o dva týdny později. Následně poté je obvyklá dávka 40 mg každé dva týdny.	Pokud tato dávka nebude dostatečně účinná, lékař může zvýšit dávku na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.
Děti a dospívající od 6 do 17 let s tělesnou hmotností menší než 40 kg	Úvodní dávka 40 mg, následovaná dávkou 20 mg jednou za dva týdny počínaje dobou o dva týdny později. Pokud je potřeba rychlejšího nástupu odpovědi na léčbu, může lékař předepsat úvodní dávku 80 mg (jako dvě 40mg injekce za den), následovanou dávkou 40 mg o dva týdny později. Následně poté je obvyklá dávka 20 mg každé dva týdny.	Pokud tato dávka nebude dostatečně účinná, může lékař Vašeho dítěte zvýšit dávkování na 20 mg jednou týdně.

Ulcerózní kolitida		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik a jak často užívat?	Poznámky
Dospělí	Úvodní dávka je 160 mg (jako čtyři 40mg injekce za den nebo dvě 40mg injekce denně ve dvou po sobě následujících dnech), následovaná dávkou 80 mg (jako dvě 40mg injekce za den) o dva týdny později. Následně poté je obvyklá dávka 40 mg každé dva týdny.	Pokud tato dávka nebude dostatečně účinná, lékař může zvýšit dávku na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Ulcerózní kolitida u dětí		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Děti a dospívající od 6 let s tělesnou hmotností 40 kg nebo vyšší	První dávka 160 mg (čtyři injekce 40 mg v jednom dni nebo dvě injekce 40 mg denně ve dvou po sobě jdoucích dnech) následovaná dávkou	Měl(a) byste nadále používat předepsanou dávku 80 mg jednou za dva týdny, a to i po dosažení věku 18 let.

Ulcerózní kolitida u dětí		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
	80 mg (dvě injekce 40 mg v jednom dni) o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 80 mg jednou za dva týdny.	
Děti a dospívající od 6 let s tělesnou hmotností do 40 kg	První dávka 80 mg (dvě injekce 40 mg v jednom dni) následovaná dávkou 40 mg (jedna injekce 40 mg) o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 40 mg jednou za dva týdny.	Měl(a) byste nadále používat předepsanou dávku 40 mg jednou za dva týdny, a to i po dosažení věku 18 let.

Neinfekční uveitida		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik a jak často užívat?	Poznámky
Dospělí	Úvodní dávka 80 mg (jako dvě 40mg injekce), následovaná dávkou 40 mg jednou za dva týdny počínaje prvním týdnem po dávce úvodní.	U neinfekční uveitidy se během terapie přípravkem Hefiya může pokračovat v podávání kortikosteroidů nebo jiných léků ovlivňujících imunitní systém. Přípravek Hefiya se může podávat i samostatně. Injekční aplikace přípravku Hefiya musí pokračovat tak dlouho, jak určí Váš lékař.
Dospívající a děti od 2 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	40 mg jednou za dva týdny.	Váš lékař může také předepsat úvodní dávku 80 mg, která může být podávána jeden týden před zahájením obvyklého dávkování 40 mg jednou za dva týdny. Přípravek Hefiya je doporučen pro použití v kombinaci s methotrexátem.
Dospívající a děti od 2 let s tělesnou hmotností menší než 30 kg	20 mg jednou za dva týdny.	Váš lékař může také předepsat úvodní dávku 40 mg, která může být podávána jeden týden před zahájením obvyklého dávkování 20 mg jednou za dva týdny. Přípravek Hefiya je doporučen pro použití v kombinaci s methotrexátem.

Způsob a cesta podání

Přípravek Hefiya se podává injekčně pod kůži (subkutánní injekcí).

Podrobné pokyny, jak si sám (sama) podat injekci přípravku Hefiya jsou uvedeny v bodě 7 „**Návod k použití**“.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Hefiya, než jste měl(a)

Pokud jste si náhodně aplikoval(a) přípravek Hefiya častěji, než Vám bylo předepsáno, kontaktujte

svého lékaře nebo lékárníka a vysvětlíte mu, že jste použil(a) větší množství léku, než bylo potřeba. Vždy si s sebou vezměte vnější obal léku, a to i když je prázdný.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Hefiya

Pokud si zapomenete podat injekci, měl(a) byste si ji aplikovat ihned, jak si vzpomenete. Poté si podejte další dávku původně plánovaný den, jako kdybyste si nezapomněl(a) na předchozí dávku.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Hefiya

Rozhodnutí o tom, zda používání přípravku Hefiya přerušit, musíte konzultovat se svým lékařem. Po ukončení léčby se Vám mohou příznaky onemocnění vrátit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Většina nežádoucích účinků je mírné nebo střední závažnosti. Některé však mohou být závažné a vyžadují léčbu. Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout i do 4 měsíců nebo déle po poslední dávce přípravku Hefiya.

Vyhleďte ihned lékařskou pomoc, pokud si všimnete jakýchkoli z následujících známek alergické reakce nebo srdečního selhání:

- silná vyrážka, kopřivka;
- oteklý obličej, ruce, nohy;
- obtíže s dechem či polykáním;
- zadýchávání při pohybové aktivitě nebo v poloze vleže nebo otoky nohou.

Oznamte svému lékaři co nejdříve, pokud si všimnete jakýchkoli z následujících účinků

- známky a příznaky infekce, jako je horečka, pocit nemoci, zranění, problémy se zuby, pálení při močení, pocit slabosti nebo únavy nebo, kašel;
- příznaky nervových potíží, jako například brnění, snížená citlivost, dvojité vidění nebo, slabost horních nebo dolních končetin;
- známky rakoviny kůže jako otok (boule) nebo otevřená rána, která se nehojí;
- příznaky a projevy naznačující krevní poruchy, jako je přetrvávající horečka, tvorba modřin, krvácení, bledost.

Při používání adalimumabu byly pozorovány následující nežádoucí účinky:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- reakce v místě injekčního vpichu (včetně bolesti, otoku, zarudnutí nebo svědění);
- infekce dýchacích cest (včetně nastudnutí, rýmy, infekce vedlejších nosních dutin, zápalu plic);
- bolest hlavy;
- bolest břicha;
- pocit na zvracení a zvracení;
- vyrážka;
- bolest svalů.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- závažné infekce (včetně otravy krve a chřipky);

- střevní infekce (včetně gastroenteritidy);
- kožní infekce (včetně celulitidy a pásového oparu);
- ušní infekce;
- infekce v ústech (včetně zubních infekcí a oparů na rtu);
- infekce pohlavních orgánů;
- infekce močových cest;
- plísňové infekce;
- infekce kloubů;
- nezhoubné nádory;
- rakovina kůže;
- alergické reakce (včetně sezónní alergie);
- dehydratace;
- změny nálad (včetně deprese);
- úzkost;
- obtížné usínání;
- poruchy pocitového vnímání, jako je brnění, svědění nebo necitlivost;
- migréna;
- příznaky útlaku nervových kořenů (včetně bolesti v bedrech a bolesti dolních končetin);
- poruchy zraku;
- oční zánět;
- zánět očního víčka a otok oka;
- točení hlavy (vertigo);
- pocity rychlého bušení srdce;
- vysoký krevní tlak;
- návaly horkosti;
- krevní podlitiny (tuhé otoky se sraženou krví);
- kašel;
- astma;
- dýchavičnost;
- krvácení ze zažívacího ústrojí;
- zažívací obtíže (poruchy trávení, nadýmání, pálení žáhy);
- refluxní choroba jícnu;
- sicca syndrom (včetně suchých očí a suchosti v ústech);
- svědění;
- svědivá vyrážka;
- tvorba modřin;
- záněty kůže (jako je ekzém);
- lámavost nehtů na prstech rukou a nohou;
- zvýšené pocení;
- vypadávání vlasů;
- nový vznik nebo zhoršení psoriázy (lupénky);
- svalové křeče;
- krev v moči;
- onemocnění ledvin;
- bolest na hrudi;
- otoky (nahromadění tekutiny v těle, které způsobí, že postižená tkáň oteče);
- horečka;
- snížení počtu krevních destiček, což zvyšuje riziko krvácení nebo tvorby modřin;
- poruchy hojení.

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- neobvyklé infekce (které zahrnují tuberkulózu a jiné infekce), které se objevují, když je snížena odolnost vůči onemocněním;

- neurologické infekce (včetně virové meningitidy);
- infekce oka;
- bakteriální infekce;
- divertikulitida (zánětlivé onemocnění, spojené s infekcí tlustého střeva);
- rakovina, včetně rakoviny postihující mízní systém (lymfom) a melanomu (typ rakoviny kůže);
- poruchy imunitního systému, které mohou postihovat plíce, kůži a lymfatické uzliny (nejčastěji jako onemocnění zvané sarkoidóza);
- vaskulitida (zánět krevních cév);
- tremor (třes);
- neuropatie (poškození nervů);
- mozková mrtvice;
- ztráta sluchu, zvonění v uších;
- pocity nepravidelného bušení srdce, jako je vynechání tepu;
- srdeční obtíže, které mohou způsobovat zkrácení dechu nebo otékání kotníků;
- srdeční příhoda (infarkt);
- výduť ve stěně velkých tepen, zánět a sraženina v žíle, blokáda krevní cévy;
- plicní onemocnění způsobující dýchavičnost (včetně zánětu);
- plicní embolie (uzávěr plicní tepny);
- pleurální výpotek (neobvyklé nahromadění tekutiny v prostoru pohrudnice);
- zánět slinivky břišní, způsobující závažné bolesti břicha a zad;
- potíže s polykáním;
- otoky tváře;
- zánět žlučníku, žlučnickové kameny;
- ztukovatění jater (nahromadění tuku v jaterních buňkách);
- noční pocení;
- zjizvení;
- neobvyklé poškození svalů;
- systémový lupus erythematosus (imunitní porucha zahrnující zánět kůže, srdce, plic, kloubů a jiných orgánových systémů);
- přerušovaný spánek;
- impotence;
- záněty.

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob)

- leukémie (rakovina postihující krev a kostní dřeň);
- závažná alergická reakce doprovázená šokem;
- roztroušená skleróza;
- nervové poruchy (jako záněty očního nervu oka a Guillain-Barré syndrom, onemocnění které může způsobit svalovou slabost, abnormální pocity, brnění v pažích a horní části těla);
- zástava srdečních stahů;
- plicní fibróza (zjizvení plic);
- perforace (protržení) střeva (otvor ve stěně střeva);
- hepatitida (zánět jater);
- reaktivace infekce hepatitidy B;
- autoimunní hepatitida (zánět jater způsobený imunitním systémem vlastního těla);
- kožní vaskulitida (zánět krevních cév v kůži);
- Stevensův-Johnsonův syndrom (život ohrožující reakce s příznaky podobnými chřipce a puchýřnaté vyrážce);
- otoky na tváři spojené s alergickými reakcemi;
- erythema multiforme (zánětlivá kožní vyrážka);
- lupus-like syndrom (onemocnění s příznaky podobnými lupus erythematosus);
- angioedém (lokalizovaný otok kůže);
- lichenoidní kožní reakce (svědivá načervenalá až purpurově zbarvená vyrážka).

Není známo (frekvenci výskytu nelze z dostupných údajů určit)

- hepatosplenický T-buněčný lymfom (vzácný druh rakoviny krve, který je obvykle smrtelný);
- karcinom z Merkelových buněk (typ kožního karcinomu);
- Kaposiho sarkom, vzácné nádorové onemocnění související s infekcí vyvolanou lidským herpesvirem typu 8. Kaposiho sarkom se nejčastěji vyskytuje ve formě fialových skvrn na kůži;
- selhání jater;
- zhoršení onemocnění nazývané dermatomyozitida (pozorovatelné jako kožní vyrážka doprovázená svalovou slabostí).
- zvýšení tělesné hmotnosti (u většiny pacientů bylo zvýšení tělesné hmotnosti malý)

Některé nežádoucí účinky pozorované u adalimumabu mohou probíhat bez příznaků a mohou být objeveny pouze s pomocí krevních testů.

Tyto zahrnují:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- nízký počet bílých krvinek;
- nízký počet červených krvinek;
- zvýšení tuků v krvi;
- zvýšení jaterních enzymů.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- vysoký počet bílých krvinek;
- nízký počet krevních destiček;
- zvýšení kyseliny močové v krvi;
- neobvyklé hodnoty sodíku v krvi;
- nízké hodnoty vápníku v krvi;
- nízké hodnoty fosforu v krvi;
- vysoké hladiny krevního cukru;
- vysoké hodnoty laktátdehydrogenázy v krvi;
- přítomnost autoprotilátů v krvi;
- nízká hladina draslíku v krvi.

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- zvýšená hladina bilirubinu (jaterní test z krve).

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob)

- nízké počty bílých krvinek, červených krvinek a krevních destiček.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte i v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Hefiya uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, která je uvedena na štítku/blistru/krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Jiná možnost uchovávání:

Pokud je to potřeba (například pokud cestujete), je možno uchovávat přípravek Hefiya při pokojové teplotě (až do 25 °C) po dobu maximálně 42 dní. Vždy se ujistěte, že je přípravek chráněn před světlem. Jakmile předplněnou injekční stříkačku vyjmete z lednice a ponecháte ji při pokojové teplotě, **musíte ji použít do 42 dní nebo zlikvidovat**, a to i tehdy, pokud ji později vrátíte zpět do lednice. Měl(a) byste si poznamenat datum, kdy jste předplněnou injekční stříkačku poprvé vyjmul(a) z lednice, a také datum, kdy je třeba ji znehodnotit.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Hefiya obsahuje

- Léčivou látkou je adalimumabum. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 40 mg adalimumabu v 0,4 ml roztoku.
- Dalšími složkami jsou kyselina adipová, mannitol (E 421), polysorbát 80 (E 433), kyselina chlorovodíková (E 507), hydroxid sodný (E 524) a voda pro injekci (viz bod 2 „Přípravek Hefiya obsahuje sodík“).

Jak přípravek Hefiya vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Hefiya 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce je dodáván jako 0,4 ml čirého až slabě opalescentního, bezbarvého nebo slabě nažloutlého roztoku.

Přípravek Hefiya je dodáván jako stříkačka na jedno použití z čirého skla typu I s jehlou 29G z nerezové oceli a ochranou jehly s opěrkou na prsty, pryžovým krytem jehly (termoplastický elastomer) a plastovým pístem. Stříkačka obsahuje 0,4 ml roztoku.

Krabička obsahuje 1 a 2 předplněné injekční stříkačky s přípravkem Hefiya.

Vícečetné balení obsahuje 6 (3 balení po 2) předplněných injekčních stříkaček s přípravkem Hefiya.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Přípravek Hefiya je k dostání jako předplněná injekční stříkačka a předplněné pero.

Držitel rozhodnutí o registraci

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Rakousko

Výrobce

Sandoz GmbH Schafftenau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Rakousko

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Rakousko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

България

Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa (Belgique/Belgien)
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

Sandoz A/S
Tlf./Sími/Tel: +45 63 95 10 00

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +356 99644126

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Nederland

Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

France

Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

România

Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Slovenija

Sandoz farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 29 02

Ireland

Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Italia

Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

Κύπρος

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
(Ελλάδα)
Τηλ: +30 216 600 5000

United Kingdom (Northern Ireland)

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Latvija

Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

Tato příbalová informace byla naposledy revidována v

Další zdroje informací

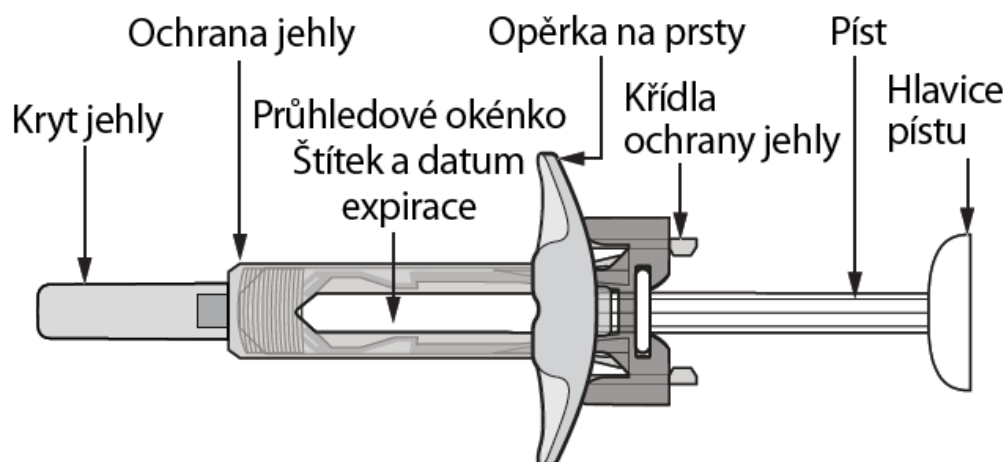
Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <https://www.ema.europa.eu>.

7. Návod k použití

Abyste zabránil(a) možným infekcím a zajistil(a), že tento léčivý přípravek používáte správně, je důležité dodržovat tyto pokyny.

Před podáním injekce s přípravkem Hefiya si přečtěte tento návod k použití, ujistěte se, že mu rozumíte a víte, jak dodržovat dané pokyny. Před prvním použitím Vám Váš lékař ukáže, jak správně připravit a podat injekci přípravku Hefiya pomocí jednodávkové předplněné injekční stříkačky. Pokud máte nějaké dotazy, zeptejte se svého lékaře.

Předplněná injekční stříkačka na jedno použití s ochranou jehly a přidanou opěrkou na prsty s přípravkem Hefiya



Obrázek A: Předplněná injekční stříkačka s ochranou jehly a opěrkou na prsty

Je důležité, abyste:

- **nepoužíval(a)** předplněnou injekční stříkačku, pokud je spoj na blistru porušen, protože pak by použití stříkačky nemuselo být bezpečné.
- **neotvíral(a)** krabičku, dokud nebudete připraven(a) předplněnou injekční stříkačku použít.
- **nikdy nenechával(a)** předplněnou injekční stříkačku bez dozoru na místě, kde s ní mohou ostatní manipulovat.
- v případě, že stříkačku upustíte, ji **nepoužíval(a)**, jestliže vypadá poškozeně nebo pokud Vám spadla bez krytu.
- kryt jehly **neodstraňoval(a)** do doby, než budete injekci podávat.
- dával(a) pozor, abyste se před použitím nedotkl(a) křidel ochrany jehly. Pokud se jich dotknete, může to způsobit, že se ochrana jehly aktivuje příliš brzy.
- před podáním injekce **neodstraníval(a)** opěrku na prsty.
- přípravek Hefiya **podával(a) injekci** 15–30 minut po vyjmutí z chladničky. Injekce bude příjemnější.
- použitou stříkačku vyhodil(a) ihned po použití. **Nepoužívejte** předplněnou injekční stříkačku **opakovaně**. Viz bod „4. Likvidace použitých předplněných injekčních stříkaček“ na konci tohoto návodu k použití.

Jak jednodávkovou předplněnou injekční stříkačku s přípravkem Hefiya uchovávat?

- Uchovávejte krabičku s předplněnými injekčními stříkačkami v chladničce při teplotě mezi 2 °C až 8 °C.
- Pokud je to potřeba (například pokud cestujete) je možno přípravek Hefiya uchovávat při pokojové teplotě po dobu maximálně 42 dní. Vždy se ujistěte, že je přípravek chráněn před světlem. Jakmile předplněnou injekční stříkačku vyjmete z chladničky a ponecháte ji při pokojové teplotě, **musíte ji použít do 42 dní nebo zlikvidovat**, a to i tehdy, pokud ji později vrátíte zpět do chladničky. Měl(a) byste si poznamenat datum, kdy jste svou předplněnou stříkačku poprvé vyjmul(a) z chladničky, a také datum, kdy je třeba ji znehodnotit.
- Uchovávejte předplněné injekční stříkačky v původní krabičce, dokud nebudete připraven(a) je použít, abyste je chránil(a) před světlem.
- Neuchovávejte předplněné injekční stříkačky v extrémním horku nebo chladu.
- Předplněné injekční stříkačky chraňte před mrazem.

Uchovávejte přípravek Hefiya a všechny ostatní léčivé přípravky mimo dosah dětí.

Co potřebujete k podání injekce?

Umístěte následující položky na čistý, rovný povrch.

Krabička s předplněnou injekční stříkačkou obsahuje:

- Předplněnou injekční stříkačku s přípravkem Hefiya (viz **obrázek A**). Každá předplněná injekční stříkačka obsahuje 40 mg / 0,4 ml adalimumabu.

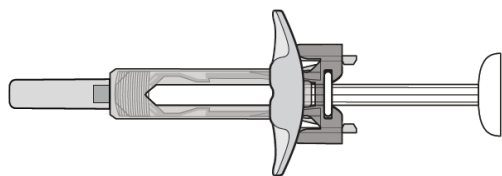
Krabička s předplněnou injekční stříkačkou Hefiya neobsahuje (viz **obrázek B**):

- Tampón s alkoholem
- Vatový tampón nebo gázu
- Nádobu na ostré předměty. Viz bod 4 „Likvidace použitých předplněných injekčních stříkaček“ na konci tohoto návodu k použití.
- Náplast



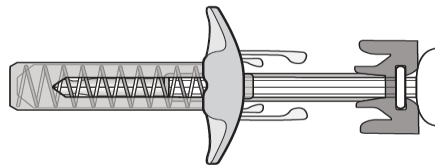
Obrázek B: položky, které **nejdou** obsahem krabičky

Před podáním injekce



Obrázek C: ochrana jehly není aktivována – stříkačka je připravena k použití

- V tomto nastavení **NENÍ** ochrana jehly **AKTIVOVÁNA**.
- Stříkačka je připravena k použití (viz **obrázek C**).



