**ANHANG I**

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hefiya 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Hefiya 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Hefiya 40 mg Injektionslösung im Fertigpen

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Hefiya 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Einzeldosis-Fertigspritze mit 0,4 ml Lösung enthält 20 mg Adalimumab.

Hefiya 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Einzeldosis-Fertigspritze mit 0,8 ml Lösung enthält 40 mg Adalimumab.

Hefiya 40 mg Injektionslösung im Fertigpen

Jeder Einzeldosis-Fertigpen mit 0,8 ml Lösung enthält 40 mg Adalimumab.

Adalimumab ist ein rekombinanter humaner monoklonaler Antikörper, der in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters produziert wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion) in einer Fertigspritze
Injektionslösung (Injektion) im Fertigpen (SensoReady)

Klare bis leicht opaleszierende, farblose oder leicht gelbliche Lösung.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Rheumatoide Arthritis

Hefiya ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur

- Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die nur unzureichend auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika, einschließlich Methotrexat, angesprochen haben.
- Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind.

Hefiya kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat, oder wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden.

Adalimumab reduziert in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkschädigungen und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.

Juvenile idiopathische Arthritis

*Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis*

Hefiya ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis bei Patienten ab dem Alter von 2 Jahren, die nur unzureichend auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) angesprochen haben. Hefiya kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat oder, wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden (zur Wirksamkeit bei der Monotherapie siehe Abschnitt 5.1). Bei Patienten, die jünger als 2 Jahre sind, wurde Adalimumab nicht untersucht.

*Enthesitis-assoziierte Arthritis*

Hefiya ist zur Behandlung der aktiven Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Patienten indiziert, die 6 Jahre und älter sind und die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben (siehe Abschnitt 5.1).

Axiale Spondyloarthritis

*Ankylosierende Spondylitis (AS)*

Hefiya ist indiziert zur Behandlung der schweren aktiven ankylosierenden Spondylitis bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben.

*Axiale Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS*

Hefiya ist indiziert zur Behandlung der schweren axialen Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS, aber mit objektiven Anzeichen der Entzündung durch erhöhtes CRP und/oder MRT, bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber diesen vorliegt.

Psoriasis-Arthritis

Hefiya ist indiziert zur Behandlung der aktiven und progressiven Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine vorherige Basistherapie angesprochen haben.

Adalimumab reduziert das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Schädigungen der peripheren Gelenke bei Patienten mit polyartikulären symmetrischen Subtypen der Erkrankung (siehe Abschnitt 5.1) und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.

Psoriasis

Hefiya ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die Kandidaten für eine systemische Therapie sind.

Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen

Hefiya ist indiziert zur Behandlung der schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen (ab dem Alter von 4 Jahren), die nur unzureichend auf eine topische Therapie und Phototherapien angesprochen haben oder für die diese Therapien nicht geeignet sind.

Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)

Hefiya ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Hidradenitis suppurativa (HS) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren, die unzureichend auf eine konventionelle systemische HS-Therapie ansprechen (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Morbus Crohn

Hefiya ist indiziert zur Behandlung des mittelschweren bis schweren, aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die trotz einer vollständigen und adäquaten Therapie mit einem Glukokortikoid und/oder einem Immunsuppressivum nicht ausreichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.

Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen

Hefiya ist indiziert zur Behandlung des mittelschweren bis schweren, aktiven Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen (ab dem Alter von 6 Jahren), die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie, einschließlich primärer Ernährungstherapie und einem Glukokortikoid und/oder einem Immunsuppressivum, angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.

Colitis ulcerosa

Hefiya ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Glukokortikoide und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.

Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen

Hefiya wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen (ab dem Alter von 6 Jahren), die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroiden und/oder 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.

Uveitis

Hefiya ist indiziert zur Behandlung der nicht infektiösen Uveitis intermedia, Uveitis posterior und Panuveitis bei erwachsenen Patienten, die nur unzureichend auf Kortikosteroide angesprochen haben, eine Kortikosteroid sparende Behandlung benötigen oder für die eine Behandlung mit Kortikosteroiden nicht geeignet ist.

Uveitis bei Kindern und Jugendlichen

Hefiya ist indiziert zur Behandlung der chronischen nicht infektiösen Uveitis anterior bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 2 Jahren, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder für die eine konventionelle Therapie nicht geeignet ist.

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Hefiya sollte von einem Facharzt mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Krankheitszuständen, für die Hefiya indiziert ist, eingeleitet und überwacht werden. Augenärzten wird angeraten, vor der Einleitung einer Hefiya-Therapie einen entsprechenden Spezialisten zurate zu

ziehen (siehe Abschnitt 4.4). Patienten, die mit Hefiya behandelt werden, sollte der spezielle Patientenpass ausgehändigt werden.

Nach einer entsprechenden Einweisung in die Injektionstechnik können Patienten Hefiya selbst injizieren, falls ihr Arzt dies für angemessen hält und medizinische Nachuntersuchungen nach Bedarf erfolgen.

Während der Behandlung mit Hefiya sollten andere Begleittherapien (z. B. Glukokortikoide und/oder Immunsuppressiva) optimiert werden.

Dosierung

*Rheumatoide Arthritis*

Bei erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis beträgt die empfohlene Dosis von Hefiya 40 mg Adalimumab, die jede zweite Woche als Einzeldosis subkutan injiziert wird. Die Anwendung von Methotrexat sollte während der Behandlung mit Hefiya fortgesetzt werden.

Die Gabe von Glukokortikoiden, Salizylaten, nicht steroidalen Antiphlogistika oder Analgetika kann während der Behandlung mit Hefiya fortgesetzt werden. Bezüglich der Kombination mit anderen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika als Methotrexat, siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.

Einige der Patienten, die ausschließlich mit Hefiya behandelt werden und nur unzureichend auf Hefiya 40 mg jede zweite Woche ansprechen, könnten von einer Erhöhung der Dosis auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche profitieren.

Die verfügbaren Daten weisen darauf hin, dass ein klinisches Ansprechen üblicherweise innerhalb von 12 Behandlungswochen erreicht wird. Die Fortsetzung der Therapie sollte bei einem Patienten, der innerhalb dieser Zeitspanne nicht anspricht, nochmals überdacht werden.

*Dosisunterbrechung*

Eine Dosisunterbrechung kann erforderlich sein, z. B. vor einer Operation oder beim Auftreten einer schweren Infektion.

Die verfügbaren Daten weisen darauf hin, dass die Wiederaufnahme der Adalimumab-Therapie nach einer Unterbrechung von 70 Tagen oder länger zu der gleichen Größenordnung des klinischen Ansprechens und einem ähnlichen Sicherheitsprofil wie vor der Dosisunterbrechung führte.

*Ankylosierende Spondylitis, axiale Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS und Psoriasis-Arthritis*

Bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis, axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS oder bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis beträgt die empfohlene Dosis von Hefiya 40 mg Adalimumab, die jede zweite Woche als Einzeldosis subkutan injiziert wird.

Die verfügbaren Daten weisen darauf hin, dass ein klinisches Ansprechen üblicherweise innerhalb von 12 Behandlungswochen erreicht wird. Die Fortsetzung der Therapie sollte bei einem Patienten, der innerhalb dieser Zeitspanne nicht anspricht, nochmals überdacht werden.

*Psoriasis*

Die empfohlene Dosierung von Hefiya für erwachsene Patienten mit Psoriasis beträgt 80 mg Adalimumab, subkutan als Induktionsdosis verabreicht, gefolgt von 40 mg Adalimumab subkutan jede zweite Woche, beginnend eine Woche nach der Induktionsdosis.

Bei Patienten, die 16 Wochen lang nicht auf die Therapie angesprochen haben, sollte eine Weiterbehandlung sorgfältig geprüft werden.

Nach 16 Wochen kann bei Patienten, die unzureichend auf Hefiya 40 mg jede zweite Woche ansprechen, eine Erhöhung der Dosis auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche von Nutzen sein. Bei Patienten, die auch nach Erhöhung der Dosis unzureichend ansprechen, sollten Nutzen und Risiko einer fortgesetzten Behandlung mit Hefiya 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche sorgfältig abgewogen werden (siehe Abschnitt 5.1). Bei Erreichen eines ausreichenden Ansprechens mit 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche kann die Dosis anschließend auf 40 mg jede zweite Woche reduziert werden.

*Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)*

Die empfohlene Dosis von Hefiya für erwachsene Patienten mit Hidradenitis suppurativa (HS) beträgt anfänglich 160 mg an Tag 1 (verabreicht als vier Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages oder als zwei Injektionen von 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen), gefolgt von 80 mg zwei Wochen später an Tag 15 (verabreicht als zwei Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages). Zwei Wochen später (Tag 29) wird die Behandlung mit einer Dosis von 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche (verabreicht als zwei Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages) fortgesetzt. Falls notwendig, kann eine Antibiotikatherapie während der Behandlung mit Hefiya weitergeführt werden. Es wird empfohlen, dass die Patienten während der Behandlung mit Hefiya täglich eine topische antiseptische Waschlösung an ihren HS-Läsionen anwenden.

Eine Fortsetzung der Therapie länger als 12 Wochen sollte sorgfältig abgewogen werden bei Patienten, die innerhalb dieser Zeitspanne keine Verbesserung zeigen.

Sollte eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich sein, kann wieder mit einer Behandlung mit Hefiya 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche begonnen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Nutzen und Risiko einer Langzeitbehandlung sollten regelmäßig beurteilt werden (siehe Abschnitt 5.1).

*Morbus Crohn*

Die empfohlene Induktionsdosis für Hefiya beträgt bei Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem, aktivem Morbus Crohn 80 mg in Woche 0, gefolgt von 40 mg in Woche 2. Ist ein schnelleres Ansprechen auf die Therapie erforderlich, kann die Dosis auf 160 mg in Woche 0 (verabreicht als vier Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages oder als zwei Injektionen von 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen), gefolgt von 80 mg in Woche 2 (verabreicht als zwei Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages) erhöht werden, allerdings sollte beachtet werden, dass dies das Risiko für unerwünschte Ereignisse während der Therapieeinleitung erhöht.

Nach der Induktionsbehandlung beträgt die empfohlene Dosis 40 mg als subkutane Injektion jede zweite Woche. Wenn Hefiya abgesetzt wurde, kann es erneut verabreicht werden, wenn die Anzeichen und Symptome der Erkrankung wieder auftreten. Zu einer erneuten Verabreichung nach mehr als 8 Wochen seit der letzten Dosis liegen nur wenige Erfahrungen vor.

Während der Erhaltungstherapie können Kortikosteroide gemäß den klinischen Empfehlungen ausgeschlichen werden.

Patienten, bei deren Behandlung mit Hefiya 40 mg jede zweite Woche ein Wirkverlust auftritt, können von einer Erhöhung der Dosis auf 40 mg Hefiya jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche profitieren.

Einige Patienten, die bis Woche 4 noch nicht auf die Therapie angesprochen haben, können von einer Weiterführung der Erhaltungstherapie bis Woche 12 profitieren. Eine weitere Behandlung von

Patienten, die in diesem Zeitraum nicht auf die Therapie angesprochen haben, sollte sorgfältig abgewogen werden.

*Colitis ulcerosa*

Die empfohlene Induktionsdosis für Hefiya beträgt bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa 160 mg in Woche 0 (verabreicht als vier Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages oder als zwei Injektionen pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) und 80 mg in Woche 2 (verabreicht als zwei Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages). Nach der Induktionsbehandlung beträgt die empfohlene Dosis 40 mg als subkutane Injektion jede zweite Woche.

Während der Erhaltungstherapie können Kortikosteroide gemäß den klinischen Empfehlungen ausgeschlichen werden.

Patienten, bei deren Behandlung mit Hefiya 40 mg jede zweite Woche ein Wirkverlust auftritt, können von einer Erhöhung der Dosis auf 40 mg Hefiya jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche profitieren.

Die verfügbaren Daten weisen darauf hin, dass ein klinisches Ansprechen gewöhnlich innerhalb von 2 bis 8 Behandlungswochen erreicht wird. Bei Patienten, die in dieser Zeit nicht ansprechen, sollte die Behandlung mit Hefiya nicht fortgesetzt werden.

*Uveitis*

Die empfohlene Dosis von Hefiya für erwachsene Patienten mit Uveitis beträgt 80 mg als Induktionsdosis, gefolgt von 40 mg alle zwei Wochen, beginnend eine Woche nach der Induktionsdosis. Es liegen nur begrenzte Erfahrungen zur Einleitung von Adalimumab als Monotherapie vor. Die Behandlung mit Hefiya kann in Kombination mit Kortikosteroiden und/oder anderen nicht biologischen Immunsuppressiva eingeleitet werden. Eine begleitende Anwendung von Kortikosteroiden kann gemäß gängiger klinischer Praxis ab zwei Wochen nach der Einleitung der Behandlung mit Hefiya ausgeschlichen werden.

Es wird empfohlen, Nutzen und Risiko einer Langzeitbehandlung jährlich zu beurteilen (siehe Abschnitt 5.1).

Besondere Patientengruppen

*Ältere Patienten*

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

*Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen*

Adalimumab wurde in dieser Patientengruppe nicht untersucht. Eine Dosisempfehlung kann nicht gegeben werden.

*Kinder und Jugendliche*

*Juvenile idiopathische Arthritis*

*Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis ab einem Alter von 2 Jahren*

Die empfohlene Dosis von Hefiya für Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis ab einem Alter von 2 Jahren wird anhand des Körpergewichtes bestimmt (Tabelle 1). Hefiya wird jede zweite Woche subkutan injiziert.

**Tabelle 1. Hefiya-Dosis für Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis**

| Gewicht des Patienten | Dosierungsschema |
|---|---|
| 10 kg bis < 30 kg | 20 mg jede zweite Woche |
| ≥ 30 kg | 40 mg jede zweite Woche |

Die verfügbaren Daten weisen darauf hin, dass ein klinisches Ansprechen üblicherweise innerhalb von 12 Behandlungswochen erreicht wird. Die Fortsetzung der Therapie sollte bei einem Patienten, der innerhalb dieser Zeitspanne nicht anspricht, nochmals sorgfältig überdacht werden.

In dieser Indikation findet sich bei Patienten, die jünger als 2 Jahre sind, keine relevante Anwendung von Adalimumab.

*Enthesitis-assoziierte Arthritis*

Die empfohlene Dosis von Hefiya für Patienten mit Enthesitis-assoziierter Arthritis ab einem Alter von 6 Jahren wird anhand des Körpergewichtes bestimmt (Tabelle 2). Hefiya wird jede zweite Woche subkutan injiziert.

**Tabelle 2. Hefiya-Dosis für Patienten mit Enthesitis-assoziierter Arthritis**

| Gewicht des Patienten | Dosierungsschema |
|---|---|
| 15 kg bis < 30 kg | 20 mg jede zweite Woche |
| ≥ 30 kg | 40 mg jede zweite Woche |

Adalimumab wurde bei Patienten mit Enthesitis-assoziierter Arthritis, die jünger als 6 Jahre sind, nicht untersucht.

*Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen*

Die empfohlene Hefiya-Dosis wird für Patienten mit Plaque-Psoriasis im Alter von 4 bis 17 Jahren anhand des Körpergewichtes bestimmt (Tabelle 3). Hefiya wird subkutan injiziert.

**Tabelle 3. Hefiya-Dosis für Kinder und Jugendliche mit Plaque-Psoriasis**

| Gewicht des Patienten | Dosierungsschema |
|---|---|
| 15 kg bis < 30 kg | Anfangsdosis von 20 mg, gefolgt von einer Dosis von 20 mg jede zweite Woche, beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis |
| ≥ 30 kg | Anfangsdosis von 40 mg, gefolgt von einer Dosis von 40 mg jede zweite Woche, beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis |

Die Fortsetzung der Therapie länger als 16 Wochen sollte bei Patienten, die innerhalb dieser Zeitspanne nicht ansprechen, sorgfältig abgewogen werden.

Wenn die Wiederaufnahme der Therapie mit Adalimumab angezeigt ist, sollte bezüglich Dosis und Behandlungsdauer die oben beschriebene Anleitung befolgt werden.

Die Sicherheit von Adalimumab bei Kindern und Jugendlichen mit Plaque-Psoriasis wurde für durchschnittlich 13 Monate beurteilt.

Für diese Indikation gibt es bei Kindern, die jünger als 4 Jahre sind, keine relevante Anwendung von Adalimumab.

*Hidradenitis suppurativa (Acne inversa) bei Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Gewicht von mindestens 30 kg)*

Es gibt keine klinischen Studien mit Adalimumab bei jugendlichen Patienten mit Hidradenitis suppurativa (HS). Die Dosierung von Adalimumab bei diesen Patienten wurde in pharmakokinetischen Modellen und Simulationen bestimmt (siehe Abschnitt 5.2).

Die empfohlene Dosis von Hefiya beträgt 80 mg in Woche 0, gefolgt von 40 mg jede zweite Woche ab Woche 1 als subkutane Injektion.

Bei jugendlichen Patienten, die unzureichend auf 40 mg Hefiya jede zweite Woche ansprechen, kann eine Erhöhung der Dosis auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erwogen werden.

Falls notwendig, kann eine Antibiotikatherapie während der Behandlung mit Hefiya weitergeführt werden. Es wird empfohlen, dass die Patienten während der Behandlung mit Hefiya täglich eine topische antiseptische Waschlösung an ihren HS-Läsionen anwenden.

Eine Fortsetzung der Therapie länger als 12 Wochen sollte sorgfältig abgewogen werden bei Patienten, die innerhalb dieser Zeitspanne keine Verbesserung zeigen.

Sollte eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich sein, kann Hefiya nach Bedarf erneut gegeben werden.

Nutzen und Risiko einer fortgesetzten Langzeitbehandlung sollten regelmäßig beurteilt werden (siehe Daten zu Erwachsenen in Abschnitt 5.1).

In dieser Indikation findet sich bei Kindern, die jünger als 12 Jahre sind, keine relevante Anwendung von Adalimumab.

*Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen*

Die empfohlene Dosis von Hefiya für Patienten mit Morbus Crohn im Alter von 6 bis 17 Jahren wird anhand des Körpergewichts bestimmt (Tabelle 4). Hefiya wird subkutan injiziert.

**Tabelle 4. Hefiya-Dosis für Kinder und Jugendliche mit Morbus Crohn**

| **Gewicht des Patienten** | **Anfangsdosis** | **Erhaltungsdosis, beginnend in Woche 4** |
|---|---|---|
| < 40 kg | • 40 mg in Woche 0 und 20 mg in Woche 2<br><br>In Fällen, in denen ein schnelleres Ansprechen auf die Therapie erforderlich ist, kann – unter Berücksichtigung, dass bei einer höheren Induktionsdosis auch das Risiko für Nebenwirkungen höher sein kann – folgende Dosis angewandt werden:<br>• 80 mg in Woche 0 und 40 mg in Woche 2 | 20 mg jede zweite Woche |

| Gewicht des Patienten | Anfangsdosis | Erhaltungsdosis, beginnend in Woche 4 |
|---|---|---|
| ≥ 40 kg | • 80 mg in Woche 0 und 40 mg in Woche 2<br><br>In Fällen, in denen ein schnelleres Ansprechen auf die Therapie erforderlich ist, kann – unter Berücksichtigung, dass bei einer höheren Induktionsdosis auch das Risiko für Nebenwirkungen höher sein kann – folgende Dosis angewandt werden:<br>• 160 mg in Woche 0 und 80 mg in Woche 2 | 40 mg jede zweite Woche |

Patienten, die unzureichend ansprechen, können unter Umständen von einer Erhöhung der Dosis profitieren.

- < 40 kg: 20 mg jede Woche
- ≥ 40 kg: 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche

Die Fortsetzung der Therapie sollte bei einem Patienten, der bis Woche 12 nicht angesprochen hat, nochmals sorgfältig überdacht werden.

In dieser Indikation findet sich bei Kindern, die jünger als 6 Jahre sind, keine relevante Anwendung von Adalimumab.

*Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen*

Die empfohlene Dosis von Hefiya für Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren mit Colitis ulcerosa wird anhand des Körpergewichts bestimmt (Tabelle 5). Hefiya wird subkutan injiziert.

**Tabelle 5. Hefiya-Dosis für Kinder und Jugendliche mit Colitis ulcerosa**

| Gewicht des Patienten | Anfangsdosis | Erhaltungsdosis, beginnend in Woche 4* |
|---|---|---|
| < 40 kg | • 80 mg in Woche 0 (verabreicht als zwei Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages) und<br>• 40 mg in Woche 2 (verabreicht als eine Injektion von 40 mg) | • 40 mg jede zweite Woche |
| ≥ 40 kg | • 160 mg in Woche 0 (verabreicht als vier Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages oder als zwei Injektionen von 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) und<br>• 80 mg in Woche 2 (verabreicht als zwei Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages) | • 80 mg jede zweite Woche (verabreicht als zwei Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages) |

* Kinder, die 18 Jahre alt werden, während sie mit Hefiya behandelt werden, sollten die jeweils verordnete Erhaltungsdosis beibehalten.

Die Fortsetzung der Therapie länger als 8 Wochen sollte bei Patienten, die innerhalb dieser Zeitspanne keine Anzeichen eines Ansprechens aufweisen, sorgfältig abgewogen werden.

Es gibt in dieser Indikation keinen relevanten Nutzen von Hefiya bei Kindern, die jünger als 6 Jahre sind.

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Hefiya auch in anderen Stärken und/oder Darreichungsformen erhältlich sein.

*Uveitis bei Kindern und Jugendlichen*

Die empfohlene Dosis von Hefiya bei Kindern und Jugendlichen mit Uveitis ab einem Alter von 2 Jahren wird anhand des Körpergewichts bestimmt (Tabelle 6). Hefiya wird subkutan injiziert.

Es gibt keine Erfahrungen für die Behandlung der Uveitis bei Kindern und Jugendlichen mit Adalimumab ohne die gleichzeitige Behandlung mit Methotrexat.

**Tabelle 6. Hefiya-Dosis für Kinder und Jugendliche mit Uveitis**

| Gewicht des Patienten | Dosierungsschema |
|---|---|
| < 30 kg | 20 mg jede zweite Woche in Kombination mit Methotrexat |
| ≥ 30 kg | 40 mg jede zweite Woche in Kombination mit Methotrexat |

Wenn mit der Hefiya-Therapie begonnen wird, kann eine Woche vor Beginn der Erhaltungstherapie eine Induktionsdosis von 40 mg bei Patienten < 30 kg bzw. 80 mg bei Patienten ≥ 30 kg verabreicht werden. Zur Anwendung einer Hefiya-Induktionsdosis bei Kindern < 6 Jahren sind keine klinischen Daten vorhanden (siehe Abschnitt 5.2).

Für diese Indikation gibt es bei Kindern, die jünger als 2 Jahre sind, keine relevante Anwendung von Hefiya.

Es wird empfohlen, Nutzen und Risiko einer Langzeitbehandlung jährlich zu beurteilen (siehe Abschnitt 5.1).

*Psoriasis-Arthritis und axiale Spondyloarthritis, einschließlich ankylosierender Spondylitis*

Bei Kindern findet sich in den Indikationen ankylosierende Spondylitis und Psoriasis-Arthritis keine relevante Anwendung von Adalimumab.

Art der Anwendung

Hefiya wird mittels subkutaner Injektion verabreicht. Die vollständige Anweisung für die Anwendung findet sich in der Packungsbeilage.

Adalimumab ist auch in anderen Stärken und Darreichungsformen verfügbar.

## 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Aktive Tuberkulose oder andere schwere Infektionen wie Sepsis und opportunistische Infektionen (siehe Abschnitt 4.4).

Mäßige bis schwere Herzinsuffizienz (New York Heart Association(NYHA)-Klasse III/IV) (siehe Abschnitt 4.4).

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Infektionen

Patienten, die mit TNF-Antagonisten behandelt werden, sind für schwere Infektionen empfänglicher. Eine beeinträchtigte Lungenfunktion kann das Risiko für die Entwicklung von Infektionen erhöhen. Patienten müssen daher im Hinblick auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose, vor, während und nach der Behandlung mit Hefiya engmaschig überwacht werden. Da die Elimination von Adalimumab bis zu vier Monate dauern kann, sollte die Überwachung über diesen Zeitraum fortgesetzt werden.

Eine Behandlung mit Hefiya sollte bei Patienten mit aktiven Infektionen, einschließlich chronischer oder lokalisierter Infektionen, erst eingeleitet werden, wenn die Infektionen unter Kontrolle sind. Bei Patienten, die Tuberkulose ausgesetzt waren, und bei Patienten, die in Hochrisikogebiete von Tuberkulose oder von endemischen Mykosen wie z. B. Histoplasmose, Kokzidioidomykose oder Blastomykose gereist sind, müssen vor Beginn der Therapie Risiko und Vorteile einer Behandlung mit Hefiya sorgfältig überdacht werden (siehe *Andere opportunistische Infektionen*).

Patienten, bei denen sich unter Behandlung mit Hefiya eine neue Infektion entwickelt, sollten engmaschig beobachtet werden und sich einer vollständigen diagnostischen Beurteilung unterziehen. Tritt bei einem Patienten eine schwere Infektion oder Sepsis neu auf, sollte Hefiya so lange abgesetzt werden und eine geeignete antibakterielle oder antimykotische Therapie eingeleitet werden, bis die Infektion unter Kontrolle ist. Bei Patienten mit anamnestisch bekannten rezidivierenden Infektionen sowie mit Grunderkrankungen und Begleitmedikationen, die das Entstehen von Infektionen begünstigen, darunter auch die medikamentöse Behandlung mit Immunsuppressiva, sollte die Anwendung von Hefiya durch den behandelnden Arzt mit Vorsicht abgewogen werden.

*Schwere Infektionen:*

Schwere Infektionen, einschließlich Sepsis, aufgrund von bakteriellen, mykobakteriellen, invasiven Pilz-, Parasiten-, viralen oder anderen opportunistischen Infektionen, wie z. B. Listeriose, Legionellose und Pneumocystisinfektion, sind im Zusammenhang mit Adalimumab beschrieben worden.

Andere schwere Infektionen in klinischen Studien schließen Pneumonie, Pyelonephritis, septische Arthritis und Septikämie ein. Über Hospitalisierung oder Todesfälle in Verbindung mit Infektionen wurde berichtet.

*Tuberkulose:*

Es gab Berichte von Tuberkulose, einschließlich Reaktivierung und Tuberkuloseneuerkrankungen, bei Patienten, die Adalimumab erhielten. Die Berichte umfassten pulmonale und extrapulmonale (d. h. disseminierte) Tuberkulosefälle.

Vor Beginn der Behandlung mit Hefiya müssen alle Patienten sowohl auf aktive als auch auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen untersucht werden. Zu dieser Untersuchung sollte eine eingehende medizinische Anamnese des Patienten gehören. Diese sollte eine persönliche Tuberkulosevorerkrankung, mögliche frühere Kontakte zu Personen mit aktiver Tuberkulose und eine frühere bzw. derzeitige Behandlung mit Immunsuppressiva abklären. Geeignete Screeningtests (d. h. Tuberkulinhauttest und Röntgen-Thoraxaufnahme) sollten bei allen Patienten durchgeführt werden (nationale Empfehlungen sollten befolgt werden). Es wird empfohlen, die Durchführung und Ergebnisse dieser Tests auf dem Patientenpass zu dokumentieren. Verschreibende Ärzte werden an

das Risiko der falsch negativen Ergebnisse des Tuberkulinhauttests, insbesondere bei schwer erkrankten oder immunsupprimierten Patienten, erinnert.

Wird eine aktive Tuberkulose diagnostiziert, darf die Behandlung mit Hefiya nicht eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.3).

In allen nachstehend beschriebenen Situationen sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Hefiya- Therapie sehr sorgfältig abgewogen werden.

Bei Verdacht auf latente Tuberkulose sollte ein in der Tuberkulosebehandlung erfahrener Arzt aufgesucht werden.

Wird eine latente Tuberkulose diagnostiziert, muss vor der ersten Gabe von Hefiya eine geeignete Tuberkuloseprophylaxe entsprechend den nationalen Empfehlungen begonnen werden.

Eine Tuberkuloseprophylaxe vor Beginn der Behandlung mit Hefiya sollte ebenfalls bei Patienten erwogen werden, bei denen trotz negativem Tuberkulosetest mehrere oder signifikante Risikofaktoren für Tuberkulose gegeben sind und bei Patienten mit anamnestisch bekannter latenter oder aktiver Tuberkulose, wenn unklar ist, ob eine adäquate Behandlung durchgeführt wurde.

Trotz Tuberkuloseprophylaxe sind Fälle von Tuberkulosereaktivierung bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, aufgetreten. Einige Patienten, die zuvor erfolgreich gegen aktive Tuberkulose behandelt worden waren, entwickelten unter der Behandlung mit Adalimumab erneut eine Tuberkulose.

Die Patienten sind anzuweisen, ärztlichen Rat einzuholen, falls es während oder nach der Behandlung mit Hefiya zu klinischen Anzeichen/Symptomen kommt, die auf eine Tuberkuloseinfektion hinweisen (z. B. anhaltender Husten, Kräfteschwund/Gewichtsverlust, leicht erhöhte Körpertemperatur, Teilnahmslosigkeit).

*Andere opportunistische Infektionen:*

Opportunistische Infektionen, einschließlich invasiver Pilzinfektionen, wurden bei Patienten beobachtet, die Adalimumab erhielten. Diese Infektionen wurden nicht lückenlos bei Patienten erkannt, die TNF-Antagonisten anwendeten. Dies führte zu Verzögerungen bei der geeigneten Therapie, manchmal mit tödlichem Ausgang.

Bei Patienten, die Anzeichen oder Symptome wie z. B. Fieber, Unwohlsein, Gewichtsverlust, Schweißausbrüche, Husten, Atemnot und/oder Lungeninfiltrate oder eine andere schwere systemische Erkrankung mit oder ohne gleichzeitigem Schock entwickeln, ist eine invasive Pilzinfektion zu befürchten. Die Verabreichung von Hefiya muss sofort unterbrochen werden. Bei diesen Patienten sollten die Diagnose und die Einleitung einer empirischen Antimykotikatherapie mit einem Arzt abgesprochen werden, der in der Behandlung von Patienten mit invasiven Pilzinfektionen Erfahrung hat.

<u>Hepatitis-B-Reaktivierung</u>

Die Reaktivierung einer Hepatitis B trat bei Patienten auf, die einen TNF-Antagonisten, einschließlich Adalimumab, erhielten und chronische Träger dieses Virus waren (d. h. HBsAg-positiv). Einige Fälle nahmen einen tödlichen Ausgang. Patienten müssen vor Beginn der Therapie mit Hefiya auf eine HBV-Infektion untersucht werden. Patienten, die positiv auf eine Hepatitis-B-Infektion getestet wurden, sollten Rücksprache mit einem Arzt halten, der Fachkenntnisse zur Behandlung von Hepatitis B hat.

Träger von HBV, die eine Behandlung mit Hefiya benötigen, müssen engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer aktiven HBV-Infektion sowohl während der gesamten Therapie als auch mehrere Monate nach Beendigung der Therapie überwacht werden. Es gibt keine ausreichenden Daten zur Vorbeugung einer HBV-Reaktivierung durch eine antivirale Therapie bei Patienten, die mit

TNF- Antagonisten behandelt werden und Träger von HBV sind. Patienten, bei denen eine HBV- Reaktivierung auftritt, müssen Hefiya absetzen, und eine effektive antivirale Therapie mit geeigneter unterstützender Behandlung muss eingeleitet werden.

Neurologische Ereignisse

TNF-Antagonisten, einschließlich Adalimumab, wurden in seltenen Fällen mit dem neuen Auftreten oder der Verstärkung der klinischen Symptomatik und/oder dem radiologischen Nachweis von demyelinisierenden Erkrankungen im zentralen Nervensystem, einschließlich multipler Sklerose und Optikusneuritis, und demyelinisierenden Erkrankungen im peripheren Nervensystem, einschließlich Guillain-Barré-Syndrom, in Verbindung gebracht. Die Verordnung von Hefiya sollte bei Patienten mit vorbestehenden oder beginnenden demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS oder des peripheren Nervensystems vom verschreibenden Arzt sorgfältig abgewogen werden. Tritt eine dieser Erkrankungen auf, sollte in Betracht gezogen werden, Hefiya abzusetzen. Es besteht ein bekannter Zusammenhang zwischen einer Uveitis intermedia und demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS. Patienten mit nicht infektiöser Uveitis intermedia sollten vor der Einleitung einer Hefiya-Therapie und regelmäßig während der Behandlung neurologisch untersucht werden, um vorbestehende oder beginnende demyelinisierende Erkrankungen des ZNS zu erfassen.

Allergische Reaktionen

In klinischen Studien waren schwerwiegende allergische Reaktionen in Verbindung mit Adalimumab selten. Nicht schwerwiegende allergische Reaktionen im Zusammenhang mit Adalimumab wurden in klinischen Studien gelegentlich beobachtet. Es gibt Berichte zum Auftreten von schwerwiegenden allergischen Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, nach Verabreichung von Adalimumab. Falls eine anaphylaktische Reaktion oder andere schwerwiegende allergische Reaktionen auftreten, sollte Hefiya sofort abgesetzt und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Immunsuppression

In einer Studie mit 64 Patienten mit rheumatoider Arthritis, die mit Adalimumab behandelt wurden, ergab sich kein Beleg für eine Abschwächung der Überempfindlichkeitsreaktion vom verzögerten Typ, für eine Abnahme der Immunglobulinkonzentration oder für Veränderungen der Zahl von Effektor-T-, B-, NK-Zellen, Monozyten/Makrophagen und neutrophilen Granulozyten.

Maligne und lymphoproliferative Erkrankungen

Innerhalb kontrollierter Phasen von klinischen Studien wurden bei Patienten unter TNF-Antagonisten im Vergleich zu Kontrollpatienten mehr Fälle von malignen Erkrankungen, einschließlich Lymphome, beobachtet. Allerdings war das Auftreten selten. In der Phase nach Markteinführung wurden Fälle von Leukämie bei Patienten, die mit einem TNF-Antagonisten behandelt wurden, berichtet. Die Risikoeinschätzung wird dadurch erschwert, dass bei Patienten mit langjährig bestehender rheumatoider Arthritis und hoch aktiver, entzündlicher Erkrankung ein erhöhtes Grundrisiko für Lymphome und Leukämie besteht. Nach dem derzeitigen Kenntnisstand kann ein mögliches Risiko für die Entwicklung von Lymphomen, Leukämie und anderen malignen Erkrankungen bei Patienten, die mit TNF-Antagonisten behandelt werden, nicht ausgeschlossen werden.

Bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen (bis 22 Jahre), die mit TNF-Antagonisten (einschließlich Adalimumab in der Phase nach der Markteinführung) behandelt wurden (Therapieeinleitung ≤ 18 Jahre), wurden maligne Erkrankungen, von denen einige tödlich waren, berichtet. Annähernd die Hälfte der Fälle waren Lymphome. Die anderen Fälle stellten eine Vielfalt verschiedener maligner Erkrankungen dar und umfassten auch seltene maligne Erkrankungen, die üblicherweise mit Immunsuppression in Verbindung gebracht werden. Bei Kindern und Jugendlichen kann unter der Behandlung mit TNF-Antagonisten ein Risiko für die Entwicklung maligner Erkrankungen nicht ausgeschlossen werden.

Nach Markteinführung wurden bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, seltene Fälle von hepatosplenalen T-Zell-Lymphomen beobachtet. Diese seltene Form eines T-Zell-Lymphoms hat einen sehr aggressiven Krankheitsverlauf und führt in der Regel zum Tode. Einige der hepatosplenalen T-Zell-Lymphome sind bei jungen Erwachsenen aufgetreten, die Adalimumab in Kombination mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin zur Behandlung einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung erhielten. Ein mögliches Risiko von Hefiya in Kombination mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin sollte sorgfältig geprüft werden. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei Patienten, die mit Hefiya behandelt werden, ein Risiko für die Entwicklung eines hepatosplenalen T-Zell-Lymphoms besteht (siehe Abschnitt 4.8).