Obrázek D: ochrana jehly je aktivována – nepoužívejte

- V tomto nastavení je ochrana jehly **AKTIVOVÁNA**.
- **NEPOUŽÍVEJTE** stříkačku (viz **obrázek D**).

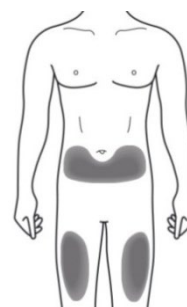
Příprava stříkačky

- Aby byla injekce příjemnější, vyjměte krabičku obsahující předplněnou injekční stříkačku z chladničky a ponechte ji **zavřenou** na pracovním stole po dobu 15 až 30 minut, aby mohla dosáhnout pokojové teploty.
- Vyjměte předplněnou injekční stříkačku z blistru.
- Podívejte se na průhledové okénko. Roztok musí být bezbarvý nebo slabě nažloutlý a také čirý až slabě opalescentní. Nepoužívejte, jsou-li vidět jakékoli částice a/nebo odlišnosti v zabarvení. Pokud máte nějaké obavy týkající se vzhledu roztoku, obraťte se na svého lékárníka o pomoc.
- **Nepoužívejte** předplněnou injekční stříkačku, pokud je rozbitá nebo pokud je ochrana jehly aktivována. Vraťte předplněnou injekční stříkačku a obal od ní do lékárny.
- Podívejte se na datum použitelnosti (EXP) na předplněné injekční stříkačce. Předplněnou injekční stříkačku nepoužívejte, pokud datum použitelnosti již vypršelo.

Kontaktujte svého lékárníka, pokud stříkačka nesplní některou z výše uvedených kontrol.

1. Volba místa injekce:

- Doporučeným místem injekce je přední strana stehen. Můžete rovněž použít spodní část břicha, ale ne oblast 5 cm okolo pupíku (viz **obrázek E**).
- Při každém podání injekce si vyberte odlišné místo.
- **Neaplikujte si injekci** do oblastí, kde je kůže citlivá, červená, šupinatá či tvrdá nebo kde jsou modřiny. Vyhněte se oblastem s jizvami nebo striemi. Pokud máte psoriázu, **NEAPLIKUJTE** injekci přímo do místa s psoriatickými ložisky.



Obrázek E: vyberte místo injekce

2. Očištění místa injekce:

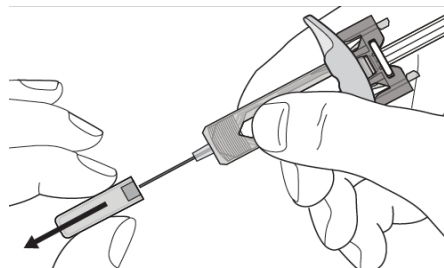
- Dobře si umyjte ruce vodou a mýdlem.
- Krouživými pohyby očistěte místo injekce pomocí tampónu s alkoholem. Před aplikací injekce nechte místo vpichu oschnout (viz **obrázek F**).
- Před aplikací injekce se znovu **nedotýkejte** očištěné oblasti.



Obrázek F: očistěte místo injekce

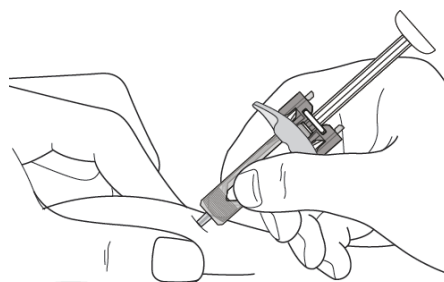
3. Podání injekce:

- Opatrným tažením krytu jehly (rovně) ho odstraníte z předplněné injekční stříkačky (viz **obrázek G**).
- Kryt jehly zlikvidujte.
- Na konci jehly možná uvidíte kapku roztoku. To je normální.



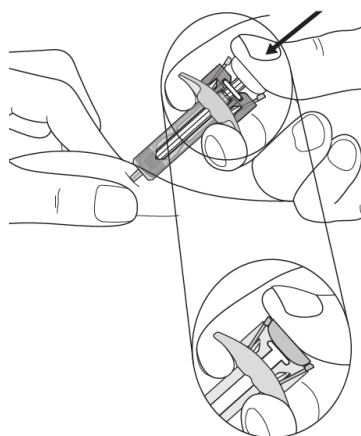
Obrázek G: stáhněte kryt jehly

- Lehce sevřete kůži v místě injekce mezi prsty (viz **obrázek H**).
- Vpíchněte jehlu do kůže, jak je znázorněno.
- Jehlu zatlačte úplně, abyste zajistil(a), že dojde k podání celé dávky přípravku.
- Stříkačku použijte do 5 minut od odstranění krytu.



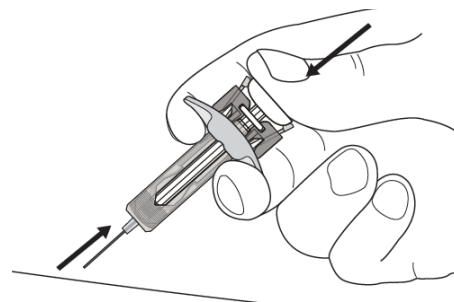
Obrázek H: vpíchněte jehlu

- Držte předplněnou injekční stříkačku, jak je znázorněno (viz **obrázek I**).
- Pomalu zatlačte na píst dolů tak daleko, jak to půjde, aby byla hlavice pístu zcela mezi křídly ochrany jehly.
- Píst ponechte úplně zatlačený dolů a stříkačku držte na místě po dobu 5 sekund.



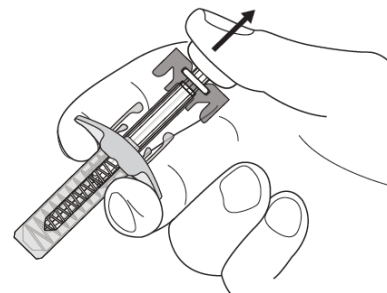
Obrázek I: držte stříkačku

- **Píst ponechte úplně zatlačený** a opatrně vytahujte jehlu ven rovně z místa vpichu injekce a pusťte kůži (viz **obrázek J**).



Obrázek J: jehlu vytáhněte rovně

- Pomalu uvolněte píst a nechte bezpečnostní ochranu jehly automaticky přikrýt nechráněnou jehlu (viz **obrázek K**).
- V místě injekce se může objevit malé množství krve. Můžete přitlačit vatový tampón nebo gázu na místo injekce a přidržet po dobu 10 sekund. Místo injekce netřete. V případě potřeby můžete místo injekce překrýt náplastí.



Obrázek K: pomalu uvolněte píst

4. Likvidace použitých stříkaček:

- Použité stříkačky vyhod'te do nádoby na ostré předměty (uzavíratelná nádoba odolná proti propíchnutí, viz **obrázek L**). Stříkačky se nesmí používat opakovaně kvůli Vaší bezpečnosti a bezpečnosti ostatních.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí. Jakékoli nepoužité produkty nebo odpadní materiál musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.



Obrázek L: likvidace použitých stříkaček

Pokud máte jakékoli dotazy, sdělte je lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře, kteří jsou seznámeni s přípravkem Hefiya.

Příbalová informace: informace pro pacienta

Hefiya 40 mg injekční roztok v předplněném injekčním peru adalimumabum 40 mg/0,4 ml

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Váš lékař Vám rovněž vydá informační kartičku, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, se kterými musíte být seznámen(a) před zahájením léčby přípravkem Hefiya a během léčby tímto lékem. Mějte tuto informační kartičku během Vaší léčby a 4 měsíce po Vaší poslední injekci (nebo Vašeho dítěte) přípravku Hefiya vždy při sobě.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci (viz bod 4).

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Hefiya a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Hefiya používat
3. Jak se přípravek Hefiya používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Hefiya uchovávat
6. Obsah balení a další informace
7. Návod k použití

1. Co je přípravek Hefiya a k čemu se používá

Přípravek Hefiya obsahuje léčivou látku adalimumab, lék, který působí na imunitní (obranný) systém Vašeho těla.

Přípravek Hefiya je určen k léčbě zánětlivých onemocnění popsaných níže:

- revmatoidní artritida
- polyartikulární juvenilní idiopatická artritida
- entezopatická artritida
- ankylozující spondylitida
- axiální spondylartritida bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy
- psoriatická artritida
- ložisková psoriáza
- hidradenitis suppurativa
- Crohnova choroba
- ulcerózní kolitida
- neinfekční uveitida

Účinná látka v přípravku Hefiya, adalimumab, je monoklonální protilátka. Monoklonální protilátky jsou bílkoviny, které se váží na specifický cíl v těle.

Cíl pro adalimumab je bílkovina označená jako tumor nekrotizující faktor (TNF α), která je přítomna ve zvýšených hladinách při zánětlivých onemocněních uvedených výše. Navázáním na TNF α přípravek Hefiya blokuje jeho účinky a snižuje zánětlivý proces u těchto onemocnění.

Revmatoidní artritida

Revmatoidní artritida je zánětlivé onemocnění kloubů.

Přípravek Hefiya se používá k léčbě revmatoidní artritidy u dospělých. Pokud máte středně těžkou nebo těžkou aktivní revmatoidní artritidu, můžete nejdříve užívat jiné choroby modifikující léky, jako je methotrexát. Pokud tyto léky nebudou dostatečně účinné, pak k léčbě revmatoidní artritidy dostanete přípravek Hefiya.

Přípravek Hefiya je možné použít rovněž k léčbě těžké, aktivní a progresivní revmatoidní artritidy bez předchozí léčby methotrexátem.

Přípravek Hefiya může zpomalit poškození kloubní chrupavky a kosti způsobené onemocněním a zlepšuje tělesné funkce.

Přípravek Hefiya se obvykle používá s methotrexátem. Pokud Váš lékař určí, že je pro Vás methotrexát nevhodný, může se přípravek Hefiya podávat samostatně.

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida je zánětlivé onemocnění kloubů, které se obvykle poprvé objeví v dětství.

Přípravek Hefiya se používá k léčbě polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy u dětí a dospívajících od 2 do 17 let. Zpočátku mohou pacienti užívat jiné choroby modifikující léky, jako je methotrexát. Pokud tyto léky nebudou dostatečně účinné, pak dostanou pacienti přípravek Hefiya.

Entezopatická artritida

Entezopatická artritida je zánětlivé onemocnění kloubů a míst, kde se šlachy upínají na kosti.

Přípravek Hefiya se používá k léčbě entezopatické artritidy u dětí od 6 let.

Zpočátku mohou pacienti užívat jiné choroby modifikující léky, jako je methotrexát.

Pokud tyto léky dostatečně neúčinkují, bude pacientům k léčbě entezopatické artritidy podáván přípravek Hefiya.

Ankylozující spondylitida a axiální spondylartritida bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy

Ankylozující spondylitida a axiální spondylartritida bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy jsou zánětlivá onemocnění páteře.

Přípravek Hefiya se používá k léčbě těchto onemocnění u dospělých. Jestliže trpíte ankylozující spondylitidou nebo axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy, budou Vám nejprve podávány jiné léky. Pokud tyto léky nebudou dostatečně účinné, pak ke zmírnění projevů tohoto onemocnění dostanete přípravek Hefiya.

Ložisková psoriáza u dospělých a dětí

Ložisková psoriáza je zánětlivé kožní onemocnění, které se projevuje ohraničenými, zarudlými, vyvýšenými ložisky, krytými stříbřitě lesklými šupinami. Ložisková psoriáza může postihovat také nehty, může způsobit jejich ztlustění, drolení a odlučování od nehtového lůžka, což může být bolestivé. Psoriáza je pravděpodobně způsobena problémem s imunitním systémem organismu, který vede ke zvýšené tvorbě kožních buněk.

Přípravek Hefiya se používá k léčbě středně těžké až těžké ložiskové psoriázy u dospělých. Přípravek Hefiya se používá také k léčbě těžké ložiskové psoriázy u dětí a dospívajících od 4 do 17 let, u kterých léky nanášené na kůži a léčba pomocí UV světla neúčinkovaly dobře nebo je u nich tato léčba nevhodná.

Psoriatická artritida

Psoriatická artritida je zánětlivé onemocnění kloubů při lupénce (psoriáze).

Přípravek Hefiya se používá k léčbě psoriatické artritidy u dospělých. Přípravek Hefiya může zpomalit poškození chrupavky a kosti kloubů způsobené onemocněním a zlepšit fyzické funkce.

Hidradenitis suppurativa u dospělých a dospívajících

Hidradenitis suppurativa (někdy nazývaná acne inversa) je dlouhotrvající a často bolestivé zánětlivé kožní onemocnění. Příznaky mohou zahrnovat citlivé uzly (boláky) a abscesy (nežity), které mohou obsahovat hnis. Nejčastěji postihuje specifické části kůže, jako např. pod prsy, podpaždí, vnitřní část stehen, třísla a hýždě. Na postižených částech se také mohou objevovat jizvy.

Přípravek Hefiya se používá k léčbě

- středně těžké až těžké hidradenitis suppurativa u dospělých a
- středně těžké až těžké hidradenitis suppurativa u dospívajících od 12 do 17 let.

Přípravek Hefiya pomáhá snižovat počet boláků a nežitů, které máte, a bolest, která je s tímto onemocněním často spojena. Nejprve můžete dostat jiné léky. Pokud na tyto léky nebudete dostatečně dobře reagovat, bude Vám podán přípravek Hefiya.

Crohnova choroba u dospělých a dětí

Crohnova choroba je zánětlivé onemocnění střev.

Přípravek Hefiya se používá k léčbě

- středně těžké až těžké Crohnovy choroby u dospělých a
- středně těžké až těžké Crohnovy choroby u dětí od 6 do 17 let.

Jestliže trpíte Crohnovou chorobou, budou Vám nejprve podávány jiné léky. Pokud u Vás tato léčba nevyvolá uspokojivou odpověď, pak ke zmírnění projevů tohoto onemocnění dostanete přípravek Hefiya.

Ulcerózní kolitida u dospělých a dětí

Ulcerózní kolitida je zánětlivé onemocnění tlustého střeva.

Přípravek Hefiya se používá k léčbě

- středně těžké až těžké ulcerózní kolitidy u dospělých a
- středně těžké až těžké ulcerózní kolitidy u dětí a dospívajících od 6 do 17 let.

Jestliže trpíte ulcerózní kolitidou, můžete zpočátku užívat jiná léčiva. Pokud tyto léky nebudou dostatečně účinné, pak ke zmírnění projevů ulcerózní kolitidy dostanete přípravek Hefiya.

Neinfekční uveitida u dospělých a dětí

Neinfekční uveitida je zánětlivé onemocnění postihující některé části oka. Zánět může vést ke zhoršení zraku a/nebo výskytu plovoucích zákalů v oku (černé tečky nebo chomáčkovité čáry, které se pohybují v zorném poli). Přípravek Hefiya tento zánět zmírňuje.

Přípravek Hefiya se používá k léčbě

- dospělých s neinfekční uveitidou se zánětem postihujícím zadní část oka,
- dětí od 2 let s chronickou neinfekční uveitidou se zánětem postihujícím přední část oka.

Mohou Vám být nejprve podány jiné léky. Pokud u Vás tato léčba nevyvolá uspokojivou odpověď, pak dostanete přípravek Hefiya.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Hefiya používat

Nepoužívejte přípravek Hefiya

- jestliže jste alergický(á) na adalimumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže máte závažnou infekci včetně tuberkulózy, sepse (otrava krve) nebo jiných oportunních infekcí (neobvyklé infekce spojené s oslabeným imunitním systémem). Je důležité, abyste lékaře informoval(a), pokud se u Vás vyskytují příznaky infekce, např. horečka, zranění, pocit únavy nebo problémy se zuby (viz „Upozornění a opatření“).
- jestliže trpíte středně těžkým nebo těžkým srdečním selháním. Je důležité, abyste informoval(a) svého lékaře, pokud se u Vás vyskytly nebo v současné době vyskytují vážné problémy se srdcem (viz „Upozornění a opatření“).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Hefiya se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Alergická reakce

- Jestliže máte alergické reakce s příznaky, jako je pocit tíhy na hrudi, dýchavičnost, závratě, otoky nebo vyrážka, nepodávejte si další injekci přípravku Hefiya a kontaktujte ihned svého lékaře, protože tyto reakce mohou být ve vzácných případech život ohrožující.

Infekce

- Jestliže máte nějakou infekci, včetně dlouhodobé nebo lokalizované infekce (např. bércový vřed), obraťte se před zahájením léčby přípravkem Hefiya na svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), kontaktujte svého lékaře.
- Při léčbě přípravkem Hefiya můžete být náchylnější k infekcím. Riziko může stoupat, pokud máte omezenou funkci plic. Tyto infekce mohou být závažné a zahrnují tuberkulózu, infekce způsobené viry, plísněmi, parazity nebo bakteriemi či neobvyklými infekčními organismy a sepsi (otrava krve). Ve vzácných případech mohou být tyto infekce život ohrožující. Je důležité, abyste informoval(a) lékaře, pokud se u Vás vyskytnou příznaky, jako je horečka, zranění, únava nebo problémy se zuby. Váš lékař může doporučit dočasné ukončení léčby přípravkem Hefiya.

Tuberkulóza (TB)

- Protože u pacientů léčených adalimumabem byly hlášeny případy tuberkulózy, před zahájením léčby přípravkem Hefiya Vás lékař vyšetří, zda se příznaky tohoto onemocnění u Vás nevyskytly. To znamená, že u Vás podrobně zhodnotí dříve prodělaná onemocnění a provede kontrolní vyšetření (například rentgen hrudníku a tuberkulinový test). Provedení těchto vyšetření a jejich výsledky zaznamená do Vaší informační kartičky. Pokud jste prodělal(a) tuberkulózu, anebo jste byl(a) v blízkém kontaktu s osobou s tuberkulózou, je velmi důležité, abyste to řekl(a) svému lékaři. Tuberkulóza se může vyvinout během léčby, i přes to, že jste podstoupil(a) preventivní léčbu tuberkulózy. K rozvoji tuberkulózy může v průběhu léčby dojít i v případě, že jste byl(a) na tuberkulózu preventivně přeléčen(a). Pokud se u Vás objeví příznaky

tuberkulózy (přetrvávající kašel, úbytek na váze, ztráta energie, mírná horečka), nebo se během léčby i po léčbě objeví jiná infekce, sdělte to ihned svému lékaři.

Cestování / opakovaná infekce

- Informujte svého lékaře, pokud jste žil(a) v oblastech nebo cestoval(a) do oblastí, kde se velmi často vyskytují plísnivé infekce, jako je histoplasmóza, kokcidióza nebo blastocystóza.
- Informujte svého lékaře, pokud se u Vás vyskytovaly opakované infekce nebo jiné stavy, které zvyšují riziko infekcí.

Virus hepatitidy B

- Jestliže jste nositelem viru hepatitidy typu B (HBV), jestliže máte aktivní HBV infekci nebo si myslíte, že byste mohl(a) být ohrožen(a) infekcí HBV, sdělte to svému lékaři. Váš lékař Vás na infekci HBV vyšetří. Adalimumab může reaktivovat (obnovovat) HBV infekce u lidí, kteří jsou nositeli viru. V některých ojedinělých případech, zvláště pokud berete jiné léky k potlačení imunitního systému, může být reaktivace HBV infekce život ohrožující.

Věk nad 65 let

- Pokud jste ve věku nad 65 let, můžete být během používání přípravku Hefiya náchylnější k infekcím. Jak Vy, tak i Váš lékař by měl věnovat zvýšenou pozornost známkám infekce během léčby přípravkem Hefiya. Je důležité, abyste oznámil(a) svému lékaři, pokud se u Vás vyskytnou známky infekce, jako je horečka, poranil(a) jste se, cítíte se unavený(á) nebo máte problémy se zuby.

Operace nebo stomatologický výkon

- Pokud Vám má být provedena operace nebo stomatologický výkon, sdělte svému lékaři, že jste léčen(a) přípravkem Hefiya. Váš lékař může doporučit dočasné ukončení léčby přípravkem Hefiya.

Demyelinizační onemocnění

- Jestliže máte demyelinizační onemocnění (onemocnění, které ovlivňuje izolační vrstvu kolem nervů, jako např. roztroušená skleróza), lékař určí, zda můžete být léčen(a) přípravkem Hefiya. Pokud se u Vás objeví některé příznaky, například změny vidění, slabost rukou nebo nohou či znecitlivění nebo brnění v některé části těla, musíte o tom Vašeho lékaře neprodleně informovat.

Očkovací látka

- Určité očkovací látky obsahují živé, ale oslabené formy bakterií nebo virů způsobujících onemocnění a nesmí být během léčby přípravkem Hefiya podávány, aby nezpůsobily infekci. Domluvte se se svým lékařem o možnosti očkování ještě předtím, než budete očkovan(a). Doporučuje se, aby dětští pacienti absolvovali pokud možno všechna doporučená očkování určená pro daný věk ještě před zahájením léčby přípravkem Hefiya. Pokud přípravek Hefiya používáte během těhotenství, může být Vaše dítě náchylnější k infekcím po dobu asi pěti měsíců poté, co jste dostala poslední dávku přípravku v průběhu těhotenství. Je důležité, abyste oznámila lékaři Vašeho dítěte a jiným zdravotnickým pracovníkům, že Vám byl přípravek Hefiya v těhotenství podáván, aby se na základě této informace mohli rozhodnout, kdy je vhodné Vaše dítě očkovat.

Srdeční selhání

- Je důležité, abyste sdělil(a) svému lékaři, že se u Vás vyskytly nebo se v současné době vyskytují závažné problémy se srdcem. Pokud se u Vás vyskytuje mírné srdeční selhávání a jste

lécen(a) přípravkem Hefiya, musí být lékařem pečlivě sledován stav Vašeho srdce. Pokud se u Vás vyskytnou nové nebo se zhorší již stávající známky srdečního selhávání (např. dýchavičnost nebo otoky dolních končetin), musíte ihned kontaktovat svého lékaře.