Es wurden keine Studien durchgeführt, in die Patienten mit einer malignen Erkrankung in der Vorgeschichte eingeschlossen wurden oder in denen die Adalimumab-Behandlung bei Patienten fortgesetzt wurde, nachdem sich eine maligne Erkrankung entwickelte. Daher sollte zusätzliche Vorsicht bei der Behandlung dieser Patienten mit Hefiya angewandt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Alle Patienten, insbesondere Patienten mit einer intensiven immunsuppressiven Therapie in der Vorgeschichte oder Psoriasispatienten, die zuvor eine PUVA-Therapie erhalten haben, sollten vor und während der Behandlung mit Hefiya auf das Vorliegen von nicht melanomartigen Hauttumoren untersucht werden. Ebenso wurde das Auftreten von Melanomen und Merkelzellkarzinomen bei Patienten, die mit TNF-Antagonisten, einschließlich Adalimumab, behandelt wurden, berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

In einer exploratorischen klinischen Studie zur Evaluierung der Anwendung eines anderen TNF- Antagonisten, Infliximab, bei Patienten mit mäßiger bis schwerer chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) wurden bei mit Infliximab behandelten Patienten im Vergleich zu Kontrollpatienten mehr maligne Erkrankungen, meistens der Lunge oder des Kopfes und Halses, berichtet. Alle Patienten waren in der Vorgeschichte starke Raucher. Daher müssen TNF-Antagonisten bei COPD-Patienten mit Vorsicht angewendet werden, ebenso bei Patienten mit erhöhtem Risiko für maligne Erkrankungen als Folge starken Rauchens.

Nach der aktuellen Datenlage ist nicht bekannt, ob eine Adalimumab-Behandlung das Risiko für die Entwicklung von Dysplasien oder kolorektalen Karzinomen beeinflusst. Alle Patienten mit Colitis ulcerosa, die ein erhöhtes Risiko für Dysplasien oder kolorektales Karzinom haben (z. B. Patienten mit lange bestehender Colitis ulcerosa oder primär sklerosierender Cholangitis), oder die eine Vorgeschichte für Dysplasie oder kolorektales Karzinom hatten, sollten vor der Therapie und während des Krankheitsverlaufs in regelmäßigen Intervallen auf Dysplasien untersucht werden. Die Untersuchung sollte Koloskopie und Biopsien entsprechend der nationalen Empfehlungen umfassen.

Hämatologische Reaktionen

Im Zusammenhang mit TNF-Antagonisten wurde in seltenen Fällen über das Auftreten von Panzytopenie, einschließlich aplastischer Anämie, berichtet. Unerwünschte Ereignisse des blutbildenden Systems, einschließlich medizinisch signifikanter Zytopenie (z. B. Thrombozytopenie, Leukopenie), wurden unter Adalimumab berichtet. Alle Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass sie sofort einen Arzt aufsuchen sollten, wenn sie unter der Hefiya-Therapie Anzeichen und Symptome entwickeln, die auf eine Blutdyskrasie hindeuten (z. B. anhaltendes Fieber, Blutergüsse, Blutung, Blässe). Bei Patienten mit bestätigten signifikanten hämatologischen Abnormalitäten sollte eine Unterbrechung der Hefiya-Therapie in Betracht gezogen werden.

Impfungen

Vergleichbare Antikörperantworten auf einen 23-valenten Standardpneumokokkenimpfstoff und einen trivalenten Influenzaimpfstoff wurden in einer Studie bei 226 Erwachsenen mit rheumatoider Arthritis, die mit Adalimumab oder Placebo behandelt wurden, beobachtet. Es liegen keine Daten vor über eine sekundäre Infektionsübertragung durch Lebendimpfstoffe bei Patienten, die Adalimumab erhielten.

Bei pädiatrischen Patienten wird empfohlen, nach Möglichkeit vor Therapiebeginn mit Hefiya alle Immunisierungen in Übereinstimmung mit den gegenwärtigen Richtlinien auf den aktuellen Stand zu bringen.

Patienten können gleichzeitig zur Hefiya-Therapie Impfungen erhalten, mit Ausnahme von Lebendimpfstoffen. Es wird empfohlen, Säuglinge, die *in utero* Adalimumab ausgesetzt waren, nicht vor Ablauf von 5 Monaten nach der letzten Gabe von Adalimumab bei der Mutter während der Schwangerschaft mit Lebendimpfstoffen (z. B. BCG-Vakzine) zu impfen.

Dekompensierte Herzinsuffizienz

In einer klinischen Studie mit einem anderen TNF-Antagonisten wurden eine Verschlechterung einer dekompensierten Herzinsuffizienz sowie eine Erhöhung der damit einhergehenden Mortalität beobachtet. Bei mit Adalimumab behandelten Patienten wurden ebenfalls Fälle einer Verschlechterung einer dekompensierten Herzinsuffizienz berichtet. Hefiya sollte bei Patienten mit leichter Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse I/II) mit Vorsicht eingesetzt werden. Hefiya darf nicht bei mäßiger bis schwerer Herzinsuffizienz angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Die Behandlung mit Hefiya muss bei Patienten, die neue oder sich verschlechternde Symptome einer dekompensierten Herzinsuffizienz entwickeln, abgesetzt werden.

Autoimmunprozesse

Die Behandlung mit Hefiya kann zur Bildung von Autoantikörpern führen. Der Einfluss einer Langzeitbehandlung mit Adalimumab auf die Entwicklung von Autoimmunerkrankungen ist nicht bekannt. Entwickelt ein Patient nach der Behandlung mit Hefiya Symptome, die auf ein lupusähnliches Syndrom hindeuten, und wird positiv auf Antikörper gegen doppelsträngige DNA getestet, darf die Behandlung mit Hefiya nicht weitergeführt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Gleichzeitige Anwendung von biologischen DMARDs oder TNF-Antagonisten

In klinischen Studien wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Anakinra und einem anderen TNF- Antagonisten, Etanercept, schwere Infektionen beobachtet, während die Kombinationstherapie im Vergleich zur Etanercept-Monotherapie keinen zusätzlichen klinischen Nutzen aufwies. Aufgrund der Art der unerwünschten Ereignisse, die unter der Kombinationstherapie mit Etanercept und Anakinra beobachtet wurden, könnten ähnliche Toxizitäten auch aus der Kombination von Anakinra und anderen TNF-Antagonisten resultieren. Daher wird die Kombination von Adalimumab und Anakinra nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Adalimumab mit anderen biologischen DMARDs (z. B. Anakinra und Abatacept) oder anderen TNF-Antagonisten wird aufgrund des möglichen erhöhten Infektionsrisikos und anderer möglicher pharmakologischer Interaktionen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Operationen

Es liegen begrenzte Erfahrungen hinsichtlich der Sicherheit von Adalimumab im Rahmen von operativen Eingriffen vor. Bei der Planung von operativen Eingriffen sollte die lange Halbwertszeit von Adalimumab berücksichtigt werden. Patienten, die während der Therapie mit Hefiya operiert werden, sollten im Hinblick auf Infektionen engmaschig überwacht und geeignete Maßnahmen ergriffen werden. Es liegen begrenzte Erfahrungen hinsichtlich der Sicherheit von Adalimumab im Rahmen von Gelenksersatzoperationen vor.

Dünndarmstenose

Ein unzureichendes Ansprechen auf die Behandlung bei Morbus Crohn kann ein Hinweis für eine fibrotische Stenose sein, die gegebenenfalls chirurgisch behandelt werden sollte. Nach den verfügbaren Daten scheint Adalimumab eine Stenose weder zu verschlimmern noch zu verursachen.

Ältere Patienten

Die Häufigkeit von schweren Infektionen war bei mit Adalimumab behandelten Patienten über 65 Jahren höher (3,7 %) als bei solchen unter 65 Jahren (1,5 %). Einige nahmen einen tödlichen Verlauf. Bei der Behandlung älterer Patienten sollte auf das Risiko von Infektionen besonders geachtet werden.

Kinder und Jugendliche

Zu Impfungen siehe oben.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 0,8 ml Dosis und pro 0,4 ml Dosis, das heißt es ist nahezu „natriumfrei".

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Adalimumab wurde bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis und Psoriasis-Arthritis sowohl als Monotherapie als auch in der Kombination mit Methotrexat untersucht. Die Bildung von Antikörpern war bei gleichzeitiger Anwendung von Adalimumab und Methotrexat niedriger als unter Monotherapie. Die Anwendung von Adalimumab ohne Methotrexat führte zu einer gesteigerten Bildung von Antikörpern, einer erhöhten Clearance und einer verminderten Wirksamkeit von Adalimumab (siehe Abschnitt 5.1).

Die Kombination von Adalimumab und Anakinra wird nicht empfohlen (siehe in Abschnitt 4.4 „Gleichzeitige Anwendung von biologischen DMARDs oder TNF-Antagonisten").

Die Kombination von Adalimumab und Abatacept wird nicht empfohlen (siehe in Abschnitt 4.4 „Gleichzeitige Anwendung von biologischen DMARDs oder TNF-Antagonisten").

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten zur Vermeidung einer Schwangerschaft geeignete Empfängnisverhütungsmethoden in Erwägung ziehen und diese für mindestens fünf Monate nach der letzten Gabe von Hefiya fortführen.

Schwangerschaft

Die Auswertung einer großen Anzahl (etwa 2 100) prospektiv erfasster Schwangerschaften mit Exposition gegenüber Adalimumab und mit Lebendgeburten mit bekanntem Ausgang deutete nicht auf eine erhöhte Rate von Missbildungen bei Neugeborenen hin. Bei über 1 500 dieser Schwangerschaften fand die Exposition während des ersten Trimesters statt.

Folgende Probanden wurden in eine prospektive Kohortenstudie eingeschlossen: 257 Frauen mit rheumatoider Arthritis (RA) oder Morbus Crohn (MC), die mindestens während des ersten Trimesters mit Adalimumab behandelt wurden, sowie 120 Frauen mit RA oder MC, die nicht mit Adalimumab behandelt wurden. Der primäre Endpunkt war die Prävalenz schwerwiegender Geburtsfehler. Der Anteil an Schwangerschaften mit mindestens einem lebend geborenen Kind, das einen schwerwiegenden Geburtsfehler hatte, betrug 6/69 (8,7 %) bei mit Adalimumab behandelten Patientinnen mit RA, 5/74 (6,8 %) bei unbehandelten Frauen mit RA (nicht bereinigte OR 1,31, 95 % CI 0,38 - 4,52); 16/152 (10,5 %) bei mit Adalimumab behandelten Patientinnen mit MC und 3/32 (9,4 %) bei unbehandelten Frauen mit MC (nicht bereinigte OR 1,14, 95 % CI 0,31 - 4,16). Die bereinigte OR (die Unterschiede bei *Baseline* miteinbezieht) betrug für RA und MC zusammen

insgesamt 1,10 (95 % CI: 0,45 – 2,73). Es gab keine eindeutigen Unterschiede zwischen den mit Adalimumab behandelten und den nicht mit Adalimumab behandelten Frauen im Hinblick auf die sekundären Endpunkte Spontanaborte, geringfügige Geburtsfehler, Frühgeburten, Geburtsgröße und schwerwiegende oder opportunistische Infektionen. Es wurden keine Totgeburten oder maligne Erkrankungen berichtet. Die Auswertung der Daten kann durch die methodologischen Einschränkungen der Registerstudie beeinflusst sein, darunter eine kleine Fallzahl und ein nicht randomisiertes Design.

Eine Studie zur Entwicklungstoxizität an Affen ergab keine Hinweise auf eine maternale Toxizität, Embryotoxizität oder Teratogenität. Präklinische Daten zur postnatalen Toxizität von Adalimumab liegen nicht vor (siehe Abschnitt 5.3).

Bei Anwendung von Adalimumab während der Schwangerschaft könnten wegen der TNFα-Hemmung die normalen Immunreaktionen des Neugeborenen beeinflusst werden. Adalimumab sollte während einer Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies eindeutig erforderlich ist.

Wenn Mütter während der Schwangerschaft mit Adalimumab behandelt wurden, gelangt Adalimumab möglicherweise über die Plazenta in das Serum von Säuglingen. Infolgedessen haben diese Säuglinge eventuell ein erhöhtes Risiko für Infektionen. Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen (z. B. BCG-Vakzine) an Säuglinge, die *in utero* Adalimumab ausgesetzt waren, ist für 5 Monate nach der letzten Gabe von Adalimumab bei der Mutter während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Stillzeit

Eingeschränkte Informationen aus der veröffentlichten Literatur lassen darauf schließen, dass Adalimumab in sehr geringer Konzentration (zwischen 0,1 – 1 % des Serumspiegels der Mutter) in die Muttermilch übergeht. Bei oraler Anwendung durchlaufen Proteine des Typs Immunglobulin G eine intestinale Proteolyse und weisen eine schlechte Bioverfügbarkeit auf. Es werden keine Auswirkungen auf die gestillten Neugeborenen/Säuglinge erwartet. Folglich kann Hefiya während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Präklinische Daten zu Auswirkungen von Adalimumab auf die Fertilität liegen nicht vor.

## 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Hefiya kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Es können nach Verabreichung von Hefiya Schwindel und eine Beeinträchtigung des Sehvermögens auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

## 4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Adalimumab wurde bei 9 506 Patienten in kontrollierten Zulassungsstudien und offenen Erweiterungsstudien über einen Zeitraum von bis zu 60 Monaten oder länger untersucht. Diese Studien umfassten Patienten mit kurz und langjährig bestehender rheumatoider Arthritis, mit juveniler idiopathischer Arthritis (polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis und Enthesitis-assoziierter Arthritis) sowie Patienten mit axialer Spondyloarthritis (ankylosierender Spondylitis und axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS), mit Psoriasis-Arthritis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Psoriasis, Hidradenitis suppurativa oder Uveitis. Die pivotalen kontrollierten Studien umfassten 6 089 mit Adalimumab behandelte Patienten und 3 801 Patienten, die während der kontrollierten Studienphase Placebo oder eine aktive Vergleichssubstanz erhielten.

Der Anteil der Patienten, die die Behandlung während der doppelblinden, kontrollierten Phase der pivotalen Studien aufgrund unerwünschter Ereignisse abbrachen, betrug 5,9 % in der Adalimumab-Gruppe und 5,4 % in der Kontrollgruppe.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Infektionen (wie z. B. Nasopharyngitis, Infektion im oberen Respirationstrakt und Sinusitis), Reaktionen an der Injektionsstelle (Erytheme, Juckreiz, Hämorrhagien, Schmerzen oder Schwellungen), Kopfschmerzen und muskuloskelettale Schmerzen.

Es wurden für Adalimumab schwerwiegende Nebenwirkungen berichtet. TNF-Antagonisten, wie z. B. Adalimumab, beeinflussen das Immunsystem, und ihre Anwendung kann die körpereigene Abwehr gegen Infektionen und Krebs beeinflussen.

Tödlich verlaufende und lebensbedrohende Infektionen (einschließlich Sepsis, opportunistischer Infektionen und TB), HBV-Reaktivierung und verschiedene maligne Erkrankungen (einschließlich Leukämie, Lymphome und HSTCL) sind auch unter der Anwendung von Adalimumab berichtet worden.

Schwerwiegende hämatologische, neurologische und Autoimmunreaktionen sind ebenfalls berichtet worden. Diese umfassen seltene Berichte zu Panzytopenie, aplastischer Anämie, zentralen und peripheren Demyelinisierungen und Berichte zu Lupus, lupusähnlichen Zuständen und Stevens- Johnson-Syndrom.

Kinder und Jugendliche

Im Allgemeinen waren die bei pädiatrischen Patienten beobachteten unerwünschten Ereignisse bezüglich Häufigkeit und Art ähnlich denjenigen, die bei erwachsenen Patienten beobachtet wurden.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgende Auflistung von Nebenwirkungen basiert auf der Erfahrung aus klinischen Studien und auf der Erfahrung nach der Markteinführung und ist in der Tabelle 7 nach Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und Häufigkeit dargestellt: sehr häufig (≥1/10); häufig (≥1/100, <1/10); gelegentlich (≥1/1 000, <1/100); selten (≥1/10 000, <1/1 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Es wurde die größte bei den verschiedenen Indikationen beobachtete Häufigkeit berücksichtigt. Ein Asterisk (*) weist in der Spalte „Systemorganklasse“ darauf hin, ob in anderen Abschnitten (4.3, 4.4 und 4.8) weitere Informationen zu finden sind.

**Tabelle 7. Nebenwirkungen**

| Systemorganklasse | Häufigkeit | Nebenwirkungen |
|---|---|---|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen* | Sehr häufig | Infektionen der Atemwege (einschließlich Infektionen der unteren und oberen Atemwege, Pneumonie, Sinusitis, Pharyngitis, Nasopharyngitis und virale Herpespneumonie) |
| | Häufig | systemische Infektionen (einschließlich Sepsis, Candidiasis und Influenza), intestinale Infektionen (einschließlich viraler Gastroenteritis), Haut- und Weichteilinfektionen (einschließlich Paronychie, Zellulitis, Impetigo, nekrotisierender Fasziitis und Herpes zoster), Ohrinfektionen, Mundinfektionen (einschließlich Herpes simplex, oralen Herpes und Zahninfektionen), Genitaltraktinfektionen (einschließlich vulvovaginaler Pilzinfektion), Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis), Pilzinfektionen, Gelenkinfektionen |
| | Gelegentlich | neurologische Infektionen (einschließlich viraler Meningitis), opportunistische Infektionen und Tuberkulose (einschließlich Kokzidioidomykose, Histoplasmose und komplexe Infektion durch *Mycobacterium avium*), bakterielle Infektionen, Augeninfektionen, Divertikulitis[1]) |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)* | Häufig | Hautkrebs außer Melanom (einschließlich Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom), gutartiges Neoplasma |
| | Gelegentlich | Lymphom**, solide Organtumoren (einschließlich Brustkrebs, Lungentumor und Schilddrüsentumor), Melanom** |
| | Selten | Leukämie[1)] |
| | Nicht bekannt | hepatosplenales T-Zell-Lymphom[1)], Merkelzellkarzinom (neuroendokrines Karzinom der Haut)[1)], Kaposi-Sarkom |

| Systemorganklasse | Häufigkeit | Nebenwirkungen |
|---|---|---|
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* | Sehr häufig | Leukopenie (einschließlich Neutropenie und Agranulozytose),<br>Anämie |
| | Häufig | Leukozytose,<br>Thrombozytopenie |
| | Gelegentlich | idiopathische thrombozytopenische Purpura |
| | Selten | Panzytopenie |
| Erkrankungen des Immunsystems* | Häufig | Überempfindlichkeit,<br>Allergien (einschließlich durch Jahreszeiten bedingte Allergie) |
| | Gelegentlich | Sarkoidose[1)],<br>Vaskulitis |
| | Selten | Anaphylaxie[1)] |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | Sehr häufig | erhöhte Blutfettwerte |
| | Häufig | Hypokaliämie,<br>Harnsäure erhöht,<br>Natrium im Blut anomal,<br>Hypokalzämie,<br>Hyperglykämie,<br>Hypophosphatämie,<br>Dehydratation |
| Psychiatrische Erkrankungen | Häufig | Stimmungsänderung (einschließlich Depression),<br>Angst,<br>Schlaflosigkeit |
| Erkrankungen des Nervensystems* | Sehr häufig | Kopfschmerzen |
| | Häufig | Parästhesien (einschließlich Hypästhesie),<br>Migräne,<br>Nervenwurzelkompression |
| | Gelegentlich | apoplektischer Insult[1)],<br>Tremor,<br>Neuropathie |
| | Selten | multiple Sklerose,<br>demyelinisierende Erkrankungen (z. B. Optikusneuritis, Guillain-Barré-Syndrom)[1)] |
| Augenerkrankungen | Häufig | Sehverschlechterung,<br>Konjunktivitis,<br>Blepharitis,<br>Schwellung des Auges |
| | Gelegentlich | Doppeltsehen |

| Systemorganklasse | Häufigkeit | Nebenwirkungen |
|---|---|---|
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | Häufig | Schwindel |
| | Gelegentlich | Taubheit,<br>Tinnitus |
| Herzerkrankungen* | Häufig | Tachykardie |
| | Gelegentlich | Myokardinfarkt[1)],<br>Arrhythmie,<br>dekompensierte Herzinsuffizienz |
| | Selten | Herzstillstand |
| Gefäßerkrankungen | Häufig | Hypertonie,<br>Hitzegefühl,<br>Hämatom |
| | Gelegentlich | Aortenaneurysma,<br>arterieller Gefäßverschluss,<br>Thrombophlebitis |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* | Häufig | Asthma,<br>Dyspnoe,<br>Husten |
| | Gelegentlich | Lungenembolie[1)],<br>interstitielle Lungenerkrankung,<br>chronisch-obstruktive Lungenerkrankung,<br>Pneumonitis, Pleuraerguss[1)] |
| | Selten | Lungenfibrose[1)] |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Sehr häufig | Abdominalschmerzen,<br>Übelkeit und Erbrechen |
| | Häufig | Gastrointestinalblutung,<br>Dyspepsie,<br>gastroösophageale Refluxerkrankung,<br>Sicca-Syndrom |
| | Gelegentlich | Pankreatitis,<br>Dysphagie,<br>Gesichtsödem |
| | Selten | Darmperforation[1)] |

| Systemorganklasse | Häufigkeit | Nebenwirkungen |
|---|---|---|
| Leber- und Gallenerkrankungen* | Sehr häufig | Leberenzyme erhöht |
| | Gelegentlich | Cholecystitis und Cholelithiasis,<br>Steatosis hepatis,<br>Bilirubin im Blut erhöht |
| | Selten | Hepatitis,<br>Reaktivierung einer Hepatitis B[1)],<br>Autoimmunhepatitis[1)] |
| | Nicht bekannt | Leberversagen[1)] |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | Sehr häufig | Hautausschlag (einschließlich exfoliativer Hautausschlag) |
| | Häufig | Verschlechterung oder neuer Ausbruch von Psoriasis (einschließlich palmoplantarer pustulöser Psoriasis)[1)],<br>Urtikaria,<br>Blutergüsse (einschließlich Purpura),<br>Dermatitis (einschließlich Ekzem),<br>Onychoklasie,<br>Hyperhidrose,<br>Alopezie[1)],<br>Pruritus |
| | Gelegentlich | nächtliche Schweißausbrüche,<br>Narbenbildung |
| | Selten | Erythema multiforme[1)],<br>Stevens-Johnson-Syndrom[1)],<br>Angioödem[1)],<br>kutane Vaskulitis[1)]<br>lichenoide Hautreaktion[1)] |
| | Nicht bekannt | Verschlechterung der Symptome einer Dermatomyositis[1)] |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | Sehr häufig | Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems |
| | Häufig | Muskelkrämpfe (einschließlich Erhöhung der Blut-Kreatinphosphokinase) |
| | Gelegentlich | Rhabdomyolyse,<br>systemischer Lupus erythematodes |
| | Selten | Lupus-ähnliches Syndrom[1)] |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | Häufig | Nierenfunktionsbeeinträchtigung,<br>Hämaturie |
| | Gelegentlich | Nykturie |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | Gelegentlich | erektile Dysfunktion |

| Systemorganklasse | Häufigkeit | Nebenwirkungen |
|---|---|---|
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* | Sehr häufig | Reaktion an der Injektionsstelle (einschließlich Erythem an der Injektionsstelle) |
| | Häufig | Brustkorbschmerz,<br>Ödem,<br>Fieber[1)] |
| | Gelegentlich | Entzündung |
| Untersuchungen* | Häufig | Blutgerinnungs- und Blutungsstörungen (einschließlich Verlängerung der partiellen Thromboplastinzeit),<br>Autoantikörpertest positiv (einschließlich doppelsträngiger DNA- Antikörper),<br>Lactatdehydrogenase im Blut erhöht |
| | Nicht bekannt | Gewichtszunahme[2)] |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | Häufig | verzögerte Heilung |

* Weitere Information findet sich in den Abschnitten 4.3, 4.4 und 4.8.

** einschließlich offener Fortsetzungsstudien

1) einschließlich Daten aus Spontanmeldungen

2) Die mittlere Gewichtszunahme ab der *Baseline* betrug über einen Behandlungszeitraum von 4–6 Monaten bei Adalimumab 0,3 kg bis 1,0 kg bei allen Indikationen für Erwachsene im Vergleich zu (minus) -0,4 kg bis (plus) 0,4 kg bei Placebo. Es wurde in Langzeit-Erweiterungsstudien bei einer mittleren Exposition von etwa 1–2 Jahren ohne Kontrollgruppe auch eine Gewichtszunahme von 5–6 kg beobachtet, insbesondere bei Patienten mit Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa. Der Mechanismus hinter dieser Wirkung ist unklar, könnte aber mit der antiinflammatorischen Wirkung von Adalimumab zusammenhängen.

Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)

Das Sicherheitsprofil bei Patienten mit HS, die wöchentlich mit Adalimumab behandelt wurden, entsprach dem bekannten Sicherheitsprofil von Adalimumab.

Uveitis

Das Sicherheitsprofil bei Patienten mit Uveitis, die alle zwei Wochen mit Adalimumab behandelt wurden, entsprach dem bekannten Sicherheitsprofil von Adalimumab.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

*Reaktionen an der Injektionsstelle*

In den pivotalen kontrollierten Studien bei Erwachsenen und Kindern entwickelten 12,9 % der mit Adalimumab behandelten Patienten Reaktionen an der Injektionsstelle (Erytheme und/oder Juckreiz, Hämorrhagien, Schmerzen oder Schwellungen) im Vergleich zu 7,2 % der Patienten unter Placebo oder aktiver Vergleichssubstanz. Die Reaktionen an der Injektionsstelle machten im Allgemeinen kein Absetzen des Arzneimittels erforderlich.

*Infektionen*

In den pivotalen kontrollierten Studien bei Erwachsenen und Kindern betrug die Infektionsrate bei den mit Adalimumab behandelten Patienten 1,51 pro Patientenjahr und bei den Patienten unter Placebo und aktiver Kontrolle 1,46 pro Patientenjahr. Die Infektionen beinhalteten primär Nasopharyngitis,

Infektionen der oberen Atemwege und Sinusitis. Die meisten Patienten setzten die Behandlung mit Adalimumab nach Abheilen der Infektion fort.

Die Inzidenz schwerer Infektionen lag in der Adalimumab-Gruppe bei 0,04 pro Patientenjahr und in der Placebo- und aktiven Kontrollgruppe bei 0,03 pro Patientenjahr.

In kontrollierten und offenen Studien mit Adalimumab bei Erwachsenen und Kindern wurden schwerwiegende Infektionen (darunter in seltenen Fällen tödlich verlaufende Infektionen), einschließlich Fälle von Tuberkulose (darunter miliare und extrapulmonale Lokalisationen), und invasive opportunistische Infektionen (z. B. disseminierte oder extrapulmonale Histoplasmose, Blastomykose, Kokzidioidomykose, Pneumocystisinfektion, Candidiasis (Soor), Aspergillose und Listeriose) berichtet. Die meisten Fälle von Tuberkulose traten innerhalb der ersten 8 Monate nach Beginn der Therapie auf und können die Reaktivierung einer latent bestehenden Erkrankung darstellen.

*Maligne und lymphoproliferative Erkrankungen*

Während der Studien mit Adalimumab bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis (polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis und Enthesitis-assoziierter Arthritis) wurden bei 249 pädiatrischen Patienten mit einer Exposition von 655,6 Patientenjahren keine malignen Erkrankungen beobachtet. Außerdem wurden bei 192 pädiatrischen Patienten mit einer Exposition von 498,1 Patientenjahren während klinischer Studien mit Adalimumab bei Kindern und Jugendlichen mit Morbus Crohn keine malignen Erkrankungen beobachtet. In einer Adalimumab-Studie zu chronischer Plaque-Psoriasis an pädiatrischen Patienten wurden bei 77 pädiatrischen Patienten mit einer Exposition von 80,0 Patientenjahren keine malignen Erkrankungen beobachtet. Während einer Studie mit Adalimumab bei Kindern und Jugendlichen mit Colitis ulcerosa wurden bei 93 Kindern und Jugendlichen mit einer Exposition von 65,3 Patientenjahren keine malignen Erkrankungen beobachtet. Während einer Studie mit Adalimumab bei pädiatrischen Patienten mit Uveitis wurden bei 60 pädiatrischen Patienten mit einer Exposition von 58,4 Patientenjahren keine malignen Erkrankungen beobachtet.

Während der kontrollierten Phasen der pivotalen klinischen Studien an Erwachsenen mit Adalimumab, die mindestens zwölf Wochen bei Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, ankylosierender Spondylitis, axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS, Psoriasis- Arthritis, Psoriasis, Hidradenitis suppurativa, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa oder Uveitis durchgeführt wurden, wurden maligne Erkrankungen, die keine Lymphome oder nicht melanomartige Hauttumoren waren, beobachtet. Die Rate (95 % Konfidenzintervall) betrug 6,8 (4,4; 10,5) pro 1 000 Patientenjahre bei 5 291 mit Adalimumab behandelten Patienten gegenüber einer Rate von 6,3 (3,4; 11,8) pro 1 000 Patientenjahre bei 3 444 Kontrollpatienten (die mediane Behandlungsdauer betrug 4,0 Monate bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, und 3,8 Monate bei Patienten in der Kontrollgruppe). Die Rate (95 % Konfidenzintervall) nicht melanomartiger Hauttumoren betrug 8,8 (6,0; 13,0) pro 1 000 Patientenjahre bei den mit Adalimumab behandelten Patienten und 3,2 (1,3; 7,6) pro 1 000 Patientenjahre bei Kontrollpatienten. Bei diesen Hauttumoren traten Plattenepithelkarzinome mit einer Rate (95 % Konfidenzintervall) von 2,7 (1,4; 5,4) pro 1 000 Patientenjahre bei mit Adalimumab behandelten Patienten auf und 0,6 (0,1; 4,5) pro 1 000 Patientenjahre bei Kontrollpatienten. Die Rate (95 % Konfidenzintervall) für Lymphome betrug 0,7 (0,2; 2,7) pro 1 000 Patientenjahre bei mit Adalimumab behandelten Patienten und 0,6 (0,1; 4,5) pro 1 000 Patientenjahre bei Kontrollpatienten.

Fasst man die kontrollierten Phasen dieser Studien und die noch andauernden und abgeschlossenen offenen Fortsetzungsstudien mit einer medianen Therapiedauer von annähernd 3,3 Jahren, 6 427 eingeschlossenen Patienten und über 26 439 Patientenjahren zusammen, beträgt die beobachtete Rate maligner Erkrankungen, die keine Lymphome oder nicht melanomartige Hauttumoren waren, ungefähr 8,5 pro 1 000 Patientenjahre. Die beobachtete Rate nicht melanomartiger Hauttumoren beträgt annähernd 9,6 pro 1 000 Patientenjahre, und die beobachtete Rate für Lymphome beträgt annähernd 1,3 pro 1 000 Patientenjahre.

In der Zeit nach Markteinführung seit Januar 2003 bis Dezember 2010, vorwiegend aus Erfahrungen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, beträgt die Rate spontan gemeldeter maligner Erkrankungen annähernd 2,7 pro 1 000 Patientenjahre mit Behandlung. Für nicht melanomartige Hauttumoren und für Lymphome wurden Raten von annähernd 0,2 bzw. 0,3 pro 1 000 Patientenjahre mit Behandlung spontan gemeldet (siehe Abschnitt 4.4).

Nach Markteinführung wurden bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, seltene Fälle von hepatosplenalen T-Zell-Lymphomen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

*Autoantikörper*

In den Studien I – V bei rheumatoider Arthritis wurden zu mehreren Zeitpunkten Serumproben von Patienten auf Autoantikörper untersucht. Von denjenigen Patienten, die in diesen Studien bei Behandlungsbeginn negative Titer für antinukleäre Antikörper hatten, wiesen 11,9 % der mit Adalimumab behandelten Patienten und 8,1 % der Patienten unter Placebo und aktiver Kontrolle in Woche 24 positive Titer auf. Zwei von 3 441 mit Adalimumab behandelte Patienten in allen Studien bei rheumatoider Arthritis und Psoriasis-Arthritis entwickelten klinische Anzeichen eines erstmalig auftretenden lupusähnlichen Syndroms. Nach Absetzen der Behandlung erholten sich die Patienten. Lupusnephritis oder zentralnervöse Symptome traten bei keinem der Patienten auf.

*Hepatobiliäre Ereignisse*

In den kontrollierten klinischen Phase-III-Studien zu Adalimumab bei Patienten mit rheumatoider Arthritis bzw. Psoriasis-Arthritis ergaben sich in einem Überwachungszeitraum von 4 bis 104 Wochen Erhöhungen der ALT-Werte um ≥ 3 x ULN (oberer Normbereich) bei 3,7 % der mit Adalimumab behandelten Patienten und bei 1,6 % der Patienten der Kontrollgruppe.

In den kontrollierten klinischen Phase-III-Studien von Adalimumab ergaben sich bei Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis, die zwischen 4 und 17 Jahren alt waren, und bei Patienten mit Enthesitis-assoziierter Arthritis, die zwischen 6 und 17 Jahren alt waren, Erhöhungen der ALT-Werte um ≥ 3 x ULN bei 6,1 % der mit Adalimumab behandelten Patienten und bei 1,3 % der Patienten der Kontrollgruppe. Die meisten ALT-Erhöhungen traten bei gleichzeitiger Anwendung von Methotrexat auf. In der Phase-III-Studie von Adalimumab kamen keine ALT-Erhöhungen ≥ 3 x ULN bei Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis vor, die zwischen 2 und < 4 Jahren alt waren.

In den kontrollierten klinischen Phase-III-Studien zu Adalimumab bei Patienten mit Morbus Crohn bzw. Colitis ulcerosa ergaben sich in einem Überwachungszeitraum von 4 bis 52 Wochen Erhöhungen der ALT-Werte um ≥ 3 x ULN bei 0,9 % der mit Adalimumab behandelten Patienten und bei 0,9 % der Patienten der Kontrollgruppe.

In der klinischen Phase-III-Studie zu Adalimumab bei Kindern und Jugendlichen mit Morbus Crohn wurden Wirksamkeit und Sicherheit von zwei körpergewichtsadaptierten remissionserhaltenden Therapien nach erfolgter körpergewichtsadaptierter Induktionstherapie über 52 Behandlungswochen untersucht.
Es ergaben sich Erhöhungen der ALT-Werte ≥ 3 x ULN bei 2,6 % (5 von 192) der Patienten. 4 der Patienten erhielten zu Therapiebeginn begleitend Immunsuppressiva.

In den kontrollierten klinischen Phase-III-Studien zu Adalimumab bei Patienten mit Plaque-Psoriasis ergaben sich in einem Überwachungszeitraum von 12 bis 24 Wochen Erhöhungen der ALT-Werte um ≥ 3 x ULN bei 1,8 % der mit Adalimumab behandelten Patienten und bei 1,8 % der Patienten der Kontrollgruppe.

In der Phase-III-Studie von Adalimumab bei pädiatrischen Patienten mit Plaque-Psoriasis kam es zu keinen ALT-Erhöhungen ≥ 3 x ULN.

In kontrollierten Studien zu Adalimumab (Anfangsdosen von 160 mg in Woche 0 und 80 mg in Woche 2, gefolgt von 40 mg wöchentlich ab Woche 4) bei Patienten mit Hidradenitis suppurativa ergaben sich in einem Überwachungszeitraum von 12 bis 16 Wochen ALT-Erhöhungen um ≥ 3 x ULN bei 0,3 % der mit Adalimumab behandelten Patienten und bei 0,6 % der Patienten der Kontrollgruppe.

In kontrollierten Studien zu Adalimumab (Anfangsdosen von 80 mg in Woche 0, gefolgt von 40 mg alle zwei Wochen ab Woche 1) bei erwachsenen Patienten mit Uveitis ergaben sich in einem Überwachungszeitraum von bis zu 80 Wochen mit einer Behandlungszeit im Median von 166,5 Tagen bei den mit Adalimumab behandelten Patienten bzw. 105,0 Tagen bei den Patienten der Kontrollgruppe ALT-Erhöhungen um ≥ 3 x ULN bei 2,4 % der mit Adalimumab behandelten Patienten und bei 2,4 % der Kontrollgruppe.