Horečka, modřiny, krvácení nebo bledost

- U některých pacientů nemusí tělo vytvářet dostatek krvinek, které bojují proti infekcím nebo při zástavě krvácení. Jestliže máte horečku, která neodeznívá, modřiny nebo snadno krvácíte, případně jste velmi bledí, ihned se spojte s lékařem. Lékař se může rozhodnout ukončit léčbu.

Rakovina

- U dětí i dospělých léčených adalimumabem nebo jinými blokátory TNF byly popsány vzácné případy výskytu určitých typů rakoviny. Lidé se závažnější formou revmatoidní artritidy, jejichž onemocnění trvá delší dobu, mívají vyšší průměrné riziko vzniku lymfomu a leukémie (druhy rakoviny postihující krevní buňky a kostní dřeň). Jestliže používáte přípravek Hefiya, riziko onemocnění lymfomem, leukémií nebo jiným druhem rakoviny může vzrůst. Ve vzácných případech byl u pacientů používajících adalimumab pozorován závažný specifický typ lymfomu. Někteří z těchto pacientů byli také léčeni léky azathioprinem nebo merkaptopurinem. Oznamte lékaři, pokud užíváte azathioprin nebo merkaptopurin současně s přípravkem Hefiya.
- U pacientů léčených adalimumabem byly pozorovány případy kožního karcinomu nemelanomového typu. Pokud se během léčby nebo po ní objeví nové oblasti poškozené kůže nebo pokud stávající znaménka nebo oblasti poškození změní vzhled, sdělte to lékaři.
- U pacientů se specifickým typem plicního onemocnění zvaným chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN), kteří byli léčeni jiným TNF blokátorem, se objevily i případy jiných druhů rakoviny, nežli jsou lymfomy. Jestliže trpíte CHOPN nebo hodně kouříte, měli byste si se svým lékařem promluvit, je-li pro Vás léčba blokátorem TNF vhodná.

Autoimunitní onemocnění

- Vzácně může vést léčba přípravkem Hefiya k příznakům podobajícím se onemocnění zvanému lupus. Pokud se objeví příznaky, jako je trvalá nevysvětlitelná horečka, bolest kloubů nebo únava, kontaktujte svého lékaře.

Děti a dospívající

- Očkování: pokud je to možné, mělo by být Vaše dítě očkováno ještě předtím, než začne přípravek Hefiya používat.

Další léčivé přípravky a přípravek Hefiya

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a), nebo které možná budete užívat.

Přípravek Hefiya lze používat společně s methotrexátem nebo některými chorobu modifikujícími antirevmatiky (sulfasalazin, hydroxychlorochin, leflunomid a injekční přípravky s obsahem solí zlata), kortikosteroidy nebo léky proti bolestem, a to i s nesteroidními antirevmatiky (NSAID).

Přípravek Hefiya nesmíte z důvodu zvýšeného rizika závažné infekce používat s léky, které obsahují léčivé látky anakinra nebo abatacept. Kombinace adalimumabu a rovněž jiných TNF antagonistů a látky anakinra nebo abatacept se nedoporučuje z důvodu možného zvýšeného rizika infekcí, včetně závažných infekcí a dalších možných farmakologických interakcí. Máte-li nějaké dotazy, zeptejte se prosím svého lékaře.

Těhotenství a kojení

- Máte zvážit použití vhodné antikoncepce k prevenci těhotenství a pokračovat v jejím užívání po

- dobu nejméně pěti měsíců po posledním podání přípravku Hefiya.
- Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět, požádejte svého lékaře o doporučení týkající se užívání tohoto přípravku.
- Přípravek Hefiya má být užíván během těhotenství pouze tehdy, je-li to nezbytně nutné.
- Na základě studie prováděné u těhotných žen nebylo zjištěno zvýšené riziko vrozených vad, pokud matka během těhotenství užívala přípravek adalimumab, ve srovnání s matkami se stejným onemocněním, které přípravek adalimumab neužívaly.
- Přípravek Hefiya lze podávat během kojení. Jestliže jste dostávala přípravek Hefiya během těhotenství, může být Vaše dítě náchylnější k infekcím.
- Je důležité, abyste informovala dětského lékaře a ostatní zdravotnické pracovníky před očkováním dítěte, že jste během těhotenství používala přípravek Hefiya (více informací týkající se očkování najdete v části „Upozornění a opatření“).

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Hefiya může mít malý vliv na schopnost řídit, jezdit na kole nebo obsluhovat stroje. Po použití přípravku Hefiya se může objevit pocit točení hlavy (vertigo) a poruchy vidění.

Přípravek Hefiya obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v dávce 0,4 ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Hefiya používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučené dávky přípravku Hefiya u každého schváleného použití jsou uvedeny v následující tabulce. Lékař Vám může předepsat jinou sílu přípravku Hefiya, pokud potřebujete jinou dávku.

Revmatoidní artritida, psoriatická artritida, ankylozující spondylitida nebo axiální spondylartritida bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik a jak často užívat?	Poznámky
Dospělí	40 mg jednou za dva týdny v jedné dávce.	U revmatoidní artritidy se při léčbě přípravkem Hefiya pokračuje v podávání methotrexátu. Pokud Váš lékař určí, že je pro Vás methotrexát nevhodný, podává se přípravek Hefiya samostatně. Jestliže máte revmatoidní artritidu a spolu s přípravkem Hefiya nedostáváte methotrexát, může lékař rozhodnout, že budete dostávat 40 mg přípravku Hefiya jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik a jak často užívat?	Poznámky
Dospělí, dospívající a děti od 2 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	40 mg jednou za dva týdny	Neuplatňuje se
Děti a dospívající od 2 let s tělesnou hmotností 10 kg až menší než 30 kg	20 mg jednou za dva týdny	Neuplatňuje se

Entezopatická artritida		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik a jak často užívat?	Poznámky
Dospělí, dospívající a děti od 6 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	40 mg jednou za dva týdny	Neuplatňuje se
Dospělí, dospívající a děti od 6 let s tělesnou hmotností 15 kg až menší než 30 kg	20 mg jednou za dva týdny	Neuplatňuje se

Ložisková psoriáza		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik a jak často užívat?	Poznámky
Dospělí	Úvodní dávka 80 mg (jako dvě 40mg injekce za den), následovaná dávkou 40 mg jednou za dva týdny počínaje prvním týdnem po dávce úvodní.	V léčbě přípravkem Hefiya musíte pokračovat tak dlouho, jak Vám doporučil lékař. Pokud nebude tato dávka dostatečně účinná, může Váš lékař zvýšit dávku na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik a jak často užívat?	Poznámky
Děti a dospívající od 4 do 17 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	Úvodní dávka 40 mg, následovaná dávkou 40 mg o týden později. Následně poté je obvyklá dávka 40 mg každé dva týdny.	Neuplatňuje se
Děti a dospívající od 4 do 17 let s tělesnou hmotností 15 kg až menší než 30 kg	Úvodní dávka 20 mg, následovaná dávkou 20 mg o týden později. Následně poté je obvyklá dávka 20 mg každé dva týdny.	Neuplatňuje se

Hidradenitis suppurativa		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik a jak často užívat?	Poznámky
Dospělí	Úvodní dávka 160 mg (jako čtyři 40mg injekce za den nebo dvě 40mg injekce denně ve dvou po sobě následujících dnech), následovaná dávkou 80 mg (jako dvě 40mg injekce za den) o dva týdny později. Po dalších dvou týdnech se pokračuje dávkou 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny, jak Vám předepsal lékař.	Doporučuje se, abyste denně ošetřil(a) postižená místa antiseptiky.
Dospívající od 12 do 17 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	Úvodní dávka 80 mg (jako dvě 40mg injekce za den), následovaná dávkou 40 mg jednou za dva týdny počínaje dobou o týden později.	Pokud tato dávka nebude dostatečně účinná, lékař může zvýšit dávku na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny. Doporučuje se, abyste denně ošetřil(a) postižená místa antiseptiky.

Crohnova choroba		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik a jak často užívat?	Poznámky
Dospělí	Úvodní dávka 80 mg (jako dvě 40mg injekce za den), následovaná dávkou 40 mg jednou za dva týdny počínaje dobou o dva týdny později. Pokud je potřeba rychlejšího nástupu odpovědi na léčbu, může lékař předepsat úvodní dávku 160 mg (jako čtyři 40mg injekce za den nebo dvě 40mg injekce denně ve dvou po sobě následujících dnech), následovanou dávkou 80 mg (jako dvě 40mg injekce za den) o dva týdny později. Následně poté je obvyklá dávka 40 mg každé dva týdny.	Pokud tato dávka nebude dostatečně účinná, lékař může zvýšit dávku na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Crohnova choroba u pediatrických pacientů		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik a jak často užívat?	Poznámky
Děti a dospívající od 6 do 17 let s tělesnou hmotností 40 kg nebo vyšší	Úvodní dávka 80 mg (jako dvě 40mg injekce za den), následovaná dávkou 40 mg jednou za dva týdny počínaje dobou o dva týdny později. Pokud je potřeba rychlejšího nástupu odpovědi na léčbu, může lékař předepsat úvodní dávku 160 mg (jako čtyři 40mg injekce za den nebo dvě 40mg injekce denně ve dvou po sobě následujících dnech), následovanou dávkou 80 mg (jako dvě 40mg injekce za den) o dva týdny později. Následně poté je obvyklá dávka 40 mg každé dva týdny.	Pokud tato dávka nebude dostatečně účinná, lékař může zvýšit dávku na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.
Děti a dospívající od 6 do 17 let s tělesnou hmotností menší než 40 kg	Úvodní dávka 40 mg, následovaná dávkou 20 mg jednou za dva týdny počínaje dobou o dva týdny později. Pokud je potřeba rychlejšího nástupu odpovědi na léčbu, může lékař předepsat úvodní dávku 80 mg (jako dvě 40mg injekce za den), následovanou dávkou 40 mg o dva týdny později. Následně poté je obvyklá dávka 20 mg každé dva týdny.	Pokud tato dávka nebude dostatečně účinná, může lékař Vašeho dítěte zvýšit dávkování na 20 mg jednou týdně.

Ulcerózní kolitida		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik a jak často užívat?	Poznámky
Dospělí	Úvodní dávka je 160 mg (jako čtyři 40mg injekce za den nebo dvě 40mg injekce denně ve dvou po sobě následujících dnech), následovaná dávkou 80 mg (jako dvě 40mg injekce za den) o dva týdny později. Následně poté je obvyklá dávka 40 mg každé dva týdny.	Pokud tato dávka nebude dostatečně účinná, lékař může zvýšit dávku na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Ulcerózní kolitida u dětí		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Děti a dospívající od 6 let s tělesnou hmotností 40 kg nebo vyšší	První dávka 160 mg (čtyři injekce 40 mg v jednom dni nebo dvě injekce 40 mg za den ve dvou následujících dnech) následovaná dávkou 80 mg (dvě injekce 40 mg v jednom dni) o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 80 mg jednou za dva týdny.	Měl(a) byste nadále používat předepsanou dávku 80 mg jednou za dva týdny, a to i po dosažení věku 18 let.
Děti a dospívající od 6 let s tělesnou hmotností do 40 kg	První dávka 80 mg (dvě injekce 40 mg v jednom dni) následovaná dávkou 40 mg (jedna injekce 40 mg) o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 40 mg jednou za dva týdny.	Měl(a) byste nadále používat předepsanou dávku 40 mg jednou za dva týdny, a to i po dosažení věku 18 let.

Neinfekční uveitida		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik a jak často užívat?	Poznámky
Dospělí	Úvodní dávka 80 mg (jako dvě 40mg injekce), následovaná dávkou 40 mg jednou za dva týdny počínaje prvním týdnem po dávce úvodní.	U neinfekční uveitidy se během terapie přípravkem Hefiya může pokračovat v podávání kortikosteroidů nebo jiných léků ovlivňujících imunitní systém. Přípravek Hefiya se může podávat i samostatně. Injekční aplikace přípravku Hefiya musí pokračovat tak dlouho, jak určí Váš lékař.
Děti a dospívající od 2 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	40 mg jednou za dva týdny.	Váš lékař může také předepsat úvodní dávku 80 mg, která může být podávána jeden týden před zahájením obvyklého dávkování 40 mg jednou za dva týdny. Přípravek Hefiya je doporučen pro použití v kombinaci s methotrexátem.
Děti a dospívající od 2 let s tělesnou hmotností menší než 30 kg	20 mg jednou za dva týdny.	Váš lékař může také předepsat úvodní dávku 40 mg, která může být podávána jeden týden před zahájením obvyklého dávkování 20 mg jednou za dva týdny. Přípravek Hefiya je doporučen pro použití v kombinaci s methotrexátem.

Způsob a cesta podání

Přípravek Hefiya se podává injekčně pod kůži (subkutánní injekcí).

Podrobné pokyny, jak si sám(sama) podat injekci přípravku Hefiya jsou uvedeny v bodě 7 „**Návod k použití**“.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Hefiya, než jste měl(a)

Pokud jste si náhodně aplikoval(a) přípravek Hefiya častěji, než Vám bylo předepsáno, kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka a vysvětlete mu, že jste použil(a) větší množství léku než bylo potřeba. Vždy si s sebou vezměte vnější obal léku, a to i když je prázdný.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Hefiya

Pokud si zapomenete podat injekci, měl(a) byste si ji aplikovat ihned, jak si vzpomenete. Poté si podejte další dávku původně plánovaný den, jako kdybyste si nezapomněl(a) na předchozí dávku.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Hefiya

Rozhodnutí o tom, zda používání přípravku Hefiya přerušit, musíte konzultovat se svým lékařem. Po ukončení léčby se Vám mohou příznaky onemocnění vrátit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Většina nežádoucích účinků je mírné nebo střední závažnosti. Některé však mohou být závažné a vyžadují léčbu. Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout i do 4 měsíců po poslední dávce přípravku Hefiya.

Vyhledejte ihned lékařskou pomoc, pokud si všimnete jakýchkoli z následujících známek alergické reakce nebo srdečního selhání:

- silná vyrážka, kopřivka;
- oteklý obličej, ruce, nohy;
- obtíže s dechem či polykáním;
- zadýchávání při pohybové aktivitě nebo v poloze vleže nebo otoky nohou.

Oznamte svému lékaři co nejdříve, pokud si všimnete jakýchkoli z následujících účinků:

- známky a příznaky infekce, jako je horečka, pocit nemoci, zranění, problémy se zuby, pálení při močení, pocit slabosti nebo únavy nebo, kašel;
- příznaky nervových potíží, jako například brnění, snížená citlivost, dvojité vidění nebo, slabost horních nebo dolních končetin;
- známky rakoviny kůže jako otok (boule) nebo otevřená rána, která se nehojí;
- příznaky a projevy naznačující krevní poruchy, jako je přetrvávající horečka, tvorba modřin, krvácení, bledost.

Při používání adalimumabu byly pozorovány následující nežádoucí účinky:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- reakce v místě injekčního vpichu (včetně bolesti, otoku, zarudnutí nebo svědění);
- infekce dýchacích cest (včetně nastudnutí, rýmy, infekce vedlejších nosních dutin, zápalu plic);
- bolest hlavy;
- bolest břicha;
- nevolnost a zvracení;

- vyrážka;
- bolest svalů.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- závažné infekce (včetně otravy krve a chřipky);
- střevní infekce (včetně gastroenteritidy);
- kožní infekce (včetně celulitidy a pásového oparu);
- ušní infekce;
- infekce v ústech (včetně zubních infekcí a oparů na rtu);
- infekce pohlavních orgánů;
- infekce močových cest;
- plísňové infekce;
- infekce kloubů;
- nezhoubné nádory;
- rakovina kůže;
- alergické reakce (včetně sezónní alergie);
- dehydratace;
- změny nálad (včetně deprese);
- úzkost;
- obtížné usínání;
- poruchy pocitového vnímání, jako je brnění, svědění nebo necitlivost;
- migréna;
- příznaky útlaku nervových kořenů (včetně bolesti v bedrech a bolesti dolních končetin);
- poruchy zraku;
- oční zánět;
- zánět očního víčka a otok oka;
- točení hlavy (vertigo);
- pocity rychlého bušení srdce;
- vysoký krevní tlak;
- návaly horkosti;
- krevní podlitiny (tuhé otoky se sraženou krví);
- kašel;
- astma;
- dýchavičnost;
- krvácení ze zažívacího ústrojí;
- zažívací obtíže (poruchy trávení, nadýmání, pálení žáhy);
- refluxní choroba jícnu;
- sicca syndrom (včetně suchých očí a suchosti v ústech);
- svědění;
- svědivá vyrážka;
- tvorba modřin;
- zánět kůže (jako je ekzém);
- lámavost nehtů na prstech rukou a nohou;
- zvýšené pocení;
- vypadávání vlasů;
- nový vznik nebo zhoršení psoriázy (lupénky);
- svalové křeče;
- krev v moči;
- onemocnění ledvin;
- bolest na hrudi;
- otok (nahromadění tekutiny v těle, které způsobí, že postižená tkáň oteče);
- horečka;

- snížení počtu krevních destiček, což zvyšuje riziko krvácení nebo tvorby modřin;
- poruchy hojení.

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- neobvyklé infekce (které zahrnují tuberkulózu a jiné infekce), které se objevují, když je snížena odolnost vůči onemocněním;
- neurologické infekce (včetně virové meningitidy);
- infekce oka;
- bakteriální infekce;
- divertikulitida (zánětlivé onemocnění, spojené s infekcí tlustého střeva);
- rakovina, včetně rakoviny postihující mízní systém (lymfom) a melanomu (typ rakoviny kůže);
- poruchy imunitního systému, které mohou postihovat plíce, kůži a lymfatické uzliny (nejčastěji jako onemocnění zvané sarkoidóza);
- vaskulitida (zánět krevních cév);
- tremor (třes);
- neuropatie (poškození nervů);
- mozková mrtvice;
- ztráta sluchu, zvonění v uších;
- pocity nepravidelného bušení srdce, jako je vynechání tepu;
- srdeční obtíže, které mohou způsobovat zkrácení dechu nebo otékání kotníků;
- srdeční příhoda (infarkt);
- výduť ve stěně velkých tepen, zánět a sraženina v žíle, blokáda krevní cévy;
- plicní onemocnění způsobující dýchavičnost (včetně zánětu);
- plicní embolie (uzávěr plicní tepny);
- pleurální výpotek (neobvyklé nahromadění tekutiny v prostoru pohrudnice);
- zánět slinivky břišní, způsobující závažné bolesti břicha a zad;
- potíže s polykáním;
- otoky tváře;
- zánět žlučníku, žlučnickové kameny;
- ztukovatění jater (nahromadění tuku v jaterních buňkách);
- noční pocení;
- zjizvení;
- neobvyklé poškození svalů;
- systémový lupus erythematosus (imunitní porucha zahrnující zánět kůže, srdce, plic, kloubů a jiných orgánových systémů);
- přerušovaný spánek;
- impotence;
- záněty.

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob)

- leukémie (rakovina postihující krev a kostní dřeň);
- závažná alergická reakce doprovázená šokem;
- roztroušená skleróza;
- nervové poruchy (jako záněty očního nervu oka a Guillain-Barré syndrom, onemocnění, které může způsobit svalovou slabost, abnormální pocity, brnění v pažích a horní části těla);
- zástava srdečních stahů;
- plicní fibróza (zjizvení plic);
- perforace (protržení) střeva (otvor ve stěně střeva);
- hepatitida (zánět jater);
- reaktivace infekce hepatitidy B;
- autoimunní hepatitida (zánět jater způsobený imunitním systémem vlastního těla);
- kožní vaskulitida (zánět krevních cév v kůži);

- Stevensův-Johnsonův syndrom (život ohrožující reakce s příznaky podobnými chřipce a puchýřnaté vyrážce);
- otoky na tváři spojené s alergickými reakcemi;
- erythema multiforme (zánětlivá kožní vyrážka);
- lupus-like syndrom (onemocnění s příznaky podobnými lupus erythematoses);
- angioedém (lokalizovaný otok kůže);
- lichenoidní kožní reakce (svědivá načervenalá až purpurově zbarvená vyrážka).

Není známo (frekvenci výskytu nelze z dostupných údajů určit)

- hepatosplenický T-buněčný lymfom (vzácný druh rakoviny krve, který je obvykle smrtelný);
- karcinom z Merkelových buněk (typ kožního karcinomu);
- Kaposiho sarkom, vzácné nádorové onemocnění související s infekcí vyvolanou lidským herpesvirem typu 8. Kaposiho sarkom se nejčastěji vyskytuje ve formě fialových skvrn na kůži;
- selhání jater;
- zhoršení onemocnění nazývané dermatomyozitida (pozorovatelné jako kožní vyrážka doprovázená svalovou slabostí).
- zvýšení tělesné hmotnosti (u většiny pacientů bylo zvýšení hmotnosti malé)

Některé nežádoucí účinky pozorované u adalimumabu mohou probíhat bez příznaků a mohou být objeveny pouze s pomocí krevních testů. Tyto zahrnují:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- nízký počet bílých krvinek;
- nízký počet červených krvinek;
- zvýšení tuků v krvi;
- zvýšení jaterních enzymů.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- vysoký počet bílých krvinek;
- nízký počet krevních destiček;
- zvýšení kyseliny močové v krvi;
- neobvyklé hodnoty sodíku v krvi;
- nízké hodnoty vápníku v krvi;
- nízké hodnoty fosforu v krvi;
- vysoké hladiny krevního cukru;
- vysoké hodnoty laktátdehydrogenázy v krvi;
- přítomnost autoprotilátů v krvi;
- nízká hladina draslíku v krvi.

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- zvýšená hladina bilirubinu (jaterní test z krve).