In der kontrollierten Phase-III-Studie zu Adalimumab bei Kindern und Jugendlichen mit Colitis ulcerosa (N = 93) wurden Wirksamkeit und Sicherheit einer Erhaltungsdosis von 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) jede zweite Woche (n = 31) und einer Erhaltungsdosis von 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) wöchentlich (n = 32) nach Verabreichung einer körpergewichtsadaptierten Induktionsdosis von 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0 und Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2 (n = 63) bzw. 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0, Placebo in Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2 (n = 30) untersucht. Es ergaben sich Erhöhungen der ALT-Werte um ≥ 3 x ULN bei 1,1 % (1 von 93) der Patienten.

In den klinischen Studien aller Indikationen waren Patienten mit erhöhter ALT asymptomatisch, und in den meisten Fällen waren die Erhöhungen vorübergehend und gingen bei fortgesetzter Behandlung zurück. Jedoch gab es nach der Markteinführung auch Berichte über Leberversagen sowie über weniger schwere Leberfunktionsstörungen, die zu Leberversagen führen können, wie z. B. Hepatitis, einschließlich Autoimmunhepatitis, bei Patienten, die Adalimumab erhielten.

Kombinationstherapie mit Azathioprin/6-Mercaptopurin

In den Studien mit erwachsenen Morbus-Crohn-Patienten war bei Kombination von Adalimumab mit Azathioprin/6-Mercaptopurin die Inzidenz maligner und schwerwiegender infektiöser Nebenwirkungen im Vergleich zur Adalimumab-Monotherapie höher.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Während der klinischen Studien wurde keine dosisbegrenzende Toxizität beobachtet. Die höchste untersuchte Dosierung lag bei intravenösen Mehrfachdosen von 10 mg/kg. Dies ist ungefähr 15-mal höher als die empfohlene Dosis.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-alpha)- Inhibitoren, ATC-Code: L04AB04

Hefiya ist ein biologisch / biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel, das im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleicht. Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

Wirkmechanismus

Adalimumab bindet spezifisch an TNF und neutralisiert dessen biologische Funktion, indem es die Interaktion mit den zellständigen p55- und p75-TNF-Rezeptoren blockiert.
Adalimumab beeinflusst weiterhin biologische Reaktionen, die durch TNF ausgelöst oder gesteuert werden, einschließlich der Veränderungen der Konzentrationen von für die Leukozytenmigration verantwortlichen Adhäsionsmolekülen (ELAM-1, VCAM-1 und ICAM-1 mit einem $IC_{50}$ von 0,1 – 0,2 nM).

Pharmakodynamische Wirkungen

Nach Behandlung mit Adalimumab wurde bei Patienten mit rheumatoider Arthritis eine im Vergleich zu den Ausgangswerten rasche Konzentrationsabnahme der Akute-Phase-Entzündungsparameter (C-reaktives Protein (CRP) und Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)) und der Serumzytokine (IL-6) beobachtet. Die Serumspiegel von Matrixmetalloproteinasen (MMP-1 und MMP-3), die die für die Knorpelzerstörung verantwortliche Gewebsumwandlung hervorrufen, waren nach der Verabreichung von Adalimumab ebenfalls vermindert. Bei mit Adalimumab behandelten Patienten besserte sich im Allgemeinen die mit einer chronischen Entzündung einhergehende Veränderung der Blutwerte.

Ein schneller Rückgang der CRP-Werte wurde auch bei Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und Hidradenitis suppurativa nach Behandlung mit Adalimumab beobachtet. Bei Morbus-Crohn-Patienten wurde die Zahl der Zellen, die Entzündungsmarker im Kolon exprimieren, reduziert (einschließlich einer signifikanten Reduzierung der TNFα-Expression). Endoskopiestudien an intestinaler Mukosa zeigten, dass die Mukosa bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, abheilte.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

*Rheumatoide Arthritis*

Im Rahmen aller klinischen Studien bei rheumatoider Arthritis wurde Adalimumab bei mehr als 3 000 Patienten untersucht. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Adalimumab wurden in fünf randomisierten, doppelblinden und gut kontrollierten Studien untersucht. Einige Patienten wurden über einen Zeitraum von bis zu 120 Monaten behandelt.

In der RA-Studie I wurden 271 Patienten mit mäßiger bis schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis untersucht. Die Patienten waren ≥18 Jahre alt, die Behandlung mit mindestens einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum war fehlgeschlagen, Methotrexat in Dosen von 12,5 bis 25 mg (10 mg bei Methotrexat-Intoleranz) pro Woche zeigte eine unzureichende Wirkung, und die Methotrexat-Dosis lag gleichbleibend bei 10 bis 25 mg pro Woche. Während eines Zeitraums von 24 Wochen wurden jede zweite Woche Dosen von 20, 40 oder 80 mg Adalimumab oder Placebo verabreicht.

An der RA-Studie II nahmen 544 Patienten mit mäßiger bis schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis teil. Die Patienten waren ≥18 Jahre alt, und die Behandlung mit mindestens einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum war fehlgeschlagen. Adalimumab wurde über 26 Wochen als subkutane Injektion in Dosen von 20 mg oder 40 mg jede zweite Woche mit

Placeboinjektion in den dazwischen liegenden Wochen oder in Dosen von 20 mg oder 40 mg wöchentlich verabreicht; Placebo wurde während desselben Zeitraums wöchentlich verabreicht. Andere krankheitsmodifizierende Antirheumatika waren nicht erlaubt.

Die RA-Studie III wurde bei 619 Patienten mit mäßiger bis schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis durchgeführt, die ≥18 Jahre alt waren und die ein unzureichendes Ansprechen auf Methotrexat in Dosen von 12,5 bis 25 mg pro Woche oder eine Unverträglichkeit gegenüber 10 mg Methotrexat pro Woche aufwiesen. Es gab in dieser Studie drei Behandlungsgruppen. Die erste Gruppe erhielt über einen Zeitraum von 52 Wochen wöchentlich eine Placeboinjektion. Die zweite Gruppe wurde 52 Wochen lang mit wöchentlich 20 mg Adalimumab behandelt. Die dritte Gruppe erhielt jede zweite Woche 40 mg Adalimumab mit Placeboinjektionen in den dazwischen liegenden Wochen. Nach Abschluss der ersten 52 Wochen wurden 457 Patienten in eine offene Fortsetzungsphase überführt und erhielten bis zu 10 Jahre lang jede zweite Woche 40 mg Adalimumab/MTX.

In der RA-Studie IV wurde die Sicherheit bei 636 Patienten mit mäßiger bis schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis untersucht. Die Patienten waren ≥18 Jahre alt und wiesen keine vorherige Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika auf oder durften ihre bestehende antirheumatische Therapie beibehalten, vorausgesetzt, die Therapie war seit mindestens 28 Tagen unverändert. Diese Therapien schließen Methotrexat, Leflunomid, Hydroxychloroquin, Sulfasalazin und/oder Goldsalze ein. Nach Randomisierung erhielten die Patienten über einen Zeitraum von 24 Wochen jede zweite Woche 40 mg Adalimumab oder Placebo.

In die RA-Studie V wurden 799 erwachsene Methotrexat-naive Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver früher rheumatoider Arthritis (mittlere Erkrankungsdauer weniger als 9 Monate) eingeschlossen. Diese Studie untersuchte die Wirksamkeit von 40 mg Adalimumab jede zweite Woche in Kombination mit Methotrexat, von 40 mg Adalimumab jede zweite Woche als Monotherapie und von Methotrexat als Monotherapie im Hinblick auf die Verringerung der klinischen Anzeichen und Symptome sowie des Fortschreitens der Gelenkschädigung bei rheumatoider Arthritis über einen Zeitraum von 104 Wochen. Nach Abschluss der ersten 104 Wochen wurden 497 Patienten in eine bis zu 10-jährige offene Fortsetzungsphase überführt, in der sie alle zwei Wochen 40 mg Adalimumab erhielten.

Der primäre Endpunkt der RA-Studien I, II und III und der sekundäre Endpunkt der RA-Studie IV war der prozentuale Anteil derjenigen Patienten, die nach 24 bzw. 26 Wochen die ACR-20-Ansprechraten erreichten. Der primäre Endpunkt in der RA-Studie V war der prozentuale Anteil derjenigen Patienten, die nach 52 Wochen ein ACR-50-Ansprechen erreichten. Ein weiterer primärer Endpunkt in den RA-Studien III und V war die Verzögerung des Fortschreitens der Krankheit (ermittelt durch Röntgenergebnisse). In der RA-Studie III wurde darüber hinaus die Veränderung der Lebensqualität als primärer Endpunkt erfasst.

*ACR-Ansprechraten*

Der prozentuale Anteil der mit Adalimumab behandelten Patienten, die ACR-20-, ACR-50- oder ACR-70- Ansprechraten erreichten, war in den RA-Studien I, II und III vergleichbar. Die Behandlungsergebnisse mit 40 mg jede zweite Woche sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

**Tabelle 8. ACR-Ansprechraten in placebokontrollierten Studien (prozentualer Anteil der Patienten)**

| Ansprechen | RA-Studie I[a]** | | RA-Studie II[a]** | | RA-Studie 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 Monate | 13,3 % | 65,1 % | 19,1 % | 46,0 % | 29,5 % | 63,3 % |
| 12 Monate | entfällt | entfällt | entfällt | entfällt | 24,0 % | 58,9 % |
| ACR-50 | | | | | | |
| 6 Monate | 6,7 % | 52,4 % | 8,2 % | 22,1 % | 9,5 % | 39,1 % |
| 12 Monate | entfällt | entfällt | entfällt | entfällt | 9,5 % | 41,5 % |
| ACR-70 | | | | | | |
| 6 Monate | 3,3 % | 23,8 % | 1,8 % | 12,4 % | 2,5 % | 20,8 % |
| 12 Monate | entfällt | entfällt | entfällt | entfällt | 4,5 % | 23,2 % |

[a] RA-Studie I nach 24 Wochen, RA-Studie II nach 26 Wochen und RA-Studie III nach 24 und 52 Wochen

[b] 40 mg Adalimumab jede zweite Woche

[c] MTX = Methotrexat

** $p < 0,01$; Adalimumab gegenüber Placebo

In den RA-Studien I – IV wurde im Vergleich zu Placebo nach 24 bzw. 26 Wochen eine Verbesserung aller individuellen ACR-Ansprechkriterien festgestellt (Anzahl der druckschmerzempfindlichen und geschwollenen Gelenke, Einstufung der Krankheitsaktivität und des Schmerzes durch Arzt und Patienten, Ausmaß der körperlichen Funktionseinschränkung (Health Assessment Questionnaire, HAQ) und CRP-Werte (mg/dl)). In der RA-Studie III hielt diese Verbesserung bis zur Woche 52 an.

In der offenen Fortsetzungsphase der RA-Studie III blieb bei den meisten Patienten, die ein ACR- Ansprechen zeigten, dieses über eine Nachbeobachtung von bis zu 10 Jahren erhalten. Von 207 Patienten, die zu Adalimumab 40 mg alle 2 Wochen randomisiert wurden, erhielten 114 Patienten eine Dauertherapie von 40 mg Adalimumab jede zweite Woche über 5 Jahre. Von diesen hatten 86 Patienten (75,4 %) ein ACR-20-Ansprechen; 72 Patienten (63,2 %) ein ACR-50-Ansprechen und 41 Patienten (36 %) ein ACR-70-Ansprechen. Von 207 Patienten wurden 81 Patienten 10 Jahre lang mit 40 mg Adalimumab jede zweite Woche weiterbehandelt. Von diesen hatten 64 Patienten (79,0 %) ein ACR-20- Ansprechen; 56 Patienten (69,1 %) ein ACR-50-Ansprechen und 43 Patienten (53,1 %) ein ACR-70- Ansprechen.

In der RA-Studie IV war die ACR-20-Ansprechrate bei Patienten, die mit Adalimumab plus Therapiestandard behandelt wurden, statistisch signifikant besser als bei Patienten, die Placebo plus Therapiestandard erhielten ($p < 0,001$).

Im Vergleich zu Placebo erreichten die mit Adalimumab behandelten Patienten in den RA-Studien I – IV bereits ein bis zwei Wochen nach Behandlungsbeginn statistisch signifikante ACR-20- und ACR-50- Ansprechraten.

In der RA-Studie V führte die Kombinationstherapie mit Adalimumab und Methotrexat bei Methotrexat- naiven Patienten mit früher rheumatoider Arthritis nach 52 Wochen zu einem schnelleren und signifikant größeren ACR-Ansprechen als unter Methotrexat-Monotherapie und Adalimumab-Monotherapie. Das Ansprechen wurde bis Woche 104 aufrechterhalten (siehe Tabelle 9).

**Tabelle 9. ACR-Ansprechraten in der RA-Studie V (prozentualer Anteil der Patienten)**

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

[a] Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Methotrexat-Monotherapie und der Adalimumab/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.

[b] Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Adalimumab-Monotherapie und der Adalimumab/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.

[c] Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Adalimumab-Monotherapie und der Methotrexat- Monotherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.

In der offenen Fortsetzungsphase der RA-Studie V wurden die ACR-Ansprechraten über einen Nachbeobachtungszeitraum von bis zu 10 Jahren aufrechterhalten. Von den 542 Patienten, die in die Adalimumab-40-mg-Gruppe (alle zwei Wochen) randomisiert worden waren, wendeten 170 Patienten dieses Behandlungsschema über einen Zeitraum von 10 Jahren an. Davon erreichten 154 Patienten (90,6 %) ein ACR-20-Ansprechen, 127 Patienten (74,7 %) ein ACR-50-Ansprechen und 102 Patienten (60 %) ein ACR-70-Ansprechen.

In Woche 52 erreichten 42,9 % der Patienten, die eine Kombinationstherapie aus Adalimumab und Methotrexat erhielten, eine klinische Remission (DAS28 < 2,6). Im Vergleich dazu erreichten 20,6 % der Patienten unter Methotrexat- und 23,4 % der Patienten unter Adalimumab-Monotherapie eine klinische Remission. Die Kombinationstherapie aus Adalimumab und Methotrexat war in klinischer und statistischer Hinsicht beim Erreichen einer geringen Krankheitsaktivität bei Patienten mit kürzlich diagnostizierter mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis gegenüber einer Monotherapie mit entweder Methotrexat ($p < 0,001$) oder Adalimumab ($p < 0,001$) überlegen. Die Ansprechraten in den beiden Behandlungsarmen unter Monotherapie waren vergleichbar ($p = 0,447$). Von den 342 Patienten, die ursprünglich in die Gruppe unter Adalimumab-Monotherapie oder unter Kombinationstherapie aus Adalimumab und Methotrexat randomisiert worden waren und die in die offene Fortsetzungsphase eingeschlossen wurden, setzten 171 die Adalimumab-Behandlung über einen Zeitraum von 10 Jahren fort. Von diesen 171 Patienten waren 109 (63,7 %) nach 10-jähriger Therapie in Remission.

*Radiologisches Ansprechen*

Die in der RA-Studie III mit Adalimumab behandelten Patienten waren im Durchschnitt ca. 11 Jahre an rheumatoider Arthritis erkrankt. Die strukturelle Gelenkschädigung wurde radiologisch erfasst und als Veränderung des modifizierten Gesamt-*Sharp-Scores* (TSS) und seiner Komponenten, dem Ausmaß der Erosionen und der Gelenkspaltverengung (*Joint Space Narrowing*, JSN) ausgedrückt. Die mit Adalimumab/Methotrexat behandelten Patienten zeigten nach 6 und 12 Monaten radiologisch eine signifikant geringere Progression als Patienten, die nur Methotrexat erhielten (siehe Tabelle 10).

In der offenen Fortsetzungsphase der RA-Studie III ist die Hemmung des Fortschreitens der strukturellen Schädigung in einer Untergruppe von Patienten 8 und 10 Jahre lang aufrechterhalten worden. Nach 8 Jahren wurden 81 von 207 Patienten, die ursprünglich jede zweite Woche mit 40 mg Adalimumab behandelt wurden, radiologisch beurteilt. Von diesen Patienten zeigten 48 kein Fortschreiten der strukturellen Schädigung, definiert als mTSS-Änderung im Vergleich zu Studienbeginn von 0,5 oder weniger. Nach 10 Jahren wurden 79 von 207 Patienten, die ursprünglich jede zweite Woche mit 40 mg Adalimumab behandelt wurden, radiologisch beurteilt. Von diesen Patienten zeigten 40 kein Fortschreiten der strukturellen Schädigung, definiert als mTSS-Änderung im Vergleich zu Studienbeginn von 0,5 oder weniger.

**Tabelle 10. Mittlere radiologische Veränderungen über 12 Monate in der RA-Studie III**

| | Placebo/MTX[a] | Adalimumab/MTX 40 mg alle zwei Wochen | Placebo/MTX-Adalimumab/MTX (95 % Konfidenz-intervall[b]) | p-Wert |
|---|---|---|---|---|
| Gesamt-*Sharp-Score* | 2,7 | 0,1 | 2,6 (1,4; 3,8) | < 0,001[c] |
| *Erosion Score* | 1,6 | 0,0 | 1,6 (0,9; 2,2) | < 0,001 |
| *JSN[d] Score* | 1,0 | 0,1 | 0,9 (0,3; 1,4) | 0,002 |

[a] Methotrexat
[b] 95 % Konfidenzintervalle für die Unterschiede der Veränderungen der Scores zwischen Methotrexat und Adalimumab
[c] basierend auf Rangsummentest
[d] JSN (*Joint Space Narrowing*): Gelenkspaltverengung

In der RA-Studie V wurde die strukturelle Gelenkschädigung radiologisch untersucht und als Veränderung des modifizierten Gesamt-*Sharp-Scores* ausgedrückt (siehe Tabelle 11).

**Tabelle 11. Mittlere radiologische Veränderungen nach 52 Wochen in der RA-Studie V**

| | MTX n = 257 (95 % Konfidenz-intervall) | Adalimumab n = 274 (95 % Konfidenz-intervall) | Adalimumab/ MTX n = 268 (95 % Konfidenz-intervall) | p-Wert[a] | p-Wert[b] | p-Wert[c] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Gesamt-*Sharp-Score* | 5,7 (4,2 - 7,3) | 3,0 (1,7 - 4,3) | 1,3 (0,5 - 2,1) | < 0,001 | 0,0020 | < 0,001 |
| *Erosion Score* | 3,7 (2,7 - 4,7) | 1,7 (1,0 - 2,4) | 0,8 (0,4 - 1,2) | < 0,001 | 0,0082 | < 0,001 |
| *JSN Score* | 2,0 (1,2 - 2,8) | 1,3 (0,5 - 2,1) | 0,5 (0 - 1,0) | < 0,001 | 0,0037 | 0,151 |

[a] Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Methotrexat-Monotherapie und der Adalimumab/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.
[b] Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Adalimumab-Monotherapie und der Adalimumab/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.
[c] Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Adalimumab-Monotherapie und der Methotrexat-Monotherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.

Der prozentuale Anteil der Patienten ohne radiologische Progression (Veränderung des modifizierten Gesamt-*Sharp-Scores* gegenüber dem Ausgangswert ≤ 0,5) war nach 52 bzw. 104 Behandlungswochen unter der Kombinationstherapie mit Adalimumab/Methotrexat (63,8 % bzw. 61,2 %) signifikant höher als unter der Methotrexat-Monotherapie (37,4 % bzw. 33,5 %; p < 0,001) und der Adalimumab-Monotherapie (50,7 %; p < 0,002 bzw. 44,5 %; p < 0,001).

In der offenen Fortsetzungsphase der RA-Studie V betrug die mittlere Veränderung gegenüber *Baseline* nach 10 Jahren beim modifizierten Gesamt-*Sharp-Score* 10,8 bei Patienten, die ursprünglich in die Gruppe unter Methotrexat-Monotherapie randomisiert worden waren, 9,2 bei Patienten unter Adalimumab-Monotherapie und 3,9 bei Patienten unter Kombinationstherapie aus Adalimumab und

Methotrexat. Die entsprechenden Anteile der Patienten ohne röntgenologisch nachweisbare Progression waren 31,3 %, 23,7 % und 36,7 %.

*Lebensqualität und körperliche Funktionsfähigkeit*

In den vier ursprünglichen, gut kontrollierten Studien wurden die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die körperliche Funktionsfähigkeit anhand des Index zur körperlichen Funktionseinschränkung (*Health Assessment Questionnaire*, HAQ) bewertet. In der RA-Studie III bildete die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach 52 Wochen einen vor Studienbeginn festgelegten, primären Endpunkt. Vom Studienbeginn bis Monat 6 zeigte sich in allen vier Studien und bei allen Dosen/Behandlungsschemen von Adalimumab eine im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant größere Verbesserung der körperlichen Funktionseinschränkung (HAQ). In der RA-Studie III wurde nach 52 Wochen dasselbe beobachtet. Die in den vier Studien für alle Dosen/Behandlungsschemen gefundenen Ergebnisse des Gesundheitsfragebogens *Short Form Health Survey* (SF 36) unterstützen diese Befunde. Statistisch signifikante Werte wurden unter Behandlung mit 40 mg Adalimumab jede zweite Woche für die körperliche Funktionsfähigkeit (*Physical Component Summary*, PCS) sowie für den Bereich Schmerz und Vitalität (Pain and Vitality Scores) gefunden. Eine statistisch signifikante Verringerung der Abgeschlagenheit, gemessen anhand des *Functional-Assessment-of-Chronic-Illness-Therapy* (FACIT)-*Score*, wurde in allen drei Studien beobachtet, in denen dieser Punkt bewertet wurde (RA-Studien I, III, IV).

In der RA-Studie III wurde bei den meisten Patienten, bei denen sich die körperliche Funktionsfähigkeit verbesserte und die die Therapie fortsetzten, im Rahmen der offenen Fortsetzungsphase die Verbesserung über den Behandlungszeitraum von 520 Wochen (120 Monate) aufrechterhalten. Die Verbesserung der Lebensqualität wurde bis zu 156 Wochen (36 Monate) bestimmt, und die Verbesserung hielt über diesen Zeitraum an.

In der RA-Studie V zeigten die Patienten unter der Kombinationstherapie mit Adalimumab und Methotrexat nach 52 Wochen eine im Vergleich zur Methotrexat- und Adalimumab-Monotherapie stärkere Verbesserung ($p < 0,001$) des Index zur körperlichen Funktionseinschränkung (HAQ) und der physischen Komponente des SF 36, die über 104 Wochen anhielt. Bei den 250 Patienten, die die offene Fortsetzungsphase abschlossen, konnten die Verbesserungen hinsichtlich der körperlichen Funktionsfähigkeit über den 10-jährigen Behandlungszeitraum aufrechterhalten werden.

*Axiale Spondyloarthritis*

*Ankylosierende Spondylitis (AS)*

Adalimumab wurde in zwei randomisierten, doppelblinden placebokontrollierten Studien in einer Dosierung von 40 mg jede zweite Woche bei 393 Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hatten, über einen Zeitraum von 24 Wochen untersucht (mittlerer Ausgangswert der Krankheitsaktivität [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI)] war in allen Gruppen 6,3). Als Begleittherapie erhielten 79 (20,1 %) Patienten krankheitsmodifizierende Antirheumatika und 37 (9,4 %) Patienten Glukokortikoide. Der verblindeten Periode folgte eine offene Fortsetzungsphase, während der die Patienten über bis zu 28 zusätzliche Wochen jede zweite Woche 40 mg Adalimumab subkutan erhielten. Patienten (n = 215; 54,7 %), die kein ASAS-20-Ansprechen in Woche 12 oder 16 oder 20 erreichten, wurden in einen *Early-Escape-Arm* überführt, in dem sie offen 40 mg Adalimumab jede zweite Woche subkutan erhielten. Diese Patienten wurden nachfolgend in den doppelblinden statistischen Analysen als *Non-Responder* behandelt.

In der größeren AS-Studie I mit 315 Patienten zeigten die Ergebnisse eine statistisch signifikante Verbesserung der klinischen Anzeichen und Symptome der ankylosierenden Spondylitis bei mit Adalimumab behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo. Ein signifikantes Ansprechen wurde zuerst in Woche 2 beobachtet und über 24 Wochen aufrechterhalten (Tabelle 12).

**Tabelle 12. Ansprechen bezüglich Wirksamkeit in der placebokontrollierten AS-Studie – Studie I Verringerung der klinischen Anzeichen und Symptome**

| **Ansprechen** | **Placebo n = 107** | **Adalimumab n = 208** |
|---|---|---|
| ASAS[a]-20 | | |
| Woche 2 | 16 % | 42 %*** |
| Woche 12 | 21 % | 58 %*** |
| Woche 24 | 19 % | 51 %*** |
| ASAS-50 | | |
| Woche 2 | 3 % | 16 %*** |
| Woche 12 | 10 % | 38 %*** |
| Woche 24 | 11 % | 35 %*** |
| ASAS-70 | | |
| Woche 2 | 0 % | 7 %** |
| Woche 12 | 5 % | 23 %*** |
| Woche 24 | 8 % | 24 %*** |
| | | |
| BASDAI[b]-50 | | |
| Woche 2 | 4 % | 20 %*** |
| Woche 12 | 16 % | 45 %*** |
| Woche 24 | 15 % | 42 %*** |

***; ** Statistisch signifikant mit $p < 0{,}001$; $< 0{,}01$ für alle Vergleiche von Adalimumab mit Placebo in den Wochen 2, 12 und 24

[a] *Assessments in Ankylosing Spondylitis*

[b] *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*

Mit Adalimumab behandelte Patienten zeigten eine signifikant größere Verbesserung in Woche 12, die über 24 Wochen aufrechterhalten wurde, sowohl im SF 36 als auch im Fragebogen zur Lebensqualität bei ankylosierender Spondylitis [*Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire* (ASQoL)].

Ähnliche Verläufe (nicht alle mit statistischer Signifikanz) wurden in der kleineren randomisierten, doppelblinden placebokontrollierten AS-Studie II mit 82 erwachsenen Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis beobachtet.

*Axiale Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden in zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien bei Patienten mit nicht röntgenologischer axialer Spondyloarthritis (nr-axSpA) untersucht. In der nr-axSpA-Studie I wurden Patienten mit aktiver nr-axSpA eingeschlossen. Bei der nr-axSpA-Studie II handelte es sich um eine Studie, in der die Behandlung mit Adalimumab bei Patienten mit aktiver nr-axSpA abgesetzt wurde, wenn diese während der offenen Fortsetzungsphase eine Remission erreichten.

nr-axSpA-Studie I

In der randomisierten, 12-wöchigen, doppelblinden placebokontrollierten Studie wurde Adalimumab in einer Dosierung von 40 mg jede zweite Woche bei 185 Patienten mit aktiver nr-axSpA untersucht, die auf ≥ 1 nicht steroidales Antirheumatikum (NSAR) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber diesen vorlag. (Mittlerer Ausgangswert der Krankheitsaktivität [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI)] war 6,4 bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, und 6,5 bei Placebopatienten.)

Zu Studienbeginn wurden 33 (18 %) Patienten gleichzeitig mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika behandelt und 146 (79 %) Patienten mit NSAR. Auf die doppelblinde Periode folgte eine offene Fortsetzungsstudie, während der die Patienten jede zweite Woche subkutan

Adalimumab 40 mg für bis zu weitere 144 Wochen erhielten. Im Vergleich zu Placebo zeigten die Ergebnisse zu Woche 12 bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, eine statistisch signifikante Verbesserung der Anzeichen und Symptome der aktiven nr-axSpA (Tabelle 13).

**Tabelle 13. Ansprechraten bezüglich Wirksamkeit bei placebokontrollierter nr-axSpA-Studie I**

| **Ansprechen in Woche 12 (doppelblind)** | **Placebo n = 94** | **Adalimumab n = 91** |
|---|---|---|
| ASAS[a] 40 | 15 % | 36 %*** |
| ASAS 20 | 31 % | 52 %** |
| ASAS 5/6 | 6 % | 31 %*** |
| ASAS partielle Remission | 5 % | 16 %* |
| BASDAI[b] 50 | 15 % | 35 %** |
| ASDAS[c,d,e] | - 0,3 | - 1,0*** |
| ASDAS Inactive Disease | 4 % | 24 %*** |
| hs-CRP[d,f,g] | - 0,3 | - 4,7*** |
| SPARCC[h] MRI Sacroiliac Joints[d,i] | - 0,6 | - 3,2** |
| SPARCC MRI Spine[d,j] | - 0,2 | - 1,8** |

[a] *Assessment of SpondyloArthritis International Society*
[b] *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*
[c] *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*
[d] Mittlere Veränderung gegenüber *Baseline*
[e] n = 91 Placebo und n = 87 Adalimumab
[f] hochsensitives C-reaktives Protein (mg/l)
[g] n = 73 Placebo und n = 70 Adalimumab
[h] *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*
[i] n = 84 Placebo und Adalimumab
[j] n = 82 Placebo und n = 85 Adalimumab
***, **, * statistisch signifikant mit $p < 0,001$; $< 0,01$ bzw. $< 0,05$ für alle Vergleiche von Adalimumab mit Placebo

In der offenen Fortsetzungsstudie konnte die Verbesserung der Anzeichen und Symptome unter der Behandlung mit Adalimumab bis Woche 156 aufrechterhalten werden.

Hemmung der Entzündung

Eine signifikante Verbesserung der Anzeichen der Entzündung beider Iliosakralgelenke und der Wirbelsäule, gemessen mittels hs-CRP-Wert und MRT, konnte bei den mit Adalimumab behandelten Patienten bis Woche 156 bzw. 104 aufrechterhalten werden.

Lebensqualität und körperliche Funktionsfähigkeit

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität und körperliche Funktionsfähigkeit wurden unter Anwendung der HAQ-S- und SF-36-Fragebögen geprüft. Im Vergleich zu Placebo zeigte Adalimumab von Studienbeginn bis Woche 12 eine statistisch signifikant stärkere Verbesserung im HAQ-S- Gesamtscore und der körperlichen Funktionsfähigkeit (SF-36 Physical Component Score (PCS)). Die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der körperlichen Funktionsfähigkeit konnte in der offenen Fortsetzungsstudie bis Woche 156 aufrechterhalten werden.

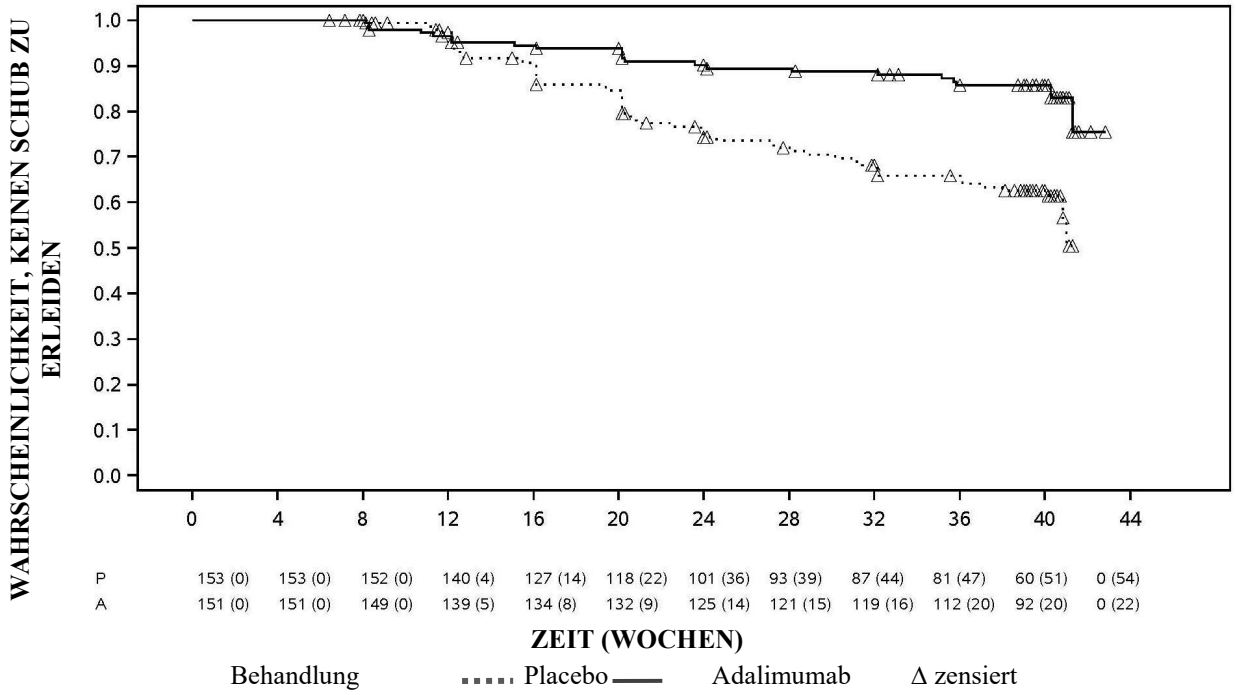
nr-axSpA-Studie II

673 Patienten mit aktiver nr-axSpA (mittlerer Ausgangswert der Krankheitsaktivität [BASDAI] war 7,0), die auf ≥ 2 NSAR unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber diesen vorlag, wurden in die offene Fortsetzungsphase der nr-axSpA-Studie II aufgenommen. Die Patienten erhielten jede zweite Woche Adalimumab 40 mg für 28 Wochen. Alle Patienten hatten Anzeichen einer Entzündung des Iliosakralgelenkes oder der Wirbelsäule, die mittels MRT nachgewiesen wurden, oder erhöhte hs-CRP-Werte. Patienten, die

während der offenen Fortsetzungsphase eine über mindestens 12 Wochen anhaltende Remission erreichten (n = 305) (ASDAS < 1,3 in Woche 16, 20, 24 und 28), wurden daraufhin randomisiert. Sie erhielten in einer doppelblinden, placebokontrollierten Phase weitere 40 Wochen lang (Gesamtdauer der Studie 68 Wochen) entweder weiterhin jede zweite Woche Adalimumab 40 mg (n = 152) oder Placebo (n = 153). Studienteilnehmer, die in der doppelblinden Phase einen Schub bekamen, konnten für mindestens 12 Wochen eine Rescue-Therapie mit Adalimumab 40 mg jede zweite Woche erhalten.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie war der Anteil an Patienten ohne Schub bis Woche 68. Ein Schub war definiert als ASDAS ≥ 2,1 bei zwei aufeinanderfolgenden Visiten im Abstand von vier Wochen. In der doppelblinden Phase hatte ein höherer Anteil der Patienten unter Adalimumab im Vergleich zu Patienten unter Placebo keinen Schub (70,4 % gegenüber 47,1 %, p < 0,001) (Abbildung 1).

**Abb. 1: Kaplan-Meier-Kurven zur Darstellung der Dauer bis zum Schub in der nr-axSpA-Studie II**




Hinweis: P = Placebo (Anzahl Risikopatienten (Schub)); A = Adalimumab (Anzahl Risikopatienten (Schub))

Von den 68 Patienten, die nach dem Absetzen einen Krankheitsschub erlitten, schlossen 65 Patienten die 12 Wochen der Rescue-Therapie mit Adalimumab ab. Davon waren nach 12 Wochen erneuter Behandlung während der offenen Fortsetzungsphase 37 Patienten (56,9 %) wieder in Remission (ASDAS < 1,3).

Während der doppelblinden Phase zeigten in Woche 68 die Patienten unter durchgehender Adalimumab -Behandlung gegenüber Patienten, die Adalimumab abgesetzt hatten, eine statistisch signifikant größere Verbesserung der Anzeichen und Symptome der aktiven nr-axSpA (Tabelle 14).

**Tabelle 14. Ansprechraten bezüglich Wirksamkeit bei placebokontrollierter Phase der nr-axSpA-Studie II**

| **Doppelblinde Phase Ansprechen in Woche 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] partielle Remission | 26,8 % | 42,1 %** |

| **Doppelblinde Phase**<br>**Ansprechen in Woche 68** | **Placebo**<br>**n = 153** | **Adalimumab**<br>**n = 152** |
|---|---|---|
| ASDAS[c] Inactive Disease | 33,3 % | 57,2 %*** |
| Partieller Schub[d] | 64,1 % | 40,8 %*** |

[a] *Assessment of SpondyloArthritis International Society*
[b] Als Ausgangswert gilt bei Patienten mit aktiver Erkrankung der Wert bei Beginn der offenen Phase.
[c] *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*
[d] Ein partieller Schub ist definiert als ASDAS von ≥ 1,3 aber < 2,1 bei zwei aufeinanderfolgenden Visiten.
***, ** Statistisch signifikant mit p < 0,001 bzw. < 0,01 für alle Vergleiche von Adalimumab mit Placebo.

*Psoriasis-Arthritis*

Adalimumab wurde bei Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver Psoriasis-Arthritis in einer Dosierung von 40 mg jede zweite Woche in zwei placebokontrollierten Studien, PsA-Studien I und II, untersucht. In der PsA-Studie I wurden 313 erwachsene Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf die Therapie mit nicht steroidalen Antirheumatika über 24 Wochen behandelt. Annähernd 50 % dieser Patienten erhielten Methotrexat. In der PsA-Studie II wurden 100 Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) über 12 Wochen behandelt. Nach Beendigung beider Studien traten 383 Patienten in eine offene Fortsetzungsstudie ein, in der 40 mg Adalimumab jede zweite Woche verabreicht wurde.

Aufgrund der geringen Anzahl untersuchter Patienten gibt es nur unzureichende Belege zur Wirksamkeit von Adalimumab bei Patienten mit einer der ankylosierenden Spondylitis ähnlichen Psoriasis-Arthropathie.

**Tabelle 15. ACR-Ansprechraten in placebokontrollierten Psoriasis-Arthritis-Studien (prozentualer Anteil der Patienten)**

| | PsA-Studie I | | PsA-Studie II | |
|---|---|---|---|---|
| Ansprechen | Placebo<br>n = 162 | Adalimumab<br>n = 151 | Placebo<br>n = 49 | Adalimumab<br>n = 51 |
| ACR-20 | | | | |
| Woche 12 | 14 % | 58 %*** | 16 % | 39 %* |
| Woche 24 | 15 % | 57 %*** | entfällt | entfällt |
| ACR-50 | | | | |
| Woche 12 | 4 % | 36 %*** | 2 % | 25 %*** |
| Woche 24 | 6 % | 39 %*** | entfällt | entfällt |
| ACR-70 | | | | |
| Woche 12 | 1 % | 20 %*** | 0 % | 14 %* |
| Woche 24 | 1 % | 23 %*** | entfällt | entfällt |

*** p < 0,001 für alle Vergleiche von Adalimumab mit Placebo
* p < 0,05 für alle Vergleiche von Adalimumab mit Placebo

In der PsA-Studie I waren die ACR-Ansprechraten in Kombination mit Methotrexat bzw. ohne Methotrexat-Begleittherapie ähnlich. Die ACR-Ansprechraten wurden in der offenen Fortsetzungsstudie bis zu 136 Wochen aufrechterhalten.

In den Studien zur Psoriasis-Arthritis wurden die radiologischen Veränderungen bewertet. Zu Studienbeginn und zu Woche 24 während der doppelblinden Studienperiode, als die Patienten entweder Adalimumab oder Placebo erhielten sowie zu Woche 48, als alle Patienten offen Adalimumab erhielten, wurden Röntgenaufnahmen der Hände, Handgelenke und Füße angefertigt. Für die Auswertung wurde ein modifizierter Gesamt-*Sharp-Score* (mTSS) verwendet, der die distalen

Interphalangealgelenke mit einschloss (d. h. nicht identisch mit dem TSS, der bei der rheumatoiden Arthritis verwendet wurde).

Die Behandlung mit Adalimumab reduzierte das Fortschreiten der peripheren Gelenkzerstörung im Vergleich zu Placebo, gemessen anhand der Veränderung des mTSS zum Ausgangswert (Mittelwert ± Standardabweichung). Diese betrug 0,8 ± 2,5 bei der Placebogruppe (zu Woche 24) im Vergleich zu 0,0 ± 1,9; ($p < 0,001$) bei der Adalimumab-Gruppe (zu Woche 48).

Von den mit Adalimumab behandelten Patienten ohne radiologische Progression von Studienbeginn an bis zu Woche 48 (n = 102) zeigten 84 % nach 144 Behandlungswochen immer noch keine radiologischen Veränderungen.

Die mit Adalimumab behandelten Patienten zeigten im Vergleich zur Placebogruppe eine statistisch signifikante Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit zu Woche 24, die mittels HAQ und *Short Form Health Survey* (SF 36) beurteilt wurde. Die verbesserte körperliche Funktionsfähigkeit hielt während der offenen Fortsetzungsstudie über 136 Wochen an.

*Psoriasis*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden bei erwachsenen Patienten mit chronischer Plaque-Psoriasis (≥ 10 % KOF-Beteiligung und *Psoriasis Area and Severity Index* [PASI] ≥ 12 oder ≥ 10) untersucht, die Kandidaten für eine systemische Therapie oder Phototherapie in randomisierten Doppelblindstudien waren. Von den in die Psoriasisstudien I und II aufgenommenen Patienten hatten 73 % zuvor schon eine systemische Therapie oder Phototherapie erhalten.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden in einer randomisierten Doppelblindstudie (Psoriasisstudie III) auch an erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis mit gleichzeitiger Hand- und/oder Fußpsoriasis untersucht, die Kandidaten für eine systemische Therapie waren.

In der Psoriasisstudie I (REVEAL) wurden 1 212 Patienten innerhalb von drei Behandlungsperioden untersucht. In Periode A erhielten die Patienten Placebo oder eine Induktionsdosis von 80 mg Adalimumab, danach 40 mg jede zweite Woche, zu beginnen eine Woche nach der Induktionsdosis. Nach 16 Behandlungswochen traten Patienten mit mindestens PASI-75-Ansprechen (Verbesserung des PASI-Wertes um mindestens 75 % im Vergleich zum Ausgangswert) in Periode B ein und erhielten 40 mg Adalimumab unverblindet jede zweite Woche. Patienten, die bis Woche 33 mindestens ein PASI-75-Ansprechen aufrechterhielten und ursprünglich in Periode A randomisiert der aktiven Therapie zugeteilt worden waren, wurden in Periode C erneut randomisiert und erhielten 40 mg Adalimumab jede zweite Woche oder Placebo für weitere 19 Wochen. Für alle Behandlungsgruppen zusammen betrug der durchschnittliche Ausgangswert des PASI 18,9, und der Ausgangswert im *Physician's Global Assessment* (PGA) lag im Bereich zwischen „mittelschwer" (53 % der Studienteilnehmer), „schwer" (41 %) und „sehr schwer" (6 %).

In der Psoriasisstudie II (CHAMPION) wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Adalimumab im Vergleich zu Methotrexat und Placebo bei 271 Patienten untersucht. Die Patienten erhielten über einen Zeitraum von 16 Wochen entweder Placebo oder Methotrexat in einer Anfangsdosis von 7,5 mg und nachfolgender Dosiseskalation auf eine Maximaldosis von bis zu 25 mg bis Woche 12, oder eine Adalimumab-Induktionsdosis von 80 mg, danach 40 mg jede zweite Woche (zu beginnen eine Woche nach der Induktionsdosis). Es liegen keine Daten eines Vergleichs von Adalimumab und Methotrexat über einen Behandlungszeitraum von mehr als 16 Wochen vor. Patienten, die Methotrexat erhielten und nach 8 und/oder 12 Wochen mindestens ein PASI-50-Ansprechen erreicht hatten, erhielten keine weitere Dosiseskalation. Für alle Behandlungsgruppen zusammen betrug der durchschnittliche Ausgangswert des PASI 19,7 und der Ausgangswert des PGA lag im Bereich zwischen „leicht" (< 1 %), „mittelschwer" (48 %), „schwer" (46 %) und „sehr schwer" (6 %).

Patienten, die an allen Phase-II- und Phase-III-Psoriasisstudien teilnahmen, konnten in eine offene Fortsetzungsstudie aufgenommen werden, in der Adalimumab mindestens weitere 108 Wochen verabreicht wurde.

Ein primärer Endpunkt der Psoriasisstudien I und II war der Anteil der Patienten, die nach 16 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert ein PASI-75-Ansprechen erzielten (siehe Tabellen 16 und 17).

**Tabelle 16. Psoriasisstudie I (REVEAL)**
**Wirksamkeitsergebnisse nach 16 Wochen**

| | **Placebo n = 398 n (%)** | **Adalimumab 40 mg jede zweite Woche n = 814 n (%)** |
|---|---|---|
| **≥PASI-75**[a] | 26 (6,5) | 578 (70,9)[b] |
| **PASI-100** | 3 (0,8) | 163 (20,0)[b] |
| **PGA: erscheinungsfrei/minimal** | 17 (4,3) | 506 (62,2)[b] |

[a] Prozentsatz Patienten mit PASI-75-Ansprechen wurde als prüfzentrumadjustierte Rate berechnet
[b] $p < 0,001$; Adalimumab vs. Placebo

**Tabelle 17. Psoriasisstudie II (CHAMPION)**
**Wirksamkeitsergebnisse nach 16 Wochen**

| | **Placebo n = 53 n (%)** | **Methotrexat n = 110 n (%)** | **Adalimumab 40 mg jede zweite Woche 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: erscheinungsfrei/minimal** | 6 (11,3) | 33 (30,0) | 79 (73,1) [a, b] |

[a] $p < 0,001$ Adalimumab vs. Placebo
[b] $p < 0,001$ Adalimumab vs. Methotrexat
[c] $p < 0,01$ Adalimumab vs. Placebo
[d] $p < 0,05$ Adalimumab vs. Methotrexat

In der Psoriasisstudie I erfuhren 28 % der Patienten, die ein PASI-75-Ansprechen gezeigt hatten und in Woche 33 bei der erneuten Randomisierung der Placebogruppe zugeteilt worden waren, einen „Verlust des adäquaten Ansprechens“ (PASI-Wert nach Woche 33 bzw. in oder vor Woche 52, der im Vergleich zum Studienbeginn zu einem geringeren Ansprechen als PASI-50 führte bei einer gleichzeitigen Zunahme des PASI-Wertes um mindestens 6 Punkte im Vergleich zu Woche 33). Im Vergleich dazu erfuhren 5 % der Patienten, die weiterhin Adalimumab erhielten ($p < 0,001$), einen „Verlust des adäquaten Ansprechens“. Von den Patienten, welche nach der erneuten Randomisierung auf Placebo einen Verlust des adäquaten Ansprechens zeigten und anschließend in die offene Fortsetzungsphase eingeschlossen wurden, erzielten 38 % (25/66) bzw. 55 % (36/66) nach 12 bzw. 24 Wochen aktiver Therapie wieder ein PASI-75-Ansprechen.

Insgesamt 233 Patienten, die ein PASI-75-Ansprechen in Woche 16 und Woche 33 gezeigt hatten, erhielten in der Psoriasisstudie I für 52 Wochen eine Adalimumab-Dauertherapie und wurden mit Adalimumab in der offenen Fortsetzungsstudie weiterbehandelt. Das PASI-75-Ansprechen bzw. das PGA-Ansprechen, definiert als PGA „erscheinungsfrei“ oder „minimal“, war bei diesen Patienten nach weiteren 108 offenen Behandlungswochen (insgesamt 160 Wochen) 74,7 % bzw. 59,0 %. In einer *Non-Responder-Imputation* (NRI)-Analyse, in der alle Patienten als *Non-Responder* betrachtet wurden, die aus der Studie aufgrund von Nebenwirkungen oder mangelnder Wirksamkeit ausschieden

oder bei denen die Dosis erhöht wurde, betrug bei diesen Patienten das PASI-75-Ansprechen bzw. das PGA- Ansprechen, definiert als PGA „erscheinungsfrei“ oder „minimal“, nach weiteren 108 Wochen der offenen Fortsetzungsbehandlung (insgesamt 160 Wochen) 69,6 % bzw. 55,7 %.

Insgesamt 347 Patienten, die dauerhaft ansprachen, nahmen an einer Analyse einer Behandlungsunterbrechung und -wiederaufnahme in einer offenen Fortsetzungsstudie teil. Während der Phase der Behandlungsunterbrechung kehrten die Psoriasissymptome im Verlauf der Zeit mit einer durchschnittlichen Rückfallzeit von etwa 5 Monaten zurück (Verminderung des PGA auf „mittelschwer“ oder schlechter). Keiner dieser Patienten erfuhr einen Rebound-Effekt während der Unterbrechungsphase. Insgesamt 76,5 % (218/285) der Patienten, die in die Phase eintraten, in der die Behandlung wiederaufgenommen wurde, hatten 16 Wochen nach Wiederaufnahme der Behandlung ein PGA-Ansprechen, definiert als PGA „erscheinungsfrei“ oder „minimal“, unabhängig davon, ob sie während des Absetzens einen Rückfall hatten (69,1 % [123/178] bzw. 88,8 % [95/107] für Patienten, die während der Phase der Behandlungsunterbrechung einen Rückfall erlitten bzw. keinen Rückfall hatten). Es wurde ein ähnliches Sicherheitsprofil in der Phase, in der die Behandlung wiederaufgenommen wurde, beobachtet wie vor der Behandlungsunterbrechung.

Signifikante Verbesserungen des DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) gegenüber dem Ausgangswert im Vergleich zu Placebo (Studien I und II) und Methotrexat (Studie II) wurden zu Woche 16 festgestellt. In Studie I verbesserten sich die Summenwerte der körperlichen und mentalen SF-36-Komponenten im Vergleich zu Placebo ebenfalls signifikant.

In einer offenen Fortsetzungsstudie mit Patienten, bei denen wegen eines PASI-Ansprechens von unter 50 % die Dosis von 40 mg jede zweite Woche auf 40 mg wöchentlich gesteigert wurde, erzielten 26,4 % (92/349) bzw. 37,8 % (132/349) der Patienten ein PASI-75-Ansprechen in Woche 12 bzw. 24.

Die Psoriasisstudie III (REACH) verglich die Wirksamkeit und Sicherheit von Adalimumab *versus* Placebo an 72 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis und Hand- und/oder Fußpsoriasis. Die Patienten erhielten 16 Wochen lang nach einer Anfangsdosis von 80 mg Adalimumab jede zweite Woche 40 mg Adalimumab (beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis) oder Placebo. Zu Woche 16 erreichte ein statistisch signifikant größerer Anteil an Patienten, die Adalimumab erhielten, den PGA „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ für die Hände und/oder Füße im Vergleich zu Patienten, die Placebo erhielten (30,6 % *versus* 4,3 % [P = 0,014]).

Die Psoriasisstudie IV verglich die Wirksamkeit und Sicherheit von Adalimumab versus Placebo an 217 Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Nagelpsoriasis. Nach einer Anfangsdosis von 80 mg Adalimumab erhielten die Patienten 26 Wochen lang jede zweite Woche 40 mg Adalimumab (beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis) oder Placebo. Im Anschluss erhielten sie über 26 weitere Wochen eine offene Adalimumab-Behandlung. Die Nagelpsoriasis wurde anhand des *Modified Nail Psoriasis Severity Index* (mNAPSI), des *Physician’s Global Assessment of Fingernail Psoriasis* (PGA-F) und des *Nail Psoriasis Severity Index* (NAPSI) beurteilt (siehe Tabelle 18). Adalimumab zeigte einen therapeutischen Nutzen bei Nagelpsoriasis-Patienten mit unterschiedlichem Ausmaß der Hautbeteiligung (KOF ≥ 10 % (60 % der Patienten) sowie KOF < 10 % und ≥ 5 % (40 % der Patienten)).

**Tabelle 18. Ergebnisse zur Wirksamkeit in der Psoriasisstudie IV nach 16, 26 und 52 Wochen**

| Endpunkt | Woche 16 placebokontrolliert | | Woche 26 placebokontrolliert | | Woche 52 offen |
|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo n = 108 | Adalimumab 40 mg alle 2 Wo. n = 109 | Placebo n = 108 | Adalimumab 40 mg alle 2 Wo. n = 109 | Adalimumab 40 mg alle 2 Wo. n = 80 |
| ≥ mNAPSI 75 (%) | 2,9 | 26,0[a] | 3,4 | 46,6[a] | 65,0 |
| PGA-F erscheinungsfrei/minimal und Verbesserung um ≥2 Stufen (%) | 2,9 | 29,7a | 6,9 | 48,9a | 61,3 |
| Prozentuale Veränderung des NAPSI bei allen Fingernägeln (%) | -7,8 | -44,2a | -11,5 | -56,2a | -72,2 |

[a] $p < 0,001$, Adalimumab gegenüber Placebo

Die mit Adalimumab behandelten Patienten erreichten in Woche 26 statistisch signifikante Verbesserungen im DLQI verglichen mit Placebo.

*Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden in randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien und in einer offenen Fortsetzungsstudie an erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Hidradenitis suppurativa (HS) untersucht. Diese Patienten wiesen eine Unverträglichkeit, eine Kontraindikation oder ein unzureichendes Ansprechen gegenüber einer systemischen antibiotischen Therapie nach einem mindestens 3-monatigen Behandlungsversuch auf. Die Patienten in den Studien HS-I und HS-II waren in Hurley-Stadium II oder III der Krankheit mit mindestens 3 Abszessen oder entzündlichen Knoten.

In der Studie HS-I (PIONEER I) wurden 307 Patienten in 2 Behandlungsperioden untersucht. In Periode A erhielten die Patienten Placebo oder eine Induktionsdosis von 160 mg Adalimumab in Woche 0, danach 80 mg in Woche 2 und ab Woche 4 bis Woche 11 40 mg wöchentlich. Eine gleichzeitige Behandlung mit Antibiotika war während der Studie nicht erlaubt. Nach einer 12-wöchigen Behandlung wurden die Patienten, die in Periode A Adalimumab erhalten hatten, in Periode B erneut in eine von drei Behandlungsgruppen randomisiert (40 mg Adalimumab wöchentlich, 40 mg Adalimumab jede zweite Woche oder Placebo von Woche 12 bis Woche 35). Patienten, die in Periode A Placebo erhalten hatten, wurden einer Behandlung mit 40 mg Adalimumab wöchentlich in Periode B zugeteilt.

In der Studie HS-II (PIONEER II) wurden 326 Patienten in 2 Behandlungsperioden untersucht. In Periode A erhielten die Patienten Placebo oder eine Induktionsdosis von 160 mg Adalimumab in Woche 0, danach 80 mg in Woche 2 und ab Woche 4 bis Woche 11 40 mg wöchentlich. 19,3 % der Patienten erhielten während der Studie eine fortgesetzte Basistherapie mit oralen Antibiotika. Nach einer 12- wöchigen Behandlung wurden die Patienten, die in Periode A Adalimumab erhalten hatten, in Periode B erneut in eine von drei Behandlungsgruppen randomisiert (40 mg Adalimumab wöchentlich, 40 mg Adalimumab jede zweite Woche oder Placebo von Woche 12 bis Woche 35). Patienten, die in Periode A Placebo erhalten hatten, wurden in Periode B der Placebogruppe zugeteilt.

Patienten, die an Studie HS-I oder HS-II teilgenommen hatten, waren für die Aufnahme in eine offene Fortsetzungsstudie geeignet, in der 40 mg Adalimumab wöchentlich verabreicht wurden. Die durchschnittliche Exposition lag in allen Adalimumab-Populationen bei 762 Tagen. Während aller drei Studien wendeten die Patienten täglich eine topische antiseptische Waschlösung an.

*Klinisches Ansprechen*

Die Verringerung der entzündlichen Läsionen und die Prävention einer Verschlimmerung der Abszesse und dränierenden Fisteln wurden anhand des *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response* beurteilt (HiSCR; eine mindestens 50%ige Abnahme der Gesamtzahl an Abszessen und entzündlichen Knoten und keine Zunahme der Anzahl an Abszessen sowie der Anzahl an dränierenden Fisteln gegenüber *Baseline*). Die Verringerung der HS-bezogenen Hautschmerzen wurde mithilfe einer numerischen Bewertungsskala bei Patienten beurteilt, die auf einer Skala mit 11 Punkten zu Beginn der Studie einen *Score* von 3 oder höher aufwiesen.

Im Vergleich zu Placebo erreichte ein signifikant höherer Anteil der mit Adalimumab behandelten Patienten ein HiSCR-Ansprechen zu Woche 12. In Woche 12 wies ein signifikant höherer Anteil an Patienten in Studie HS-II eine klinisch relevante Verringerung der HS-bezogenen Hautschmerzen auf (siehe Tabelle 19). Bei den mit Adalimumab behandelten Patienten war das Risiko eines Krankheitsschubes während der ersten 12 Behandlungswochen signifikant reduziert.

**Tabelle 19. Ergebnisse bezüglich Wirksamkeit nach 12 Wochen, Studie HS-I und HS-II**

| | **Studie HS-I** | | **Studie HS-II** | |
|---|---|---|---|---|
| | **Placebo** | **40 mg Adalimumab wöchentlich** | **Placebo** | **40 mg Adalimumab wöchentlich** |
| *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response* (HiSCR)[a] | n = 154<br>40 (26,0 %) | n = 153<br>64 (41,8 %)* | n = 163<br>45 (27,6 %) | n = 163<br>96 (58,9 %)*** |
| ≥ 30%ige Verringerung der Hautschmerzen[b] | n = 109<br>27 (24,8 %) | n = 122<br>34 (27,9 %) | n = 111<br>23 (20,7 %) | n = 105<br>48 (45,7 %)*** |

* $p < 0,05$,

*** $p < 0,001$, Adalimumab gegenüber Placebo

[a] unter allen randomisierten Patienten

[b] unter den Patienten mit einer anfänglichen Einstufung der HS-bezogenen Hautschmerzen ≥ 3 auf Basis einer numerischen Bewertungsskala von 0 bis 10; 0 = keine Hautschmerzen, 10 = die schlimmsten vorstellbaren Hautschmerzen.

Die Behandlung mit 40 mg Adalimumab wöchentlich führte zu einer signifikanten Verringerung des Risikos einer Verschlimmerung von Abszessen und dränierenden Fisteln. Etwa doppelt so viele Patienten in der Placebogruppe wiesen im Vergleich zur Adalimumab-Gruppe in den ersten 12 Wochen der Studien HS-I und HS-II eine Verschlimmerung der Abszesse (23,0 % gegenüber 11,4 %) und dränierenden Fisteln (30,0 % gegenüber 13,9 %) auf.

In Woche 12 wurden gegenüber den Ausgangswerten im Vergleich zu Placebo größere Verbesserungen hinsichtlich der anhand des *Dermatology Life Quality Index* (DLQI; Studie HS-I und HS-II) gemessenen hautspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der anhand des *Treatment Satisfaction Questionnaire – Medication* (TSQM; Studie HS-I und HS-II) gemessenen allgemeinen Zufriedenheit der Patienten mit der medikamentösen Behandlung und der anhand des *Physical Component Summary Score* des SF-36-Fragebogens (Studie HS-I) gemessenen körperlichen Gesundheit festgestellt.

Unter den Patienten, die in Woche 12 mindestens teilweise auf die Behandlung mit 40 mg Adalimumab wöchentlich angesprochen haben, war die HiSCR-Rate in Woche 36 höher bei Patienten, die weiterhin wöchentlich mit Adalimumab behandelt wurden, als bei Patienten, deren Dosisintervall auf jede zweite Woche verlängert wurde oder bei denen die Behandlung abgesetzt wurde (siehe Tabelle 20).

**Tabelle 20. Anteil der Patienten[a] unter wöchentlicher Behandlung mit Adalimumab in Woche 12, die nach Neuzuweisung der Behandlung HiSCR[b] in Woche 24 und 36 erreichten**

| | **Placebo (Behandlungs-abbruch) n = 73** | **Adalimumab 40 mg jede zweite Woche n = 70** | **Adalimumab 40 mg wöchentlich n = 70** |
|---|---|---|---|
| Woche 24 | 24 (32,9 %) | 36 (51,4 %) | 40 (57,1 %) |
| Woche 36 | 22 (30,1 %) | 28 (40,0 %) | 39 (55,7 %) |

[a] Patienten mit einem mindestens teilweisen Ansprechen auf 40 mg Adalimumab wöchentlich nach 12 Behandlungswochen

[b] Patienten, die die im Prüfplan festgelegten Kriterien im Hinblick auf einen Verlust des Ansprechens oder keine Verbesserung erfüllten, mussten aus den Studien ausscheiden und wurden als *Non-Responder* gewertet.

Unter den Patienten, die in Woche 12 mindestens teilweise auf die Behandlung angesprochen haben und die weiterhin mit Adalimumab behandelt wurden, betrug die HiSCR-Rate in Woche 48 68,3 % und in Woche 96 65,1 %. Bei einer langfristigen Behandlung mit Adalimumab 40 mg wöchentlich über 96 Wochen wurden keine neuen Erkenntnisse zur Sicherheit identifiziert.

Unter den Patienten in den Studien HS-I und HS-II, deren Behandlung mit Adalimumab in Woche 12 abgesetzt wurde, war die HiSCR-Rate 12 Wochen nach Wiederaufnahme der Behandlung mit 40 mg Adalimumab wöchentlich vergleichbar mit der Rate vor dem Absetzen der Behandlung (56,0 %).

*Morbus Crohn*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden bei über 1 500 Patienten mit mittelschwerem bis schwerem, aktivem Morbus Crohn (*Crohn's Disease Activity Index* (CDAI) ≥ 220 und ≤ 450) in randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien untersucht. Eine Begleitmedikation in gleichbleibender Dosierung mit Aminosalicylaten, Glukokortikoiden und/oder Immunsuppressiva war erlaubt, und bei 80 % der Patienten wurde mindestens eines dieser Medikamente fortgeführt.

Die Induktion einer klinischen Remission (definiert als CDAI < 150) wurde in zwei Studien, MC- Studie I (CLASSIC I) und MC-Studie II (GAIN), untersucht. In der MC-Studie I wurden 299 Patienten, die zuvor nicht mit einem TNF-Antagonisten behandelt wurden, in eine von vier Behandlungsgruppen randomisiert: Placebo in Woche 0 und 2, 160 mg Adalimumab in Woche 0 und 80 mg in Woche 2, 80 mg in Woche 0 und 40 mg in Woche 2 sowie 40 mg in Woche 0 und 20 mg in Woche 2. In der MC-Studie II wurden 325 Patienten, die nicht mehr ausreichend auf Infliximab ansprachen oder eine Unverträglichkeit gegenüber Infliximab zeigten, randomisiert und erhielten entweder 160 mg Adalimumab in Woche 0 und 80 mg in Woche 2 oder Placebo in Woche 0 und 2. Patienten, bei denen sich primär keine Wirkung zeigte, wurden aus diesen Studien ausgeschlossen und nicht weiter untersucht.

Der Erhalt der klinischen Remission wurde in der MC-Studie III (CHARM) untersucht. In der offenen Induktionsphase der MC-Studie III erhielten 854 Patienten 80 mg in Woche 0 und 40 mg in Woche 2. In Woche 4 wurden die Patienten randomisiert und erhielten entweder 40 mg alle zwei Wochen, 40 mg jede Woche oder Placebo über den gesamten Studienzeitraum von 56 Wochen. Patienten, die auf die Therapie ansprachen (Minderung des CDAI ≥ 70), wurden in Woche 4 stratifiziert und unabhängig von denen, die bis Woche 4 noch keine Wirkung zeigten, analysiert. Ein Ausschleichen der Glukokortikoide war ab der 8. Woche erlaubt.

Die klinischen Remissions- und Ansprechraten für die MC-Studie I und die MC-Studie II sind in Tabelle 21 aufgeführt.

**Tabelle 21. Induktion der klinischen Remission und des Ansprechens (Prozent der Patienten)**

| | MC-Studie I: Infliximab-naive Patienten | | | MC-Studie II: Infliximab-erfahrene Patienten | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Placebo n = 74** | **Adalimumab 80/40 mg n = 75** | **Adalimumab 160/80 mg n = 76** | **Placebo n = 166** | **Adalimumab 160/80 mg n = 159** |
| Woche 4 | | | | | |
| klinische Remission | 12 % | 24 % | 36 %* | 7 % | 21 %* |
| klinisches Ansprechen (CR-100) | 24 % | 37 % | 49 %** | 25 % | 38 %** |

Alle p-Werte beziehen sich auf den paarweisen Vergleich der Zahlen für Adalimumab *versus* Placebo
* $p < 0,001$
** $p < 0,01$

Die Remissionsraten in Woche 8 für die Induktionsdosierung mit 160/80 mg und mit 80/40 mg waren vergleichbar, unter der Dosierung mit 160/80 mg wurden häufiger Nebenwirkungen beobachtet.

In Woche 4 zeigten in der MC-Studie III 58 % (499/854) der Patienten ein klinisches Ansprechen und wurden in der primären Analyse erfasst. Von diesen Patienten mit klinischem Ansprechen in Woche 4 hatten 48 % bereits zuvor TNF-Antagonisten erhalten. Die Raten der anhaltenden Remission und des Ansprechens sind in Tabelle 22 aufgeführt. Die Ergebnisse zur klinischen Remission waren weitgehend konstant, unabhängig davon, ob früher bereits ein TNF-Antagonist verabreicht wurde.

Adalimumab verringerte im Vergleich zu Placebo krankheitsbezogene Klinikaufenthalte und Operationen in Woche 56 signifikant.

**Tabelle 22. Aufrechterhaltung der klinischen Remission und des Ansprechens (Prozent der Patienten)**

| | **Placebo** | **40 mg Adalimumab jede zweite Woche** | **40 mg Adalimumab jede Woche** |
|---|---|---|---|
| **Woche 26** | **n = 170** | **n = 172** | **n = 157** |
| Klinische Remission | 17 % | 40 %* | 47 %* |
| Klinisches Ansprechen (CR-100) | 27 % | 52 %* | 52 %* |
| Patienten in steroidfreier Remission für ≥ 90 Tage[a] | 3 % (2/66) | 19 % (11/58)** | 15 % (11/74)** |
| **Woche 56** | **n = 170** | **n = 172** | **n = 157** |
| Klinische Remission | 12 % | 36 %* | 41 %* |
| Klinisches Ansprechen (CR-100) | 17 % | 41 %* | 48 %* |
| Patienten in steroidfreier Remission für ≥ 90 Tage[a] | 5 % (3/66) | 29 % (17/58)* | 20 % (15/74)** |

* $p < 0,001$ bezogen auf den paarweisen Vergleich der Zahlen für Adalimumab *versus* Placebo
** $p < 0,02$ bezogen auf den paarweisen Vergleich der Zahlen für Adalimumab *versus* Placebo
[a] Von den Patienten, die Glukokortikoide zu Beginn erhalten haben

Bei den Patienten, die bis Woche 4 nicht angesprochen hatten, zeigte sich bei 43 % der mit Adalimumab behandelten Patienten in Woche 12 eine Wirkung im Vergleich zu 30 % der Placebopatienten. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass einige Patienten, die bis Woche 4 noch nicht auf die Therapie angesprochen haben, von einer Weiterführung der Erhaltungstherapie bis Woche 12 profitieren. Eine Fortsetzung der Therapie über die 12. Woche hinaus zeigte keine signifikant höhere Ansprechrate (siehe Abschnitt 4.2).

117 von 276 Patienten aus der MC-Studie I und 272 von 777 aus den MC-Studien II und III wurden mindestens 3 Jahre in einer offenen Studie mit Adalimumab weiterbehandelt. 88 bzw. 189 Patienten blieben weiterhin in klinischer Remission. Ein klinisches Ansprechen (CR-100) wurde bei 102 bzw. 233 Patienten erhalten.

*Lebensqualität*

In der MC-Studie I und der MC-Studie II zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung im krankheitsspezifischen IBDQ (*Inflammatory-Bowel-Disease-Questionnaire*)-Gesamtscore in Woche 4 bei Patienten, die in die Adalimumab-Gruppen 80/40 mg und 160/80 mg randomisiert wurden, im Vergleich zur Placebogruppe. Dasselbe zeigte sich in der MC-Studie III in Woche 26 und 56 in den Adalimumab-Behandlungsgruppen im Vergleich zur Placebogruppe.

*Colitis ulcerosa*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab-Mehrfachdosen wurden bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (*Mayo-Score* 6 bis 12 mit Endoskopie-*Subscore* 2 bis 3) in randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien untersucht.

In der UC-I-Studie wurden 390 Patienten, die gegenüber TNF-Antagonisten naiv waren, randomisiert: sie erhielten entweder Placebo in Woche 0 und 2, 160 mg Adalimumab in Woche 0, gefolgt von 80 mg in Woche 2, oder 80 mg Adalimumab in Woche 0, gefolgt von 40 mg in Woche 2. Nach Woche 2 erhielten die Patienten in beiden Adalimumab-Armen jede zweite Woche 40 mg. Eine klinische Remission (definiert als *Mayo-Score* ≤ 2 mit keinem *Subscore* > 1) wurde in Woche 8 bewertet.

In der UC-II-Studie erhielten 248 Patienten 160 mg Adalimumab in Woche 0, 80 mg in Woche 2 und danach jede zweite Woche 40 mg und 246 Patienten erhielten Placebo. Die klinischen Ergebnisse wurden auf Einleitung einer Remission in Woche 8 und Bestehen der Remission in Woche 52 bewertet.

Eine klinische Remission zu einem statistisch signifikanten größeren Prozentsatz gegenüber Placebo erreichten Patienten mit einer Induktionsdosis von 160/80 mg Adalimumab in Woche 8 in der UC-I-Studie (18 % unter Adalimumab vs. 9 % unter Placebo; p = 0,031) und UC-II-Studie (17 % unter Adalimumab vs. 9 % unter Placebo; p = 0,019). In der UC-II-Studie waren unter Adalimumab-Behandlung 21/41 (51 %) Patienten, die in Woche 8 in Remission waren, in Woche 52 in Remission.

Tabelle 23 zeigt die Ergebnisse aus der gesamten Population der UC-II-Studie.

**Tabelle 23. Ansprechen, Remission und Mukosaheilung in der UC-II-Studie (prozentualer Anteil der Patienten)**

| | **Placebo** | **Adalimumab 40 mg alle zwei Wochen** |
|---|---|---|
| Woche 52 | **n = 246** | **n = 248** |
| Klinisches Ansprechen | 18 % | 30 %* |
| Klinische Remission | 9 % | 17 %* |
| Mukosaheilung | 15 % | 25 %* |
| Steroidfreie Remission für ≥ 90 Tage[a] | 6 % | 13 %* |
| | **(n = 140)** | **(n = 150)** |

| | Placebo | Adalimumab 40 mg alle zwei Wochen |
|---|---|---|
| Woche 8 und 52 | | |
| Anhaltendes Ansprechen | 12 % | 24 %** |
| Anhaltende Remission | 4 % | 8 %* |
| Anhaltende Mukosaheilung | 11 % | 19 %* |

Klinische Remission bedeutet *Mayo-Score* ≤ 2 mit keinem *Subscore* > 1;
Klinisches Ansprechen bedeutet eine Abnahme im *Mayo-Score* gegenüber Studienbeginn um ≥ 3 Punkte und ≥ 30 % plus eine Abnahme im rektalen Blutungs-*Subscore* [RBS] ≥ 1 oder einen absoluten RBS von 0 oder 1;

* $p < 0,05$ für Adalimumab *versus* Placebo paarweiser Vergleich der Anteile

** $p < 0,001$ für Adalimumab *versus* Placebo paarweiser Vergleich der Anteile

[a] Verabreichung von Glukokortikoiden zu Studienbeginn

Von den Patienten mit einem Ansprechen in Woche 8 sprachen in Woche 52 47 % an, waren 29 % in Remission, hatten 41 % eine Mukosaheilung und waren 20 % in steroidfreier Remission für ≥ 90 Tage.

Bei annähernd 40 % der Patienten der UC-II-Studie hatte zuvor die Anti-TNF-Behandlung mit Infliximab versagt. Die Wirksamkeit von Adalimumab war bei diesen Patienten im Vergleich zu Patienten, die Anti-TNF-naiv waren, verringert. Unter den Patienten, bei denen zuvor eine Anti-TNF- Behandlung versagt hatte, wurde bei 3 % der Patienten, die Placebo erhalten hatten, und bei 10 % der Patienten, die Adalimumab erhalten hatten, in Woche 52 eine Remission erreicht.

Patienten aus den UC-I- und UC-II-Studien hatten die Möglichkeit, an einer offenen Langzeit- Fortsetzungsstudie (UC-III) teilzunehmen. Nach Behandlung mit Adalimumab über 3 Jahre waren 75 % (301/402) nach *Partial-Mayo-Score* weiterhin in klinischer Remission.