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob)

- nízké počty bílých krvinek, červených krvinek a krevních destiček.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte i v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Hefiya uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte přípravek Hefiya po uplynutí doby použitelnosti, která je uvedena na lahvičce/blistru/krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněné pero v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Jiná možnost uchovávání:

Pokud je to potřeba (například pokud cestujete), je možno uchovávat přípravek Hefiya při pokojové teplotě (až do 25 °C) po dobu maximálně 42 dní. Vždy se ujistěte, že je přípravek chráněn před světlem. Jakmile předplněné pero vyjmete z lednice a ponecháte je při pokojové teplotě, **musíte jej použít do 42 dní nebo zlikvidovat**, a to i tehdy, pokud je později vrátíte zpět do lednice. Měl(a) byste si poznamenat datum, kdy jste předplněné pero poprvé vyjmul(a) z lednice, a také datum, kdy je třeba ho znehodnotit.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Hefiya obsahuje

- Léčivou látkou je adalimumabum. Jedno předplněné pero obsahuje 40 mg adalimumabu v 0,4 ml roztoku.
- Dalšími složkami jsou kyselina adipová, mannitol (E 421), polysorbát 80 (E 433), kyselina chlorovodíková (E 507), hydroxid sodný (E 524) a voda pro injekci (viz bod 2 „Přípravek Hefiya obsahuje sodík“).

Jak přípravek Hefiya vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Hefiya 40 mg injekční roztok v předplněném peru je dodáván jako 0,4 ml čirého až slabě opalescentního, bezbarvého nebo slabě nažloutlého roztoku.

Přípravek Hefiya je dodáván jako předplněná injekční stříkačka na jedno použití sestavená do pera trojúhelníkového tvaru s transparentním okénkem a štítkem. Stříkačka uvnitř pera je tvořena ze skla typu I, jehlou 29G z nerezové oceli a vnitřním pryžovým krytem jehly (termoplastický elastomer). Stříkačka obsahuje 0,4 ml roztoku.

Krabička obsahuje 1, 2 a 4 předplněná pera s přípravkem Hefiya.

Vícečetné balení obsahuje 6 (3 balení po 2) předplněných per s přípravkem Hefiya.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Přípravek Hefiya je k dostání jako předplněná injekční stříkačka a předplněné pero.

Držitel rozhodnutí o registraci

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Rakousko

Výrobce

Sandoz GmbH Schafteuau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Rakousko

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Rakousko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

България

Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa (Belgique/Belgien)
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

Sandoz A/S
Tlf./Sími/Tel: +45 63 95 10 00

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +356 99644126

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Nederland

Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

France

Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland

Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia

Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Κύπρος

SANDOZ HELLAS MONOΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
(Ελλάδα)
Τηλ: +30 216 600 5000

Latvija

Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

România

Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija

Sandoz farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 29 02

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

United Kingdom (Northern Ireland)

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Tato příbalová informace byla naposledy revidována v

Další zdroje informací

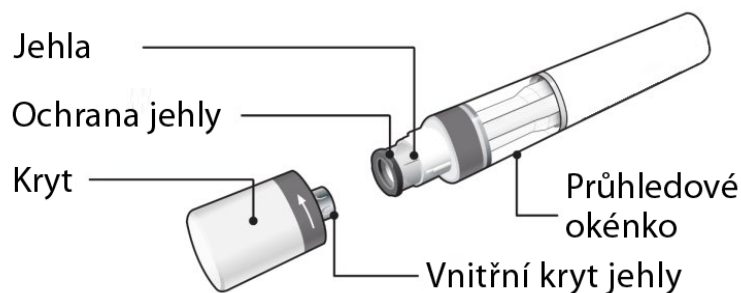
Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <https://www.ema.europa.eu>.

7. Návod k použití

Abyste zabránil(a) možným infekcím a zajistil(a), že přípravek Hefiya používáte správně, je důležité dodržovat tyto pokyny.

Před podáním injekce s přípravkem Hefiya si přečtěte tento návod k použití, ujistěte se, že mu rozumíte a víte, jak dodržovat dané pokyny. Před prvním použitím Vám Váš lékař ukáže, jak správně připravit a podat injekci přípravku Hefiya pomocí jednodávkového předplněného pera. Pokud máte nějaké dotazy, zeptejte se svého lékaře.

Předplněné pero na jedno použití s přípravkem Hefiya



Obrázek A: části pera s přípravkem Hefiya

Na **obrázku A** je znázorněno pero s odstraněným krytem. **Neodstraňujte** kryt, dokud nebudete připraven(a) podat injekci.

Je důležité, abyste:

- **nepoužíval(a)** pero, pokud je přelepka na krabičce nebo bezpečnostní těsnění pera porušené
- uchovával(a) pero v uzavřené krabičce, dokud nebudete připraven(a) pero použít.
- **nikdy nenechával(a)** pero bez dozoru na místě, kde s ním mohou ostatní manipulovat.
- v případě, že pero upustíte, jej **nepoužíval(a)**, jestliže vypadá poškozeně nebo pokud Vám spadlo bez krytu.
- **podal(a)** přípravek Hefiya injekcí 15–30 minut po vyjmutí z chladničky. Injekce bude příjemnější.
- pero vyhodil(a) ihned po použití. **Nepoužívejte** pero **opakovaně**. Viz bod „8. Likvidace použitých per“ na konci tohoto návodu k použití.

Jak pero uchovávat?

- Uchovávejte pero v krabičce v chladničce při teplotě mezi 2 °C až 8 °C.
- Pokud je to potřeba, například pokud cestujete, je možno přípravek Hefiya uchovávat při pokojové teplotě po dobu maximálně 42 dní. Vždy se ujistěte, že je přípravek chráněn před světlem. Jakmile předplněné pero vyjmete z chladničky a ponecháte je při pokojové teplotě, **musíte jej použít do 42 dní nebo zlikvidovat**, a to i tehdy, pokud je později vrátíte zpět do chladničky.
- Měl(a) byste si poznamenat datum, kdy jste předplněné pero poprvé vyjmul(a) z chladničky, a také datum, kdy je třeba pero znehodnotit.
- Uchovávejte pero v původní krabičce, dokud nebudete připraven(a) ho použít, abyste přípravek chránil(a) před světlem.
- Neuchovávejte pero v extrémním horku nebo chladu.
- Pero chraňte před mrazem.

Uchovávejte přípravek Hefiya a všechny ostatní léčivé přípravky mimo dosah dětí.

Co potřebujete k podání injekce?

Umístěte následující položky na čistý, rovný povrch.

Krabička obsahuje:

- Předplněné/á pero/a s přípravkem Hefiya (viz **obrázek A**). Každé pero obsahuje 40 mg / 0,4 ml adalimumabu.

Krabička s perem neobsahuje (viz **obrázek B**):

- Tampón s alkoholem
- Vatový tampón nebo gázu
- Nádobu na ostré předměty viz: bod „8. Likvidace použitých per“ na konci tohoto návodu k použití
- Náplast



Obrázek B: položky, které nejsou obsahem krabičky

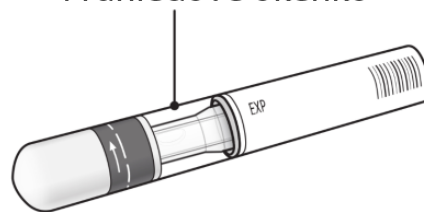
Před podáním injekce

Příprava pera

- Pokud pero vyjmete z chladničky 15 až 30 minut před podáním injekce přípravku Hefiya a necháte ho dosáhnout pokojové teploty, bude injekce příjemnější.
- Podívejte se na průhledové okénko. Roztok musí být bezbarvý nebo slabě nažloutlý a také čirý až slabě opalescentní. **Nepoužívejte**, jsou-li vidět jakékoli částice a/nebo odlišnosti v zabarvení. Můžete vidět malé vzduchové bublinky, což je normální. Pokud máte nějaké obavy týkající se vzhledu roztoku, obraťte se na svého lékárníka o pomoc.
- Podívejte se na datum použitelnosti (EXP) na svém peru (viz **obrázek C**). Pero nepoužívejte, pokud datum použitelnosti již vypršelo.
- Nepoužívejte, pokud je bezpečnostní těsnění porušené.

Kontaktujte svého lékárníka, pokud pero nesplní některou z výše uvedených kontrol.

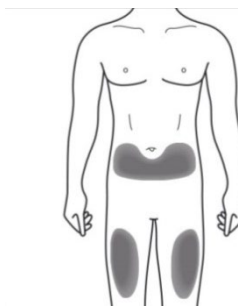
Průhledové okénko



Obrázek C: Bezpečnostní kontrola před injekcí

1. Volba místa injekce:

- Doporučeným místem injekce je přední strana stehen. Můžete rovněž použít spodní část břicha, ale ne oblast 5 cm okolo pupíku (viz **obrázek D**).
- Při každém podání injekce si vyberte odlišné místo.
- **Neaplikujte** si injekci do oblastí, kde je kůže citlivá, červená, šupinatá či tvrdá nebo kde jsou modřiny. Vyhněte se oblastem s jizvami nebo striemi.
Pokud máte psoriázu, **NEAPLIKUJTE** injekci přímo do místa s psoriatickými ložisky.



Obrázek D: vyberte místo injekce

2. Očištění místa injekce:

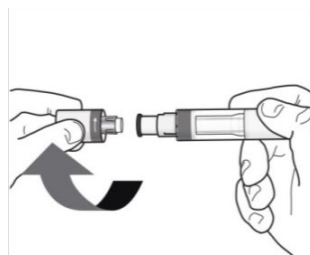
- Dobře si umyjte ruce vodou a mýdlem.
- Krouživými pohyby očistěte místo injekce pomocí tampónu s alkoholem. Před aplikací injekce nechte místo vpichu oschnout (viz **obrázek E**).
- Před aplikací injekce se znovu **nedotýkejte** očištěné oblasti.



Obrázek E: očistěte místo injekce

3. Odstranění krytu pera:

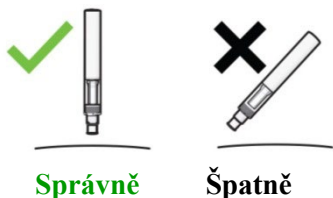
- Kryt odstraňte ve chvíli, kdy jste připraven(a) pero použít.
- Pootočte krytem ve směru šipek (viz **obrázek F**).
- Po odstranění kryt vyhoďte. **Nepokoušejte** se kryt znovu připevnit.
- Pero použijte do 5 minut od odstranění krytu.
- Možná uvidíte několik kapek roztoku vytékajícího z jehly. To je normální.



Obrázek F: odstraňte kryt

4. Držení pera:

- Pero přiložte pod úhlem 90 stupňů k očištěnému místu pro podání injekce (viz **obrázek G**).



Obrázek G: držte pero tímto způsobem

Podání injekce

Před podáním injekce si musíte přečíst tyto informace

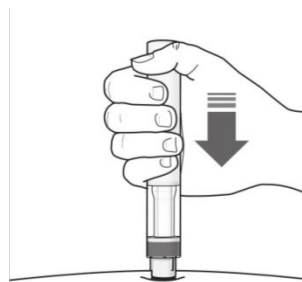
Během podání injekce uslyšíte **2 hlasitá kliknutí**:

- **První kliknutí** znamená, že podání injekce bylo **zahájeno**.
- O několik sekund později **druhé kliknutí** naznačí, že podání injekce je **téměř** u konce.

Pero **musíte** držet pevně přitisknuté ke kůži, dokud nevidíte, že **zelený indikátor** vyplnil okénko a přestal se pohybovat.

5. Zahájení podání injekce:

- Zatlačením pera pevně proti kůži zahájíte podání injekce (viz **obrázek H**).
- První kliknutí naznačí, že podání injekce bylo zahájeno.
- Pero **držte stále** pevně proti kůži.
- Zelený indikátor zobrazuje průběh podávání injekce.



Obrázek H: zahajte podání injekce

6. Ukončení podání injekce:

- Dejte pozor, až uslyšíte druhé kliknutí. To naznačuje, že podání injekce je **skoro** u konce.
- Zkontrolujte, že zelený indikátor vyplnil okénko a přestal se pohybovat (viz **obrázek I**).
- Pero můžete nyní odstranit.



Obrázek I: ukončete podání injekce

Po podání injekce

7. Ověřte, že zelený indikátor vyplnil okénko (viz **obrázek J**):

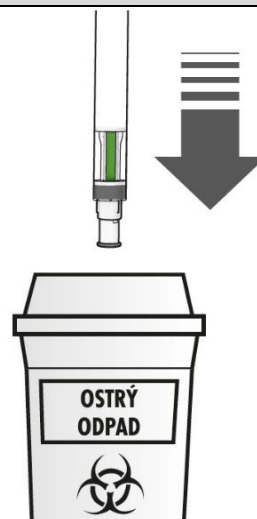
- To znamená, že přípravek byl aplikován. Kontaktujte svého lékaře pokud zelený indikátor není vidět.
- V místě injekce může být malé množství krve. Můžete přitlačit vatový tampón nebo gázu na místo injekce a přidržet po dobu 10 sekund. Místo injekce netřete. V případě potřeby můžete místo injekce překrýt náplastí



Obrázek J: zkontrolujte zelený indikátor

8. Likvidace použitých per:

- Použitá pera vyhoďte do nádoby na ostré předměty (uzavíratelná nádoba odolná proti propíchnutí, viz **obrázek K**). Pera se nesmí používat opakovaně kvůli Vaší bezpečnosti a bezpečnosti ostatních.
- Nevyhazujte žádné přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka, jak vyhodit přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomohou chránit životní prostředí. Jakékoli nepoužité produkty nebo odpadní materiál musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.



Obrázek K: použité pero zlikvidujte

Pokud máte jakékoli dotazy, sdělte je lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře, kteří jsou seznámeni s přípravkem Hefiya.

Příbalová informace: informace pro pacienta

Hefiya 80 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce adalimumabum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Váš lékař Vám rovněž vydá **informační kartičku**, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, se kterými musíte být seznámen(a) před zahájením léčby přípravkem Hefiya a během léčby tímto lékem. Mějte tuto **informační kartičku** během Vaší léčby a 4 měsíce po Vaší poslední injekci (nebo Vašeho dítěte) přípravku Hefiya vždy při sobě.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Hefiya a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Hefiya používat
3. Jak se přípravek Hefiya používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Hefiya uchovávat
6. Obsah balení a další informace
7. Návod k použití

1. Co je přípravek Hefiya a k čemu se používá

Přípravek Hefiya obsahuje léčivou látku adalimumab, která působí na imunitní (obranný) systém těla.

Přípravek Hefiya je určen k léčbě zánětlivých onemocnění popsaných níže:

- revmatoidní artritida
- ložisková psoriáza
- hidradenitis suppurativa
- Crohnova choroba
- ulcerózní kolitida
- neinfekční uveitida

Účinná látka v přípravku Hefiya, adalimumab, je monoklonální protilátka. Monoklonální protilátky jsou bílkoviny, které se váží na specifický cíl v těle.

Cíl pro adalimumab je bílkovina označená jako tumor nekrotizující faktor (TNF α), která je přítomna ve zvýšených hladinách při zánětlivých onemocněních uvedených výše. Navázáním na TNF α přípravek Hefiya blokuje jeho účinky a snižuje zánětlivý proces u těchto onemocnění.

Revmatoidní artritida

Revmatoidní artritida je zánětlivé onemocnění kloubů.

Přípravek Hefiya se používá k léčbě revmatoidní artritidy u dospělých. Pokud máte středně těžkou nebo těžkou aktivní revmatoidní artritidu, můžete nejdříve užívat jiné choroby modifikující léky, jako je methotrexát. Pokud tyto léky nebudou dostatečně účinné, pak k léčbě revmatoidní artritidy dostanete přípravek Hefiya.

Přípravek Hefiya je možné použít rovněž k léčbě těžké, aktivní a progresivní revmatoidní artritidy bez předchozí léčby methotrexátem.

Přípravek Hefiya může zpomalit poškození kloubní chrupavky a kosti způsobené onemocněním a zlepšuje tělesné funkce.

Přípravek Hefiya se obvykle používá s methotrexátem. Pokud Váš lékař určí, že je pro Vás methotrexát nevhodný, může se přípravek Hefiya podávat samostatně.

Ložisková psoriáza

Ložisková psoriáza je zánětlivé kožní onemocnění, které se projevuje ohraničenými, zarudlými, vyvýšenými ložisky, krytými stříbřitě lesklými šupinami. Ložisková psoriáza může postihovat také nehty, může způsobit jejich ztlustění, drolení a odlučování od nehtového lůžka, což může být bolestivé. Psoriáza je pravděpodobně způsobena problémem s imunitním systémem organismu, který vede ke zvýšené tvorbě kožních buněk.

Přípravek Hefiya se používá k léčbě středně těžké až těžké ložiskové psoriázy u dospělých.

Hidradenitis suppurativa u dospělých a dospívajících

Hidradenitis suppurativa (někdy nazývaná acne inversa) je dlouhotrvající a často bolestivé zánětlivé kožní onemocnění. Příznaky mohou zahrnovat citlivé uzly (boláky) a abscesy (nežity), které mohou obsahovat hnis.

Nejčastěji postihuje specifické části kůže, jako např. pod prsy, podpaždí, vnitřní část stehen, třísla a hýždě. Na postižených částech se také mohou objevovat jizvy.

Přípravek Hefiya se používá k léčbě

- středně těžké až těžké hidradenitis suppurativa u dospělých a
- středně těžké až těžké hidradenitis suppurativa u dospívajících od 12 do 17 let.

Přípravek Hefiya pomáhá snižovat počet boláků a nežitů, které máte, a bolest, která je s tímto onemocněním často spojena. Nejprve můžete dostávat jiné léky. Pokud tyto léky nebudou dostatečně účinné, bude Vám podán přípravek Hefiya.

Crohnova choroba u dospělých a dětí

Crohnova choroba je zánětlivé onemocnění střev.

Přípravek Hefiya se používá k léčbě

- středně těžké až těžké Crohnovy choroby u dospělých a
- středně těžké až těžké Crohnovy choroby u dětí a dospívajících od 6 do 17 let.

Jestliže trpíte Crohnovou chorobou, budou Vám nejprve podávány jiné léky. Pokud u Vás tato léčba nevyvolá uspokojivou odpověď, pak ke zmírnění projevů tohoto onemocnění dostanete přípravek Hefiya.

Ulcerózní kolitida u dospělých a dětí

Ulcerózní kolitida je zánětlivé onemocnění tlustého střeva.

Přípravek Hefiya se používá k léčbě

- středně těžké až těžké ulcerózní kolitidy u dospělých a
- středně těžké až těžké ulcerózní kolitidy u dětí a dospívajících od 6 do 17 let.

Jestliže trpíte ulcerózní kolitidou, mohou Vám být nejprve podávány jiné léky. Pokud u Vás tato léčba nevyvolá dostatečnou odpověď, pak ke zmírnění projevů ulcerózní kolitidy dostanete přípravek Hefiya.

Neinfekční uveitida u dospělých a dětí

Neinfekční uveitida je zánětlivé onemocnění postihující některé části oka. Zánět může vést ke zhoršení zraku a/nebo výskytu plovoucích zákalů v oku (černé tečky nebo chomáčkovité čáry, které se pohybují v zorném poli). Přípravek Hefiya tento zánět zmírňuje.

Přípravek Hefiya se používá k léčbě

- dospělých s neinfekční uveitidou se zánětem postihujícím zadní část oka,
- dětí od 2 let s chronickou neinfekční uveitidou se zánětem postihujícím přední část oka.

Mohou Vám být nejprve podány jiné léky. Pokud u Vás tato léčba nevyvolá uspokojivou odpověď, pak dostanete přípravek Hefiya.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Hefiya používat

Nepoužívejte přípravek Hefiya

- jestliže jste alergický(á) na adalimumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže máte závažnou infekci včetně tuberkulózy, sepse (otrava krve) nebo jiných oportunních infekcí (neobvyklé infekce spojené s oslabeným imunitním systémem). Je důležité, abyste lékaře informoval(a), pokud se u Vás vyskytují příznaky infekce, např. horečka, zranění, pocit únavy nebo problémy se zuby (viz „Upozornění a opatření“).
- jestliže trpíte středně těžkým nebo těžkým srdečním selháním. Je důležité, abyste informoval(a) svého lékaře, pokud se u Vás vyskytly nebo v současné době vyskytují vážné problémy se srdcem (viz „Upozornění a opatření“).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Hefiya se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Alergická reakce

- Jestliže máte alergické reakce s příznaky, jako je pocit tíhy na hrudi, dýchavičnost, závratě, otoky nebo vyrážka, nepodávejte si další injekci přípravku Hefiya a kontaktujte ihned svého lékaře, protože tyto reakce mohou být ve vzácných případech život ohrožující.

Infekce

- Jestliže máte nějakou infekci, včetně dlouhodobé nebo lokalizované infekce (např. bércový vřed), obraťte se před zahájením léčby přípravkem Hefiya na svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), kontaktujte svého lékaře.
- Při léčbě přípravkem Hefiya můžete být náchylnější k infekcím. Riziko může stoupat, pokud máte omezenou funkci plic. Tyto infekce mohou být závažné a zahrnují tuberkulózu, infekce způsobené viry, plísněmi, parazity nebo bakteriemi či neobvyklými infekčními organismy a sepsi (otrava krve). Ve vzácných případech mohou být tyto infekce život ohrožující. Je důležité, abyste informoval(a) lékaře, pokud se u Vás vyskytnou příznaky, jako je horečka, zranění, únava nebo problémy se zuby. Váš lékař může doporučit dočasné ukončení léčby přípravkem Hefiya.