*Hospitalisierungsraten*

Innerhalb der 52 Wochen der Studien UC-I und UC-II wurden für den Adalimumab-Behandlungsarm im Vergleich zum Placeboarm niedrigere Raten bezüglich allgemeiner sowie Colitis-ulcerosa- bedingter Krankenhausaufenthalte beobachtet. Die Zahl an allgemeinen Hospitalisierungen betrug in der Adalimumab-Behandlungsgruppe 0,18 pro Patientenjahr gegenüber 0,26 pro Patientenjahr in der Placebogruppe, und die entsprechenden Zahlen für Colitis-ulcerosa-verursachte Hospitalisierungen waren 0,12 pro Patientenjahr gegenüber 0,22 pro Patientenjahr.

*Lebensqualität*

In der Studie UC-II resultierte die Behandlung mit Adalimumab in einer Verbesserung des *Inflammatory-Bowel-Disease-Questionnaire* (IBDQ)-Score.

*Uveitis*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden in zwei randomisierten, doppelmaskierten, placebokontrollierten Studien (UV I und II) bei erwachsenen Patienten mit nicht infektiöser Uveitis intermedia, Uveitis posterior und Panuveitis beurteilt, ausgenommen Patienten mit isolierter Uveitis anterior. Die Patienten erhielten Placebo oder eine Induktionsdosis von 80 mg Adalimumab, gefolgt von 40 mg alle zwei Wochen, beginnend eine Woche nach der Induktionsdosis. Eine Begleitmedikation in gleichbleibender Dosierung mit einem nicht biologischen Immunsuppressivum war erlaubt.

In der Studie UV I wurden 217 Patienten untersucht, die trotz Behandlung mit Kortikosteroiden (Prednison oral in einer Dosierung von 10 bis 60 mg/Tag) eine aktive Uveitis aufwiesen. Alle Patienten erhielten bei Eintritt in die Studie 2 Wochen lang eine standardisierte Prednison-Dosis von 60 mg/Tag. Darauf folgte eine verpflichtende Steroidausschleichung, sodass die Kortikosteroide bis Woche 15 vollständig abgesetzt waren.

In der Studie UV II wurden 226 Patienten mit inaktiver Uveitis untersucht, die bei *Baseline* zur Kontrolle ihrer Erkrankung dauerhaft mit Kortikosteroiden behandelt werden mussten (Prednison oral 10 bis 35 mg/Tag). Danach folgte eine verpflichtende Steroidausschleichung, sodass die Kortikosteroide bis Woche 19 vollständig abgesetzt waren.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt beider Studien war die „Dauer bis zum Behandlungsversagen". Das Behandlungsversagen wurde definiert durch eine Verschlechterung in einer der vier Komponenten: entzündliche Läsionen der Ader- und Netzhaut und/oder entzündliche Gefäßläsionen der Netzhaut, Grad der Vorderkammerzellen, Grad der Glaskörpertrübung und bestkorrigierter Visus (*best corrected visual acuity*, BCVA).

Die Patienten, die die Studien UV I und UV II abgeschlossen hatten, konnten in eine unkontrollierte Langzeit-Fortsetzungsstudie, mit einer ursprünglich geplanten Dauer von 78 Wochen, eingeschlossen werden. Die Patienten durften die Studienbehandlung über die Woche 78 hinaus fortsetzen, bis sie Zugang zu Adalimumab hatten.

*Klinisches Ansprechen*

Die Ergebnisse aus beiden Studien zeigten eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos eines Behandlungsversagens bei Patienten unter Behandlung mit Adalimumab gegenüber Patienten, die Placebo erhielten (siehe Tabelle 24). Beide Studien zeigten im Vergleich zu Placebo eine frühzeitig einsetzende und anhaltende Auswirkung von Adalimumab auf die Rate an Behandlungsversagen (siehe Abbildung 2).

**Tabelle 24. Dauer bis zum Behandlungsversagen in den Studien UV I und UV II**

| Auswertung Behandlung | N | Versagen N (%) | Dauer (Median) bis zum Versagen (Monate) | HR[a] | 95 %-KI für HR[a] | p-Wert[b] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Dauer bis zum Behandlungsversagen in oder nach Woche 6 in der Studie UV I** | | | | | | |
| Primäre Auswertung (ITT-Population) | | | | | | |
| Placebo | 107 | 84 (78,5) | 3,0 | -- | -- | -- |
| Adalimumab | 110 | 60 (54,5) | 5,6 | 0,50 | 0,36; 0,70 | < 0,001 |
| **Dauer bis zum Behandlungsversagen in oder nach Woche 2 in der Studie UV II** | | | | | | |
| Primäre Auswertung (ITT-Population) | | | | | | |
| Placebo | 111 | 61 (55,0) | 8,3 | -- | -- | -- |
| Adalimumab | 115 | 45 (39,1) | n. b.[c] | 0,57 | 0,39; 0,84 | 0,004 |

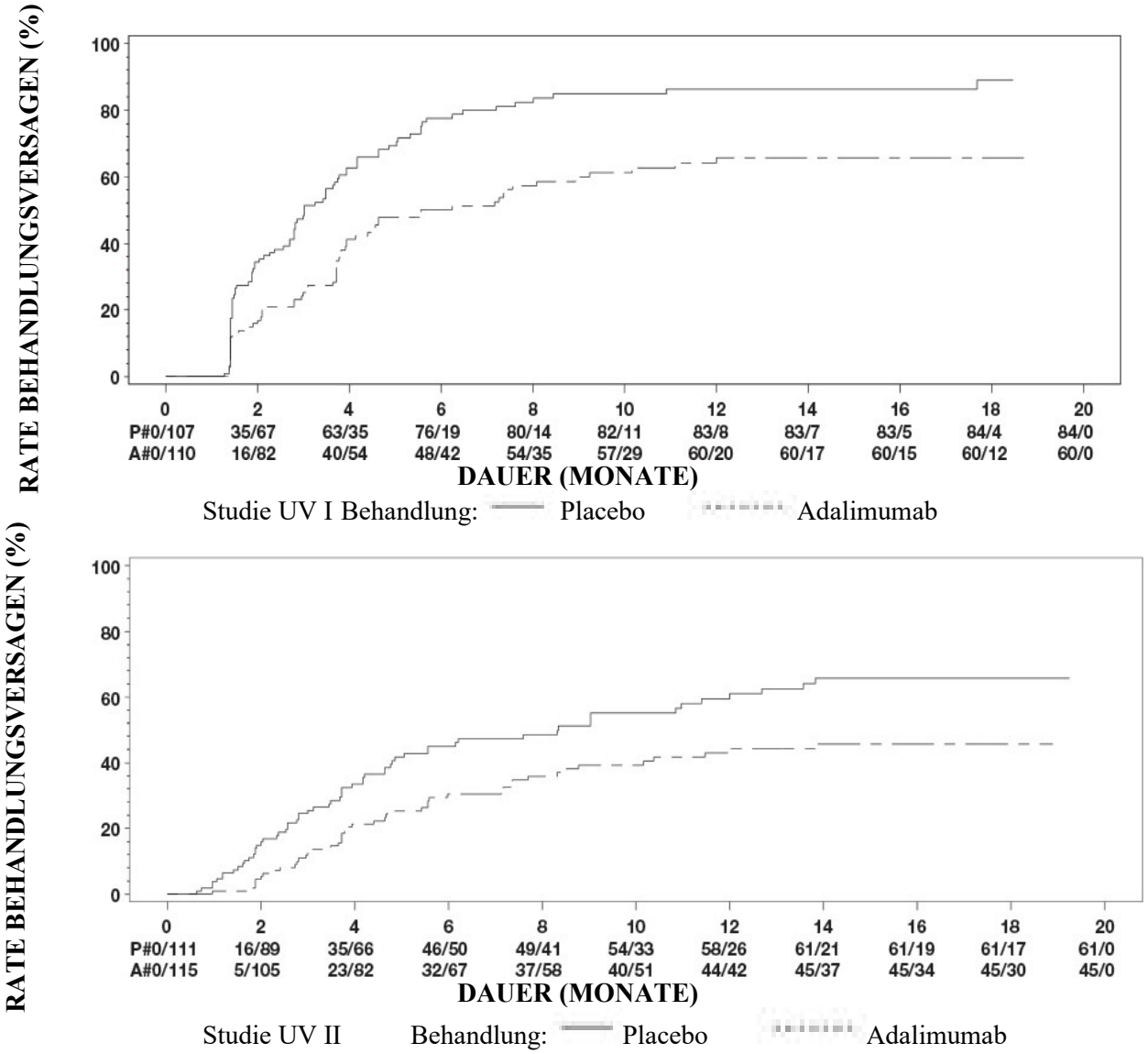
Hinweis: Ein Behandlungsversagen in oder nach Woche 6 (Studie UV I) bzw. in oder nach Woche 2 (Studie UV II) wurde als Ereignis gewertet. Ein Ausscheiden aus anderen Gründen als Behandlungsversagen wurde zum Zeitpunkt des Ausscheidens zensiert.

[a] HR von Adalimumab gegenüber Placebo der Cox-Regressionsanalyse mit Behandlung als Faktor

[b] 2-seitiger p-Wert vom *Log-Rank-Test*

[c] n. b. = nicht bestimmbar. Bei weniger als der Hälfte der Risikopatienten kam es zu einem Ereignis.

**Abb. 2: Kaplan-Meier-Kurven zur Darstellung der Dauer bis zum Behandlungsversagen in oder nach Woche 6 (Studie UV I) bzw. Woche 2 (Studie UV II)**




Hinweis: P# = Placebo (Anzahl an Ereignissen/Anzahl Risikopatienten); A# = Adalimumab (Anzahl an Ereignissen/Anzahl Risikopatienten)

In der Studie UV I wurden für jede Komponente des Behandlungsversagens statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Adalimumab gegenüber Placebo festgestellt. In der Studie UV II wurden statistisch signifikante Unterschiede nur für die Sehschärfe festgestellt, doch die Ergebnisse der anderen Komponenten fielen numerisch zugunsten von Adalimumab aus.

Von den 424 Studienteilnehmern, die in die unkontrollierte Langzeit-Fortsetzungsstudie von den Studien UV I und UV II eingeschlossen waren, erwiesen sich 60 Studienteilnehmer als nicht auswertbar (z. B. aufgrund von Abweichungen oder durch Komplikationen nachrangig einer diabetischen Retinopathie, die auf eine Operation des grauen Stars oder Glaskörperentfernung zurückzuführen waren). Sie wurden deshalb von der primären Wirksamkeitsanalyse ausgeschlossen. Von den 364 verbleibenden Patienten waren 269 Patienten (74 %) nach 78 Wochen noch auf Adalimumab-Therapie. Basierend auf dem betrachteten datenbasierten Ansatz waren 216 (80,3 %) Patienten symptomfrei (keine aktiven entzündlichen Läsionen, Grad der Vorderkammerzellen ≤ 0,5+, Grad der Glaskörpertrübung ≤ 0,5+) mit einer einhergehenden Steroiddosis ≤ 7,5 mg pro Tag und 178 (66,2 %) waren in einer steroidfreien Ruhephase. In Woche 78 wurde bei 88,6 % der Augen der bestkorrigierte Visus (*best corrected visual acuity*, BCVA) entweder verbessert oder erhalten

(< 5 Zeichen Verschlechterung). Die Daten, die über die Woche 78 hinaus erhoben wurden, waren im Allgemeinen übereinstimmend mit diesen Daten, aber die Anzahl von eingeschlossenen Studienteilnehmern war nach dieser Zeit zurückgegangen. Ursächlich für die vorzeitige Beendigung der Studie waren in 18 % der Fälle das Auftreten von Nebenwirkungen und in 8 % der Fälle ein unzureichendes Ansprechen auf die Behandlung mit Adalimumab.

*Lebensqualität*

In beiden klinischen Studien wurde die Therapiebewertung aus Patientensicht (*patient reported outcome*, PRO) hinsichtlich des Sehvermögens mithilfe des NEI VFQ-25 beurteilt. Bei den meisten *Subscores* fielen die Ergebnisse numerisch zugunsten von Adalimumab aus – ein statistisch signifikanter mittlerer Unterschied bestand in der Studie UV I beim allgemeinen Sehvermögen, bei Augenschmerzen, Nahsicht, mentaler Gesundheit und dem Gesamtscore, in der Studie UV II beim allgemeinen Sehvermögen und der mentalen Gesundheit. Weitere Wirkungen in Bezug auf das Sehvermögen fielen in der Studie UV I beim Farbsehen und in der Studie UV II beim Farbsehen, dem peripheren Sehen und der Nahsicht numerisch nicht zugunsten von Adalimumab aus.

*Immunogenität*

Während der Behandlung mit Adalimumab können sich Anti-Adalimumab-Antikörper bilden. Die Bildung von Anti-Adalimumab-Antikörpern ist mit einer erhöhten *Clearance* und einer verminderten Wirksamkeit von Adalimumab verbunden. Zwischen der Anwesenheit von Anti-Adalimumab-Antikörpern und dem Auftreten von unerwünschten Ereignissen gibt es keinen offensichtlichen Zusammenhang.

Kinder und Jugendliche

*Juvenile idiopathische Arthritis (JIA)*

*Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (pJIA)*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden in zwei Studien (pJIA I und II) an Kindern mit aktiver polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis oder polyartikulärem Verlauf untersucht, die zu Erkrankungsbeginn verschiedene Subtypen der juvenilen idiopathischen Arthritis aufwiesen (am häufigsten waren Rheumafaktor-negative oder -positive Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis).

pJIA I

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Parallelgruppenstudie an 171 Kindern und Jugendlichen (4 – 17 Jahre alt) mit polyartikulärer JIA untersucht. In der offenen Einleitungsphase (OL-LI) wurden die Patienten in zwei Gruppen stratifiziert: mit Methotrexat (MTX) behandelte oder nicht mit MTX behandelte Patienten. Patienten, die im Nicht-MTX-Arm waren, waren entweder MTX-naiv oder MTX war mindestens zwei Wochen vor Verabreichung der Studienmedikation abgesetzt worden. Die Patienten erhielten stabile Dosen eines nicht steroidalen Antirheumatikums (NSAR) und/oder Prednison (≤ 0,2 mg/kg/Tag oder maximal 10 mg/Tag). In der OL-LI-Phase erhielten alle Patienten 16 Wochen lang 24 mg/m$^2$ bis zu einer Maximaldosis von 40 mg Adalimumab jede zweite Woche. Die Patientenverteilung nach Alter und minimaler, mittlerer und maximaler Dosis, wie sie während der OL-LI-Phase verabreicht wurde, ist in Tabelle 25 dargestellt.

**Tabelle 25. Patientenverteilung nach Alter und verabreichter Adalimumab-Dosis während der OL-LI-Phase**

| Altersgruppe | Patientenanzahl zu Studienbeginn n (%) | Minimale, mittlere und maximale Dosis |
|---|---|---|
| 4 bis 7 Jahre | 31 (18,1) | 10, 20 und 25 mg |
| 8 bis 12 Jahre | 71 (41,5) | 20, 25 und 40 mg |
| 13 bis 17 Jahre | 69 (40,4) | 25, 40 und 40 mg |

Die Patienten, die ein pädiatrisches ACR-30-Ansprechen in Woche 16 zeigten, waren für die Randomisierung in die doppelblinde (DB-)Studienphase geeignet und erhielten entweder Adalimumab (24 mg/m$^2$ bis zu einer maximalen Einzeldosis von 40 mg) oder Placebo jede zweite Woche für weitere 32 Wochen oder bis zu einem Wiederaufflammen der Erkrankung. Kriterien für ein Wiederaufflammen der Erkrankung waren definiert als eine Verschlechterung von ≥ 30 % im Vergleich zu Studienbeginn bei ≥ 3 von 6 pädiatrischen ACR-*Core*-Kriterien, ≥ 2 aktive Gelenke und eine Verbesserung von > 30 % in nicht mehr als einem der 6 Kriterien. Nach 32 Wochen oder bei Wiederaufflammen der Erkrankung waren die Patienten für die Überführung in die offene Fortsetzungsphase (OLE) geeignet.

**Tabelle 26. Pädiatrisches ACR-30-Ansprechen in der JIA-Studie**

| Studienarm | MTX | | Ohne MTX | |
|---|---|---|---|---|
| Phase | | | | |
| OL-LI 16 Wochen | | | | |
| pädiatrisches ACR-30-Ansprechen (n/n) | 94,1 % (80/85) | | 74,4 % (64/86) | |
| Ergebnisse zur Wirksamkeit | | | | |
| Doppelblind 32 Wochen | Adalimumab /MTX (n = 38) | Placebo/MTX (n = 37) | Adalimumab (n = 30) | Placebo (n = 28) |
| Wiederaufflammen der Erkrankung nach 32 Wochen[a] (n/n) | 36,8 % (14/38) | 64,9 % (24/37)[b] | 43,3 % (13/30) | 71,4 % (20/28)[c] |
| Mittlere Zeit bis zum Wiederaufflammen der Erkrankung | > 32 Wochen | 20 Wochen | > 32 Wochen | 14 Wochen |

[a] pädiatrisches ACR-30/50/70-Ansprechen in Woche 48 war signifikant größer als bei mit Placebo behandelten Patienten
[b] p = 0,015
[c] p = 0,031

Unter den Patienten, die in Woche 16 (n = 144) ansprachen, wurde das pädiatrische ACR-30/50/70/90-Ansprechen für bis zu sechs Jahre in der OLE-Phase bei denjenigen aufrechterhalten, die Adalimumab während der ganzen Studie über erhielten. Insgesamt wurden 19 Patienten (11 zu Studienbeginn in der Altersgruppe von 4 bis 12 Jahren und 8 zu Studienbeginn in der Altersgruppe von 13 bis 17 Jahren) 6 Jahre oder länger behandelt.

Das Gesamtansprechen bei der Kombinationstherapie von Adalimumab und MTX war allgemein besser, und weniger Patienten entwickelten Antikörper im Vergleich zur Adalimumab-Monotherapie. Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse wird der Einsatz von Adalimumab in Kombination mit MTX empfohlen. Bei Patienten, bei denen der MTX-Einsatz nicht geeignet ist, wird eine Monotherapie mit Adalimumab empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

pJIA II

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden in einer offenen, multizentrischen Studie an 32 Kleinkindern/Kindern (im Alter von 2 – < 4 Jahren oder im Alter von 4 Jahren und älter mit einem Körpergewicht < 15 kg) mit mittelschwerer bis schwerer aktiver polyartikulärer JIA untersucht. Die Patienten erhielten als Einzeldosis mittels subkutaner Injektion mindestens 24 Wochen lang jede zweite Woche 24 mg Adalimumab/$m^2$ Körperoberfläche bis zu einer maximalen Dosis von 20 mg. Während der Studie verwendeten die meisten Patienten eine MTX-Begleittherapie, die Anwendung von Kortikosteroiden oder NSARs wurde seltener berichtet.

In Woche 12 und Woche 24 betrug unter Auswertung der beobachteten Daten das pädiatrische ACR-30-Ansprechen 93,5 % bzw. 90,0 %. Die Anteile an Patienten mit pädiatrischem ACR-50/70/90-Ansprechen betrugen 90,3 %/61,3 %/38,7 % bzw. 83,3 %/73,3 %/36,7 % in Woche 12 und Woche 24. Von den Patienten, die in Woche 24 ein pädiatrisches ACR-30-Ansprechen zeigten (n = 27 von 30 Patienten), wurde das pädiatrische ACR-30-Ansprechen bis zu 60 Wochen in der OLE-Phase bei den Patienten aufrechterhalten, die Adalimumab über diesen Zeitraum erhielten. Insgesamt wurden 20 Patienten 60 Wochen oder länger behandelt.

*Enthesitis-assoziierte Arthritis*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Studie bei 46 Kindern und Jugendlichen (im Alter von 6 bis 17 Jahren) mit mittelschwerer Enthesitis-assoziierter Arthritis untersucht. Die Patienten wurden randomisiert und erhielten 12 Wochen lang entweder 24 mg Adalimumab/$m^2$ Körperoberfläche (KOF) bis zu maximal 40 mg Adalimumab oder Placebo jede zweite Woche. Der doppelblinden Phase folgte eine offene Fortsetzungsphase (OL). Während dieser Zeit erhielten die Patienten subkutan bis zu weiteren 192 Wochen jede zweite Woche 24 mg Adalimumab/$m^2$ (KOF) bis zu maximal 40 mg Adalimumab. Der primäre Endpunkt war die prozentuale Veränderung in der Anzahl der aktiven Gelenke mit Arthritis (Schwellung nicht als Folge von Deformierung oder Gelenke mit Bewegungsverlust plus Schmerzen und/oder Druckschmerzempfindlichkeit) in Woche 12 gegenüber dem Therapiebeginn. Er wurde mit einer durchschnittlichen prozentualen Abnahme von -62,6 % (Median der prozentualen Abnahme -88,9 %) bei Patienten in der Adalimumab-Gruppe im Vergleich zu -11,6 % (Median der prozentualen Abnahme -50 %) bei Patienten in der Placebogruppe erreicht. Die Verbesserung in der Anzahl der aktiven Gelenke mit Arthritis wurde während der OL-Phase bis Woche 156 für 26 von 31 (84 %) Patienten der Adalimumab-Gruppe, die in der Studie verblieben sind, aufrechterhalten. Obwohl statistisch nicht signifikant, zeigte die Mehrheit der Patienten eine klinische Verbesserung bei den sekundären Endpunkten, wie z. B. Anzahl der Stellen mit Enthesitis, Anzahl schmerzempfindlicher Gelenke (TJC), Anzahl geschwollener Gelenke (SJC), pädiatrisches ACR-50-Ansprechen und pädiatrisches ACR-70-Ansprechen.

*Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen*

Die Wirksamkeit von Adalimumab wurde in einer randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Studie mit 114 Kindern und Jugendlichen ab 4 Jahren mit schwerer chronischer Plaque-Psoriasis untersucht, deren topische Therapie und Heliotherapie oder Phototherapie unzureichend war (schwere chronische Plaque-Psoriasis ist definiert durch einen Wert im *Physician's Global Assessment* (PGA) ≥ 4 oder > 20 % KOF-Beteiligung oder > 10 % KOF-Beteiligung mit sehr dicken Läsionen oder *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) ≥ 20 oder ≥ 10 mit klinisch relevanter Beteiligung von Gesicht, Genitalbereich oder Händen/Füßen).

Patienten erhielten Adalimumab 0,8 mg/kg jede zweite Woche (bis zu 40 mg), 0,4 mg/kg jede zweite Woche (bis zu 20 mg) oder Methotrexat 0,1 – 0,4 mg/kg wöchentlich (bis zu 25 mg). In Woche 16 hatten mehr Patienten, die in die Adalimumab-Gruppe mit 0,8 mg/kg randomisiert waren, positive Wirksamkeitsnachweise (z. B. PASI-75) als jene, die in die Gruppe mit 0,4 mg/kg jede zweite Woche oder in die MTX-Gruppe randomisiert waren.

**Tabelle 27. Wirksamkeitsergebnisse bei pädiatrischer Plaque-Psoriasis in Woche 16**

| | MTX[a] n = 37 | Adalimumab 0,8 mg/kg jede zweite Woche n = 38 |
|---|---|---|
| PASI-75[b] | 12 (32,4 %) | 22 (57,9 %) |
| PGA: erscheinungsfrei/minimal[c] | 15 (40,5 %) | 23 (60,5 %) |

[a] MTX = Methotrexat
[b] p = 0,027; Adalimumab 0,8 mg/kg *versus* MTX
[c] p = 0,083; Adalimumab 0,8 mg/kg *versus* MTX

Bei Patienten, die PASI-75 und einen PGA, definiert als „erscheinungsfrei“ oder „minimal“, erreichten, wurde die Behandlung bis zu 36 Wochen lang abgesetzt. Diese Patienten wurden dahingehend beobachtet, ob sie einen Rückfall erlitten (z. B. Verschlechterung des PGA um mindestens zwei Grade). Die Behandlung der Patienten wurde dann wieder mit 0,8 mg Adalimumab/kg jede zweite Woche für weitere 16 Wochen aufgenommen. Die Ansprechraten, die während der erneuten Behandlung beobachtet wurden, waren vergleichbar mit denen in der vorherigen doppelblinden Phase: PASI-75-Ansprechen von 78,9 % (15 von 19 Patienten) und PGA (definiert als „erscheinungsfrei“ oder „minimal“) von 52,6 % (10 von 19 Patienten).

In der offenen Fortsetzungsphase der Studie wurden für bis zu weiteren 52 Wochen ein PASI-75-Ansprechen und PGA, definiert als „erscheinungsfrei“ oder „minimal“, aufrechterhalten; es gab keine neuen Erkenntnisse zur Sicherheit.

*Hidradenitis suppurativa (Acne inversa) bei Jugendlichen*

Es gibt keine klinischen Studien mit Adalimumab bei jugendlichen Patienten mit HS. Es ist zu erwarten, dass Adalimumab bei der Behandlung von jugendlichen Patienten mit HS wirksam ist, da die Wirksamkeit und die Dosis-Wirkungsbeziehung bei erwachsenen HS-Patienten nachgewiesen wurden und es wahrscheinlich ist, dass Krankheitsverlauf, Pathophysiologie und Arzneimittelwirkungen bei gleicher Exposition im Wesentlichen ähnlich sind wie bei Erwachsenen. Die Sicherheit der empfohlenen Adalimumab-Dosis bei Jugendlichen mit HS basiert auf dem indikationsübergreifenden Sicherheitsprofil von Adalimumab bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen bei ähnlicher Dosierung oder häufigerer Gabe (siehe Abschnitt 5.2).

*Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen*

Adalimumab wurde in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden klinischen Studie untersucht, um die Wirksamkeit und Sicherheit einer Induktions- und Dauertherapie zu evaluieren. Es wurden 192 Kinder und Jugendliche im Alter zwischen 6 und einschließlich 17 Jahren mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn (MC), definiert als pädiatrischer Morbus-Crohn-Aktivitätsindex(PCDAI)-*Score* > 30, eingeschlossen. Die Dosis war abhängig vom Körpergewicht (< 40 kg oder ≥ 40 kg). Eingeschlossen wurden Patienten, bei denen eine konventionelle MC-Therapie (einschließlich eines Kortikosteroids und/oder eines Immunsuppressivums) versagt hatte; es wurden auch Patienten eingeschlossen, die unter Infliximab-Therapie einen Verlust des klinischen Ansprechens oder eine Unverträglichkeit entwickelt hatten.

Alle Patienten erhielten eine offene Induktionstherapie mit einer Dosis auf Basis des Körpergewichts zu Studienbeginn: 160 mg in Woche 0 und 80 mg in Woche 2 für Patienten ≥ 40 kg bzw. 80 mg und 40 mg für Patienten < 40 kg.

In Woche 4 wurden die Patienten 1:1 auf Basis des derzeitigen Körpergewichts entweder einem Behandlungsschema mit niedriger Dosis oder Standarddosis nach dem Zufallsprinzip zugeteilt (siehe Tabelle 28).

**Tabelle 28. Erhaltungsdosis**

| Patientengewicht | Niedrige Dosis | Standarddosis |
|---|---|---|
| < 40 kg | 10 mg jede zweite Woche | 20 mg jede zweite Woche |
| ≥ 40 kg | 20 mg jede zweite Woche | 40 mg jede zweite Woche |

*Ergebnisse zur Wirksamkeit*

Der primäre Endpunkt der Studie war die klinische Remission in Woche 26, definiert als PCDAI-*Score* ≤ 10.

Die Raten zur klinischen Remission und zum klinischen Ansprechen (definiert als Verringerung im PCDAI-*Score* um mindestens 15 Punkte im Vergleich zu Studienbeginn) sind in Tabelle 29 dargestellt. Die Raten zum Absetzen von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva zeigt Tabelle 30.

**Tabelle 29. Morbus-Crohn-Studie bei Kindern und Jugendlichen Klinische Remission und Ansprechen nach PCDAI**

| | Standarddosis 40/20 mg jede zweite Woche n = 93 | Niedrige Dosis 20/10 mg jede zweite Woche n = 95 | p-Wert* |
|---|---|---|---|
| **Woche 26** | | | |
| Klinische Remission | 38,7 % | 28,4 % | 0,075 |
| Klinisches Ansprechen | 59,1 % | 48,4 % | 0,073 |
| **Woche 52** | | | |
| Klinische Remission | 33,3 % | 23,2 % | 0,100 |
| Klinisches Ansprechen | 41,9 % | 28,4 % | 0,038 |

* p-Wert für Vergleich von Standarddosis gegenüber Niedrigdosis

**Tabelle 30. Morbus-Crohn-Studie bei Kindern und Jugendlichen Absetzen von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva und Remission von Fisteln**

| | Standarddosis 40/20 mg jede zweite Woche | Niedrige Dosis 20/10 mg jede zweite Woche | p-Wert[1] |
|---|---|---|---|
| **Abgesetzte Kortikosteroide** | **n = 33** | **n = 38** | |
| Woche 26 | 84,8 % | 65,8 % | 0,066 |
| Woche 52 | 69,7 % | 60,5 % | 0,420 |
| **Absetzen von Immunsuppressiva[2]** | **n = 60** | **n = 57** | |
| Woche 52 | 30,0 % | 29,8 % | 0,983 |
| **Fistelremission[3]** | **n = 15** | **n = 21** | |
| Woche 26 | 46,7 % | 38,1 % | 0,608 |
| Woche 52 | 40,0 % | 23,8 % | 0,303 |

[1] p-Wert für Vergleich von Standarddosis gegenüber Niedrigdosis

[2] Behandlung mit Immunsuppressiva konnte nach Ermessen des Prüfers erst zu oder nach Woche 26 beendet werden, wenn der Patient das Kriterium für ein klinisches Ansprechen erfüllte

[3] definiert als Verschluss aller zum Zeitpunkt des Studienbeginns drainierender Fisteln, nachgewiesen an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Visiten im Studienverlauf

Statistisch signifikante Zunahmen (Verbesserungen) im Vergleich zum Studienbeginn wurden im *Body-Mass-Index* und der Körpergröße in Woche 26 und Woche 52 für beide Behandlungsgruppen beobachtet.

Statistisch und klinisch signifikante Verbesserungen im Vergleich zum Studienbeginn wurden auch in beiden Behandlungsgruppen für die Parameter zur Lebensqualität (einschließlich IMPACT III) beobachtet.

Einhundert Patienten (n = 100) der Studie zu pädiatrischem Morbus Crohn setzten diese in einer offenen Fortsetzungsphase zur Langzeitanwendung fort. Nach fünf Jahren unter Adalimumab-Therapie wiesen 74 % (37/50) der 50 in der Studie verbliebenen Patienten weiterhin eine klinische Remission und 92,0 % (46/50) ein klinisches Ansprechen nach PCDAI auf.

*Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden in einer multizentrischen, randomisierten doppelblinden Studie bei 93 Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa (*Mayo-Score* 6 bis 12 mit Endoskopie-*Subscore* 2 bis 3, bestätigt durch zentral ausgewertete endoskopische Aufnahmen) und unzureichendem Ansprechen auf oder Unverträglichkeit gegenüber konventionellen Therapien untersucht. Bei etwa 16 % der Patienten der Studie hatte zuvor eine Anti-TNF-Behandlung versagt. Bei Patienten, die bei Aufnahme in die Studie Kortikosteroide erhielten, war ein Ausschleichen nach Woche 4 erlaubt.

In der Induktionsphase der Studie wurden 77 Patienten im Verhältnis 3:2 randomisiert und erhielten eine doppelblinde Behandlung mit Adalimumab: eine Induktionsdosis von 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0 und Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2 bzw. 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0, Placebo in Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2. Beide Behandlungsarme erhielten 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) in Woche 4 und Woche 6. Nach einer Änderung des Studiendesigns erhielten die verbleibenden 16 Patienten, die in die Induktionsphase aufgenommen wurden, eine offene Behandlung mit Adalimumab in der Induktionsdosis von 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0 und Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2.

In Woche 8 wurden 62 Patienten, die nach *Partial-Mayo-Score* (PMS, definiert als Abnahme des PMS um ≥ 2 Punkte und ≥ 30 % gegenüber *Baseline*) ein klinisches Ansprechen aufwiesen, im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten eine doppelblinde Erhaltungstherapie mit Adalimumab in einer Dosis von 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) wöchentlich oder jede zweite Woche. Vor der Änderung des Studiendesigns wurden 12 weitere Patienten, die nach PMS ein klinisches Ansprechen aufwiesen, randomisiert und erhielten Placebo, wurden aber nicht in die konfirmatorische Auswertung zur Wirksamkeit einbezogen.

Ein Krankheitsschub wurde definiert als Zunahme des PMS um mindestens 3 Punkte (bei Patienten mit einem PMS von 0–2 in Woche 8), mindestens 2 Punkte (bei Patienten mit einem PMS von 3–4 in Woche 8) oder mindestens 1 Punkt (bei Patienten mit einem PMS von 5–6 in Woche 8).

Patienten, die in oder nach Woche 12 die Kriterien für einen Krankheitsschub erfüllten, wurden randomisiert und erhielten entweder eine erneute Induktionsdosis von 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) oder eine Dosis von 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) und führten anschließend die Behandlung in ihrer jeweiligen Erhaltungsdosis fort.

*Ergebnisse zur Wirksamkeit*

Die koprimären Endpunkte der Studie waren die klinische Remission nach PMS (definiert als PMS ≤ 2 und kein einzelner *Subscore* > 1) in Woche 8 und die klinische Remission nach vollständigem *Mayo-Score* (*Full Mayo Score*, FMS, definiert als *Mayo-Score* von ≤ 2 und kein einzelner *Subscore* > 1) in Woche 52 bei Patienten, die in Woche 8 ein klinisches Ansprechen nach PMS erreichten.

Die Raten der klinischen Remission nach PMS in Woche 8 für Patienten in jedem der Behandlungsarme mit doppelblinder Adalimumab-Induktionstherapie sind in Tabelle 31 dargestellt.

**Tabelle 31. Klinische Remission nach PMS in Woche 8**

| | **Adalimumab[a] Maximal 160 mg in Woche 0/Placebo in Woche 1** n = 30 | **Adalimumab[b,c] Maximal 160 mg in Woche 0 und Woche 1** n = 47 |
|---|---|---|
| Klinische Remission | 13/30 (43,3 %) | 28/47 (59,6 %) |
| [a] Adalimumab 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0, Placebo in Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2<br>[b] Adalimumab 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0 und Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2<br>[c] Ohne Patienten unter offener Adalimumab-Induktionsdosis von 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0 und Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2<br><br>Hinweis 1: Beide Behandlungsarme mit Induktionsphase erhielten 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) in Woche 4 und Woche 6.<br>Hinweis 2: Patienten mit fehlenden Werten in Woche 8 wurden als Patienten gewertet, die den Endpunkt nicht erreichten. | | |

In Woche 52 wurden bei den Patienten, die Adalimumab doppelblind in der Erhaltungsdosis von maximal 40 mg (0,6 mg/kg) jede zweite Woche bzw. maximal 40 mg (0,6 mg/kg) wöchentlich erhielten, die klinische Remission nach FMS bei *Respondern* in Woche 8, das klinische Ansprechen nach FMS (definiert als Abnahme des *Mayo-Score* um ≥ 3 Punkte und ≥ 30 % gegenüber *Baseline*) bei *Respondern* in Woche 8, die Mukosaheilung (definiert als endoskopischer *Mayo-Subscore* von ≤ 1) bei *Respondern* in Woche 8, die klinische Remission nach FMS bei Patienten in Remission in Woche 8 sowie der Anteil der Studienteilnehmer in kortikosteroidfreier Remission nach FMS bei *Respondern* in Woche 8 beurteilt (Tabelle 32).

**Tabelle 32. Ergebnisse zur Wirksamkeit in Woche 52**

| | **Adalimumab[a] Maximal 40 mg jede zweite Woche** n = 31 | **Adalimumab[b] Maximal 40 mg wöchentlich** n = 31 |
|---|---|---|
| Klinische Remission bei PMS-*Respondern* in Woche 8 | 9/31 (29,0 %) | 14/31 (45,2 %) |
| Klinisches Ansprechen bei PMS-*Respondern* in Woche 8 | 19/31 (61,3 %) | 21/31 (67,7 %) |
| Mukosaheilung bei PMS-*Respondern* in Woche 8 | 12/31 (38,7 %) | 16/31 (51,6 %) |

| | **Adalimumab[a] Maximal 40 mg jede zweite Woche** n = 31 | **Adalimumab[b] Maximal 40 mg wöchentlich** n = 31 |
|---|---|---|
| Klinische Remission bei Patienten in PMS-Remission in Woche 8 | 9/21 (42,9 %) | 10/22 (45,5 %) |
| Kortikosteroidfreie Remission bei PMS-*Respondern* in Woche 8[c] | 4/13 (30,8 %) | 5/16 (31,3 %) |
| [a] Adalimumab 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) jede zweite Woche<br>[b] Adalimumab 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) wöchentlich<br>[c] Bei Patienten, die bei *Baseline* begleitend Kortikosteroide erhielten<br>Hinweis: Patienten mit fehlenden Werten in Woche 52 oder die randomisiert einer erneuten Induktionstherapie oder der Erhaltungstherapie zugeteilt wurden, wurden hinsichtlich der Endpunkte in Woche 52 als *Non-Responder* gewertet. | | |

Weitere explorative Wirksamkeitsendpunkte umfassten das klinische Ansprechen nach *Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index* (PUCAI) (definiert als Abnahme des PUCAI um ≥ 20 Punkte gegenüber *Baseline*) und die klinische Remission nach PUCAI (definiert als PUCAI < 10) in Woche 8 und Woche 52 (Tabelle 33).

**Tabelle 33. Ergebnisse zu den explorativen Endpunkten nach PUCAI**

| | **Woche 8** | |
|---|---|---|
| | **Adalimumab[a] Maximal 160 mg in Woche 0/Placebo in Woche 1** n = 30 | **Adalimumab[b,c] Maximal 160 mg in Woche 0 und Woche 1** n = 47 |
| Klinische Remission nach PUCAI | 10/30 (33,3 %) | 22/47 (46,8 %) |
| Klinisches Ansprechen nach PUCAI | 15/30 (50,0 %) | 32/47 (68,1 %) |
| | **Woche 52** | |
| | **Adalimumab[d] Maximal 40 mg jede zweite Woche** n = 31 | **Adalimumab[e] Maximal 40 mg wöchentlich** n = 31 |
| Klinische Remission nach PUCAI bei PMS-*Respondern* in Woche 8 | 14/31 (45,2 %) | 18/31 (58,1 %) |
| Klinisches Ansprechen nach PUCAI bei PMS-*Respondern* in Woche 8 | 18/31 (58,1 %) | 16/31 (51,6 %) |
| [a] Adalimumab 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0, Placebo in Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2<br>[b] Adalimumab 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0 und Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2<br>[c] Ohne Patienten unter offener Adalimumab-Induktionsdosis von 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0 und Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2<br>[d] Adalimumab 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) jede zweite Woche<br>[e] Adalimumab 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) wöchentlich<br><br>Hinweis 1: Beide Behandlungsarme mit Induktionsphase erhielten 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) in Woche 4 und Woche 6. | | |

Hinweis 2: Patienten mit fehlenden Werten in Woche 8 wurden als Patienten gewertet, die die Endpunkte nicht erreichten.
Hinweis 3: Patienten mit fehlenden Werten in Woche 52 oder die randomisiert einer erneuten Induktionstherapie oder der Erhaltungstherapie zugeteilt wurden, wurden hinsichtlich der Endpunkte in Woche 52 als *Non-Responder* gewertet.

Von den mit Adalimumab behandelten Patienten, die während der Erhaltungsphase eine erneute Induktionstherapie erhielten, erreichten 2 von 6 (33 %) in Woche 52 ein klinisches Ansprechen nach FMS.

*Lebensqualität*

In den mit Adalimumab behandelten Behandlungsarmen wurden bei den *Scores* zu IMPACT-III und WPAI (*Work Productivity and Activity Impairment*) der betreuenden Personen klinisch bedeutsame Verbesserungen gegenüber *Baseline* beobachtet.

Klinisch bedeutsame Zunahmen (Verbesserungen) der Wachstumsgeschwindigkeit (Körperlänge) gegenüber *Baseline* wurden in den Behandlungsarmen beobachtet, die Adalimumab erhielten, und klinisch bedeutsame Zunahmen (Verbesserungen) des *Body-Mass-Index* gegenüber *Baseline* wurden bei Studienteilnehmern unter der hohen Erhaltungsdosis von maximal 40 mg (0,6 mg/kg) wöchentlich beobachtet.

*Uveitis bei Kindern und Jugendlichen*

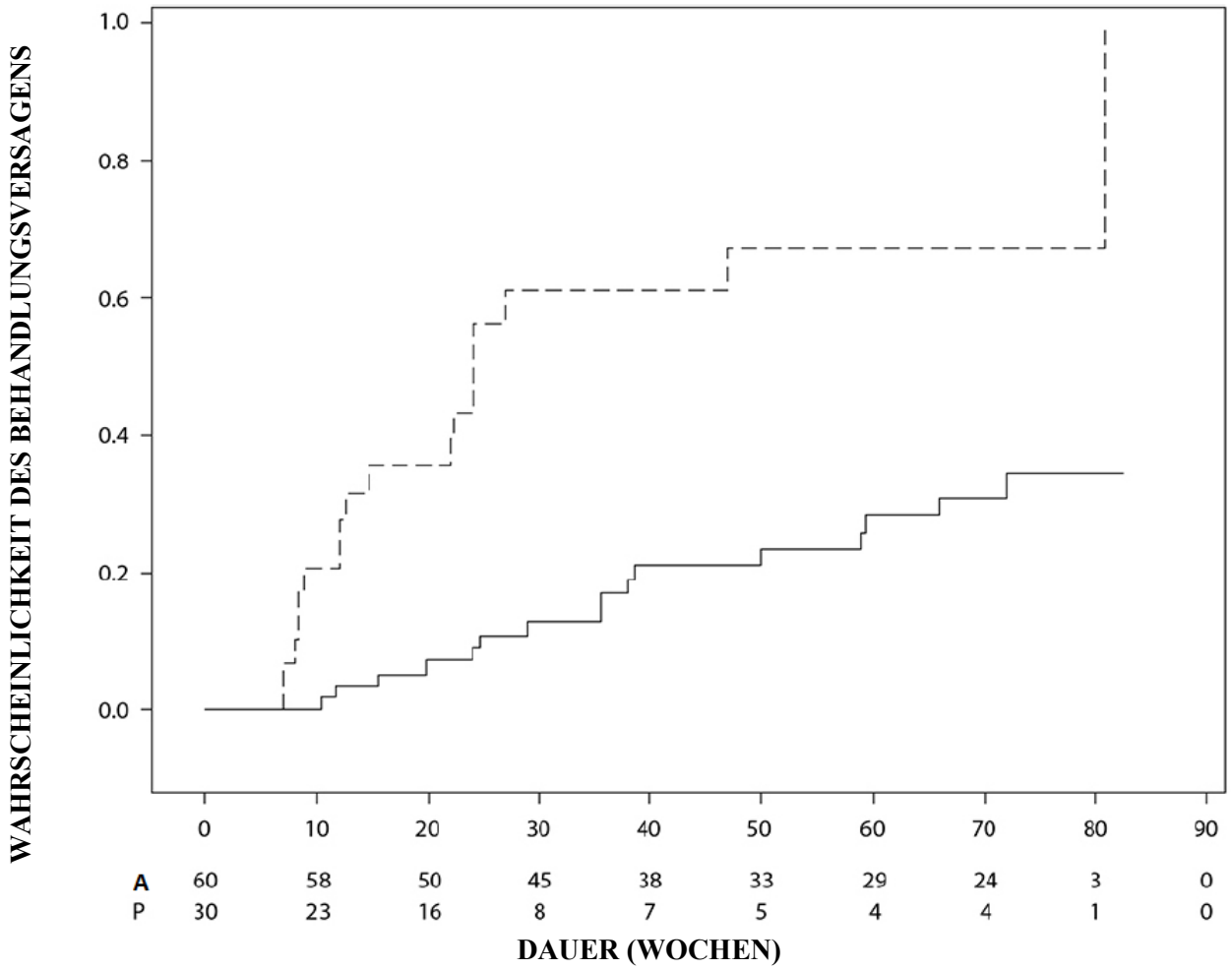
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden in einer randomisierten, doppelmaskierten, kontrollierten Studie mit 90 Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis < 18 Jahren mit aktiver JIA-assoziierter nicht infektiöser Uveitis anterior untersucht, die mindestens 12 Wochen lang nicht auf die Behandlung mit Methotrexat angesprochen hatten. Die Patienten erhielten alle zwei Wochen entweder Placebo oder 20 mg Adalimumab (sofern < 30 kg) oder 40 mg Adalimumab (sofern ≥ 30 kg) jeweils in Kombination mit ihrer Ausgangsdosis Methotrexat.

Der primäre Endpunkt war die „Dauer bis zum Behandlungsversagen“. Das Behandlungsversagen wurde definiert durch eine Verschlechterung oder eine gleichbleibende Nichtverbesserung der Augenentzündung, eine teilweise Verbesserung mit Entstehung von anhaltenden Augenbegleiterkrankungen oder eine Verschlechterung von Augenbegleiterkrankungen, eine nicht erlaubte Verwendung von Begleitmedikamenten oder eine Unterbrechung der Behandlung für einen längeren Zeitraum.

*Klinisches Ansprechen*

Adalimumab verzögerte signifikant die Zeit bis zum Behandlungsversagen im Vergleich zu Placebo (siehe Abbildung 3, P < 0,0001 beim *Log-Rank-Test*). Die mittlere Zeit bis zum Behandlungsversagen lag bei 24,1 Wochen für Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, während die mittlere Zeit für das Behandlungsversagen für mit Adalimumab behandelte Patienten nicht abschätzbar war, da weniger als die Hälfte dieser Patienten ein Behandlungsversagen erfahren haben. Adalimumab verminderte signifikant das Risiko eines Behandlungsversagens um 75 % im Vergleich zu Placebo, wie die *Hazard Ratio* (HR = 0,25 [95 % CI: 0,12; 0,49]) zeigt.

**Abb. 3: Kaplan-Meier-Kurven zur Darstellung der Dauer bis zum Behandlungsversagen in der pädiatrischen Uveitis-Studie**




Behandlung – – – – Placebo ——— Adalimumab
Hinweis: P = Placebo (Anzahl Risikopatienten); A = Adalimumab (Anzahl Risikopatienten).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Nach subkutaner Gabe einer Einzeldosis von 40 mg waren die Resorption und Verteilung von Adalimumab langsam. Die maximalen Serumkonzentrationen wurden ungefähr 5 Tage nach Verabreichung erreicht. Die auf Grundlage von drei Studien geschätzte, durchschnittliche absolute Bioverfügbarkeit von Adalimumab betrug nach Gabe einer einzelnen subkutanen Dosis von 40 mg 64 %. Nach intravenösen Einzeldosen von 0,25 bis 10 mg/kg waren die Konzentrationen proportional zur Dosis. Bei Dosen von 0,5 mg/kg (~ 40 mg) lag die *Clearance* zwischen 11 und 15 ml/h, das Verteilungsvolumen (Vss) betrug 5 bis 6 Liter, und die mittlere terminale Halbwertszeit lag bei ungefähr zwei Wochen. Die Adalimumab-Konzentrationen in der Synovialflüssigkeit mehrerer Patienten mit rheumatoider Arthritis lagen zwischen 31 % und 96 % der Serumkonzentrationen.

Nach subkutaner Verabreichung von 40 mg Adalimumab jede zweite Woche an erwachsene Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) betrugen die mittleren *Steady-State*-Talkonzentrationen ca. 5 µg/ml (ohne gleichzeitige Gabe von Methotrexat) bzw. 8 – 9 µg/ml (in Kombination mit Methotrexat). Im *Steady-State* erhöhten sich die Talkonzentrationen der Adalimumab-Serumspiegel nach subkutaner

Verabreichung von 20, 40 und 80 mg entweder jede zweite oder jede Woche ungefähr proportional zur Dosis.

Nach subkutaner Verabreichung von 24 mg/m² (maximal 40 mg) jede zweite Woche an Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (JIA), die zwischen 4 und 17 Jahren alt waren, betrugen die mittleren *Steady-State*-Talkonzentrationen der Adalimumab- Serumspiegel für Adalimumab ohne Methotrexat-Begleittherapie 5,6 ± 5,6 µg/ml (102 % CV) und 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7 % CV) bei Kombinationstherapie mit Methotrexat (die Messwerte wurden von Woche 20 bis 48 erhoben).

Bei Patienten mit polyartikulärer JIA, die 2 bis < 4 Jahre alt oder 4 Jahre alt und älter waren und die < 15 kg wogen und eine Dosis von 24 mg Adalimumab/m² erhielten, betrug die mittlere *Steady-State*-Talkonzentration der Adalimumab-Serumspiegel für Adalimumab ohne Methotrexat-Begleittherapie 6,0 ± 6,1 µg/ml (101 % CV) und 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2 % CV) bei Kombinationstherapie mit Methotrexat.

Nach subkutaner Verabreichung von 24 mg/m² (maximal 40 mg) jede zweite Woche an Patienten mit Enthesitis-assoziierter Arthritis, die 6 bis 17 Jahre alt waren, betrug die mittlere *Steady-State*-Talkonzentration der Adalimumab-Serumspiegel für Adalimumab ohne Methotrexat- Begleittherapie 8,8 ± 6,6 µg/ml und 11,8 ± 4,3 µg/ml bei Kombinationstherapie mit Methotrexat (die Messwerte wurden in Woche 24 erhoben).

Bei erwachsenen Psoriasispatienten betrug unter der Monotherapie mit 40 mg Adalimumab jede zweite Woche die mittlere *Steady-State*-Talkonzentration 5 µg/ml.

Nachdem pädiatrische Patienten mit chronischer Plaque-Psoriasis jede zweite Woche 0,8 mg Adalimumab/kg (maximal 40 mg) subkutan erhielten, betrugen die mittleren (±SD) Serumtalkonzentrationen von Adalimumab ungefähr 7,4 ± 5,8 µg/ml (79 % CV).

Nach subkutaner Anwendung von Adalimumab 40 mg jede zweite Woche bei erwachsenen Patienten mit nicht röntgenologischer axialer Spondyloarthritis betrug die mittlere (± SD) *Steady-State*-Talkonzentration in Woche 68 8,0 ± 4,6 µg/ml.

Bei erwachsenen Patienten mit Hidradenitis suppurativa wurden bei einer Dosis von 160 mg Adalimumab in Woche 0, gefolgt von 80 mg Adalimumab in Woche 2, Serumtalkonzentrationen für Adalimumab von etwa 7 bis 8 µg/ml in Woche 2 und Woche 4 erreicht. Die mittleren *Steady-State*-Talkonzentrationen in Woche 12 bis Woche 36 betrugen unter der Behandlung mit 40 mg Adalimumab wöchentlich etwa 8 bis 10 µg/ml.

Die Adalimumab-Exposition bei jugendlichen HS-Patienten wurde anhand von pharmakokinetischen Populationsmodellen und von Simulationen auf Basis der indikationsübergreifenden Pharmakokinetik bei anderen pädiatrischen Patienten (Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen, juvenile idiopathische Arthritis, Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen sowie Enthesitis-assoziierte Arthritis) bestimmt. Das empfohlene Dosierungsschema bei Jugendlichen mit HS ist 40 mg jede zweite Woche. Da die Körpergröße einen möglichen Einfluss auf die Aufnahme von Adalimumab hat, kann für Jugendliche mit einem höheren Körpergewicht und einem nicht ausreichenden Ansprechen auf Adalimumab die empfohlene Erwachsenendosierung von 40 mg wöchentlich von Nutzen sein.

Bei Patienten mit Morbus Crohn wurde mit der Induktionsdosis von 80 mg Adalimumab in Woche 0, gefolgt von 40 mg Adalimumab in Woche 2, eine Talkonzentration von Adalimumab im Serum von ca. 5,5 µg/ml während der Einleitungstherapie erreicht. Mit einer Induktionsdosis von 160 mg Adalimumab in Woche 0, gefolgt von 80 mg in Woche 2, wurde eine Talkonzentration im Serum von ca. 12 µg/ml während der Induktionsphase erreicht. Die durchschnittliche Talkonzentration lag bei ca. 7 µg/ml bei Patienten mit Morbus Crohn, die eine Erhaltungsdosis von 40 mg Adalimumab alle zwei Wochen erhielten.

Bei pädiatrischen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn war die offene Induktionsdosis von Adalimumab 160/80 mg oder 80/40 mg zu Woche 0 bzw. 2, abhängig vom

Körpergewicht mit einem Schnitt bei 40 kg. Zu Woche 4 wurden die Patienten auf Basis ihres Körpergewichts 1:1 entweder zur Erhaltungstherapie mit der Standarddosis (40/20 mg jede zweite Woche) oder mit der niedrigen Dosis (20/10 mg jede zweite Woche) randomisiert. Die mittleren (± SD) Serumtalkonzentrationen von Adalimumab, die zu Woche 4 erreicht wurden, betrugen für Patienten ≥ 40 kg (160/80 mg) 15,7 ± 6,6 µg/ml und für Patienten < 40 kg (80/40 mg) 10,6 ± 6,1 µg/ml.

Für Patienten, die bei der randomisierten Therapie blieben, betrugen zu Woche 52 die mittleren (±SD) Serumtalkonzentrationen von Adalimumab 9,5 ± 5,6 µg/ml für die Gruppe mit Standarddosis und 3,5 ± 2,2 µg/ml für die Gruppe mit der niedrigen Dosis. Die mittleren Talkonzentrationen blieben bei Patienten, die weiterhin jede zweite Woche eine Adalimumab-Behandlung erhielten, 52 Wochen lang erhalten. Für Patienten mit Dosiseskalation (Verabreichung von jeder zweiten Woche auf wöchentlich) betrugen die mittleren (± SD) Serumtalkonzentrationen von Adalimumab zu Woche 52 15,3 ± 11,4 µg/ml (40/20 mg, wöchentlich) bzw. 6,7 ± 3,5 µg/ml (20/10 mg, wöchentlich).

Bei Patienten mit Colitis ulcerosa wurde mit der Induktionsdosis von 160 mg Adalimumab in Woche 0, gefolgt von 80 mg in Woche 2, eine Talkonzentration von Adalimumab im Serum von ca. 12 µg/ml während der Einleitungstherapie erreicht. Die durchschnittliche Talkonzentration lag bei ca. 8 µg/ml bei Patienten mit Colitis ulcerosa, die eine Erhaltungsdosis von 40 mg Adalimumab alle zwei Wochen erhielten.

Nach subkutaner Verabreichung einer körpergewichtsbasierten Dosis von 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) jede zweite Woche bei Kindern und Jugendlichen mit Colitis ulcerosa betrug die mittlere *Steady-State*-Talkonzentration des Adalimumab-Serumspiegels in Woche 52 5,01 ± 3,28 µg/ml. Bei Patienten, die 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) wöchentlich erhielten, betrug die mittlere (±SD) *Steady-State*-Talkonzentration des Adalimumab-Serumspiegels in Woche 52 15,7 ± 5,60 µg/ml.

Bei erwachsenen Patienten mit Uveitis wurde mit einer Induktionsdosis von 80 mg Adalimumab in Woche 0, gefolgt von 40 mg Adalimumab alle zwei Wochen ab Woche 1, eine mittlere *Steady-State*-Konzentration von ca. 8 bis 10 µg/ml erreicht.

Die Adalimumab-Exposition bei pädiatrischen Uveitis-Patienten wurde anhand von pharmakokinetischen Populationsmodellen und von Simulationen auf Basis der indikationsübergreifenden Pharmakokinetik bei anderen pädiatrischen Patienten (Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen, juvenile idiopathische Arthritis, Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen sowie Enthesitis-assoziierte Arthritis) bestimmt. Es gibt keine klinischen Expositionsdaten für die Verwendung einer Induktionsdosis bei Kindern < 6 Jahren. Die prognostizierten Expositionen weisen darauf hin, dass in der Abwesenheit von Methotrexat eine Induktionsdosis zu einem anfänglichen Anstieg der systemischen Exposition führen könnte.

Pharmakokinetische und pharmakodynamische Modelle und Simulationen sagten für Patienten, die mit 80 mg jede zweite Woche behandelt wurden, eine vergleichbare Adalimumab-Exposition und Wirksamkeit voraus wie bei Patienten, die mit 40 mg jede Woche behandelt wurden (eingeschlossen waren erwachsene Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA), Hidradenitis suppurativa (HS), Colitis ulcerosa (CU), Morbus Crohn (MC) oder Psoriasis (Pso), jugendliche Patienten mit HS sowie pädiatrische Patienten mit MC und CU ≥ 40 kg).

Dosis-Wirkungsbeziehung in der pädiatrischen Population

Auf Basis klinischer Studiendaten von Patienten mit JIA (pJIA und EAA) wurde eine Dosis- Wirkungsbeziehung zwischen den Plasmakonzentrationen und dem PedACR 50-Ansprechen bestimmt. Die Adalimumab-Plasmakonzentration, die offenbar zur mittleren maximalen Wahrscheinlichkeit eines PedACR50-Ansprechens (EC50) führt, lag bei 3 µg/ml (95 % CI: 1 – 6 µg/ml).

Dosis-Wirkungsbeziehungen zwischen der Adalimumab-Konzentration und der Wirksamkeit bei pädiatrischen Patienten mit schwerer chronischer Plaque-Psoriasis wurden für den PASI75 bzw. die PGA-*Scores* „erscheinungsfrei“ oder „minimal“ festgelegt. Die Häufigkeiten des PASI75 und der PGA-*Scores* „klares Hautbild“ oder „nahezu klares Hautbild“ nahmen mit zunehmender

Adalimumab-Konzentration zu, beide mit einer offensichtlich vergleichbaren EC50 von etwa 4,5 µg/ml (95 % CI 0,4 – 47,6 beziehungsweise 1,9 – 10,5).

Elimination

Pharmakokinetische Analysen anhand des Datenbestandes von über 1 300 RA-Patienten ergaben eine Tendenz zu einer höheren scheinbaren Adalimumab-*Clearance* bei steigendem Körpergewicht. Nach Korrektur hinsichtlich der Gewichtsunterschiede schien der Einfluss von Geschlecht und Alter auf die Adalimumab-*Clearance* gering zu sein. Die Serumkonzentrationen an freiem, nicht an Anti-Adalimumab-Antikörper (AAA) gebundenem Adalimumab waren niedriger bei Patienten mit messbaren AAA.

Eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion

Adalimumab wurde bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion nicht untersucht.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den Studien zur Einzeldosistoxizität, Toxizität bei Mehrfachgabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besondere Gefahren für den Menschen erkennen.

Eine Studie zur Toxizität der embryofetalen/perinatalen Entwicklung wurde bei Cynomolgus-Affen mit 0, 30 und 100 mg/kg (9 – 17 Affen/Gruppe) durchgeführt. Es gab keine Hinweise auf eine Schädigung der Feten durch Adalimumab. Weder Kanzerogenitätsstudien noch eine Standardstudie zur Fertilität und Postnataltoxizität wurden mit Adalimumab durchgeführt, da entsprechende Modelle für einen Antikörper mit begrenzter Kreuzreaktivität mit Nagetier-TNF nicht vorhanden sind und die Entwicklung neutralisierender Antikörper bei Nagetieren fehlt.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Adipinsäure
Citronensäure-Monohydrat
Natriumchlorid
Mannitol (Ph.Eur.) (E 421)
Polysorbat 80 (E 433)
Salzsäure (zur Anpassung des pH-Wertes) (E 507)
Natriumhydroxid (zur Anpassung des pH-Wertes) (E 524)
Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren. Die Fertigspritze bzw. den Fertigpen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Eine einzelne Hefiya-Fertigspritze bzw. ein einzelner Hefiya-Fertigpen darf für bis zu 21 Tage bei Temperaturen bis zu maximal 25 °C gelagert werden. Die Fertigspritze oder der Fertigpen müssen vor Licht geschützt werden und müssen entsorgt werden, wenn sie nicht innerhalb dieser 21 Tage verwendet werden.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Hefiya 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

0,4 ml Lösung in einer Einweg-Fertigspritze (Glasart I) mit einem Gummistopfen (Brombutylgummi) und einer Edelstahl-Nadel (29 Gauge) mit automatischem Stichschutz und Fingerauflage, Schutzkappe aus Gummi (thermoplastisches Elastomer) und Kolben aus Kunststoff.

Packung mit 2 Fertigspritzen in einer Blisterpackung

Hefiya 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

0,8 ml Lösung in einer Einweg-Fertigspritze (Glasart I) mit einem Gummistopfen (Brombutylgummi) und einer Edelstahl-Nadel (29 Gauge) mit automatischem Stichschutz und Fingerauflage, Schutzkappe aus Gummi (thermoplastisches Elastomer) und Kolben aus Kunststoff.

Packungen mit 1 und 2 Fertigspritzen in einer Blisterpackung
Bündelpackung mit 6 (3 Packungen à 2 Spritzen) Fertigspritzen in einer Blisterpackung

Hefiya 40 mg Injektionslösung im Fertigpen

0,8 ml Lösung in einer Einweg-Fertigspritze in einem dreieckigen Pen mit durchsichtigem Fenster und Beschriftung. Die Spritze im Inneren des Pens ist aus Glas (Glasart I) mit einer 29-Gauge-Edelstahlnadel, einer innen liegenden Schutzkappe aus Gummi (thermoplastisches Elastomer) und einem Gummikolben (Brombutylgummi).

Packungen mit 1 und 2 Fertigpens
Bündelpackung mit 6 (3 Packungen à 2 Pens) Fertigpens

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Vollständige Anweisungen sind in der Packungsbeilage, Abschnitt 7, „Anweisung für die Anwendung“ enthalten.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Österreich

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

Hefiya 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

EU/1/18/1287/007

Hefiya 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

EU/1/18/1287/001
EU/1/18/1287/002
EU/1/18/1287/003

Hefiya 40 mg Injektionslösung im Fertigpen

EU/1/18/1287/004
EU/1/18/1287/005
EU/1/18/1287/006

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. Juli 2018
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 6. Februar 2023

## 10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur verfügbar: https://www.ema.europa.eu.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hefiya 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Hefiya 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Hefiya 40 mg Injektionslösung im Fertigpen

Hefiya 80 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Hefiya 80 mg Injektionslösung im Fertigpen

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Hefiya 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Einzeldosis-Fertigspritze mit 0,2 ml Lösung enthält 20 mg Adalimumab.

Hefiya 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Einzeldosis-Fertigspritze mit 0,4 ml Lösung enthält 40 mg Adalimumab.

Hefiya 40 mg Injektionslösung im Fertigpen

Jeder Einzeldosis-Fertigpen mit 0,4 ml Lösung enthält 40 mg Adalimumab.

Hefiya 80 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Einzeldosis-Fertigspritze mit 0,8 ml Lösung enthält 80 mg Adalimumab.

Hefiya 80 mg Injektionslösung im Fertigpen

Jeder Einzeldosis-Fertigpen mit 0,8 ml Lösung enthält 80 mg Adalimumab.

Adalimumab ist ein rekombinanter humaner monoklonaler Antikörper, der in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters produziert wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion) in einer Fertigspritze
Injektionslösung (Injektion) im Fertigpen (SensoReady)

Klare bis leicht opaleszierende, farblose oder leicht gelbliche Lösung.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Rheumatoide Arthritis

Hefiya ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur

- Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die nur unzureichend auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika, einschließlich Methotrexat, angesprochen haben.
- Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind.

Hefiya kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat, oder wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden.

Adalimumab reduziert in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkschädigungen und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.

Juvenile idiopathische Arthritis

*Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis*

Hefiya ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis bei Patienten ab dem Alter von 2 Jahren, die nur unzureichend auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) angesprochen haben. Hefiya kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat oder, wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden (zur Wirksamkeit bei der Monotherapie, siehe Abschnitt 5.1). Bei Patienten, die jünger als 2 Jahre sind, wurde Adalimumab nicht untersucht.

*Enthesitis-assoziierte Arthritis*

Hefiya ist zur Behandlung der aktiven Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Patienten indiziert, die 6 Jahre und älter sind und die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben (siehe Abschnitt 5.1).

Axiale Spondyloarthritis

*Ankylosierende Spondylitis (AS)*

Hefiya ist indiziert zur Behandlung der schweren aktiven ankylosierenden Spondylitis bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben.

*Axiale Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS*

Hefiya ist indiziert zur Behandlung der schweren axialen Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS, aber mit objektiven Anzeichen der Entzündung durch erhöhtes CRP und/oder MRT, bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber diesen vorliegt.

Psoriasis-Arthritis

Hefiya ist indiziert zur Behandlung der aktiven und progressiven Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine vorherige Basistherapie angesprochen haben.

Adalimumab reduziert das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Schädigungen der peripheren Gelenke bei Patienten mit polyartikulären symmetrischen Subtypen der Erkrankung (siehe Abschnitt 5.1) und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.

Psoriasis

Hefiya ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die Kandidaten für eine systemische Therapie sind.

Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen

Hefiya ist indiziert zur Behandlung der schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen (ab dem Alter von 4 Jahren), die nur unzureichend auf eine topische Therapie und Phototherapien angesprochen haben oder für die diese Therapien nicht geeignet sind.

Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)

Hefiya ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Hidradenitis suppurativa (HS) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren, die unzureichend auf eine konventionelle systemische HS-Therapie ansprechen (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Morbus Crohn

Hefiya ist indiziert zur Behandlung des mittelschweren bis schweren, aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die trotz einer vollständigen und adäquaten Therapie mit einem Glukokortikoid und/oder einem Immunsuppressivum nicht ausreichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.

Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen

Hefiya ist indiziert zur Behandlung des mittelschweren bis schweren, aktiven Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen (ab dem Alter von 6 Jahren), die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie, einschließlich primärer Ernährungstherapie und einem Glukokortikoid und/oder einem Immunsuppressivum, angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.

Colitis ulcerosa

Hefiya ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Glukokortikoide und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.

Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen

Hefiya wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen (ab dem Alter von 6 Jahren), die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroiden und/oder 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.

Uveitis

Hefiya ist indiziert zur Behandlung der nicht infektiösen Uveitis intermedia, Uveitis posterior und Panuveitis bei erwachsenen Patienten, die nur unzureichend auf Kortikosteroide angesprochen haben, eine Kortikosteroid sparende Behandlung benötigen oder für die eine Behandlung mit Kortikosteroiden nicht geeignet ist.

Uveitis bei Kindern und Jugendlichen

Hefiya ist indiziert zur Behandlung der chronischen nicht infektiösen Uveitis anterior bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 2 Jahren, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder für die eine konventionelle Therapie nicht geeignet ist.

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Hefiya sollte von einem Facharzt mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Krankheitszuständen, für die Hefiya indiziert ist, eingeleitet und überwacht werden. Augenärzten wird angeraten, vor der Einleitung einer Hefiya-Therapie einen entsprechenden Spezialisten zurate zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4). Patienten, die mit Hefiya behandelt werden, sollte der spezielle Patientenpass ausgehändigt werden.

Nach einer entsprechenden Einweisung in die Injektionstechnik können Patienten Hefiya selbst injizieren, falls ihr Arzt dies für angemessen hält und medizinische Nachuntersuchungen nach Bedarf erfolgen.

Während der Behandlung mit Hefiya sollten andere Begleittherapien (z. B. Glukokortikoide und/oder Immunsuppressiva) optimiert werden.

Dosierung

*Rheumatoide Arthritis*

Bei erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis beträgt die empfohlene Dosis von Hefiya 40 mg Adalimumab, die jede zweite Woche als Einzeldosis subkutan injiziert wird. Die Anwendung von Methotrexat sollte während der Behandlung mit Hefiya fortgesetzt werden.

Die Gabe von Glukokortikoiden, Salizylaten, nicht steroidalen Antiphlogistika oder Analgetika kann während der Behandlung mit Hefiya fortgesetzt werden. Bezüglich der Kombination mit anderen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika als Methotrexat, siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.

Einige der Patienten, die ausschließlich mit Hefiya behandelt werden und nur unzureichend auf Hefiya 40 mg jede zweite Woche ansprechen, könnten von einer Erhöhung der Dosis auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche profitieren.

Die verfügbaren Daten weisen darauf hin, dass ein klinisches Ansprechen üblicherweise innerhalb von 12 Behandlungswochen erreicht wird. Die Fortsetzung der Therapie sollte bei einem Patienten, der innerhalb dieser Zeitspanne nicht anspricht, nochmals überdacht werden.

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Hefiya auch in anderen Stärken und/oder Darreichungsformen erhältlich sein.

*Dosisunterbrechung*

Eine Dosisunterbrechung kann erforderlich sein, z. B. vor einer Operation oder beim Auftreten einer schweren Infektion.

Die verfügbaren Daten weisen darauf hin, dass die Wiederaufnahme der Adalimumab-Therapie nach einer Unterbrechung von 70 Tagen oder länger zu der gleichen Größenordnung des klinischen Ansprechens und einem ähnlichen Sicherheitsprofil wie vor der Dosisunterbrechung führte.

*Ankylosierende Spondylitis, axiale Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS und Psoriasis- Arthritis*

Bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis, axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS oder bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis beträgt die empfohlene Dosis von Hefiya 40 mg Adalimumab, die jede zweite Woche als Einzeldosis subkutan injiziert wird.

Die verfügbaren Daten weisen darauf hin, dass ein klinisches Ansprechen üblicherweise innerhalb von 12 Behandlungswochen erreicht wird. Die Fortsetzung der Therapie sollte bei einem Patienten, der innerhalb dieser Zeitspanne nicht anspricht, nochmals überdacht werden.

*Psoriasis*

Die empfohlene Dosierung von Hefiya für erwachsene Patienten mit Psoriasis beträgt 80 mg Adalimumab, subkutan als Induktionsdosis verabreicht, gefolgt von 40 mg Adalimumab subkutan jede zweite Woche, beginnend eine Woche nach der Induktionsdosis.

Für die Erhaltungsdosis steht Hefiya 40 mg Injektionslösung als Fertigspritze und/oder Fertigpen zur Verfügung.

Bei Patienten, die 16 Wochen lang nicht auf die Therapie angesprochen haben, sollte eine Weiterbehandlung sorgfältig geprüft werden.

Nach 16 Wochen kann bei Patienten, die unzureichend auf Hefiya 40 mg jede zweite Woche ansprechen, eine Erhöhung der Dosis auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche von Nutzen sein. Bei Patienten, die auch nach Erhöhung der Dosis unzureichend ansprechen, sollten Nutzen und Risiko einer fortgesetzten Behandlung mit Hefiya 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche sorgfältig abgewogen werden (siehe Abschnitt 5.1). Bei Erreichen eines ausreichenden Ansprechens mit 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche kann die Dosis anschließend auf 40 mg jede zweite Woche reduziert werden.

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Hefiya auch in anderen Stärken und/oder Darreichungsformen erhältlich sein.

*Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)*

Die empfohlene Dosis von Hefiya für erwachsene Patienten mit Hidradenitis suppurativa (HS) beträgt anfänglich 160 mg an Tag 1 (verabreicht als zwei Injektionen von 80 mg oder vier Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages oder als eine Injektion von 80 mg oder zwei Injektionen von 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen), gefolgt von 80 mg zwei Wochen später an Tag 15 (verabreicht als eine Injektion von 80 mg oder zwei Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages). Zwei Wochen später (Tag 29) wird die Behandlung mit einer Dosis von 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche (verabreicht als eine Injektion von 80 mg oder zwei Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages) fortgesetzt. Falls notwendig, kann eine Antibiotikatherapie während der Behandlung mit Hefiya weitergeführt werden. Es wird empfohlen, dass die Patienten während der Behandlung mit Hefiya täglich eine topische antiseptische Waschlösung an ihren HS-Läsionen anwenden.

Eine Fortsetzung der Therapie länger als 12 Wochen sollte sorgfältig abgewogen werden bei Patienten, die innerhalb dieser Zeitspanne keine Verbesserung zeigen.

Sollte eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich sein, kann wieder mit einer Behandlung mit Hefiya 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche begonnen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Nutzen und Risiko einer Langzeitbehandlung sollten regelmäßig beurteilt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Hefiya auch in anderen Stärken und/oder Darreichungsformen erhältlich sein.