Tuberkulóza (TB)

- Protože u pacientů léčených adalimumabem byly hlášeny případy tuberkulózy, před zahájením léčby přípravkem Hefiya Vás lékař vyšetří, zda se příznaky tohoto onemocnění u Vás nevyskytly. To znamená, že u Vás podrobně zhodnotí dříve prodělaná onemocnění, provede

kontrolní vyšetření (například rentgen hrudníku a tuberkulinový test). Provedení těchto vyšetření a jejich výsledky zaznamená do Vaší **informační kartičky**. Pokud jste prodělal(a) tuberkulózu, anebo jste byl(a) v blízkém kontaktu s osobou s tuberkulózou, je velmi důležité, abyste to řekl(a) svému lékaři. Tuberkulóza se může vyvinout během léčby, i přes to, že jste podstoupil(a) preventivní léčbu tuberkulózy. Pokud se u Vás objeví příznaky tuberkulózy (přetrvávající kašel, úbytek na váze, ztráta energie, mírná horečka), nebo se během léčby i po léčbě objeví jiná infekce, sdělte to ihned svému lékaři.

Cestování/opakovaná infekce

- Informujte svého lékaře, pokud jste žil(a) v oblastech nebo cestoval(a) do oblastí, kde se velmi často vyskytují plísnové infekce, jako je histoplasmóza, kokcidióza nebo blastocystóza.
- Informujte svého lékaře, pokud se u Vás vyskytovaly opakované infekce nebo jiné stavy, které zvyšují riziko infekcí.

Virus hepatitidy B

- Jestliže jste nositelem viru hepatitidy typu B (HBV), jestliže máte aktivní HBV infekci nebo si myslíte, že byste mohl(a) být ohrožen(a) infekcí HBV, sdělte to svému lékaři. Váš lékař Vás na infekci HBV vyšetří. Adalimumab může reaktivovat (obnovovat) HBV infekce u lidí, kteří jsou nositeli viru. V některých ojedinělých případech, zvláště pokud berete jiné léky k potlačení imunitního systému, může být reaktivace HBV infekce život ohrožující.

Věk nad 65 let

- Pokud jste ve věku nad 65 let, můžete být během používání přípravku Hefiya náchylnější k infekcím. Jak Vy, tak i Váš lékař by měl věnovat zvýšenou pozornost známkám infekce během léčby přípravkem Hefiya. Je důležité, abyste oznámil(a) svému lékaři, pokud se u Vás vyskytnou známky infekce, jako je horečka, poranil(a) jste se, cítíte se unavený(á) nebo máte problémy se zuby.

Operace nebo stomatologický výkon

- Pokud Vám má být provedena operace nebo stomatologický výkon, sdělte svému lékaři, že jste léčen(a) přípravkem Hefiya. Váš lékař může doporučit dočasné ukončení léčby přípravkem Hefiya.

Demyelinizační onemocnění

- Jestliže máte demyelinizační onemocnění (onemocnění, které ovlivňuje izolační vrstvu kolem nervů, jako např. roztroušená skleróza), lékař určí, zda můžete být léčen(a) přípravkem Hefiya. Pokud se u Vás objeví některé příznaky, například změny vidění, slabost rukou nebo nohou či znecitlivění nebo brnění v některé části těla, musíte o tom Vašeho lékaře neprodleně informovat.

Očkovací látka

- Určité očkovací látky obsahují živé, ale oslabené formy bakterií nebo virů způsobujících onemocnění a nesmí být během léčby přípravkem Hefiya podávány, aby nezpůsobily infekci. Domluvte se se svým lékařem o možnosti očkování ještě předtím, než budete očkovan(a). Doporučuje se, aby dětští pacienti absolvovali pokud možno všechna doporučená očkování určená pro daný věk ještě před zahájením léčby přípravkem Hefiya. Pokud přípravek Hefiya používáte během těhotenství, může být Vaše dítě náchylnější k infekcím po dobu asi pěti měsíců poté, co jste dostala poslední dávku přípravku v průběhu těhotenství. Je důležité, abyste oznámila lékaři Vašeho dítěte a jiným zdravotnickým pracovníkům, že Vám byl přípravek Hefiya v těhotenství podáván, aby se na základě této informace mohli rozhodnout, kdy je vhodné Vaše dítě očkovat.

Srdeční selhání

- Je důležité, abyste sdělil(a) svému lékaři, že se u Vás vyskytly nebo se v současné době vyskytují závažné problémy se srdcem. Pokud se u Vás vyskytuje mírné srdeční selhávání a jste léčen(a) přípravkem Hefiya, musí být lékařem pečlivě sledován stav Vašeho srdce. Pokud se u Vás vyskytnou nové nebo se zhorší již stávající známky srdečního selhávání (např. dýchavičnost nebo otoky dolních končetin), musíte ihned kontaktovat svého lékaře.

Horečka, modřiny, krvácení nebo bledost

- U některých pacientů nemusí tělo vytvářet dostatek krvinek, které bojují proti infekcím nebo pomáhají při zástavě krvácení. Jestliže máte horečku, která neodeznívá, modřiny nebo snadno krvácíte, případně jste velmi bledí, ihned se spojte s lékařem. Lékař se může rozhodnout ukončit léčbu.

Rakovina

- U dětí i dospělých léčených adalimumabem nebo jinými blokátory TNF byly popsány vzácné případy výskytu určitých typů rakoviny. Lidé se závažnější formou revmatoidní artritidy, jejichž onemocnění trvá delší dobu, mívají vyšší průměrné riziko vzniku lymfomu a leukémie (druhy rakoviny postihující krevní buňky a kostní dřeň). Jestliže používáte přípravek Hefiya, riziko onemocnění lymfomem, leukémií nebo jiným druhem rakoviny může vzrůst. Ve vzácných případech byl u pacientů používajících adalimumab pozorován závažný specifický typ lymfomu. Někteří z těchto pacientů byli také léčeni léky azathioprinem nebo merkaptopurinem. Oznamte lékaři, pokud užíváte azathioprin nebo merkaptopurin současně s přípravkem Hefiya.
- U pacientů léčených adalimumabem byly pozorovány případy kožního karcinomu nemelanomového typu. Pokud se během léčby nebo po ní objeví nové oblasti poškozené kůže nebo pokud stávající znaménka nebo oblasti poškození změní vzhled, sdělte to lékaři.
- U pacientů se specifickým typem plicního onemocnění zvaným chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN), kteří byli léčeni jiným TNF blokátorem, se objevily i případy jiných druhů rakoviny, nežli jsou lymfomy. Jestliže trpíte CHOPN nebo hodně kouříte, měli byste si se svým lékařem promluvit, je-li pro Vás léčba blokátorem TNF vhodná.

Autoimunitní onemocnění

- Vzácně může vést léčba přípravkem Hefiya k příznakům podobajícím se onemocnění zvanému lupus. Pokud se objeví příznaky, jako je trvalá nevysvětlitelná horečka, bolest kloubů nebo únava, kontaktujte svého lékaře.

Děti a dospívající

- Očkování: pokud je to možné, mělo by být Vaše dítě očkováno ještě předtím, než začne přípravek Hefiya používat.

Další léčivé přípravky a přípravek Hefiya

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a), nebo které možná budete užívat.

Přípravek Hefiya lze používat společně s methotrexátem nebo některými chorobu modifikujícími antirevmatiky (sulfasalazin, hydroxychlorochin, leflunomid a injekční přípravky s obsahem solí zlata), kortikosteroidy nebo léky proti bolesti, a to i s nesteroidními antirevmatiky (NSAID).

Přípravek Hefiya nesmíte z důvodu zvýšeného rizika závažné infekce používat s léky, které obsahují léčivé látky anakinra nebo abatacept. Kombinace adalimumabu a rovněž jiných TNF antagonistů a látky anakinra nebo abatacept se nedoporučuje z důvodu možného zvýšeného rizika infekcí, včetně

závažných infekcí a dalších možných farmakologických interakcí. Máte-li nějaké dotazy, zeptejte se prosím svého lékaře.

Těhotenství a kojení

- Máte zvážit použití vhodné antikoncepce k prevenci těhotenství a pokračovat v jejím užívání po dobu nejméně pěti měsíců po posledním podání přípravku Hefiya
- Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět, požádejte svého lékaře o doporučení týkající se užívání tohoto přípravku.
- Přípravek Hefiya má být užíván během těhotenství pouze tehdy, je-li to nezbytně nutné.
- Na základě studie prováděné u těhotných žen nebylo zjištěno zvýšené riziko vrozených vad, pokud matka během těhotenství užívala přípravek adalimumab, ve srovnání s matkami se stejným onemocněním, které přípravek adalimumab neužívaly.
- Přípravek Hefiya lze podávat během kojení. Pokud jste přípravek Hefiya používala během těhotenství, může být Vaše dítě náchylnější k infekcím.
- Je důležité, abyste informovala dětského lékaře a ostatní zdravotnické pracovníky před očkováním Vašeho dítěte, že jste během těhotenství používala přípravek Hefiya (více informací týkající se očkování najdete v části „Upozornění a opatření“).

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Hefiya může mít malý vliv na schopnost řídit, jezdit na kole nebo obsluhovat stroje. Po použití přípravku Hefiya se může objevit pocit točení hlavy (vertigo) a poruchy vidění.

Přípravek Hefiya obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v dávce 0,8 ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Hefiya používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučené dávky přípravku Hefiya u každého schváleného použití jsou uvedeny v následující tabulce. Lékař Vám může předepsat jinou sílu přípravku Hefiya, pokud potřebujete jinou dávku.

Revmatoidní artritida, psoriatická artritida, ankylozující spondylitida nebo axiální spondylartritida bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik a jak často užívat?	Poznámky
Dospělí	40 mg jednou za dva týdny v jedné dávce.	U revmatoidní artritidy se při léčbě přípravkem Hefiya pokračuje v podávání methotrexátu. Pokud Váš lékař určí, že je pro Vás methotrexát nevhodný, podává se přípravek Hefiya samostatně. Jestliže máte revmatoidní artritidu a spolu s přípravkem Hefiya nedostáváte methotrexát, může lékař rozhodnout, že budete dostávat 40 mg přípravku Hefiya jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Ložisková psoriáza		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik a jak často užívat?	Poznámky
Dospělí	Úvodní dávka 80 mg (jedna 80mg injekce), následovaná dávkou 40 mg jednou za dva týdny počínaje prvním týdnem po dávce úvodní.	V léčbě přípravkem Hefiya musíte pokračovat tak dlouho, jak Vám doporučil lékař. Pokud nebude tato dávka dostatečně účinná, může Váš lékař zvýšit dávku na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Hidradenitis suppurativa		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik a jak často užívat?	Poznámky
Dospělí	Úvodní dávka 160 mg (dvě 80mg injekce za den nebo jedna 80mg injekce denně ve dvou po sobě následujících dnech), následovaná dávkou 80 mg (jedna 80mg injekce) o dva týdny později. Po dalších dvou týdnech se pokračuje dávkou 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny, jak Vám předepsal lékař.	Doporučuje se, abyste denně ošetřil(a) postižená místa antiseptiky.
Dospívající od 12 do 17 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	Úvodní dávka 80 mg (jedna 80mg injekce), následovaná dávkou 40 mg jednou za dva týdny počínaje dobou o týden později.	Pokud tato dávka nebude dostatečně účinná, lékař může zvýšit dávku na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny. Doporučuje se, abyste denně ošetřil(a) postižená místa antiseptiky.

Crohnova choroba		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik a jak často užívat?	Poznámky
Děti, dospívající a dospělí s tělesnou hmotností 40 kg nebo vyšší	Úvodní dávka 80 mg (jedna 80mg injekce), následovaná dávkou 40 mg jednou za dva týdny počínaje dobou o dva týdny později. Pokud je potřeba rychlejšího nástupu odpovědi na léčbu, může lékař předepsat úvodní dávku 160 mg (dvě 80mg injekce za den nebo jedna 80mg injekce denně ve dvou po sobě následujících dnech), následovanou dávkou 80 mg (jedna 80mg injekce) o dva týdny později. Následně poté je obvyklá dávka 40 mg každé dva týdny.	Pokud tato dávka nebude dostatečně účinná, lékař může zvýšit dávku na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Crohnova choroba u pediatrických pacientů		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik a jak často užívat?	Poznámky
Děti a dospívající od 6 do 17 let s tělesnou hmotností menší než 40 kg	Úvodní dávka 40 mg, následovaná dávkou 20 mg jednou za dva týdny počínaje dobou o dva týdny později. Pokud je potřeba rychlejšího nástupu odpovědi na léčbu, může lékař předepsat úvodní dávku 80 mg (jedna 80mg injekce), následovanou dávkou 40 mg o dva týdny později. Následně poté je obvyklá dávka 20 mg každé dva týdny.	Pokud tato dávka nebude dostatečně účinná, může lékař Vašeho dítěte zvýšit dávkování na 20 mg jednou týdně.

Ulcerózní kolitida		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik a jak často užívat?	Poznámky
Dospělí	Úvodní dávka je 160 mg (dvě 80mg injekce za den nebo jedna 80mg injekce denně ve dvou po sobě následujících dnech), následovaná dávkou 80 mg (jedna 80mg injekce) o dva týdny později. Následně poté je obvyklá dávka 40 mg každé dva týdny.	Pokud tato dávka nebude dostatečně účinná, lékař může zvýšit dávku na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Ulcerózní kolitida u dětí		
Věk a tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Děti a dospívající od 6 let s tělesnou hmotností 40 kg nebo vyšší	První dávka 160 mg (dvě injekce 80 mg v jednom dni nebo dvě injekce 80 mg denně ve dvou po sobě jdoucích dnech) následovaná dávkou 80 mg (jedna injekce 80 mg) o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 80 mg jednou za dva týdny.	Měl(a) byste nadále používat předepsanou dávku 80 mg jednou za dva týdny, a to i po dosažení věku 18 let.
Děti a dospívající od 6 let s tělesnou hmotností do 40 kg	První dávka 80 mg (jedna injekce 80 mg) následovaná dávkou 40 mg (jedna injekce 40 mg) o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 40 mg jednou za dva týdny.	Měl(a) byste nadále používat předepsanou dávku 40 mg jednou za dva týdny, a to i po dosažení věku 18 let.

Neinfekční uveitida		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik a jak často užívat?	Poznámky
Dospělí	Úvodní dávka 80 mg (jedna 80mg injekce), následovaná dávkou 40 mg jednou za dva týdny počínaje prvním týdnem po dávce úvodní.	U neinfekční uveitidy se během terapie přípravkem Hefiya může pokračovat v podávání kortikosteroidů nebo jiných léků ovlivňujících imunitní systém. Přípravek Hefiya se může podávat i samostatně. Injekční aplikace přípravku Hefiya musí pokračovat tak dlouho, jak určí Váš lékař.
Dospívající a děti od 2 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	40 mg jednou za dva týdny.	Váš lékař může také předepsat úvodní dávku 80 mg, která může být podávána jeden týden před zahájením obvyklého dávkování 40 mg jednou za dva týdny. Přípravek Hefiya je doporučen pro použití v kombinaci s methotrexátem.
Dospívající a děti od 2 let s tělesnou hmotností menší než 30 kg	20 mg jednou za dva týdny.	Váš lékař může také předepsat úvodní dávku 40 mg, která může být podávána jeden týden před zahájením obvyklého dávkování 20 mg jednou za dva týdny. Přípravek Hefiya je doporučen pro použití v kombinaci s methotrexátem.

Způsob a cesta podání

Přípravek Hefiya se podává injekčně pod kůži (subkutánní injekcí).

Podrobné pokyny, jak si sám (sama) podat injekci přípravku Hefiya jsou uvedeny v bodě 7 „**Návod k použití**“.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Hefiya, než jste měl(a)

Pokud jste si náhodně aplikoval(a) přípravek Hefiya častěji, než Vám bylo předepsáno, kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka a vysvětlete mu, že jste použil(a) větší množství léku, než bylo potřeba. Vždy si s sebou vezměte vnější obal léku, a to i když je prázdný.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Hefiya

Pokud si zapomenete podat injekci, měl(a) byste si ji aplikovat ihned, jak si vzpomenete. Poté si podejte další dávku původně plánovaný den, jako kdybyste si nezapomněl(a) na předchozí dávku.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Hefiya

Rozhodnutí o tom, zda používání přípravku Hefiya přerušit, musíte konzultovat se svým lékařem. Po ukončení léčby se Vám mohou příznaky onemocnění vrátit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Většina nežádoucích účinků je mírné nebo střední závažnosti. Některé však mohou být závažné a vyžadují léčbu. Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout i do 4 měsíců nebo déle po poslední dávce přípravku Hefiya.

Vyhleďte ihned lékařskou pomoc, pokud si všimnete jakýchkoli z následujících známek alergické reakce nebo srdečního selhání:

- silná vyrážka, kopřivka;
- oteklý obličej, ruce, nohy;
- obtíže s dechem či polykáním;
- zadýchávání při pohybové aktivitě nebo v poloze vleže nebo otoky nohou.

Oznamte svému lékaři co nejdříve, pokud si všimnete jakýchkoli z následujících účinků

- známky a příznaky infekce, jako je horečka, pocit nemoci, zranění, problémy se zuby, pálení při močení, pocit slabosti nebo únavy nebo, kašel;
- příznaky nervových potíží, jako například brnění, snížená citlivost, dvojité vidění nebo, slabost horních nebo dolních končetin;
- známky rakoviny kůže jako otok (boule) nebo otevřená rána, která se nehojí;
- příznaky a projevy naznačující krevní poruchy, jako je přetrvávající horečka, tvorba modřin, krvácení, bledost.

Při používání adalimumabu byly pozorovány následující nežádoucí účinky:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- reakce v místě injekčního vpichu (včetně bolesti, otoku, zarudnutí nebo svědění);
- infekce dýchacích cest (včetně nastudnutí, rýmy, infekce vedlejších nosních dutin, zápalu plic);
- bolest hlavy;
- bolest břicha;
- pocit na zvracení a zvracení;
- vyrážka;
- bolest svalů.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- závažné infekce (včetně otravy krve a chřipky);
- střevní infekce (včetně gastroenteritidy);
- kožní infekce (včetně celulitidy a pásového oparu);
- ušní infekce;
- infekce v ústech (včetně zubních infekcí a oparů na rtu);
- infekce pohlavních orgánů;
- infekce močových cest;
- plísňové infekce;
- infekce kloubů;
- nezhoubné nádory;
- rakovina kůže;
- alergické reakce (včetně sezónní alergie);
- dehydratace;
- změny nálad (včetně deprese);
- úzkost;
- obtížné usínání;
- poruchy pocitového vnímání, jako je brnění, svědění nebo necitlivost;
- migréna;
- příznaky útlaku nervových kořenů (včetně bolesti v bedrech a bolesti dolních končetin);
- poruchy zraku;
- oční zánět;
- zánět očního víčka a otok oka;
- točení hlavy (vertigo);
- pocity rychlého bušení srdce;
- vysoký krevní tlak;
- návaly horkosti;
- krevní podlitiny (tuhé otoky se sraženou krví);
- kašel;
- astma;
- dýchavičnost;
- krvácení ze zažívacího ústrojí;
- zažívací obtíže (poruchy trávení, nadýmání, pálení žáhy);
- refluxní choroba jícnu;
- sicca syndrom (včetně suchých očí a suchosti v ústech);
- svědění;
- svědivá vyrážka;
- tvorba modřin;
- záněty kůže (jako je ekzém);
- lámavost nehtů na prstech rukou a nohou;
- zvýšené pocení;
- vypadávání vlasů;
- nový vznik nebo zhoršení psoriázy (lupénky);
- svalové křeče;
- krev v moči;
- onemocnění ledvin;
- bolest na hrudi;
- otoky (nahromadění tekutiny v těle, které způsobí, že postižená tkáň oteče);
- horečka;
- snížení počtu krevních destiček, což zvyšuje riziko krvácení nebo tvorby modřin;
- poruchy hojení.

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- neobvyklé infekce (které zahrnují tuberkulózu a jiné infekce), které se objevují, když je snížena odolnost vůči onemocněním;
- neurologické infekce (včetně virové meningitidy);
- infekce oka;
- bakteriální infekce;
- divertikulitida (zánětlivé onemocnění, spojené s infekcí tlustého střeva);
- rakovina, včetně rakoviny postihující mízní systém (lymfom) a melanomu (typ rakoviny kůže);
- poruchy imunitního systému, které mohou postihovat plíce, kůži a lymfatické uzliny (nejčastěji jako onemocnění zvané sarkoidóza);
- vaskulitida (zánět krevních cév);
- třes (tremor);
- neuropatie (poškození nervů);
- mozková mrtvice;
- ztráta sluchu, zvonění v uších;
- pocity nepravidelného bušení srdce, jako je vynechání tepu;
- srdeční obtíže, které mohou způsobovat zkrácení dechu nebo otékání kotníků;
- srdeční příhoda (infarkt);
- výduť ve stěně velkých tepen, zánět a sraženina v žíle, blokáda krevní cévy;
- plicní onemocnění způsobující dýchavičnost (včetně zánětu);
- plicní embolie (uzávěr plicní tepny);
- pleurální výpotek (neobvyklé nahromadění tekutiny v prostoru pohrudnice);
- zánět slinivky břišní, způsobující závažné bolesti břicha a zad;
- potíže s polykáním;
- otoky tváře;
- zánět žlučníku, žlučnické kameny;
- ztukovatění jater (nahromadění tuku v jaterních buňkách);
- noční pocení;
- zjizvení;
- neobvyklé poškození svalů;
- systémový lupus erythematosus (imunitní porucha zahrnující zánět kůže, srdce, plic, kloubů a jiných orgánových systémů);
- přerušovaný spánek;
- impotence;
- záněty.