*Morbus Crohn*

Die empfohlene Induktionsdosis für Hefiya beträgt bei Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem, aktivem Morbus Crohn 80 mg in Woche 0, gefolgt von 40 mg in Woche 2. Ist ein schnelleres Ansprechen auf die Therapie erforderlich, kann die Dosis auf 160 mg in Woche 0 (verabreicht als zwei Injektionen von 80 mg oder vier Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages oder als eine Injektion von 80 mg oder zwei Injektionen von 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen), gefolgt von 80 mg in Woche 2 (verabreicht als eine Injektion von 80 mg oder zwei Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages) erhöht werden, allerdings sollte beachtet werden, dass dies das Risiko für unerwünschte Ereignisse während der Therapieeinleitung erhöht.

Nach der Induktionsbehandlung beträgt die empfohlene Dosis 40 mg als subkutane Injektion jede zweite Woche. Wenn Hefiya abgesetzt wurde, kann es erneut verabreicht werden, wenn die Anzeichen und Symptome der Erkrankung wieder auftreten. Zu einer erneuten Verabreichung nach mehr als 8 Wochen seit der letzten Dosis liegen nur wenige Erfahrungen vor.

Während der Erhaltungstherapie können Kortikosteroide gemäß den klinischen Empfehlungen ausgeschlichen werden.

Patienten, bei deren Behandlung mit Hefiya 40 mg jede zweite Woche ein Wirkverlust auftritt, können von einer Erhöhung der Dosis auf 40 mg Hefiya jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche profitieren.

Einige Patienten, die bis Woche 4 noch nicht auf die Therapie angesprochen haben, können von einer Weiterführung der Erhaltungstherapie bis Woche 12 profitieren. Eine weitere Behandlung von Patienten, die in diesem Zeitraum nicht auf die Therapie angesprochen haben, sollte sorgfältig abgewogen werden.

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Hefiya auch in anderen Stärken und/oder Darreichungsformen erhältlich sein.

*Colitis ulcerosa*

Die empfohlene Induktionsdosis für Hefiya beträgt bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa 160 mg in Woche 0 (verabreicht als zwei Injektionen von 80 mg oder vier Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages oder als eine Injektion von 80 mg oder zwei Injektionen von 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) und 80 mg in Woche 2 (verabreicht als eine Injektion von 80 mg oder zwei Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages). Nach der Induktionsbehandlung beträgt die empfohlene Dosis 40 mg als subkutane Injektion jede zweite Woche.

Während der Erhaltungstherapie können Kortikosteroide gemäß den klinischen Empfehlungen ausgeschlichen werden.

Patienten, bei deren Behandlung mit Hefiya 40 mg jede zweite Woche ein Wirkverlust auftritt, können von einer Erhöhung der Dosis auf 40 mg Hefiya jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche profitieren.

Die verfügbaren Daten weisen darauf hin, dass ein klinisches Ansprechen gewöhnlich innerhalb von 2 bis 8 Behandlungswochen erreicht wird. Bei Patienten, die in dieser Zeit nicht ansprechen, sollte die Behandlung mit Hefiya nicht fortgesetzt werden.

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Hefiya auch in anderen Stärken und/oder Darreichungsformen erhältlich sein.

*Uveitis*

Die empfohlene Dosierung von Hefiya für erwachsene Patienten mit Uveitis beträgt 80 mg als Induktionsdosis, gefolgt von 40 mg alle zwei Wochen, beginnend eine Woche nach der Induktionsdosis.
Für die Erhaltungsdosis steht Hefiya 40 mg Injektionslösung als Fertigspritze und/oder Fertigpen zur Verfügung.
Es liegen nur begrenzte Erfahrungen zur Einleitung von Adalimumab als Monotherapie vor. Die Behandlung mit Hefiya kann in Kombination mit Kortikosteroiden und/oder anderen nicht biologischen Immunsuppressiva eingeleitet werden. Eine begleitende Anwendung von Kortikosteroiden kann gemäß gängiger klinischer Praxis ab zwei Wochen nach der Einleitung der Behandlung mit Hefiya ausgeschlichen werden.

Es wird empfohlen, Nutzen und Risiko einer Langzeitbehandlung jährlich zu beurteilen (siehe Abschnitt 5.1).

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Hefiya auch in anderen Stärken und/oder Darreichungsformen erhältlich sein.

Besondere Patientengruppen

*Ältere Patienten*

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

*Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen*

Adalimumab wurde in dieser Patientengruppe nicht untersucht. Eine Dosisempfehlung kann nicht gegeben werden.

*Kinder und Jugendliche*

*Juvenile idiopathische Arthritis*

*Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis ab einem Alter von 2 Jahren*

Die empfohlene Dosis von Hefiya für Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis ab einem Alter von 2 Jahren wird anhand des Körpergewichtes bestimmt (Tabelle 1). Hefiya wird jede zweite Woche subkutan injiziert.

**Tabelle 1. Hefiya-Dosis für Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis**

| Gewicht des Patienten | Dosierungsschema |
|---|---|
| 10 kg bis < 30 kg | 20 mg jede zweite Woche |
| ≥ 30 kg | 40 mg jede zweite Woche |

Die verfügbaren Daten weisen darauf hin, dass ein klinisches Ansprechen üblicherweise innerhalb von 12 Behandlungswochen erreicht wird. Die Fortsetzung der Therapie sollte bei einem Patienten, der innerhalb dieser Zeitspanne nicht anspricht, nochmals sorgfältig überdacht werden.

In dieser Indikation findet sich bei Patienten, die jünger als 2 Jahre sind, keine relevante Anwendung von Adalimumab.

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Hefiya auch in anderen Stärken und/oder Darreichungsformen erhältlich sein.

*Enthesitis-assoziierte Arthritis*

Die empfohlene Dosis von Hefiya für Patienten mit Enthesitis-assoziierter Arthritis ab einem Alter von 6 Jahren wird anhand des Körpergewichtes bestimmt (Tabelle 2). Hefiya wird jede zweite Woche subkutan injiziert.

**Tabelle 2. Hefiya-Dosis für Patienten mit Enthesitis-assoziierter Arthritis**

| Gewicht des Patienten | Dosierungsschema |
|---|---|
| 15 kg bis < 30 kg | 20 mg jede zweite Woche |
| ≥ 30 kg | 40 mg jede zweite Woche |

Adalimumab wurde bei Patienten mit Enthesitis-assoziierter Arthritis, die jünger als 6 Jahre sind, nicht untersucht.

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Hefiya auch in anderen Stärken und/oder Darreichungsformen erhältlich sein.

*Psoriasis-Arthritis und axiale Spondyloarthritis, einschließlich ankylosierende Spondylitis*

Es gibt in den Indikationen ankylosierende Spondylitis und Psoriasis-Arthritis keinen relevanten Nutzen von Adalimumab bei Kindern und Jugendlichen.

*Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen*

Die empfohlene Hefiya-Dosis wird für Patienten mit Plaque-Psoriasis im Alter von 4 bis 17 Jahren anhand des Körpergewichtes bestimmt (Tabelle 3). Hefiya wird subkutan injiziert.

**Tabelle 3. Hefiya-Dosis für Kinder und Jugendliche mit Plaque-Psoriasis**

| Gewicht des Patienten | Dosierungsschema |
|---|---|
| 15 kg bis < 30 kg | Anfangsdosis von 20 mg, gefolgt von einer Dosis von 20 mg jede zweite Woche, beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis |
| ≥ 30 kg | Anfangsdosis von 40 mg, gefolgt von einer Dosis von 40 mg jede zweite Woche, beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis |

Die Fortsetzung der Therapie länger als 16 Wochen sollte bei Patienten, die innerhalb dieser Zeitspanne nicht ansprechen, sorgfältig abgewogen werden.

Wenn die Wiederaufnahme der Therapie mit Adalimumab angezeigt ist, sollte bezüglich Dosis und Behandlungsdauer die oben beschriebene Anleitung befolgt werden.

Die Sicherheit von Adalimumab bei Kindern und Jugendlichen mit Plaque-Psoriasis wurde für durchschnittlich 13 Monate beurteilt.

Für diese Indikation gibt es bei Kindern, die jünger als 4 Jahre sind, keine relevante Anwendung von Adalimumab.

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Hefiya auch in anderen Stärken und/oder Darreichungsformen erhältlich sein.

*Hidradenitis suppurativa (Acne inversa) bei Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Gewicht von mindestens 30 kg)*

Es gibt keine klinischen Studien mit Adalimumab bei jugendlichen Patienten mit Hidradenitis suppurativa (HS). Die Dosierung von Adalimumab bei diesen Patienten wurde in pharmakokinetischen Modellen und Simulationen bestimmt (siehe Abschnitt 5.2).

Die empfohlene Dosis von Hefiya beträgt 80 mg in Woche 0, gefolgt von 40 mg jede zweite Woche ab Woche 1 als subkutane Injektion.

Bei jugendlichen Patienten, die unzureichend auf 40 mg Hefiya jede zweite Woche ansprechen, kann eine Erhöhung der Dosis auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erwogen werden.

Falls notwendig, kann eine Antibiotikatherapie während der Behandlung mit Hefiya weitergeführt werden. Es wird empfohlen, dass die Patienten während der Behandlung mit Hefiya täglich eine topische antiseptische Waschlösung an ihren HS-Läsionen anwenden.

Eine Fortsetzung der Therapie länger als 12 Wochen sollte sorgfältig abgewogen werden bei Patienten, die innerhalb dieser Zeitspanne keine Verbesserung zeigen.

Sollte eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich sein, kann Hefiya nach Bedarf erneut gegeben werden.

Nutzen und Risiko einer fortgesetzten Langzeitbehandlung sollten regelmäßig beurteilt werden (siehe Daten zu Erwachsenen in Abschnitt 5.1).

In dieser Indikation findet sich bei Kindern, die jünger als 12 Jahre sind, keine relevante Anwendung von Adalimumab.

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Hefiya auch in anderen Stärken und/oder Darreichungsformen erhältlich sein.

*Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen*

Die empfohlene Dosis von Hefiya für Patienten mit Morbus Crohn im Alter von 6 bis 17 Jahren wird anhand des Körpergewichts bestimmt (Tabelle 4). Hefiya wird subkutan injiziert.

**Tabelle 4. Hefiya-Dosis für Kinder und Jugendliche mit Morbus Crohn**

| Gewicht des Patienten | Anfangsdosis | Erhaltungsdosis, beginnend in Woche 4 |
|---|---|---|
| < 40 kg | • 40 mg in Woche 0 und 20 mg in Woche 2<br><br>In Fällen, in denen ein schnelleres Ansprechen auf die Therapie erforderlich ist, kann – unter Berücksichtigung, dass bei einer höheren Induktionsdosis auch das Risiko für Nebenwirkungen höher sein kann – folgende Dosis angewandt werden:<br>• 80 mg in Woche 0 und 40 mg in Woche 2 | 20 mg jede zweite Woche |
| ≥ 40 kg | • 80 mg in Woche 0 und 40 mg in Woche 2<br><br>In Fällen, in denen ein schnelleres Ansprechen auf die Therapie erforderlich ist, kann – unter Berücksichtigung, dass bei einer höheren Induktionsdosis auch das Risiko für Nebenwirkungen höher sein kann – folgende Dosis angewandt werden:<br>• 160 mg in Woche 0 und 80 mg in Woche 2 | 40 mg jede zweite Woche |

Patienten, die unzureichend ansprechen, können unter Umständen von einer Erhöhung der Dosis profitieren.

- < 40 kg: 20 mg jede Woche
- ≥ 40 kg: 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche

Die Fortsetzung der Therapie sollte bei einem Patienten, der bis Woche 12 nicht angesprochen hat, nochmals sorgfältig überdacht werden.

In dieser Indikation findet sich bei Kindern, die jünger als 6 Jahre sind, keine relevante Anwendung von Adalimumab.

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Hefiya auch in anderen Stärken und/oder Darreichungsformen erhältlich sein.

*Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen*

Die empfohlene Dosis von Hefiya für Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren mit Colitis ulcerosa wird anhand des Körpergewichts bestimmt (Tabelle 5). Hefiya wird subkutan injiziert.

**Tabelle 5.**
**Hefiya-Dosis für Kinder und Jugendliche mit Colitis ulcerosa**

| Gewicht des Patienten | Anfangsdosis | Erhaltungsdosis, beginnend in Woche 4* |
|---|---|---|
| < 40 kg | • 80 mg in Woche 0 (verabreicht als eine Injektion von 80 mg oder zwei Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages) und<br>• 40 mg in Woche 2 (verabreicht als eine Injektion von 40 mg) | • 40 mg jede zweite Woche |

| Gewicht des Patienten | Anfangsdosis | Erhaltungsdosis, beginnend in Woche 4* |
|---|---|---|
| ≥ 40 kg | • 160 mg in Woche 0 (verabreicht als zwei Injektionen von 80 mg oder vier Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages oder als eine Injektion von 80 mg oder zwei Injektionen von 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) und<br>• 80 mg in Woche 2 (verabreicht als eine Injektion von 80 mg oder zwei Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages) | • 80 mg jede zweite Woche (verabreicht als eine Injektion von 80 mg oder zwei Injektionen von 40 mg innerhalb eines Tages) |

* Kinder, die 18 Jahre alt werden, während sie mit Hefiya behandelt werden, sollten die jeweils verordnete Erhaltungsdosis beibehalten.

Die Fortsetzung der Therapie länger als 8 Wochen sollte bei Patienten, die innerhalb dieser Zeitspanne keine Anzeichen eines Ansprechens aufweisen, sorgfältig abgewogen werden.

Es gibt in dieser Indikation keinen relevanten Nutzen von Hefiya bei Kindern, die jünger als 6 Jahre sind.

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Hefiya auch in anderen Stärken und/oder Darreichungsformen erhältlich sein.

*Uveitis bei Kindern und Jugendlichen*

Die empfohlene Dosis von Hefiya bei Kindern und Jugendlichen mit Uveitis ab einem Alter von 2 Jahren wird anhand des Körpergewichts bestimmt (Tabelle 6). Hefiya wird subkutan injiziert.

Es gibt keine Erfahrungen für die Behandlung der Uveitis bei Kindern und Jugendlichen mit Adalimumab ohne die gleichzeitige Behandlung mit Methotrexat.

**Tabelle 6. Hefiya-Dosis für Kinder und Jugendliche mit Uveitis**

| Gewicht des Patienten | Dosierungsschema |
|---|---|
| < 30 kg | 20 mg jede zweite Woche in Kombination mit Methotrexat |
| ≥ 30 kg | 40 mg jede zweite Woche in Kombination mit Methotrexat |

Wenn mit der Hefiya-Therapie begonnen wird, kann eine Woche vor Beginn der Erhaltungstherapie eine Induktionsdosis von 40 mg bei Patienten < 30 kg bzw. 80 mg bei Patienten ≥ 30 kg verabreicht werden. Zur Anwendung einer Hefiya-Induktionsdosis bei Kindern < 6 Jahren sind keine klinischen Daten vorhanden (siehe Abschnitt 5.2).

Für diese Indikation gibt es bei Kindern, die jünger als 2 Jahre sind, keine relevante Anwendung von Hefiya.

Es wird empfohlen, Nutzen und Risiko einer Langzeitbehandlung jährlich zu beurteilen (siehe Abschnitt 5.1).

Abhängig von den individuellen Behandlungsbedürfnissen kann Hefiya auch in anderen Stärken und/oder Darreichungsformen erhältlich sein.

Art der Anwendung

Hefiya wird mittels subkutaner Injektion verabreicht. Die vollständige Anweisung für die Anwendung findet sich in der Packungsbeilage.

Adalimumab ist auch in anderen Stärken und Darreichungsformen verfügbar.

## 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Aktive Tuberkulose oder andere schwere Infektionen wie Sepsis und opportunistische Infektionen (siehe Abschnitt 4.4).

Mäßige bis schwere Herzinsuffizienz (New York Heart Association [NYHA] Klasse III/IV) (siehe Abschnitt 4.4).

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Infektionen

Patienten, die mit TNF-Antagonisten behandelt werden, sind für schwere Infektionen empfänglicher. Eine beeinträchtigte Lungenfunktion kann das Risiko für die Entwicklung von Infektionen erhöhen. Patienten müssen daher im Hinblick auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose, vor, während und nach der Behandlung mit Hefiya engmaschig überwacht werden. Da die Elimination von Adalimumab bis zu vier Monate dauern kann, sollte die Überwachung über diesen Zeitraum fortgesetzt werden.

Eine Behandlung mit Hefiya sollte bei Patienten mit aktiven Infektionen, einschließlich chronischer oder lokalisierter Infektionen, erst eingeleitet werden, wenn die Infektionen unter Kontrolle sind. Bei Patienten, die Tuberkulose ausgesetzt waren, und bei Patienten, die in Hochrisikogebiete von Tuberkulose oder von endemischen Mykosen wie z. B. Histoplasmose, Kokzidioidomykose oder Blastomykose gereist sind, müssen vor Beginn der Therapie Risiko und Vorteile einer Behandlung mit Hefiya sorgfältig überdacht werden (siehe *Andere opportunistische Infektionen*).

Patienten, bei denen sich unter Behandlung mit Hefiya eine neue Infektion entwickelt, sollten engmaschig beobachtet werden und sich einer vollständigen diagnostischen Beurteilung unterziehen. Tritt bei einem Patienten eine schwere Infektion oder Sepsis neu auf, sollte Hefiya so lange abgesetzt werden und eine geeignete antibakterielle oder antimykotische Therapie eingeleitet werden, bis die Infektion unter Kontrolle ist. Bei Patienten mit anamnestisch bekannten rezidivierenden Infektionen sowie mit Grunderkrankungen und Begleitmedikationen, die das Entstehen von Infektionen begünstigen, darunter auch die medikamentöse Behandlung mit Immunsuppressiva, sollte die Anwendung von Hefiya durch den behandelnden Arzt mit Vorsicht abgewogen werden.

*Schwere Infektionen:*

Schwere Infektionen, einschließlich Sepsis, aufgrund von bakteriellen, mykobakteriellen, invasiven Pilz-, Parasiten-, viralen oder anderen opportunistischen Infektionen, wie z. B. Listeriose, Legionellose und Pneumocystisinfektion, sind im Zusammenhang mit Adalimumab beschrieben worden.

Andere schwere Infektionen in klinischen Studien schließen Pneumonie, Pyelonephritis, septische Arthritis und Septikämie ein. Über Hospitalisierung oder Todesfälle in Verbindung mit Infektionen wurde berichtet.

*Tuberkulose:*

Es gab Berichte von Tuberkulose, einschließlich Reaktivierung und Tuberkuloseneuerkrankungen, bei Patienten, die Adalimumab erhielten. Die Berichte umfassten pulmonale und extrapulmonale (d. h. disseminierte) Tuberkulosefälle.

Vor Beginn der Behandlung mit Hefiya müssen alle Patienten sowohl auf aktive als auch auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen untersucht werden. Zu dieser Untersuchung sollte eine eingehende medizinische Anamnese des Patienten gehören. Diese sollte eine persönliche Tuberkulosevorerkrankung, mögliche frühere Kontakte zu Personen mit aktiver Tuberkulose und eine frühere bzw. derzeitige Behandlung mit Immunsuppressiva abklären. Geeignete Screeningtests (d. h. Tuberkulinhauttest und Röntgen-Thoraxaufnahme) sollten bei allen Patienten durchgeführt werden (nationale Empfehlungen sollten befolgt werden). Es wird empfohlen, die Durchführung und Ergebnisse dieser Tests auf dem Patientenpass zu dokumentieren. Verschreibende Ärzte werden an das Risiko der falsch negativen Ergebnisse des Tuberkulinhauttests, insbesondere bei schwer erkrankten oder immunsupprimierten Patienten, erinnert.

Wird eine aktive Tuberkulose diagnostiziert, darf die Behandlung mit Hefiya nicht eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.3).

In allen nachstehend beschriebenen Situationen sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Hefiya- Therapie sehr sorgfältig abgewogen werden.

Bei Verdacht auf latente Tuberkulose sollte ein in der Tuberkulosebehandlung erfahrener Arzt aufgesucht werden.

Wird eine latente Tuberkulose diagnostiziert, muss vor der ersten Gabe von Hefiya eine geeignete Tuberkuloseprophylaxe entsprechend den nationalen Empfehlungen begonnen werden.

Eine Tuberkuloseprophylaxe vor Beginn der Behandlung mit Hefiya sollte ebenfalls bei Patienten erwogen werden, bei denen trotz negativem Tuberkulosetest mehrere oder signifikante Risikofaktoren für Tuberkulose gegeben sind und bei Patienten mit anamnestisch bekannter latenter oder aktiver Tuberkulose, wenn unklar ist, ob eine adäquate Behandlung durchgeführt wurde.

Trotz Tuberkuloseprophylaxe sind Fälle von Tuberkulosereaktivierung bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, aufgetreten. Einige Patienten, die zuvor erfolgreich gegen aktive Tuberkulose behandelt worden waren, entwickelten unter der Behandlung mit Adalimumab erneut eine Tuberkulose.

Die Patienten sind anzuweisen, ärztlichen Rat einzuholen, falls es während oder nach der Behandlung mit Hefiya zu klinischen Anzeichen/Symptomen kommt, die auf eine Tuberkuloseinfektion hinweisen (z. B. anhaltender Husten, Kräfteschwund/Gewichtsverlust, leicht erhöhte Körpertemperatur, Teilnahmslosigkeit).

*Andere opportunistische Infektionen:*

Opportunistische Infektionen, einschließlich invasiver Pilzinfektionen, wurden bei Patienten beobachtet, die Adalimumab erhielten. Diese Infektionen wurden nicht lückenlos bei Patienten erkannt, die TNF-Antagonisten anwendeten. Dies führte zu Verzögerungen bei der geeigneten Therapie, manchmal mit tödlichem Ausgang.

Bei Patienten, die Anzeichen oder Symptome wie z. B. Fieber, Unwohlsein, Gewichtsverlust, Schweißausbrüche, Husten, Atemnot und/oder Lungeninfiltrate oder eine andere schwere systemische

Erkrankung mit oder ohne gleichzeitigem Schock entwickeln, ist eine invasive Pilzinfektion zu befürchten. Die Verabreichung von Hefiya muss sofort unterbrochen werden. Bei diesen Patienten sollten die Diagnose und die Einleitung einer empirischen Antimykotikatherapie mit einem Arzt abgesprochen werden, der in der Behandlung von Patienten mit invasiven Pilzinfektionen Erfahrung hat.

Hepatitis-B-Reaktivierung

Die Reaktivierung einer Hepatitis B trat bei Patienten auf, die einen TNF-Antagonisten, einschließlich Adalimumab, erhielten und chronische Träger dieses Virus waren (d. h. HBsAg-positiv). Einige Fälle nahmen einen tödlichen Ausgang. Patienten müssen vor Beginn der Therapie mit Hefiya auf eine HBV-Infektion untersucht werden. Patienten, die positiv auf eine Hepatitis-B-Infektion getestet wurden, sollten Rücksprache mit einem Arzt halten, der Fachkenntnisse zur Behandlung von Hepatitis B hat.

Träger von HBV, die eine Behandlung mit Hefiya benötigen, müssen engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer aktiven HBV-Infektion sowohl während der gesamten Therapie als auch mehrere Monate nach Beendigung der Therapie überwacht werden. Es gibt keine ausreichenden Daten zur Vorbeugung einer HBV-Reaktivierung durch eine antivirale Therapie bei Patienten, die mit TNF- Antagonisten behandelt werden und Träger von HBV sind. Patienten, bei denen eine HBV- Reaktivierung auftritt, müssen Hefiya absetzen, und eine effektive antivirale Therapie mit geeigneter unterstützender Behandlung muss eingeleitet werden.

Neurologische Ereignisse

TNF-Antagonisten, einschließlich Adalimumab, wurden in seltenen Fällen mit dem neuen Auftreten oder der Verstärkung der klinischen Symptomatik und/oder dem radiologischen Nachweis von demyelinisierenden Erkrankungen im zentralen Nervensystem, einschließlich multipler Sklerose und Optikusneuritis, und demyelinisierenden Erkrankungen im peripheren Nervensystem, einschließlich Guillain-Barré-Syndrom, in Verbindung gebracht. Die Verordnung von Hefiya sollte bei Patienten mit vorbestehenden oder beginnenden demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS oder des peripheren Nervensystems vom verschreibenden Arzt sorgfältig abgewogen werden. Tritt eine dieser Erkrankungen auf, sollte in Betracht gezogen werden, Hefiya abzusetzen. Es besteht ein bekannter Zusammenhang zwischen einer Uveitis intermedia und demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS. Patienten mit nicht infektiöser Uveitis intermedia sollten vor der Einleitung einer Hefiya-Therapie und regelmäßig während der Behandlung neurologisch untersucht werden, um vorbestehende oder beginnende demyelinisierende Erkrankungen des ZNS zu erfassen.

Allergische Reaktionen

In klinischen Studien waren schwerwiegende allergische Reaktionen in Verbindung mit Adalimumab selten. Nicht schwerwiegende allergische Reaktionen im Zusammenhang mit Adalimumab wurden in klinischen Studien gelegentlich beobachtet. Es gibt Berichte zum Auftreten von schwerwiegenden allergischen Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, nach Verabreichung von Adalimumab. Falls eine anaphylaktische Reaktion oder andere schwerwiegende allergische Reaktionen auftreten, sollte Hefiya sofort abgesetzt und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Immunsuppression

In einer Studie mit 64 Patienten mit rheumatoider Arthritis, die mit Adalimumab behandelt wurden, ergab sich kein Beleg für eine Abschwächung der Überempfindlichkeitsreaktion vom verzögerten Typ, für eine Abnahme der Immunglobulinkonzentration oder für Veränderungen der Zahl von Effektor-T-, B-, NK-Zellen, Monozyten/Makrophagen und neutrophilen Granulozyten.

Maligne und lymphoproliferative Erkrankungen

Innerhalb kontrollierter Phasen von klinischen Studien wurden bei Patienten unter TNF-Antagonisten im Vergleich zu Kontrollpatienten mehr Fälle von malignen Erkrankungen, einschließlich Lymphome,

beobachtet. Allerdings war das Auftreten selten. In der Phase nach Markteinführung wurden Fälle von Leukämie bei Patienten, die mit einem TNF-Antagonisten behandelt wurden, berichtet. Die Risikoeinschätzung wird dadurch erschwert, dass bei Patienten mit langjährig bestehender rheumatoider Arthritis und hoch aktiver, entzündlicher Erkrankung ein erhöhtes Grundrisiko für Lymphome und Leukämie besteht. Nach dem derzeitigen Kenntnisstand kann ein mögliches Risiko für die Entwicklung von Lymphomen, Leukämie und anderen malignen Erkrankungen bei Patienten, die mit TNF-Antagonisten behandelt werden, nicht ausgeschlossen werden.

Bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen (bis 22 Jahre), die mit TNF-Antagonisten (einschließlich Adalimumab in der Phase nach der Markteinführung) behandelt wurden (Therapieeinleitung ≤ 18 Jahre), wurden maligne Erkrankungen, von denen einige tödlich waren, berichtet. Annähernd die Hälfte der Fälle waren Lymphome. Die anderen Fälle stellten eine Vielfalt verschiedener maligner Erkrankungen dar und umfassten auch seltene maligne Erkrankungen, die üblicherweise mit Immunsuppression in Verbindung gebracht werden. Bei Kindern und Jugendlichen kann unter der Behandlung mit TNF-Antagonisten ein Risiko für die Entwicklung maligner Erkrankungen nicht ausgeschlossen werden.

Nach Markteinführung wurden bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, seltene Fälle von hepatosplenalen T-Zell-Lymphomen beobachtet. Diese seltene Form eines T-Zell-Lymphoms hat einen sehr aggressiven Krankheitsverlauf und führt in der Regel zum Tode. Einige der hepatosplenalen T-Zell-Lymphome sind bei jungen Erwachsenen aufgetreten, die Adalimumab in Kombination mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin zur Behandlung einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung erhielten. Ein mögliches Risiko von Hefiya in Kombination mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin sollte sorgfältig geprüft werden. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei Patienten, die mit Hefiya behandelt werden, ein Risiko für die Entwicklung eines hepatosplenalen T-Zell-Lymphoms besteht (siehe Abschnitt 4.8).

Es wurden keine Studien durchgeführt, in die Patienten mit einer malignen Erkrankung in der Vorgeschichte eingeschlossen wurden oder in denen die Adalimumab-Behandlung bei Patienten fortgesetzt wurde, nachdem sich eine maligne Erkrankung entwickelte. Daher sollte zusätzliche Vorsicht bei der Behandlung dieser Patienten mit Hefiya angewandt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Alle Patienten, insbesondere Patienten mit einer intensiven immunsuppressiven Therapie in der Vorgeschichte oder Psoriasispatienten, die zuvor eine PUVA-Therapie erhalten haben, sollten vor und während der Behandlung mit Hefiya auf das Vorliegen von nicht melanomartigen Hauttumoren untersucht werden. Ebenso wurde das Auftreten von Melanomen und Merkelzellkarzinomen bei Patienten, die mit TNF-Antagonisten, einschließlich Adalimumab, behandelt wurden, berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

In einer exploratorischen klinischen Studie zur Evaluierung der Anwendung eines anderen TNF- Antagonisten, Infliximab, bei Patienten mit mäßiger bis schwerer chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) wurden bei mit Infliximab behandelten Patienten im Vergleich zu Kontrollpatienten mehr maligne Erkrankungen, meistens der Lunge oder des Kopfes und Halses, berichtet. Alle Patienten waren in der Vorgeschichte starke Raucher. Daher müssen TNF-Antagonisten bei COPD-Patienten mit Vorsicht angewendet werden, ebenso bei Patienten mit erhöhtem Risiko für maligne Erkrankungen als Folge starken Rauchens.

Nach der aktuellen Datenlage ist nicht bekannt, ob eine Adalimumab-Behandlung das Risiko für die Entwicklung von Dysplasien oder kolorektalen Karzinomen beeinflusst. Alle Patienten mit Colitis ulcerosa, die ein erhöhtes Risiko für Dysplasien oder kolorektales Karzinom haben (z. B. Patienten mit lange bestehender Colitis ulcerosa oder primär sklerosierender Cholangitis), oder die eine Vorgeschichte für Dysplasie oder kolorektales Karzinom hatten, sollten vor der Therapie und während des Krankheitsverlaufs in regelmäßigen Intervallen auf Dysplasien untersucht werden. Die Untersuchung sollte Koloskopie und Biopsien entsprechend der nationalen Empfehlungen umfassen.

Hämatologische Reaktionen

Im Zusammenhang mit TNF-Antagonisten wurde in seltenen Fällen über das Auftreten von Panzytopenie, einschließlich aplastischer Anämie, berichtet. Unerwünschte Ereignisse des blutbildenden Systems, einschließlich medizinisch signifikanter Zytopenie (z. B. Thrombozytopenie, Leukopenie), wurden unter Adalimumab berichtet. Alle Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass sie sofort einen Arzt aufsuchen sollten, wenn sie unter der Hefiya-Therapie Anzeichen und Symptome entwickeln, die auf eine Blutdyskrasie hindeuten (z. B. anhaltendes Fieber, Blutergüsse, Blutung, Blässe). Bei Patienten mit bestätigten signifikanten hämatologischen Abnormalitäten sollte eine Unterbrechung der Hefiya-Therapie in Betracht gezogen werden.

Impfungen

Vergleichbare Antikörperantworten auf einen 23-valenten Standardpneumokokkenimpfstoff und einen trivalenten Influenzaimpfstoff wurden in einer Studie bei 226 Erwachsenen mit rheumatoider Arthritis, die mit Adalimumab oder Placebo behandelt wurden, beobachtet. Es liegen keine Daten vor über eine sekundäre Infektionsübertragung durch Lebendimpfstoffe bei Patienten, die Adalimumab erhielten.

Bei pädiatrischen Patienten wird empfohlen, nach Möglichkeit vor Therapiebeginn mit Hefiya alle Immunisierungen in Übereinstimmung mit den gegenwärtigen Richtlinien auf den aktuellen Stand zu bringen.

Patienten können gleichzeitig zur Hefiya-Therapie Impfungen erhalten, mit Ausnahme von Lebendimpfstoffen. Es wird empfohlen, Säuglinge, die *in utero* Adalimumab ausgesetzt waren, nicht vor Ablauf von 5 Monaten nach der letzten Gabe von Adalimumab bei der Mutter während der Schwangerschaft mit Lebendimpfstoffen (z. B. BCG-Vakzine) zu impfen.

Dekompensierte Herzinsuffizienz

In einer klinischen Studie mit einem anderen TNF-Antagonisten wurden eine Verschlechterung einer dekompensierten Herzinsuffizienz sowie eine Erhöhung der damit einhergehenden Mortalität beobachtet. Bei mit Adalimumab behandelten Patienten wurden ebenfalls Fälle einer Verschlechterung einer dekompensierten Herzinsuffizienz berichtet. Hefiya sollte bei Patienten mit leichter Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse I/II) mit Vorsicht eingesetzt werden. Hefiya darf nicht bei mäßiger bis schwerer Herzinsuffizienz angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Die Behandlung mit Hefiya muss bei Patienten, die neue oder sich verschlechternde Symptome einer dekompensierten Herzinsuffizienz entwickeln, abgesetzt werden.

Autoimmunprozesse

Die Behandlung mit Hefiya kann zur Bildung von Autoantikörpern führen. Der Einfluss einer Langzeitbehandlung mit Adalimumab auf die Entwicklung von Autoimmunerkrankungen ist nicht bekannt. Entwickelt ein Patient nach der Behandlung mit Hefiya Symptome, die auf ein lupusähnliches Syndrom hindeuten, und wird positiv auf Antikörper gegen doppelsträngige DNA getestet, darf die Behandlung mit Hefiya nicht weitergeführt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Gleichzeitige Anwendung von biologischen DMARDs oder TNF-Antagonisten

In klinischen Studien wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Anakinra und einem anderen TNF- Antagonisten, Etanercept, schwere Infektionen beobachtet, während die Kombinationstherapie im Vergleich zur Etanercept-Monotherapie keinen zusätzlichen klinischen Nutzen aufwies. Aufgrund der Art der unerwünschten Ereignisse, die unter der Kombinationstherapie mit Etanercept und Anakinra beobachtet wurden, könnten ähnliche Toxizitäten auch aus der Kombination von Anakinra und anderen TNF-Antagonisten resultieren. Daher wird die Kombination von Adalimumab und Anakinra nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Adalimumab mit anderen biologischen DMARDs (z. B. Anakinra und Abatacept) oder anderen TNF-Antagonisten wird aufgrund des möglichen erhöhten Infektionsrisikos und anderer möglicher pharmakologischer Interaktionen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Operationen

Es liegen begrenzte Erfahrungen hinsichtlich der Sicherheit von Adalimumab im Rahmen von operativen Eingriffen vor. Bei der Planung von operativen Eingriffen sollte die lange Halbwertszeit von Adalimumab berücksichtigt werden. Patienten, die während der Therapie mit Hefiya operiert werden, sollten im Hinblick auf Infektionen engmaschig überwacht und geeignete Maßnahmen ergriffen werden. Es liegen begrenzte Erfahrungen hinsichtlich der Sicherheit von Adalimumab im Rahmen von Gelenksersatzoperationen vor.

Dünndarmstenose

Ein unzureichendes Ansprechen auf die Behandlung bei Morbus Crohn kann ein Hinweis für eine fibrotische Stenose sein, die gegebenenfalls chirurgisch behandelt werden sollte. Nach den verfügbaren Daten scheint Adalimumab eine Stenose weder zu verschlimmern noch zu verursachen.

Ältere Patienten

Die Häufigkeit von schweren Infektionen war bei mit Adalimumab behandelten Patienten über 65 Jahren höher (3,7 %) als bei solchen unter 65 Jahren (1,5 %). Einige nahmen einen tödlichen Verlauf. Bei der Behandlung älterer Patienten sollte auf das Risiko von Infektionen besonders geachtet werden.