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob)

- leukémie (rakovina postihující krev a kostní dřeň);
- závažná alergická reakce doprovázená šokem;
- roztroušená skleróza;
- nervové poruchy (jako záněty očního nervu oka a Guillain-Barré syndrom, onemocnění které může způsobit svalovou slabost, abnormální pocity, brnění v pažích a horní části těla);
- zástava srdečních stahů;
- plicní fibróza (zjizvení plic);
- perforace (protržení) střeva (otvor ve stěně střeva);
- hepatitida (zánět jater);
- reaktivace infekce hepatitidy B;
- autoimunní hepatitida (zánět jater způsobený imunitním systémem vlastního těla);
- kožní vaskulitida (zánět krevních cév v kůži);
- Stevensův-Johnsonův syndrom (život ohrožující reakce s příznaky podobnými chřipce a puchýřnaté vyrážce);
- otoky na tváři spojené s alergickými reakcemi;

- erythema multiforme (zánětlivá kožní vyrážka);
- lupus-like syndrom (onemocnění s příznaky podobnými lupus erythematosus);
- angioedém (lokalizovaný otok kůže);
- lichenoidní kožní reakce (svědivá načervenalá až purpurově zbarvená vyrážka).

Není známo (frekvenci výskytu nelze z dostupných údajů určit)

- hepatosplenický T-buněčný lymfom (vzácný druh rakoviny krve, který je obvykle smrtelný);
- karcinom z Merkelových buněk (typ kožního karcinomu);
- Kaposiho sarkom, vzácné nádorové onemocnění související s infekcí vyvolanou lidským herpesvirem typu 8. Kaposiho sarkom se nejčastěji vyskytuje ve formě fialových skvrn na kůži;
- selhání jater;
- zhoršení onemocnění nazývané dermatomyozitida (pozorovatelné jako kožní vyrážka doprovázená svalovou slabostí).
- zvýšení tělesné hmotnosti (u většiny pacientů bylo zvýšení tělesné hmotnosti malé)

Některé nežádoucí účinky pozorované u adalimumabu mohou probíhat bez příznaků a mohou být objeveny pouze s pomocí krevních testů.

Tyto zahrnují:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- nízký počet bílých krvinek;
- nízký počet červených krvinek;
- zvýšení tuků v krvi;
- zvýšení jaterních enzymů.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- vysoký počet bílých krvinek;
- nízký počet krevních destiček;
- zvýšení kyseliny močové v krvi;
- neobvyklé hodnoty sodíku v krvi;
- nízké hodnoty vápníku v krvi;
- nízké hodnoty fosforu v krvi;
- vysoké hladiny krevního cukru;
- vysoké hodnoty laktátdehydrogenázy v krvi;
- přítomnost autoprotilátek v krvi;
- nízká hladina draslíku v krvi.

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- zvýšená hladina bilirubinu (jaterní test z krve).

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob)

- nízké počty bílých krvinek, červených krvinek a krevních destiček.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte i v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Hefiya uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, která je uvedena na štítku/blistru/krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Jiná možnost uchovávání:

Pokud je to potřeba (například pokud cestujete), je možno uchovávat přípravek Hefiya při pokojové teplotě (až do 25 °C) po dobu maximálně 42 dní. Vždy se ujistěte, že je přípravek chráněn před světlem. Jakmile předplněnou injekční stříkačku vyjmete z lednice a ponecháte ji při pokojové teplotě, **musíte ji použít do 41 dní nebo zlikvidovat**, a to i tehdy, pokud ji později vrátíte zpět do lednice. Měl(a) byste si poznamenat datum, kdy jste předplněnou injekční stříkačku poprvé vyjmul(a) z lednice, a také datum, kdy je třeba ji znehodnotit.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Hefiya obsahuje

- Léčivou látkou je adalimumabum. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 80 mg adalimumabu v 0,8 ml roztoku.
- Dalšími složkami jsou kyselina adipová, mannitol (E 421), polysorbát 80 (E 433), kyselina chlorovodíková (E 507), hydroxid sodný (E 524) a voda pro injekci (viz bod 2 „Přípravek Hefiya obsahuje sodík“).

Jak přípravek Hefiya vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Hefiya 80 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce je dodáván jako 0,8 ml čirého až slabě opalescentního, bezbarvého nebo slabě nažloutlého roztoku.

Přípravek Hefiya je dodáván jako stříkačka na jedno použití z čirého skla typu I s jehlou 29G z nerezové oceli a ochranou jehly s opěrkou na prsty, pryžovým krytem jehly (termoplastický elastomer) a plastovým pístem. Stříkačka obsahuje 0,8 ml roztoku.

Krabička obsahuje 1 a 2 předplněné injekční stříkačky s přípravkem Hefiya.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Přípravek Hefiya je k dostání jako předplněná injekční stříkačka a předplněné pero.

Držitel rozhodnutí o registraci

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Rakousko

Výrobce

Sandoz GmbH Schafftenau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Rakousko

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Rakousko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

България

Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa (Belgique/Belgien)
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

Sandoz A/S
Tlf./Sími/Tel: +45 63 95 10 00

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +356 99644126

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Nederland

Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

France

Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

România

Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland

Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia

Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Κύπρος

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
(Ελλάδα)
Τηλ: +30 216 600 5000

Latvija

Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

Slovenija

Sandoz farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 29 02

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

United Kingdom (Northern Ireland)

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Tato příbalová informace byla naposledy revidována v

Další zdroje informací

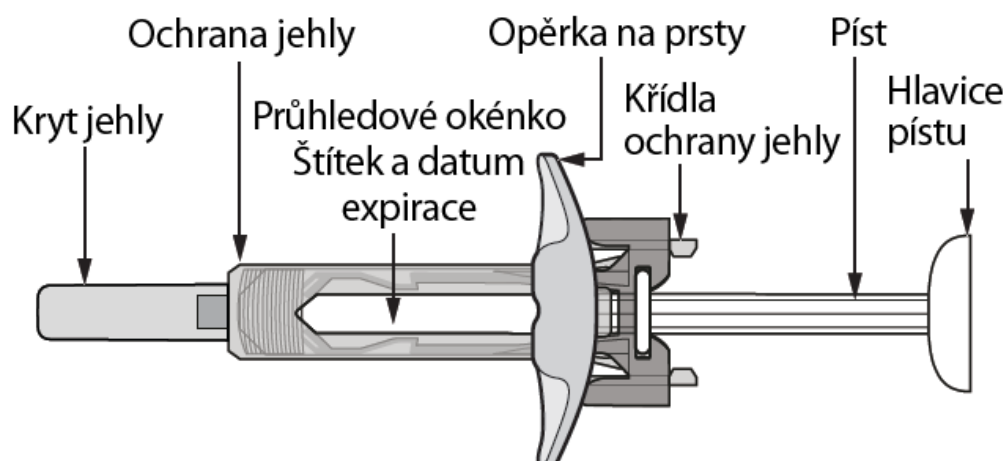
Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <https://www.ema.europa.eu>.

7. Návod k použití

Abyste zabránil(a) možným infekcím a zajistil(a), že tento léčivý přípravek používáte správně, je důležité dodržovat tyto pokyny.

Před podáním injekce s přípravkem Hefiya si přečtěte tento návod k použití, ujistěte se, že mu rozumíte a víte, jak dodržovat dané pokyny. Před prvním použitím Vám Váš lékař ukáže, jak správně připravit a podat injekci přípravku Hefiya pomocí jednodávkové předplněné injekční stříkačky. Pokud máte nějaké dotazy, zeptejte se svého lékaře.

Předplněná injekční stříkačka na jedno použití s ochranou jehly a přidanou opěrkou na prsty s přípravkem Hefiya



Obrázek A: Předplněná injekční stříkačka s ochranou jehly a opěrkou na prsty

Je důležité, abyste:

- **nepoužíval(a)** předplněnou injekční stříkačku, pokud je spoj na blistru porušen, protože pak by použití stříkačky nemuselo být bezpečné.
- **neotvíral(a)** krabičku, dokud nebudete připraven(a) předplněnou injekční stříkačku použít.
- **nikdy nenechával(a)** předplněnou injekční stříkačku bez dozoru na místě, kde s ní mohou ostatní manipulovat.
- v případě, že stříkačku upustíte, ji **nepoužíval(a)**, jestliže vypadá poškozeně nebo pokud Vám spadla bez krytu.
- kryt jehly **neodstraňoval(a)** do doby, než budete injekci podávat.
- **dával(a) pozor, abyste se před použitím nedotkl(a) křídel ochrany jehly.** Pokud se jich dotknete, může to způsobit, že se ochrana jehly aktivuje příliš brzy.
- před podáním injekce **neodstranil(a)** opěrku na prsty.
- přípravek Hefiya **podal(a) injekci** 15–30 minut po vyjmutí z chladničky. Injekce bude příjemnější.
- použitou stříkačku vyhodil(a) ihned po použití. **Nepoužívejte** předplněnou injekční stříkačku **opakovaně.** Viz bod „4. Likvidace použitých předplněných injekčních stříkaček” na konci tohoto návodu k použití.

Jak jednodávkovou předplněnou injekční stříkačku s přípravkem Hefiya uchovávat?

- Uchovávejte krabičku s předplněnými injekčními stříkačkami v chladničce při teplotě mezi 2 °C až 8 °C.
- Pokud je to potřeba (například pokud cestujete) je možno přípravek Hefiya uchovávat při pokojové teplotě po dobu maximálně 42 dní. Vždy se ujistěte, že je přípravek chráněn před světlem. Jakmile předplněnou injekční stříkačku vyjmete z chladničky a ponecháte ji při pokojové teplotě, **musíte ji použít do 42 dní nebo zlikvidovat**, a to i tehdy, pokud ji později vrátíte zpět do chladničky. Měl(a) byste si poznamenat datum, kdy jste svou předplněnou stříkačku poprvé vyjmul(a) z chladničky, a také datum, kdy je třeba ji znehodnotit.
- Uchovávejte předplněné injekční stříkačky v původní krabičce, dokud nebudete připraven(a) je použít, abyste je chránil(a) před světlem.
- Neuchovávejte předplněné injekční stříkačky v extrémním horku nebo chladu.
- Předplněné injekční stříkačky chraňte před mrazem.

Uchovávejte přípravek Hefiya a všechny ostatní léčivé přípravky mimo dosah dětí.

Co potřebujete k podání injekce?

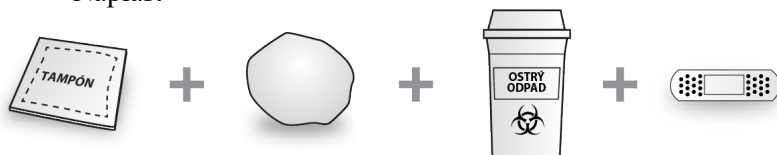
Umístěte následující položky na čistý, rovný povrch.

Krabička s předplněnou injekční stříkačkou obsahuje:

- Předplněnou injekční stříkačku s přípravkem Hefiya (viz **obrázek A**). Každá předplněná injekční stříkačka obsahuje 80 mg / 0,8 ml adalimumabu.

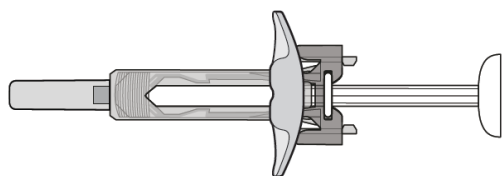
Krabička s předplněnou injekční stříkačkou Hefiya neobsahuje (viz **obrázek B**):

- Tampón s alkoholem
- Vatový tampón nebo gázu
- Nádobu na ostré předměty. Viz bod 4 „Likvidace použitých předplněných injekčních stříkaček“ na konci tohoto návodu k použití.
- Náplast



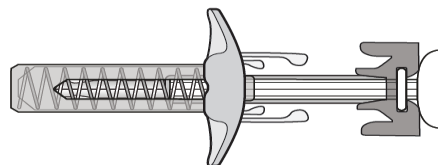
Obrázek B: položky, které *nejsou* obsahem krabičky

Před podáním injekce



Obrázek C: ochrana jehly není aktivována – jednodávková předplněná injekční stříkačka je připravena k použití

- V tomto nastavení **NENÍ** ochrana jehly **AKTIVOVÁNA**.
- Stříkačka je připravena k použití (viz **obrázek C**).



Obrázek D: ochrana jehly je aktivována – nepoužívejte

- V tomto nastavení je ochrana jehly Vaší předplněné injekční stříkačky **AKTIVOVÁNA**.
- **Nepoužívejte** stříkačku (viz **obrázek D**).

Příprava stříkačky

- Aby byla injekce příjemnější, vyjměte krabičku obsahující předplněnou injekční stříkačku z chladničky a ponechte ji **zavřenou** na pracovním stole po dobu 15 až 30 minut, aby mohla dosáhnout pokojové teploty.
- Vyjměte předplněnou injekční stříkačku z blistru.
- Podívejte se na průhledové okénko. Roztok musí být bezbarvý nebo slabě nažloutlý a také čirý až slabě opalescentní. Nepoužívejte, jsou-li vidět jakékoli částice a/nebo odlišnosti v zabarvení. Pokud máte nějaké obavy týkající se vzhledu roztoku, obraťte se na svého lékárníka o pomoc.
- **Nepoužívejte** předplněnou injekční stříkačku, pokud je rozbitá nebo pokud je ochrana jehly aktivována. Vraťte předplněnou injekční stříkačku a obal od ní do lékárny.
- Podívejte se na datum použitelnosti (EXP) na předplněné injekční stříkačce. Předplněnou injekční stříkačku nepoužívejte, pokud datum použitelnosti již vypršelo.

Kontaktujte svého lékárníka, pokud stříkačka nesplní některou z výše uvedených kontrol.

1. Volba místa injekce:

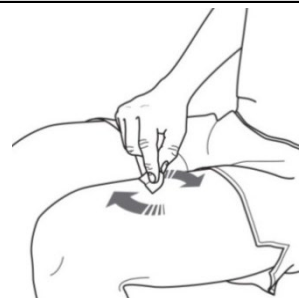
- Doporučeným místem injekce je přední strana stehen. Můžete rovněž použít spodní část břicha, ale ne oblast 5 cm okolo pupíku (viz **obrázek E**).
- Při každém podání injekce si vyberte odlišné místo.
- **Neaplikujte** si injekci do oblastí, kde je kůže citlivá, červená, šupinatá či tvrdá nebo kde jsou modřiny. Vyhněte se oblastem s jizvami nebo striemi. Pokud máte psoriázu, **NEAPLIKUJTE** injekci přímo do místa s psoriatickými ložisky.



Obrázek E: vyberte místo injekce

2. Očištění místa injekce:

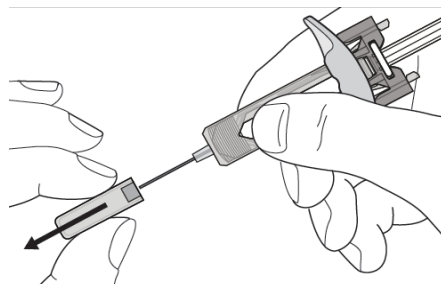
- Dobře si umyjte ruce vodou a mýdlem.
- Krouživými pohyby očistěte místo injekce pomocí tampónu s alkoholem. Před aplikací injekce nechte místo vpichu oschnout (viz **obrázek F**).
- Před aplikací injekce se znovu **nedotýkejte** očištěné oblasti.



Obrázek F: očistěte místo injekce

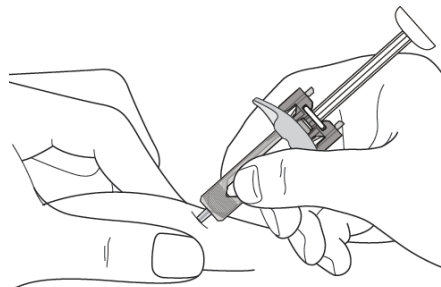
3. Podání injekce:

- Opatrným tažením krytu jehly (rovněž) ho odstraníte z předplněné injekční stříkačky (viz **obrázek G**).
- Kryt jehly zlikvidujte.
- Na konci jehly možná uvidíte kapku roztoku. To je normální.



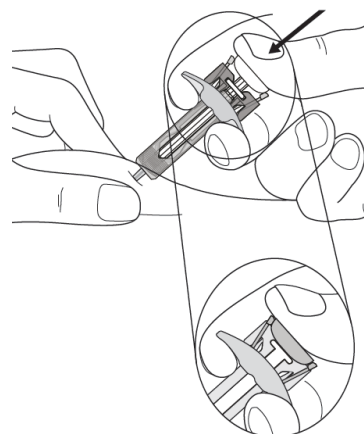
Obrázek G: stáhněte kryt jehly

- Lehce sevřete kůži v místě injekce mezi prsty (viz **obrázek H**).
- Vpíchněte jehlu do kůže, jak je znázorněno.
- Jehlu zatlačte úplně, abyste zajistil(a), že dojde k podání celé dávky přípravku.
- Stříkačku použijte do 5 minut od odstranění krytu.



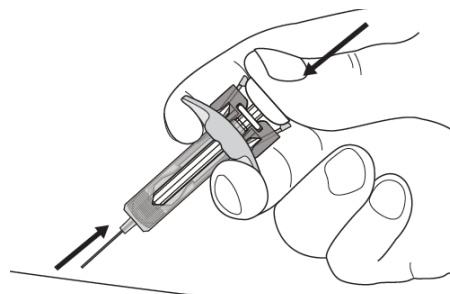
Obrázek H: vpíchněte jehlu

- Držte předplněnou injekční stříkačku, jak je znázorněno (viz **obrázek I**).
- Pomalu zatlačte na píst dolů tak daleko, jak to půjde, aby byla hlavice pístu zcela mezi křídly ochrany jehly.
- Píst ponechte úplně stlačený dolů a stříkačku držte na místě po dobu 5 sekund.



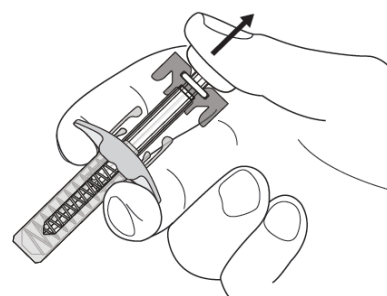
Obrázek I: držte stříkačku

- **Píst ponechte úplně zatlačený** a opatrně vytahujte jehlu ven rovně z místa vpichu injekce a pusťte kůži (viz **obrázek J**).



Obrázek J: jehlu vytáhněte rovně

- Pomalu uvolněte píst a nechte bezpečnostní ochranu jehly automaticky přikrýt nechráněnou jehlu (viz **obrázek K**).
- V místě injekce se může objevit malé množství krve. Můžete přitlačit vatový tampón nebo gázu na místo injekce a přidržet po dobu 10 sekund. Místo injekce netřete. V případě potřeby můžete místo injekce překrýt náplastí.



Obrázek K: pomalu uvolněte píst

4. Likvidace použitých stříkaček:

- Použité stříkačky vyhodíte do nádoby na ostré předměty (uzavíratelná nádoba odolná proti propíchnutí, viz **obrázek L**). Stříkačky se nesmí používat opakovaně kvůli Vaší bezpečnosti a bezpečnosti ostatních.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí. Jakékoli nepoužité produkty nebo odpadní materiál musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.



Obrázek L: likvidace použitých stříkaček

Pokud máte jakékoli dotazy, sdělte je lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře, kteří jsou seznámeni s přípravkem Hefiya.

Příbalová informace: informace pro pacienta

Hefiya 80 mg injekční roztok v předplněném injekčním peru adalimumabum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Váš lékař Vám rovněž vydá informační kartičku, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, se kterými musíte být seznámen(a) před zahájením léčby přípravkem Hefiya a během léčby tímto lékem. Mějte tuto informační kartičku během Vaší léčby a 4 měsíce po Vaší poslední injekci (nebo Vašeho dítěte) přípravku Hefiya vždy při sobě.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci (viz bod 4).

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Hefiya a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Hefiya používat
3. Jak se přípravek Hefiya používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Hefiya uchovávat
6. Obsah balení a další informace
7. Návod k použití

1. Co je přípravek Hefiya a k čemu se používá

Přípravek Hefiya obsahuje léčivou látku adalimumab, lék, který působí na imunitní (obranný) systém Vašeho těla.

Přípravek Hefiya je určen k léčbě zánětlivých onemocnění popsaných níže:

- revmatoidní artritida
- ložisková psoriáza
- hidradenitis suppurativa
- Crohnova choroba
- ulcerózní kolitida
- neinfekční uveitida

Účinná látka v přípravku Hefiya, adalimumab, je monoklonální protilátka. Monoklonální protilátky jsou bílkoviny, které se váží na specifický cíl v těle.

Cíl pro adalimumab je bílkovina označená jako tumor nekrotizující faktor (TNF α), která je přítomna ve zvýšených hladinách při zánětlivých onemocněních uvedených výše. Navázáním na TNF α přípravek Hefiya blokuje jeho účinky a snižuje zánětlivý proces u těchto onemocnění.

Revmatoidní artritida

Revmatoidní artritida je zánětlivé onemocnění kloubů.

Přípravek Hefiya se používá k léčbě revmatoidní artritidy u dospělých. Pokud máte středně těžkou nebo těžkou aktivní revmatoidní artritidu, můžete nejdříve užívat jiné choroby modifikující léky, jako

je methotrexát. Pokud tyto léky nebudou dostatečně účinné, pak k léčbě revmatoidní artritidy dostanete přípravek Hefiya.

Přípravek Hefiya je možné použít rovněž k léčbě těžké, aktivní a progresivní revmatoidní artritidy bez předchozí léčby methotrexátem.

Přípravek Hefiya může zpomalit poškození kloubní chrupavky a kosti způsobené onemocněním a zlepšuje tělesné funkce.

Přípravek Hefiya se obvykle používá s methotrexátem. Pokud Váš lékař určí, že je pro Vás methotrexát nevhodný, může se přípravek Hefiya podávat samostatně.

Ložisková psoriáza

Ložisková psoriáza je zánětlivé kožní onemocnění, které se projevuje ohraničenými, zarudlými, vyvýšenými ložisky, krytými stříbřitě lesklými šupinami. Ložisková psoriáza může postihovat také nehty, může způsobit jejich ztlustění, drolení a odlučování od nehtového lůžka, což může být bolestivé. Psoriáza je pravděpodobně způsobena problémem s imunitním systémem organismu, který vede ke zvyšené tvorbě kožních buněk.

Přípravek Hefiya se používá k léčbě středně těžké až těžké ložiskové psoriázy u dospělých.

Hidradenitis suppurativa u dospělých a dospívajících

Hidradenitis suppurativa (někdy nazývaná acne inversa) je dlouhotrvající a často bolestivé zánětlivé kožní onemocnění. Příznaky mohou zahrnovat citlivé uzly (boláky) a abscesy (nežity), které mohou obsahovat hnis. Nejčastěji postihuje specifické části kůže, jako např. pod prsy, podpaždí, vnitřní část stehen, třísla a hýždě. Na postižených částech se také mohou objevovat jizvy.

Přípravek Hefiya se používá k léčbě

- středně těžké až těžké hidradenitis suppurativa u dospělých a
- středně těžké až těžké hidradenitis suppurativa u dospívajících od 12 do 17 let.

Přípravek Hefiya pomáhá snižovat počet boláků a nežitů, které máte, a bolest, která je s tímto onemocněním často spojena. Nejprve můžete dostat jiné léky. Pokud na tyto léky nebudete dostatečně dobře reagovat, bude Vám podán přípravek Hefiya.

Crohnova choroba u dospělých a dětí

Crohnova choroba je zánětlivé onemocnění střev.

Přípravek Hefiya se používá k léčbě

- středně těžké až těžké Crohnovy choroby u dospělých a
- středně těžké až těžké Crohnovy choroby u dětí od 6 do 17 let.

Jestliže trpíte Crohnovou chorobou, budou Vám nejprve podávány jiné léky. Pokud u Vás tato léčba nevyvolá uspokojivou odpověď, pak ke zmírnění projevů tohoto onemocnění dostanete přípravek Hefiya.

Ulcerózní kolitida u dospělých a dětí

Ulcerózní kolitida je zánětlivé onemocnění tlustého střeva.

Přípravek Hefiya se používá k léčbě

- středně těžké až těžké ulcerózní kolitidy u dospělých a
- středně těžké až těžké ulcerózní kolitidy u dětí a dospívajících od 6 do 17 let.

Jestliže trpíte ulcerózní kolitidou, můžete zpočátku užívat jiná léčiva. Pokud tyto léky nebudou dostatečně účinné, pak ke zmírnění projevů tohoto onemocnění dostanete přípravek Hefiya.

Neinfekční uveitida u dospělých a dětí

Neinfekční uveitida je zánětlivé onemocnění postihující některé části oka. Zánět může vést ke zhoršení zraku a/nebo výskytu plovoucích zákalů v oku (černé tečky nebo chomáčkovité čáry, které se pohybují v zorném poli). Přípravek Hefiya tento zánět zmírňuje.

Přípravek Hefiya se používá k léčbě

- dospělých s neinfekční uveitidou se zánětem postihujícím zadní část oka,
- dětí od 2 let s chronickou neinfekční uveitidou se zánětem postihujícím přední část oka.

Mohou Vám být nejprve podány jiné léky. Pokud u Vás tato léčba nevyvolá uspokojivou odpověď, pak dostanete přípravek Hefiya.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Hefiya používat

Nepoužívejte přípravek Hefiya

- jestliže jste alergický(á) na adalimumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže máte závažnou infekci včetně tuberkulózy, sepse (otrava krve) nebo jiných oportunních infekcí (neobvyklé infekce spojené s oslabeným imunitním systémem). Je důležité, abyste lékaře informoval(a), pokud se u Vás vyskytují příznaky infekce, např. horečka, zranění, pocit únavy nebo problémy se zuby (viz „Upozornění a opatření“).
- jestliže trpíte středně těžkým nebo těžkým srdečním selháním. Je důležité, abyste informoval(a) svého lékaře, pokud se u Vás vyskytly nebo v současné době vyskytují vážné problémy se srdcem (viz „Upozornění a opatření“).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Hefiya se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Alergická reakce

- Jestliže máte alergické reakce s příznaky, jako je pocit tíhy na hrudi, dýchavičnost, závratě, otoky nebo vyrážka, nepodávejte si další injekci přípravku Hefiya a kontaktujte ihned svého lékaře, protože tyto reakce mohou být ve vzácných případech život ohrožující.

Infekce

- Jestliže máte nějakou infekci, včetně dlouhodobé nebo lokalizované infekce (např. bércový vřed), obraťte se před zahájením léčby přípravkem Hefiya na svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), kontaktujte svého lékaře.
- Při léčbě přípravkem Hefiya můžete být náchylnější k infekcím. Riziko může stoupat, pokud máte omezenou funkci plic. Tyto infekce mohou být závažné a zahrnují tuberkulózu, infekce způsobené viry, plísněmi, parazity nebo bakteriemi či neobvyklými infekčními organismy a sepsi (otrava krve). Ve vzácných případech mohou být tyto infekce život ohrožující. Je důležité, abyste informoval(a) lékaře, pokud se u Vás vyskytnou příznaky, jako je horečka, zranění, únava nebo problémy se zuby. Váš lékař může doporučit dočasné ukončení léčby přípravkem Hefiya.

Tuberkulóza (TB)

- Protože u pacientů léčených adalimumabem byly hlášeny případy tuberkulózy, před zahájením léčby přípravkem Hefiya Vás lékař vyšetří, zda se příznaky tohoto onemocnění u Vás nevyskytly. To znamená, že u Vás podrobně zhodnotí dříve prodělaná onemocnění a provede kontrolní vyšetření (například rentgen hrudníku a tuberkulinový test). Provedení těchto vyšetření a jejich výsledky zaznamená do Vaší informační kartičky. Pokud jste prodělal(a) tuberkulózu, anebo jste byl(a) v blízkém kontaktu s osobou s tuberkulózou, je velmi důležité, abyste to řekl(a) svému lékaři. Tuberkulóza se může vyvinout během léčby, i přes to, že jste podstoupil(a) preventivní léčbu tuberkulózy. K rozvoji tuberkulózy může v průběhu léčby dojít i v případě, že jste byl(a) na tuberkulózu preventivně přeléčen(a). Pokud se u Vás objeví příznaky tuberkulózy (přetrvávající kašel, úbytek na váze, ztráta energie, mírná horečka), nebo se během léčby i po léčbě objeví jiná infekce, sdělte to ihned svému lékaři.

Cestování/opakovaná infekce

- Informujte svého lékaře, pokud jste žil(a) v oblastech nebo cestoval(a) do oblastí, kde se velmi často vyskytují plísnivé infekce, jako je histoplazmóza, kokcidióza nebo blastocystóza.
- Informujte svého lékaře, pokud se u Vás vyskytovaly opakované infekce nebo jiné stavy, které zvyšují riziko infekcí.

Virus hepatitidy B

- Jestliže jste nositelem viru hepatitidy typu B (HBV), jestliže máte aktivní HBV infekci nebo si myslíte, že byste mohl(a) být ohrožen(a) infekcí HBV, sdělte to svému lékaři. Váš lékař Vás na infekci HBV vyšetří. Adalimumab může reaktivovat (obnovovat) HBV infekce u lidí, kteří jsou nositeli viru. V některých ojedinělých případech, zvláště pokud berete jiné léky k potlačení imunitního systému, může být reaktive HBV infekce život ohrožující.

Věk nad 65 let

- Pokud jste ve věku nad 65 let, můžete být během používání přípravku Hefiya náchylnější k infekcím. Jak Vy, tak i Váš lékař by měl věnovat zvýšenou pozornost známkám infekce během léčby přípravkem Hefiya. Je důležité, abyste oznámil(a) svému lékaři, pokud se u Vás vyskytnou známky infekce, jako je horečka, poranil(a) jste se, cítíte se unavený(á) nebo máte problémy se zuby.

Operace nebo stomatologický výkon

- Pokud Vám má být provedena operace nebo stomatologický výkon, sdělte svému lékaři, že jste léčen(a) přípravkem Hefiya. Váš lékař může doporučit dočasné ukončení léčby přípravkem Hefiya.

Demyelinizační onemocnění

- Jestliže máte demyelinizační onemocnění (onemocnění, které ovlivňuje izolační vrstvu kolem nervů, jako např. roztroušená skleróza), lékař určí, zda můžete být léčen(a) přípravkem Hefiya. Pokud se u Vás objeví některé příznaky, například změny vidění, slabost rukou nebo nohou či znecitlivění nebo brnění v některé části těla, musíte o tom Vašeho lékaře neprodleně informovat.

Očkovací látka

- Určité očkovací látky obsahují živé, ale oslabené formy bakterií nebo virů způsobujících onemocnění a nesmí být během léčby přípravkem Hefiya podávány, aby nezpůsobily infekci. Domluvte se se svým lékařem o možnosti očkování ještě předtím, než budete očkován(a). Doporučuje se, aby dětští pacienti absolvovali pokud možno všechna doporučená očkování

určená pro daný věk ještě před zahájením léčby přípravkem Hefiya. Pokud přípravek Hefiya používáte během těhotenství, může být Vaše dítě náchylnější k infekcím po dobu asi pěti měsíců poté, co jste dostala poslední dávku přípravku v průběhu těhotenství. Je důležité, abyste oznámila lékaři Vašeho dítěte a jiným zdravotnickým pracovníkům, že Vám byl přípravek Hefiya v těhotenství podáván, aby se na základě této informace mohli rozhodnout, kdy je vhodné Vaše dítě očkovat.

Srdeční selhání

- Je důležité, abyste sdělil(a) svému lékaři, že se u Vás vyskytly nebo se v současné době vyskytují závažné problémy se srdcem. Pokud se u Vás vyskytuje mírné srdeční selhávání a jste léčen(a) přípravkem Hefiya, musí být lékařem pečlivě sledován stav Vašeho srdce. Pokud se u Vás vyskytnou nové nebo se zhorší již stávající známky srdečního selhávání (např. dýchavičnost nebo otoky dolních končetin), musíte ihned kontaktovat svého lékaře.

Horečka, modřiny, krvácení nebo bledost

- U některých pacientů nemusí tělo vytvářet dostatek krvinek, které bojují proti infekcím nebo při zástavě krvácení. Jestliže máte horečku, která neodeznívá, modřiny nebo snadno krvácíte, případně jste velmi bledí, ihned se spojte s lékařem. Lékař se může rozhodnout ukončit léčbu.

Rakovina

- U dětí i dospělých léčených adalimumabem nebo jinými blokátory TNF byly popsány vzácné případy výskytu určitých typů rakoviny. Lidé se závažnější formou revmatoidní artritidy, jejichž onemocnění trvá delší dobu, mívají vyšší průměrné riziko vzniku lymfomu a leukémie (druhy rakoviny postihující krevní buňky a kostní dřeň). Jestliže používáte přípravek Hefiya, riziko onemocnění lymfomem, leukémií nebo jiným druhem rakoviny může vzrůst. Ve vzácných případech byl u pacientů používajících adalimumab pozorován závažný specifický typ lymfomu. Někteří z těchto pacientů byli také léčeni léky azathioprinem nebo merkaptopurinem. Oznamte lékaři, pokud užíváte azathioprin nebo merkaptopurin současně s přípravkem Hefiya.
- U pacientů léčených adalimumabem byly pozorovány případy kožního karcinomu nemelanomového typu. Pokud se během léčby nebo po ní objeví nové oblasti poškozené kůže nebo pokud stávající znaménka nebo oblasti poškození změní vzhled, sdělte to lékaři.
- U pacientů se specifickým typem plicního onemocnění zvaným chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN), kteří byli léčeni jiným TNF blokátorem, se objevily i případy jiných druhů rakoviny, nežli jsou lymfomy. Jestliže trpíte CHOPN nebo hodně kouříte, měli byste si se svým lékařem promluvit, je-li pro Vás léčba blokátorem TNF vhodná.

Autoimunitní onemocnění

- Vzácně může vést léčba přípravkem Hefiya k příznakům podobajícím se onemocnění zvanému lupus. Pokud se objeví příznaky, jako je trvalá nevysvětlitelná horečka, bolest kloubů nebo únava, kontaktujte svého lékaře.

Děti a dospívající

- Očkování: pokud je to možné, má Vaše dítě absolvovat všechna očkování ještě předtím, než začne přípravek Hefiya používat.

Další léčivé přípravky a přípravek Hefiya

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a), nebo které možná budete užívat.

Přípravek Hefiya lze používat společně s methotrexátem nebo některými chorobu modifikujícími antirevmatiky (sulfasalazin, hydroxychlorochin, leflunomid a injekční přípravky s obsahem solí zlata),

kortikosteroidy nebo léky proti bolestem, a to i s nesteroidními antirevmatiky (NSAID).

Přípravek Hefiya nesmíte z důvodu zvýšeného rizika závažné infekce používat s léky, které obsahují léčivé látky anakinra nebo abatacept. Kombinace adalimumabu a rovněž jiných TNF antagonistů a látky anakinra nebo abatacept se nedoporučuje z důvodu možného zvýšeného rizika infekcí, včetně závažných infekcí a dalších možných farmakologických interakcí. Máte-li nějaké dotazy, zeptejte se prosím svého lékaře.

Těhotenství a kojení

- Máte zvážit použití vhodné antikoncepce k prevenci těhotenství a pokračovat v jejím užívání po dobu nejméně pěti měsíců po posledním podání přípravku Hefiya.
- Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět, požádejte svého lékaře o doporučení týkající se užívání tohoto přípravku.
- Přípravek Hefiya má být užíván během těhotenství pouze tehdy, je-li to nezbytně nutné.
- Na základě studie prováděné u těhotných žen nebylo zjištěno zvýšené riziko vrozených vad, pokud matka během těhotenství užívala přípravek adalimumab, ve srovnání s matkami se stejným onemocněním, které přípravek adalimumab neužívaly.
- Přípravek Hefiya lze podávat během kojení. Jestliže jste dostávala přípravek Hefiya během těhotenství, může být Vaše dítě náchylnější k infekcím.
- Je důležité, abyste informovala dětského lékaře a ostatní zdravotnické pracovníky před očkováním dítěte, že jste během těhotenství používala přípravek Hefiya (více informací týkající se očkování najdete v části „Upozornění a opatření“).

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Hefiya může mít malý vliv na schopnost řídit, jezdit na kole nebo obsluhovat stroje. Po použití přípravku Hefiya se může objevit pocit točení hlavy (vertigo) a poruchy vidění.

Přípravek Hefiya obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v dávce 0,8 ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Hefiya používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučené dávky přípravku Hefiya u každého schváleného použití jsou uvedeny v následující tabulce. Lékař Vám může předepsat jinou sílu přípravku Hefiya, pokud potřebujete jinou dávku.

Revmatoidní artritida, psoriatická artritida, ankylozující spondylitida nebo axiální spondylartritida bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik a jak často užívat?	Poznámky
Dospělí	40 mg jednou za dva týdny v jedné dávce.	U revmatoidní artritidy se při léčbě přípravkem Hefiya pokračuje v podávání methotrexátu. Pokud Váš lékař určí, že je pro Vás methotrexát nevhodný, podává se přípravek Hefiya samostatně. Jestliže máte revmatoidní artritidu a spolu s přípravkem Hefiya nedostáváte methotrexát, může lékař rozhodnout, že budete dostávat 40 mg přípravku Hefiya jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Ložisková psoriáza		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik a jak často užívat?	Poznámky
Dospělí	Úvodní dávka 80 mg (jedna 80mg injekce), následovaná dávkou 40 mg jednou za dva týdny počínaje prvním týdnem po dávce úvodní.	V léčbě přípravkem Hefiya musíte pokračovat tak dlouho, jak Vám doporučil lékař. Pokud nebude tato dávka dostatečně účinná, může Váš lékař zvýšit dávku na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Hidradenitis suppurativa		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik a jak často užívat?	Poznámky
Dospělí	Úvodní dávka 160 mg (dvě 80mg injekce za den nebo jedna 80mg injekce denně ve dvou po sobě následujících dnech), následovaná dávkou 80 mg (jedna 80mg injekce) o dva týdny později. Po dalších dvou týdnech se pokračuje dávkou 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny, jak Vám předepsal lékař.	Doporučuje se, abyste denně ošetřil(a) postižená místa antiseptiky.
Dospívající od 12 do 17 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	Úvodní dávka 80 mg (jedna 80mg injekce), následovaná dávkou 40 mg jednou za dva týdny počínaje dobou o týden později.	Pokud tato dávka nebude dostatečně účinná, lékař může zvýšit dávku na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny. Doporučuje se, abyste denně ošetřil(a) postižená místa antiseptiky.

Crohnova choroba		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik a jak často užívat?	Poznámky
Děti, dospívající a dospělí s tělesnou hmotností 40 kg nebo vyšší	Úvodní dávka 80 mg (jedna 80mg injekce), následovaná dávkou 40 mg jednou za dva týdny počínaje dobou o dva týdny později. Pokud je potřeba rychlejšího nástupu odpovědi na léčbu, může lékař předepsat úvodní dávku 160 mg (dvě 80mg injekce za den nebo jedna 80mg injekce denně ve dvou po sobě následujících dnech), následovanou dávkou 80 mg (jedna 80mg injekce za den) o dva týdny později. Následně poté je obvyklá dávka 40 mg každé dva týdny.	Pokud tato dávka nebude dostatečně účinná, lékař může zvýšit dávku na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Crohnova choroba u pediatrických pacientů		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik a jak často užívat?	Poznámky
Děti a dospívající od 6 do 17 let s tělesnou hmotností menší než 40 kg	Úvodní dávka 40 mg, následovaná dávkou 20 mg jednou za dva týdny počínaje dobou o dva týdny později. Pokud je potřeba rychlejšího nástupu odpovědi na léčbu, může lékař předepsat úvodní dávku 80 mg (jedna 80mg injekce za den), následovanou dávkou 40 mg o dva týdny později. Následně poté je obvyklá dávka 20 mg každé dva týdny.	Pokud tato dávka nebude dostatečně účinná, může lékař Vašeho dítěte zvýšit dávkování na 20 mg jednou týdně.

Ulcerózní kolitida		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik a jak často užívat?	Poznámky
Dospělí	Úvodní dávka je 160 mg (dvě 80mg injekce za den nebo jedna 80mg injekce denně ve dvou po sobě následujících dnech), následovaná dávkou 80 mg (jedna 80mg injekce) o dva týdny později. Následně poté je obvyklá dávka 40 mg každé dva týdny.	Pokud tato dávka nebude dostatečně účinná, lékař může zvýšit dávku na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Ulcerózní kolitida u dětí		
Věk a tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Děti a dospívající od 6 let s tělesnou hmotností 40 kg nebo vyšší	První dávka 160 mg (dvě injekce 80 mg v jednom dni nebo jedna injekce 80 mg za den ve dvou následujících dnech) následovaná dávkou 80 mg (jedna injekce 80 mg v jednom dni) o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 80 mg jednou za dva týdny.	Měl(a) byste nadále používat předepsanou dávku 80 mg jednou za dva týdny, a to i po dosažení věku 18 let.
Děti a dospívající od 6 let s tělesnou hmotností do 40 kg	První dávka 80 mg (jedna injekce 80 mg) následovaná dávkou 40 mg (jedna injekce 40 mg) o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 40 mg jednou za dva týdny.	Měl(a) byste nadále používat předepsanou dávku 40 mg jednou za dva týdny, a to i po dosažení věku 18 let.

Neinfekční uveitida		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik a jak často užívat?	Poznámky
Dospělí	Úvodní dávka 80 mg (jedna 80mg injekce), následovaná dávkou 40 mg jednou za dva týdny počínaje prvním týdnem po dávce úvodní.	U neinfekční uveitidy se během terapie přípravkem Hefiya může pokračovat v podávání kortikosteroidů nebo jiných léků ovlivňujících imunitní systém. Přípravek Hefiya se může podávat i samostatně. Injekční aplikace přípravku Hefiya musí pokračovat tak dlouho, jak určí Váš lékař.
Děti a dospívající od 2 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	40 mg jednou za dva týdny.	Váš lékař může také předepsat úvodní dávku 80 mg, která může být podávána jeden týden před zahájením obvyklého dávkování 40 mg jednou za dva týdny. Přípravek Hefiya je doporučen pro použití v kombinaci s methotrexátem.
Děti a dospívající od 2 let s tělesnou hmotností menší než 30 kg	20 mg jednou za dva týdny.	Váš lékař může také předepsat úvodní dávku 40 mg, která může být podávána jeden týden před zahájením obvyklého dávkování 20 mg jednou za dva týdny. Přípravek Hefiya je doporučen pro použití v kombinaci s methotrexátem.

Způsob a cesta podání

Přípravek Hefiya se podává injekčně pod kůži (subkutánní injekcí).

Podrobné pokyny, jak si sám(sama) podat injekci přípravku Hefiya jsou uvedeny v bodě 7 „**Návod k použití**“.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Hefiya, než jste měl(a)

Pokud jste si náhodně aplikoval(a) přípravek Hefiya častěji, než Vám bylo předepsáno, kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka a vysvětlete mu, že jste použil(a) větší množství léku než bylo potřeba. Vždy si s sebou vezměte vnější obal léku, a to i když je prázdný.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Hefiya

Pokud si zapomenete podat injekci, měl(a) byste si ji aplikovat ihned, jak si vzpomenete. Poté si podejte další dávku původně plánovaný den, jako kdybyste si nezapomněl(a) na předchozí dávku.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Hefiya

Rozhodnutí o tom, zda používání přípravku Hefiya přerušit, musíte konzultovat se svým lékařem. Po ukončení léčby se Vám mohou příznaky onemocnění vrátit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Většina nežádoucích účinků je mírné nebo střední závažnosti. Některé však mohou být závažné a vyžadují léčbu. Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout i do 4 měsíců po poslední dávce přípravku Hefiya.

Vyhleďte ihned lékařskou pomoc, pokud si všimnete jakýchkoli z následujících známek alergické reakce nebo srdečního selhání:

- silná vyrážka, kopřivka;
- oteklý obličej, ruce, nohy;
- obtíže s dechem či polykáním;
- zadýchávání při pohybové aktivitě nebo v poloze vleže nebo otoky nohou.

Oznamte svému lékaři co nejdříve, pokud si všimnete jakýchkoli z následujících účinků:

- známky a příznaky infekce, jako je horečka, pocit nemoci, zranění, problémy se zuby, pálení při močení, pocit slabosti nebo únavy nebo, kašel;
- příznaky nervových potíží, jako například brnění, snížená citlivost, dvojité vidění nebo, slabost horních nebo dolních končetin;
- známky rakoviny kůže jako otok (boule) nebo otevřená rána, která se nehojí;
- příznaky a projevy naznačující krevní poruchy, jako je přetrvávající horečka, tvorba modřin, krvácení, bledost.

Při používání adalimumabu byly pozorovány následující nežádoucí účinky:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- reakce v místě injekčního vpichu (včetně bolesti, otoku, zarudnutí nebo svědění);
- infekce dýchacích cest (včetně nasytnutí, rýmy, infekce vedlejších nosních dutin, zápalu plic);
- bolest hlavy;

- bolest břicha;
- nevolnost a zvracení;
- vyrážka;
- bolest svalů.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- závažné infekce (včetně otravy krve a chřipky);
- střevní infekce (včetně gastroenteritidy);
- kožní infekce (včetně celulitidy a pásového oparu);
- ušní infekce;
- infekce v ústech (včetně zubních infekcí a oparů na rtu);
- infekce pohlavních orgánů;
- infekce močových cest;
- plísňové infekce;
- infekce kloubů;
- nezhoubné nádory;
- rakovina kůže;
- alergické reakce (včetně sezónní alergie);
- dehydratace;
- změny nálad (včetně deprese);
- úzkost;
- obtížné usínání;
- poruchy pocitového vnímání, jako je brnění, svědění nebo necitlivost;
- migréna;
- příznaky útlaku nervových kořenů (včetně bolesti v bedrech a bolesti dolních končetin);
- poruchy zraku;
- oční zánět;
- zánět očního víčka a otok oka;
- točení hlavy (vertigo);
- pocity rychlého bušení srdce;
- vysoký krevní tlak;
- návaly horkosti;
- krevní podlitiny (tuhé otoky se sraženou krví);
- kašel;
- astma;
- dýchavičnost;
- krvácení ze zažívacího ústrojí;
- zažívací obtíže (poruchy trávení, nadýmání, pálení žáhy);
- refluxní choroba jícnu;
- sicca syndrom (včetně suchých očí a suchosti v ústech);
- svědění;
- svědivá vyrážka;
- tvorba modřin;
- zánět kůže (jako je ekzém);
- lámavost nehtů na prstech rukou a nohou;
- zvýšené pocení;
- vypadávání vlasů;
- nový vznik nebo zhoršení psoriázy (lupénky);
- svalové křeče;
- krev v moči;
- onemocnění ledvin;
- bolest na hrudi;
- otok (nahromadění tekutiny v těle, které způsobí, že postižená tkáň oteče);

- horečka;
- snížení počtu krevních destiček, což zvyšuje riziko krvácení nebo tvorby modřin;
- poruchy hojení.

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- neobvyklé infekce (které zahrnují tuberkulózu a jiné infekce), které se objevují, když je snížena odolnost vůči onemocněním;
- neurologické infekce (včetně virové meningitidy);
- infekce oka;
- bakteriální infekce;
- divertikulitida (zánětlivé onemocnění, spojené s infekcí tlustého střeva);
- rakovina, včetně rakoviny postihující mízní systém (lymfom) a melanomu (typ rakoviny kůže);
- poruchy imunitního systému, které mohou postihovat plíce, kůži a lymfatické uzliny (nejčastěji jako onemocnění zvané sarkoidóza);
- vaskulitida (zánět krevních cév);
- třes (tremor);
- neuropatie (poškození nervů);
- mozková mrtvice;
- ztráta sluchu, zvonění v uších;
- pocity nepravidelného bušení srdce, jako je vynechání tepu;
- srdeční obtíže, které mohou způsobovat zkrácení dechu nebo otékání kotníků;
- srdeční příhoda (infarkt);
- výduť ve stěně velkých tepen, zánět a sraženina v žíle, blokáda krevní cévy;
- plicní onemocnění způsobující dýchavičnost (včetně zánětu);
- plicní embolie (uzávěr plicní tepny);
- pleurální výpotek (neobvyklé nahromadění tekutiny v prostoru pohrudnice);
- zánět slinivky břišní, způsobující závažné bolesti břicha a zad;
- potíže s polykáním;
- otoky tváře;
- zánět žlučníku, žlučnickové kameny;
- ztukovatění jater (nahromadění tuku v jaterních buňkách);
- noční pocení;
- zjizvení;
- neobvyklé poškození svalů;
- systémový lupus erythematosus (imunitní porucha zahrnující zánět kůže, srdce, plic, kloubů a jiných orgánových systémů);
- přerušovaný spánek;
- impotence;
- záněty.

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob)

- leukémie (rakovina postihující krev a kostní dřeň);
- závažná alergická reakce doprovázená šokem;
- roztroušená skleróza;
- nervové poruchy (jako záněty očního nervu oka a Guillain-Barré syndrom, onemocnění, které může způsobit svalovou slabost, abnormální pocity, brnění v pažích a horní části těla);
- zástava srdečních stahů;
- plicní fibróza (zjizvení plic);
- perforace (protržení) střeva (otvor ve stěně střeva);
- hepatitida (zánět jater);
- reaktivace infekce hepatitidy B;
- autoimunní hepatitida (zánět jater způsobený imunitním systémem vlastního těla);

- kožní vaskulitida (zánět krevních cév v kůži);
- Stevensův-Johnsonův syndrom (život ohrožující reakce s příznaky podobnými chřipce a puchýřnaté vyrážce);
- otoky na tváři spojené s alergickými reakcemi;
- erythema multiforme (zánětlivá kožní vyrážka);
- lupus-like syndrom (onemocnění s příznaky podobnými lupus erythematoses);
- angioedém (lokalizovaný otok kůže);
- lichenoidní kožní reakce (svědivá načervenalá až purpurově zbarvená vyrážka).

Není známo (frekvenci výskytu nelze z dostupných údajů určit)

- hepatosplenický T-buněčný lymfom (vzácný druh rakoviny krve, který je obvykle smrtelný);
- karcinom z Merkelových buněk (typ kožního karcinomu);
- Kaposiho sarkom, vzácné nádorové onemocnění související s infekcí vyvolanou lidským herpesvirem typu 8. Kaposiho sarkom se nejčastěji vyskytuje ve formě fialových skvrn na kůži;
- selhání jater;
- zhoršení onemocnění nazývané dermatomyozitida (pozorovatelné jako kožní vyrážka doprovázená svalovou slabostí).
- zvýšení tělesné hmotnosti (u většiny pacientů bylo zvýšení hmotnosti malé)

Některé nežádoucí účinky pozorované u adalimumabu mohou probíhat bez příznaků a mohou být objeveny pouze s pomocí krevních testů. Tyto zahrnují:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- nízký počet bílých krvinek;
- nízký počet červených krvinek;
- zvýšení tuků v krvi;
- zvýšení jaterních enzymů.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- vysoký počet bílých krvinek;
- nízký počet krevních destiček;
- zvýšení kyseliny močové v krvi;
- neobvyklé hodnoty sodíku v krvi;
- nízké hodnoty vápníku v krvi;
- nízké hodnoty fosforu v krvi;
- vysoké hladiny krevního cukru;
- vysoké hodnoty laktátdehydrogenázy v krvi;
- přítomnost autoprotilátů v krvi;
- nízká hladina draslíku v krvi.

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- zvýšená hladina bilirubinu (jaterní test z krve).

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob)

- nízké počty bílých krvinek, červených krvinek a krevních destiček.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte i v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Hefiya uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte přípravek Hefiya po uplynutí doby použitelnosti, která je uvedena na lahvičce/blistru/krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněné pero v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Jiná možnost uchovávání:

Pokud je to potřeba (například pokud cestujete), je možno uchovávat přípravek Hefiya při pokojové teplotě (až do 25 °C) po dobu maximálně 42 dní. Vždy se ujistěte, že je přípravek chráněn před světlem. Jakmile předplněné pero vyjmete z lednice a ponecháte je při pokojové teplotě, **musíte jej použít do 42 dní nebo zlikvidovat**, a to i tehdy, pokud je později vrátíte zpět do lednice. Měl(a) byste si poznamenat datum, kdy jste předplněné pero poprvé vyjmul(a) z lednice, a také datum, kdy je třeba ho znehodnotit.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Hefiya obsahuje

- Léčivou látkou je adalimumabum. Jedno předplněné pero obsahuje 80 mg adalimumabu v 0,8 ml roztoku.
- Dalšími složkami jsou kyselina adipová, mannitol (E 421), polysorbát 80 (E 433), kyselina chlorovodíková (E 507), hydroxid sodný (E 524) a voda pro injekci (viz bod 2 „Přípravek Hefiya obsahuje sodík“).

Jak přípravek Hefiya vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Hefiya 80 mg injekční roztok v předplněném peru je dodáván jako 0,8 ml čirého až slabě opalescentního, bezbarvého nebo slabě nažloutlého roztoku.

Přípravek Hefiya je dodáván jako předplněná injekční stříkačka na jedno použití sestavená do pera trojúhelníkového tvaru s transparentním okénkem a štítkem. Stříkačka uvnitř pera je tvořena ze skla typu I, jehlou 29G z nerezové oceli a vnitřním pryžovým krytem jehly (termoplastický elastomer). Stříkačka obsahuje 0,8 ml roztoku.

Krabička obsahuje 1, 2 a 3 předplněná pera s přípravkem Hefiya.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.
Přípravek Hefiya je k dostání jako předplněná injekční stříkačka a předplněné pero.

Držitel rozhodnutí o registraci

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Rakousko

Výrobce

Sandoz GmbH Schafteuau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Rakousko

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Rakousko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

България

Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa (Belgique/Belgien)
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

Sandoz A/S
Tlf./Sími/Tel: +45 63 95 10 00

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +356 99644126

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Nederland

Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

France

Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland

Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia

Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Κύπρος

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
(Ελλάδα)
Τηλ: +30 216 600 5000

Latvija

Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

România

Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija

Sandoz farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 29 02

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

United Kingdom (Northern Ireland)

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Tato příbalová informace byla naposledy revidována v

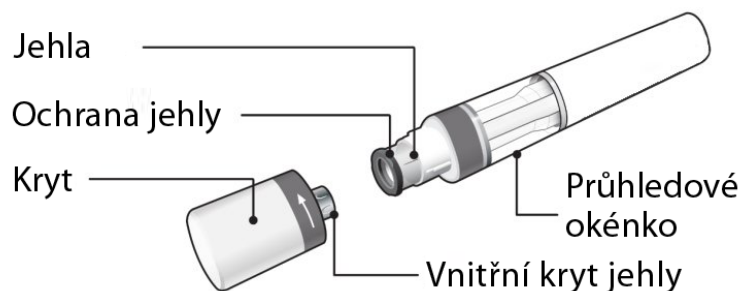
Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <https://www.ema.europa.eu>.

7. Návod k použití

Abyste zabránil(a) možným infekcím a zajistil(a), že přípravek Hefiya používáte správně, je důležité dodržovat tyto pokyny.

Před podáním injekce s přípravkem Hefiya si přečtěte tento návod k použití, ujistěte se, že mu rozumíte a víte, jak dodržovat dané pokyny. Před prvním použitím Vám Váš lékař ukáže, jak správně připravit a podat injekci přípravku Hefiya pomocí jednodávkového předplněného pera. Pokud máte nějaké dotazy, zeptejte se svého lékaře.

Předplněné pero na jedno použití s přípravkem Hefiya

Obrázek A: části pera s přípravkem Hefiya

Na **obrázku A** je znázorněno pero s odstraněným krytem. **Neodstraňujte** kryt, dokud nebudete připraven(a) podat injekci.

Je důležité, abyste:

- **nepoužíval(a)** pero, pokud je přelepka na krabičce nebo bezpečnostní těsnění pera porušené
- uchovával(a) pero v uzavřené krabičce, dokud nebudete připraven(a) pero použít.
- **nikdy nenechával(a)** pero bez dozoru na místě, kde s ním mohou ostatní manipulovat.
- v případě, že pero upustíte, jej **nepoužíval(a)**, jestliže vypadá poškozeně nebo pokud Vám spadlo bez krytu.
- **podal(a)** přípravek Hefiya injekcí 15–30 minut po vyjmutí z chladničky. Injekce bude příjemnější.
- pero vyhodil(a) ihned po použití. **Nepoužívejte** pero **opakovaně**. Viz bod „8. Likvidace použitých per“ na konci tohoto návodu k použití.

Jak pero uchovávat?

- Uchovávejte pero v krabičce v chladničce při teplotě mezi 2 °C až 8 °C.
- Pokud je to potřeba, například pokud cestujete, je možno přípravek Hefiya uchovávat při pokojové teplotě po dobu maximálně 42 dní. Vždy se ujistěte, že je přípravek chráněn před světlem. Jakmile předplněné pero vyjmete z chladničky a ponecháte je při pokojové teplotě, **musíte jej použít do 42 dní nebo zlikvidovat**, a to i tehdy, pokud je později vrátíte zpět do chladničky.
- Měl(a) byste si poznamenat datum, kdy jste předplněné pero poprvé vyjmul(a) z chladničky, a také datum, kdy je třeba pero znehodnotit.
- Uchovávejte pero v původní krabičce, dokud nebudete připraven(a) ho použít, abyste přípravek chránil(a) před světlem.
- Neuchovávejte pero v extrémním horku nebo chladu.
- Pero chraňte před mrazem.

Uchovávejte přípravek Hefiya a všechny ostatní léčivé přípravky mimo dosah dětí.

Co potřebujete k podání injekce?

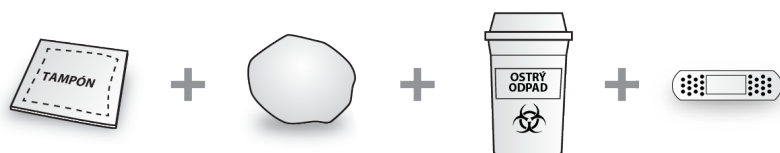
Umístěte následující položky na čistý, rovný povrch.

Krabička obsahuje:

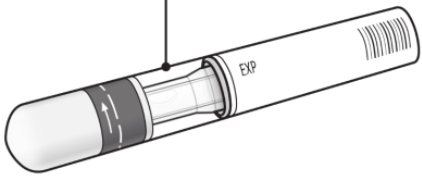
- Předplněné/á pero/a s přípravkem Hefiya (viz **obrázek A**). Každé pero obsahuje 80 mg / 0,8 ml adalimumabu.

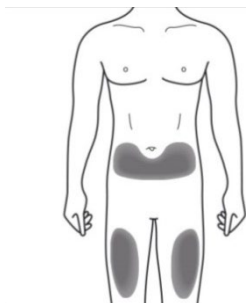
Krabička s perem neobsahuje (viz **obrázek B**):

- Tampón s alkoholem
- Vatový tampón nebo gázu
- Nádobu na ostré předměty viz: bod „8. Likvidace použitých per“ na konci tohoto návodu k použití
- Náplast



Obrázek B: položky, které nejsou obsahem krabičky

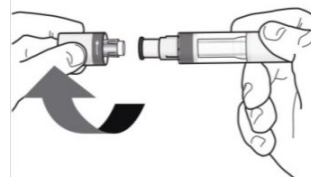
Před podáním injekce Příprava pera	
• Pokud pero vyjmete z chladničky 15 až 30 minut před podáním injekce přípravku Hefiya a necháte ho dosáhnout pokojové teploty, bude injekce příjemnější. • Podívejte se na průhledové okénko. Roztok musí být bezbarvý nebo slabě nažloutlý a také čirý až slabě opalescentní. Nepoužívejte, jsou-li vidět jakékoli částice a/nebo odlišnosti v zabarvení. Můžete vidět malé vzduchové bublinky, což je normální. Pokud máte nějaké obavy týkající se vzhledu roztoku, obraťte se na svého lékárníka o pomoc. • Podívejte se na datum použitelnosti (EXP) na svém peru (viz obrázek C). Pero nepoužívejte, pokud datum použitelnosti již vypršelo. • Nepoužívejte, pokud je bezpečnostní těsnění porušené. Kontaktujte svého lékárníka, pokud pero nesplní některou z výše uvedených kontrol.	Průhledové okénko  Obrázek C: bezpečnostní kontrola před injekcí

1. Volba místa injekce:	
• Doporučeným místem injekce je přední strana stehen. Můžete rovněž použít spodní část břicha, ale ne oblast 5 cm okolo pupíku (viz obrázek D). • Při každém podání injekce si vyberte odlišné místo. • Neaplikujte si injekci do oblastí, kde je kůže citlivá, červená, šupinatá či tvrdá nebo kde jsou modřiny. Vyhněte se oblastem s jizvami nebo striemi. Pokud máte psoriázu, NEAPLIKUJTE injekci přímo do místa s psoriatickými ložisky.	 Obrázek D: vyberte místo injekce

2. Očištění místa injekce:	
• Dobře si umyjte ruce vodou a mýdlem. • Krouživými pohyby očistěte místo injekce pomocí tampónu s alkoholem. Před aplikací injekce nechte místo vpichu oschnout (viz obrázek E). • Před aplikací injekce se znovu nedotýkejte očištěné oblasti.	 Obrázek E: očistěte místo injekce

3. Odstranění krytu pera:

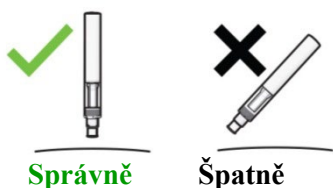
- Kryt odstraňte ve chvíli, kdy jste připraven(a) pero použít.
- Pootočte krytem ve směru šipek (viz **obrázek F**).
- Po odstranění kryt vyhod'te. **Nepokoušejte se kryt znovu připevnit.**
- Pero použijte do 5 minut od odstranění krytu.
- Možná uvidíte několik kapek roztoku vytékajícího z jehly. To je normální.



Obrázek F: odstraňte kryt

4. Držení pera:

- Pero přiložte pod úhlem 90 stupňů k očištěnému místu pro podání injekce (viz **obrázek G**).



Obrázek G: držte pero tímto způsobem

Podání injekce

Před podáním injekce si musíte přečíst tyto informace

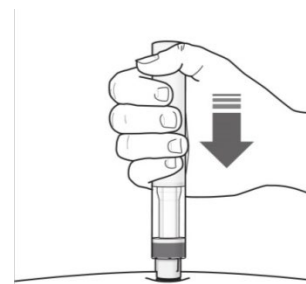
Během podání injekce uslyšíte **2 hlasitá kliknutí**:

- **První kliknutí** znamená, že podání injekce bylo **zahájeno**.
- O několik sekund později **druhé kliknutí** naznačí, že podání injekce je téměř u konce.

Pero **musíte** držet pevně přitisknuté ke kůži, dokud nevidíte, že **zelený indikátor** vyplnil okénko a přestal se pohybovat.

5. Zahájení podání injekce:

- Zatlačením pera pevně proti kůži zahájíte podání injekce (viz **obrázek H**).
- První kliknutí naznačí, že podání injekce bylo zahájeno.
- Pero **držte stále** pevně proti kůži.
- Zelený indikátor zobrazuje průběh podávání injekce.



Obrázek H: zahajte podání injekce

6. Ukončení podání injekce:

- Dejte pozor, až uslyšíte **druhé kliknutí**. To naznačuje, že podání injekce je **skoro** u konce.
- Zkontrolujte, že **zelený indikátor** vyplnil okénko a přestal se pohybovat (viz **obrázek I**).
- Pero můžete nyní odstranit.



Obrázek I: ukončete podání injekce

Po podání injekce

7. Ověřte, že zelený indikátor vyplnil okénko (viz **obrázek J**):

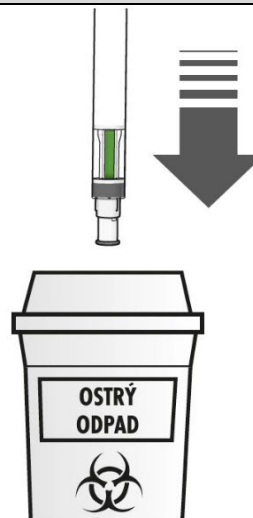
- To znamená, že přípravek byl aplikován. Kontaktujte svého lékaře pokud zelený indikátor není vidět.
- V místě injekce může být malé množství krve. Můžete přitlačit vatový tampón nebo gázu na místo injekce a přidržet po dobu 10 sekund. Místo injekce netřete. V případě potřeby můžete místo injekce překrýt náplastí



Obrázek J: zkontrolujte zelený indikátor

8. Likvidace použitých per:

- Použitá pera vyhoďte do nádoby na ostré předměty (uzavíratelná nádoba odolná proti propíchnutí, viz **obrázek K**). Pera se nesmí používat opakovaně kvůli Vaší bezpečnosti a bezpečnosti ostatních.
- Nevyhazujte žádné přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka, jak vyhodit přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomohou chránit životní prostředí. Jakékoli nepoužité produkty nebo odpadní materiál musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.



Obrázek K: použité pero zlikvidujte

Pokud máte jakékoli dotazy, sdělte je lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře, kteří jsou seznámeni s přípravkem Hefiya.