Kinder und Jugendliche

Zu Impfungen siehe oben.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 0,8 ml, pro 0,4 ml oder pro 0,2 ml Dosis, das heißt es ist nahezu „natriumfrei“.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Adalimumab wurde bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis und Psoriasis-Arthritis sowohl als Monotherapie als auch in der Kombination mit Methotrexat untersucht. Die Bildung von Antikörpern war bei gleichzeitiger Anwendung von Adalimumab und Methotrexat niedriger als unter Monotherapie. Die Anwendung von Adalimumab ohne Methotrexat führte zu einer gesteigerten Bildung von Antikörpern, einer erhöhten Clearance und einer verminderten Wirksamkeit von Adalimumab (siehe Abschnitt 5.1).

Die Kombination von Adalimumab und Anakinra wird nicht empfohlen (siehe in Abschnitt 4.4 „Gleichzeitige Anwendung von biologischen DMARDs oder TNF-Antagonisten“).

Die Kombination von Adalimumab und Abatacept wird nicht empfohlen (siehe in Abschnitt 4.4 „Gleichzeitige Anwendung von biologischen DMARDs oder TNF-Antagonisten“).

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten zur Vermeidung einer Schwangerschaft geeignete Empfängnisverhütungsmethoden in Erwägung ziehen und diese für mindestens fünf Monate nach der letzten Gabe von Hefiya fortführen.

Schwangerschaft

Die Auswertung einer großen Anzahl (etwa 2 100) prospektiv erfasster Schwangerschaften mit Exposition gegenüber Adalimumab und mit Lebendgeburten mit bekanntem Ausgang deutete nicht auf eine erhöhte Rate von Missbildungen bei Neugeborenen hin. Bei über 1 500 dieser Schwangerschaften fand die Exposition während des ersten Trimesters statt.

Folgende Probanden wurden in eine prospektive Kohortenstudie eingeschlossen: 257 Frauen mit rheumatoider Arthritis (RA) oder Morbus Crohn (MC), die mindestens während des ersten Trimesters mit Adalimumab behandelt wurden, sowie 120 Frauen mit RA oder MC, die nicht mit Adalimumab behandelt wurden. Der primäre Endpunkt war die Prävalenz schwerwiegender Geburtsfehler. Der Anteil an Schwangerschaften mit mindestens einem lebend geborenen Kind, das einen schwerwiegenden Geburtsfehler hatte, betrug 6/69 (8,7 %) bei mit Adalimumab behandelten Patientinnen mit RA, 5/74 (6,8 %) bei unbehandelten Frauen mit RA (nicht bereinigte OR 1,31, 95 % CI 0,38 – 4,52); 16/152 (10,5 %) bei mit Adalimumab behandelten Patientinnen mit MC und 3/32 (9,4 %) bei unbehandelten Frauen mit MC (nicht bereinigte OR 1,14, 95 % CI 0,31 – 4,16). Die bereinigte OR (die Unterschiede bei *Baseline* miteinbezieht) betrug für RA und MC zusammen insgesamt 1,10 (95 % CI: 0,45 – 2,73). Es gab keine eindeutigen Unterschiede zwischen den mit Adalimumab behandelten und den nicht mit Adalimumab behandelten Frauen im Hinblick auf die sekundären Endpunkte Spontanaborte, geringfügige Geburtsfehler, Frühgeburten, Geburtsgröße und schwerwiegende oder opportunistische Infektionen. Es wurden keine Totgeburten oder maligne Erkrankungen berichtet. Die Auswertung der Daten kann durch die methodologischen Einschränkungen der Registerstudie beeinflusst sein, darunter eine kleine Fallzahl und ein nicht randomisiertes Design.

Eine Studie zur Entwicklungstoxizität an Affen ergab keine Hinweise auf eine maternale Toxizität, Embryotoxizität oder Teratogenität. Präklinische Daten zur postnatalen Toxizität von Adalimumab liegen nicht vor (siehe Abschnitt 5.3).

Bei Anwendung von Adalimumab während der Schwangerschaft könnten wegen der TNFα-Hemmung die normalen Immunreaktionen des Neugeborenen beeinflusst werden. Adalimumab sollte während einer Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies eindeutig erforderlich ist.

Wenn Mütter während der Schwangerschaft mit Adalimumab behandelt wurden, gelangt Adalimumab möglicherweise über die Plazenta in das Serum von Säuglingen. Infolgedessen haben diese Säuglinge eventuell ein erhöhtes Risiko für Infektionen. Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen (z. B. BCG-Vakzine) an Säuglinge, die *in utero* Adalimumab ausgesetzt waren, ist für 5 Monate nach der letzten Gabe von Adalimumab bei der Mutter während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Stillzeit

Eingeschränkte Informationen aus der veröffentlichten Literatur lassen darauf schließen, dass Adalimumab in sehr geringer Konzentration (zwischen 0,1 – 1 % des Serumspiegels der Mutter) in die Muttermilch übergeht. Bei oraler Anwendung durchlaufen Proteine des Typs Immunglobulin G eine intestinale Proteolyse und weisen eine schlechte Bioverfügbarkeit auf. Es werden keine Auswirkungen auf die gestillten Neugeborenen/Säuglinge erwartet. Folglich kann Hefiya während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Präklinische Daten zu Auswirkungen von Adalimumab auf die Fertilität liegen nicht vor.

## 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Hefiya kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Es können nach Verabreichung von Hefiya Schwindel und eine Beeinträchtigung des Sehvermögens auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

## 4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Adalimumab wurde bei 9 506 Patienten in kontrollierten Zulassungsstudien und offenen Erweiterungsstudien über einen Zeitraum von bis zu 60 Monaten oder länger untersucht. Diese Studien umfassten Patienten mit kurz und langjährig bestehender rheumatoider Arthritis, mit juveniler idiopathischer Arthritis (polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis und Enthesitis-assoziierter Arthritis) sowie Patienten mit axialer Spondyloarthritis (ankylosierender Spondylitis und axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS), mit Psoriasis-Arthritis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Psoriasis, Hidradenitis suppurativa oder Uveitis. Die pivotalen kontrollierten Studien umfassten 6 089 mit Adalimumab behandelte Patienten und 3 801 Patienten, die während der kontrollierten Studienphase Placebo oder eine aktive Vergleichssubstanz erhielten.

Der Anteil der Patienten, die die Behandlung während der doppelblinden, kontrollierten Phase der pivotalen Studien aufgrund unerwünschter Ereignisse abbrachen, betrug 5,9 % in der Adalimumab-Gruppe und 5,4 % in der Kontrollgruppe.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Infektionen (wie z. B. Nasopharyngitis, Infektion im oberen Respirationstrakt und Sinusitis), Reaktionen an der Injektionsstelle (Erytheme, Juckreiz, Hämorrhagien, Schmerzen oder Schwellungen), Kopfschmerzen und muskuloskelettale Schmerzen.

Es wurden für Adalimumab schwerwiegende Nebenwirkungen berichtet. TNF-Antagonisten, wie z. B. Adalimumab, beeinflussen das Immunsystem, und ihre Anwendung kann die körpereigene Abwehr gegen Infektionen und Krebs beeinflussen.

Tödlich verlaufende und lebensbedrohende Infektionen (einschließlich Sepsis, opportunistischer Infektionen und TB), HBV-Reaktivierung und verschiedene maligne Erkrankungen (einschließlich Leukämie, Lymphome und HSTCL) sind auch unter der Anwendung von Adalimumab berichtet worden.

Schwerwiegende hämatologische, neurologische und Autoimmunreaktionen sind ebenfalls berichtet worden. Diese umfassen seltene Berichte zu Panzytopenie, aplastischer Anämie, zentralen und peripheren Demyelinisierungen und Berichte zu Lupus, lupusähnlichen Zuständen und Stevens- Johnson-Syndrom.

Kinder und Jugendliche

Im Allgemeinen waren die bei pädiatrischen Patienten beobachteten unerwünschten Ereignisse bezüglich Häufigkeit und Art ähnlich denjenigen, die bei erwachsenen Patienten beobachtet wurden.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgende Auflistung von Nebenwirkungen basiert auf der Erfahrung aus klinischen Studien und auf der Erfahrung nach der Markteinführung und ist in der Tabelle 7 nach Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und Häufigkeit dargestellt: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf

Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Es wurde die größte bei den verschiedenen Indikationen beobachtete Häufigkeit berücksichtigt. Ein Asterisk (*) weist in der Spalte „Systemorganklasse“ darauf hin, ob in anderen Abschnitten (4.3, 4.4 und 4.8) weitere Informationen zu finden sind.

**Tabelle 7. Nebenwirkungen**

| Systemorganklasse | Häufigkeit | Nebenwirkungen |
|---|---|---|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen* | Sehr häufig | Infektionen der Atemwege (einschließlich Infektionen der unteren und oberen Atemwege, Pneumonie, Sinusitis, Pharyngitis, Nasopharyngitis und virale Herpespneumonie) |
| | Häufig | systemische Infektionen (einschließlich Sepsis, Candidiasis und Influenza), intestinale Infektionen (einschließlich viraler Gastroenteritis),<br>Haut- und Weichteilinfektionen (einschließlich Paronychie, Zellulitis, Impetigo, nekrotisierender Fasziitis und Herpes zoster), Ohrinfektionen,<br>Mundinfektionen (einschließlich Herpes simplex, oralen Herpes und Zahninfektionen),<br>Genitaltraktinfektionen (einschließlich vulvovaginaler Pilzinfektion),<br>Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis),<br>Pilzinfektionen,<br>Gelenkinfektionen |
| | Gelegentlich | neurologische Infektionen (einschließlich viraler Meningitis),<br>opportunistische Infektionen und Tuberkulose (einschließlich Kokzidioidomykose, Histoplasmose und komplexe Infektion durch *Mycobacterium avium*),<br>bakterielle Infektionen,<br>Augeninfektionen,<br>Divertikulitis[1]) |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)* | Häufig | Hautkrebs außer Melanom (einschließlich Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom), gutartiges Neoplasma |
| | Gelegentlich | Lymphom**,<br>solide Organtumoren (einschließlich Brustkrebs, Lungentumor und Schilddrüsentumor),<br>Melanom** |
| | Selten | Leukämie[1)] |
| | Nicht bekannt | hepatosplenales T-Zell-Lymphom[1)],<br>Merkelzellkarzinom (neuroendokrines Karzinom der Haut)[1)],<br>Kaposi-Sarkom |

| Systemorganklasse | Häufigkeit | Nebenwirkungen |
|---|---|---|
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* | Sehr häufig | Leukopenie (einschließlich Neutropenie und Agranulozytose),<br>Anämie |
| | Häufig | Leukozytose,<br>Thrombozytopenie |
| | Gelegentlich | idiopathische thrombozytopenische Purpura |
| | Selten | Panzytopenie |
| Erkrankungen des Immunsystems* | Häufig | Überempfindlichkeit,<br>Allergien (einschließlich durch Jahreszeiten bedingte Allergie) |
| | Gelegentlich | Sarkoidose[1)],<br>Vaskulitis |
| | Selten | Anaphylaxie[1)] |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | Sehr häufig | erhöhte Blutfettwerte |
| | Häufig | Hypokaliämie,<br>Harnsäure erhöht,<br>Natrium im Blut anomal,<br>Hypokalzämie,<br>Hyperglykämie,<br>Hypophosphatämie,<br>Dehydratation |
| Psychiatrische Erkrankungen | Häufig | Stimmungsänderung (einschließlich Depression),<br>Angst,<br>Schlaflosigkeit |
| Erkrankungen des Nervensystems* | Sehr häufig | Kopfschmerzen |
| | Häufig | Parästhesien (einschließlich Hypästhesie),<br>Migräne,<br>Nervenwurzelkompression |
| | Gelegentlich | apoplektischer Insult[1)],<br>Tremor,<br>Neuropathie |
| | Selten | multiple Sklerose,<br>demyelinisierende Erkrankungen (z. B. Optikusneuritis, Guillain-Barré-Syndrom)[1)] |
| Augenerkrankungen | Häufig | Sehverschlechterung,<br>Konjunktivitis,<br>Blepharitis,<br>Schwellung des Auges |
| | Gelegentlich | Doppeltsehen |

| Systemorganklasse | Häufigkeit | Nebenwirkungen |
|---|---|---|
| Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths | Häufig | Schwindel |
| | Gelegentlich | Taubheit,<br>Tinnitus |
| Herzerkrankungen* | Häufig | Tachykardie |
| | Gelegentlich | Myokardinfarkt[1)],<br>Arrhythmie,<br>dekompensierte Herzinsuffizienz |
| | Selten | Herzstillstand |
| Gefäßerkrankungen | Häufig | Hypertonie,<br>Hitzegefühl,<br>Hämatom |
| | Gelegentlich | Aortenaneurysma,<br>arterieller Gefäßverschluss,<br>Thrombophlebitis |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums* | Häufig | Asthma,<br>Dyspnoe,<br>Husten |
| | Gelegentlich | Lungenembolie[1)],<br>interstitielle Lungenerkrankung,<br>chronisch-obstruktive Lungenerkrankung,<br>Pneumonitis, Pleuraerguss[1)] |
| | Selten | Lungenfibrose[1)] |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Sehr häufig | Abdominalschmerzen,<br>Übelkeit und Erbrechen |
| | Häufig | Gastrointestinalblutung,<br>Dyspepsie,<br>gastroösophageale Refluxerkrankung,<br>Sicca-Syndrom |
| | Gelegentlich | Pankreatitis,<br>Dysphagie,<br>Gesichtsödem |
| | Selten | Darmperforation[1)] |

| Systemorganklasse | Häufigkeit | Nebenwirkungen |
|---|---|---|
| Leber- und Gallenerkrankungen* | Sehr häufig | Leberenzyme erhöht |
| | Gelegentlich | Cholecystitis und Cholelithiasis,<br>Steatosis hepatis,<br>Bilirubin im Blut erhöht |
| | Selten | Hepatitis,<br>Reaktivierung einer Hepatitis B[1)],<br>Autoimmunhepatitis[1)] |
| | Nicht bekannt | Leberversagen[1)] |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | Sehr häufig | Hautausschlag (einschließlich exfoliativer Hautausschlag) |
| | Häufig | Verschlechterung oder neuer Ausbruch von Psoriasis (einschließlich palmoplantarer pustulöser Psoriasis)[1)],<br>Urtikaria,<br>Blutergüsse (einschließlich Purpura),<br>Dermatitis (einschließlich Ekzem),<br>Onychoklasie,<br>Hyperhidrose,<br>Alopezie[1)],<br>Pruritus |
| | Gelegentlich | nächtliche Schweißausbrüche,<br>Narbenbildung |
| | Selten | Erythema multiforme[1)],<br>Stevens-Johnson-Syndrom[1)],<br>Angioödem[1)],<br>kutane Vaskulitis[1)]<br>lichenoide Hautreaktion[1)] |
| | Nicht bekannt | Verschlechterung der Symptome einer Dermatomyositis[1)] |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | Sehr häufig | Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems |
| | Häufig | Muskelkrämpfe (einschließlich Erhöhung der Blut-Kreatinphosphokinase) |
| | Gelegentlich | Rhabdomyolyse,<br>systemischer Lupus erythematodes |
| | Selten | Lupus-ähnliches Syndrom[1)] |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | Häufig | Nierenfunktionsbeeinträchtigung,<br>Hämaturie |
| | Gelegentlich | Nykturie |

| Systemorganklasse | Häufigkeit | Nebenwirkungen |
|---|---|---|
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | Gelegentlich | erektile Dysfunktion |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* | Sehr häufig | Reaktion an der Injektionsstelle (einschließlich Erythem an der Injektionsstelle) |
| | Häufig | Brustkorbschmerz,<br>Ödem,<br>Fieber[1)] |
| | Gelegentlich | Entzündung |
| Untersuchungen* | Häufig | Blutgerinnungs- und Blutungsstörungen (einschließlich Verlängerung der partiellen Thromboplastinzeit),<br>Autoantikörpertest positiv (einschließlich doppelsträngiger DNA- Antikörper),<br>Lactatdehydrogenase im Blut erhöht |
| | Nicht bekannt | Gewichtszunahme[2)] |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | Häufig | verzögerte Heilung |

* Weitere Information findet sich in den Abschnitten 4.3, 4.4 und 4.8.

** einschließlich offener Fortsetzungsstudien

1) einschließlich Daten aus Spontanmeldungen

2) Die mittlere Gewichtszunahme ab der *Baseline* betrug über einen Behandlungszeitraum von 4–6 Monaten bei Adalimumab 0,3 kg bis 1,0 kg bei allen Indikationen für Erwachsene im Vergleich zu (minus) -0,4 kg bis (plus) 0,4 kg bei Placebo. Es wurde in Langzeit-Erweiterungsstudien bei einer mittleren Exposition von etwa 1–2 Jahren ohne Kontrollgruppe auch eine Gewichtszunahme von 5–6 kg beobachtet, insbesondere bei Patienten mit Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa. Der Mechanismus hinter dieser Wirkung ist unklar, könnte aber mit der antiinflammatorischen Wirkung von Adalimumab zusammenhängen.

Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)

Das Sicherheitsprofil bei Patienten mit HS, die wöchentlich mit Adalimumab behandelt wurden, entsprach dem bekannten Sicherheitsprofil von Adalimumab.

Uveitis

Das Sicherheitsprofil bei Patienten mit Uveitis, die alle zwei Wochen mit Adalimumab behandelt wurden, entsprach dem bekannten Sicherheitsprofil von Adalimumab.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

*Reaktionen an der Injektionsstelle*

In den pivotalen kontrollierten Studien bei Erwachsenen und Kindern entwickelten 12,9 % der mit Adalimumab behandelten Patienten Reaktionen an der Injektionsstelle (Erytheme und/oder Juckreiz, Hämorrhagien, Schmerzen oder Schwellungen) im Vergleich zu 7,2 % der Patienten unter Placebo oder aktiver Vergleichssubstanz. Die Reaktionen an der Injektionsstelle machten im Allgemeinen kein Absetzen des Arzneimittels erforderlich.

*Infektionen*

In den pivotalen kontrollierten Studien bei Erwachsenen und Kindern betrug die Infektionsrate bei den mit Adalimumab behandelten Patienten 1,51 pro Patientenjahr und bei den Patienten unter Placebo und aktiver Kontrolle 1,46 pro Patientenjahr. Die Infektionen beinhalteten primär Nasopharyngitis, Infektionen der oberen Atemwege und Sinusitis. Die meisten Patienten setzten die Behandlung mit Adalimumab nach Abheilen der Infektion fort.

Die Inzidenz schwerer Infektionen lag in der Adalimumab-Gruppe bei 0,04 pro Patientenjahr und in der Placebo- und aktiven Kontrollgruppe bei 0,03 pro Patientenjahr.

In kontrollierten und offenen Studien mit Adalimumab bei Erwachsenen und Kindern wurden schwerwiegende Infektionen (darunter in seltenen Fällen tödlich verlaufende Infektionen), einschließlich Fälle von Tuberkulose (darunter miliare und extrapulmonale Lokalisationen), und invasive opportunistische Infektionen (z. B. disseminierte oder extrapulmonale Histoplasmose, Blastomykose, Kokzidioidomykose, Pneumocystisinfektion, Candidiasis (Soor), Aspergillose und Listeriose) berichtet. Die meisten Fälle von Tuberkulose traten innerhalb der ersten 8 Monate nach Beginn der Therapie auf und können die Reaktivierung einer latent bestehenden Erkrankung darstellen.

*Maligne und lymphoproliferative Erkrankungen*

Während der Studien mit Adalimumab bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis (polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis und Enthesitis-assoziierter Arthritis) wurden bei 249 pädiatrischen Patienten mit einer Exposition von 655,6 Patientenjahren keine malignen Erkrankungen beobachtet. Außerdem wurden bei 192 pädiatrischen Patienten mit einer Exposition von 498,1 Patientenjahren während klinischer Studien mit Adalimumab bei Kindern und Jugendlichen mit Morbus Crohn keine malignen Erkrankungen beobachtet. In einer Adalimumab-Studie zu chronischer Plaque-Psoriasis an pädiatrischen Patienten wurden bei 77 pädiatrischen Patienten mit einer Exposition von 80,0 Patientenjahren keine malignen Erkrankungen beobachtet. Während einer Studie mit Adalimumab bei Kindern und Jugendlichen mit Colitis ulcerosa wurden bei 93 Kindern und Jugendlichen mit einer Exposition von 65,3 Patientenjahren keine malignen Erkrankungen beobachtet. Während einer Studie mit Adalimumab bei pädiatrischen Patienten mit Uveitis wurden bei 60 pädiatrischen Patienten mit einer Exposition von 58,4 Patientenjahren keine malignen Erkrankungen beobachtet.

Während der kontrollierten Phasen der pivotalen klinischen Studien an Erwachsenen mit Adalimumab, die mindestens zwölf Wochen bei Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, ankylosierender Spondylitis, axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS, Psoriasis- Arthritis, Psoriasis, Hidradenitis suppurativa, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa oder Uveitis durchgeführt wurden, wurden maligne Erkrankungen, die keine Lymphome oder nicht melanomartige Hauttumoren waren, beobachtet. Die Rate (95 % Konfidenzintervall) betrug 6,8 (4,4; 10,5) pro 1 000 Patientenjahre bei 5 291 mit Adalimumab behandelten Patienten gegenüber einer Rate von 6,3 (3,4; 11,8) pro 1 000 Patientenjahre bei 3 444 Kontrollpatienten (die mediane Behandlungsdauer betrug 4,0 Monate bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, und 3,8 Monate bei Patienten in der Kontrollgruppe). Die Rate (95 % Konfidenzintervall) nicht melanomartiger Hauttumoren betrug 8,8 (6,0; 13,0) pro 1 000 Patientenjahre bei den mit Adalimumab behandelten Patienten und 3,2 (1,3; 7,6) pro 1 000 Patientenjahre bei Kontrollpatienten. Bei diesen Hauttumoren traten Plattenepithelkarzinome mit einer Rate (95 % Konfidenzintervall) von 2,7 (1,4; 5,4) pro 1 000 Patientenjahre bei mit Adalimumab behandelten Patienten auf und 0,6 (0,1; 4,5) pro 1 000 Patientenjahre bei Kontrollpatienten. Die Rate (95 % Konfidenzintervall) für Lymphome betrug 0,7 (0,2; 2,7) pro 1 000 Patientenjahre bei mit Adalimumab behandelten Patienten und 0,6 (0,1; 4,5) pro 1 000 Patientenjahre bei Kontrollpatienten.

Fasst man die kontrollierten Phasen dieser Studien und die noch andauernden und abgeschlossenen offenen Fortsetzungsstudien mit einer medianen Therapiedauer von annähernd 3,3 Jahren, 6 427 eingeschlossenen Patienten und über 26 439 Patientenjahren zusammen, beträgt die beobachtete Rate maligner Erkrankungen, die keine Lymphome oder nicht melanomartige Hauttumoren waren, ungefähr 8,5 pro 1 000 Patientenjahre. Die beobachtete Rate nicht melanomartiger Hauttumoren beträgt annähernd 9,6 pro 1 000 Patientenjahre, und die beobachtete Rate für Lymphome beträgt annähernd 1,3 pro 1 000 Patientenjahre.

In der Zeit nach Markteinführung seit Januar 2003 bis Dezember 2010, vorwiegend aus Erfahrungen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, beträgt die Rate spontan gemeldeter maligner Erkrankungen annähernd 2,7 pro 1 000 Patientenjahre mit Behandlung. Für nicht melanomartige Hauttumoren und für Lymphome wurden Raten von annähernd 0,2 bzw. 0,3 pro 1 000 Patientenjahre mit Behandlung spontan gemeldet (siehe Abschnitt 4.4).

Nach Markteinführung wurden bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, seltene Fälle von hepatosplenalen T-Zell-Lymphomen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

*Autoantikörper*

In den Studien I – V bei rheumatoider Arthritis wurden zu mehreren Zeitpunkten Serumproben von Patienten auf Autoantikörper untersucht. Von denjenigen Patienten, die in diesen Studien bei Behandlungsbeginn negative Titer für antinukleäre Antikörper hatten, wiesen 11,9 % der mit Adalimumab behandelten Patienten und 8,1 % der Patienten unter Placebo und aktiver Kontrolle in Woche 24 positive Titer auf. Zwei von 3 441 mit Adalimumab behandelte Patienten in allen Studien bei rheumatoider Arthritis und Psoriasis-Arthritis entwickelten klinische Anzeichen eines erstmalig auftretenden lupusähnlichen Syndroms. Nach Absetzen der Behandlung erholten sich die Patienten. Lupusnephritis oder zentralnervöse Symptome traten bei keinem der Patienten auf.

*Hepatobiliäre Ereignisse*

In den kontrollierten klinischen Phase-III-Studien zu Adalimumab bei Patienten mit rheumatoider Arthritis bzw. Psoriasis-Arthritis ergaben sich in einem Überwachungszeitraum von 4 bis 104 Wochen Erhöhungen der ALT-Werte um ≥ 3 x ULN (oberer Normbereich) bei 3,7 % der mit Adalimumab behandelten Patienten und bei 1,6 % der Patienten der Kontrollgruppe.

In den kontrollierten klinischen Phase-III-Studien von Adalimumab ergaben sich bei Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis, die zwischen 4 und 17 Jahren alt waren, und bei Patienten mit Enthesitis-assoziierter Arthritis, die zwischen 6 und 17 Jahren alt waren, Erhöhungen der ALT-Werte um ≥ 3 x ULN bei 6,1 % der mit Adalimumab behandelten Patienten und bei 1,3 % der Patienten der Kontrollgruppe. Die meisten ALT-Erhöhungen traten bei gleichzeitiger Anwendung von Methotrexat auf. In der Phase-III-Studie von Adalimumab kamen keine ALT-Erhöhungen ≥ 3 x ULN bei Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis vor, die zwischen 2 und < 4 Jahren alt waren.

In den kontrollierten klinischen Phase-III-Studien zu Adalimumab bei Patienten mit Morbus Crohn bzw. Colitis ulcerosa ergaben sich in einem Überwachungszeitraum von 4 bis 52 Wochen Erhöhungen der ALT-Werte um ≥ 3 x ULN bei 0,9 % der mit Adalimumab behandelten Patienten und bei 0,9 % der Patienten der Kontrollgruppe.

In der klinischen Phase-III-Studie zu Adalimumab bei Kindern und Jugendlichen mit Morbus Crohn wurden Wirksamkeit und Sicherheit von zwei körpergewichtsadaptierten remissionserhaltenden Therapien nach erfolgter körpergewichtsadaptierter Induktionstherapie über 52 Behandlungswochen untersucht.
Es ergaben sich Erhöhungen der ALT-Werte ≥ 3 x ULN bei 2,6 % (5 von 192) der Patienten. 4 der Patienten erhielten zu Therapiebeginn begleitend Immunsuppressiva.

In den kontrollierten klinischen Phase-III-Studien zu Adalimumab bei Patienten mit Plaque-Psoriasis ergaben sich in einem Überwachungszeitraum von 12 bis 24 Wochen Erhöhungen der ALT-Werte um ≥ 3 x ULN bei 1,8 % der mit Adalimumab behandelten Patienten und bei 1,8 % der Patienten der Kontrollgruppe.

In der Phase-III-Studie von Adalimumab bei pädiatrischen Patienten mit Plaque-Psoriasis kam es zu keinen ALT-Erhöhungen ≥ 3 x ULN.

In kontrollierten Studien zu Adalimumab (Anfangsdosen von 160 mg in Woche 0 und 80 mg in Woche 2, gefolgt von 40 mg wöchentlich ab Woche 4) bei Patienten mit Hidradenitis suppurativa ergaben sich in einem Überwachungszeitraum von 12 bis 16 Wochen ALT-Erhöhungen um ≥ 3 x ULN bei 0,3 % der mit Adalimumab behandelten Patienten und bei 0,6 % der Patienten der Kontrollgruppe.

In kontrollierten Studien zu Adalimumab (Anfangsdosen von 80 mg in Woche 0, gefolgt von 40 mg alle zwei Wochen ab Woche 1) bei erwachsenen Patienten mit Uveitis ergaben sich in einem Überwachungszeitraum von bis zu 80 Wochen mit einer Behandlungszeit im Median von 166,5 Tagen bei den mit Adalimumab behandelten Patienten bzw. 105,0 Tagen bei den Patienten der Kontrollgruppe ALT-Erhöhungen um ≥ 3 x ULN bei 2,4 % der mit Adalimumab behandelten Patienten und bei 2,4 % der Kontrollgruppe.

In der kontrollierten Phase-III-Studie zu Adalimumab bei Kindern und Jugendlichen mit Colitis ulcerosa (N = 93) wurden Wirksamkeit und Sicherheit einer Erhaltungsdosis von 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) jede zweite Woche (n = 31) und einer Erhaltungsdosis von 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) wöchentlich (n = 32) nach Verabreichung einer körpergewichtsadaptierten Induktionsdosis von 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0 und Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2 (n = 63) bzw. 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0, Placebo in Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2 (n = 30) untersucht. Es ergaben sich Erhöhungen der ALT-Werte um ≥ 3 x ULN bei 1,1 % (1 von 93) der Patienten.

In den klinischen Studien aller Indikationen waren Patienten mit erhöhter ALT asymptomatisch, und in den meisten Fällen waren die Erhöhungen vorübergehend und gingen bei fortgesetzter Behandlung zurück. Jedoch gab es nach der Markteinführung auch Berichte über Leberversagen sowie über weniger schwere Leberfunktionsstörungen, die zu Leberversagen führen können, wie z. B. Hepatitis, einschließlich Autoimmunhepatitis, bei Patienten, die Adalimumab erhielten.

Kombinationstherapie mit Azathioprin/6-Mercaptopurin

In den Studien mit erwachsenen Morbus-Crohn-Patienten war bei Kombination von Adalimumab mit Azathioprin/6-Mercaptopurin die Inzidenz maligner und schwerwiegender infektiöser Nebenwirkungen im Vergleich zur Adalimumab-Monotherapie höher.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Während der klinischen Studien wurde keine dosisbegrenzende Toxizität beobachtet. Die höchste untersuchte Dosierung lag bei intravenösen Mehrfachdosen von 10 mg/kg. Dies ist ungefähr 15-mal höher als die empfohlene Dosis.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-alpha)- Inhibitoren, ATC-Code: L04AB04

Hefiya ist ein biologisch / biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel, das im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleicht. Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

Wirkmechanismus

Adalimumab bindet spezifisch an TNF und neutralisiert dessen biologische Funktion, indem es die Interaktion mit den zellständigen p55- und p75-TNF-Rezeptoren blockiert.
Adalimumab beeinflusst weiterhin biologische Reaktionen, die durch TNF ausgelöst oder gesteuert werden, einschließlich der Veränderungen der Konzentrationen von für die Leukozytenmigration verantwortlichen Adhäsionsmolekülen (ELAM-1, VCAM-1 und ICAM-1 mit einem $IC_{50}$ von 0,1 – 0,2 nM).

Pharmakodynamische Wirkungen

Nach Behandlung mit Adalimumab wurde bei Patienten mit rheumatoider Arthritis eine im Vergleich zu den Ausgangswerten rasche Konzentrationsabnahme der Akute-Phase-Entzündungsparameter (C-reaktives Protein (CRP) und Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)) und der Serumzytokine (IL-6) beobachtet. Die Serumspiegel von Matrixmetalloproteinasen (MMP-1 und MMP-3), die die für die Knorpelzerstörung verantwortliche Gewebsumwandlung hervorrufen, waren nach der Verabreichung von Adalimumab ebenfalls vermindert. Bei mit Adalimumab behandelten Patienten besserte sich im Allgemeinen die mit einer chronischen Entzündung einhergehende Veränderung der Blutwerte.

Ein schneller Rückgang der CRP-Werte wurde auch bei Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und Hidradenitis suppurativa nach Behandlung mit Adalimumab beobachtet. Bei Morbus-Crohn-Patienten wurde die Zahl der Zellen, die Entzündungsmarker im Kolon exprimieren, reduziert (einschließlich einer signifikanten Reduzierung der TNFα-Expression). Endoskopiestudien an intestinaler Mukosa zeigten, dass die Mukosa bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, abheilte.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

*Rheumatoide Arthritis*

Im Rahmen aller klinischen Studien bei rheumatoider Arthritis wurde Adalimumab bei mehr als 3 000 Patienten untersucht. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Adalimumab wurden in fünf randomisierten, doppelblinden und gut kontrollierten Studien untersucht. Einige Patienten wurden über einen Zeitraum von bis zu 120 Monaten behandelt.

In der RA-Studie I wurden 271 Patienten mit mäßiger bis schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis untersucht. Die Patienten waren ≥ 18 Jahre alt, die Behandlung mit mindestens einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum war fehlgeschlagen, Methotrexat in Dosen von 12,5 bis 25 mg (10 mg bei Methotrexat-Intoleranz) pro Woche zeigte eine unzureichende Wirkung, und die Methotrexat-Dosis lag gleichbleibend bei 10 bis 25 mg pro Woche. Während eines Zeitraums von 24 Wochen wurden jede zweite Woche Dosen von 20, 40 oder 80 mg Adalimumab oder Placebo verabreicht.

An der RA-Studie II nahmen 544 Patienten mit mäßiger bis schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis teil. Die Patienten waren ≥ 18 Jahre alt, und die Behandlung mit mindestens einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum war fehlgeschlagen. Adalimumab wurde über 26 Wochen als subkutane Injektion in Dosen von 20 mg oder 40 mg jede zweite Woche mit

Placeboinjektion in den dazwischen liegenden Wochen oder in Dosen von 20 mg oder 40 mg wöchentlich verabreicht; Placebo wurde während desselben Zeitraums wöchentlich verabreicht. Andere krankheitsmodifizierende Antirheumatika waren nicht erlaubt.

Die RA-Studie III wurde bei 619 Patienten mit mäßiger bis schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis durchgeführt, die ≥ 18 Jahre alt waren und die ein unzureichendes Ansprechen auf Methotrexat in Dosen von 12,5 bis 25 mg pro Woche oder eine Unverträglichkeit gegenüber 10 mg Methotrexat pro Woche aufwiesen. Es gab in dieser Studie drei Behandlungsgruppen. Die erste Gruppe erhielt über einen Zeitraum von 52 Wochen wöchentlich eine Placeboinjektion. Die zweite Gruppe wurde 52 Wochen lang mit wöchentlich 20 mg Adalimumab behandelt. Die dritte Gruppe erhielt jede zweite Woche 40 mg Adalimumab mit Placeboinjektionen in den dazwischen liegenden Wochen. Nach Abschluss der ersten 52 Wochen wurden 457 Patienten in eine offene Fortsetzungsphase überführt und erhielten bis zu 10 Jahre lang jede zweite Woche 40 mg Adalimumab/MTX.

In der RA-Studie IV wurde die Sicherheit bei 636 Patienten mit mäßiger bis schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis untersucht. Die Patienten waren ≥ 18 Jahre alt und wiesen keine vorherige Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika auf oder durften ihre bestehende antirheumatische Therapie beibehalten, vorausgesetzt, die Therapie war seit mindestens 28 Tagen unverändert. Diese Therapien schließen Methotrexat, Leflunomid, Hydroxychloroquin, Sulfasalazin und/oder Goldsalze ein. Nach Randomisierung erhielten die Patienten über einen Zeitraum von 24 Wochen jede zweite Woche 40 mg Adalimumab oder Placebo.

In die RA-Studie V wurden 799 erwachsene Methotrexat-naive Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver früher rheumatoider Arthritis (mittlere Erkrankungsdauer weniger als 9 Monate) eingeschlossen. Diese Studie untersuchte die Wirksamkeit von 40 mg Adalimumab jede zweite Woche in Kombination mit Methotrexat, von 40 mg Adalimumab jede zweite Woche als Monotherapie und von Methotrexat als Monotherapie im Hinblick auf die Verringerung der klinischen Anzeichen und Symptome sowie des Fortschreitens der Gelenkschädigung bei rheumatoider Arthritis über einen Zeitraum von 104 Wochen. Nach Abschluss der ersten 104 Wochen wurden 497 Patienten in eine bis zu 10-jährige offene Fortsetzungsphase überführt, in der sie alle zwei Wochen 40 mg Adalimumab erhielten.

Der primäre Endpunkt der RA-Studien I, II und III und der sekundäre Endpunkt der RA-Studie IV war der prozentuale Anteil derjenigen Patienten, die nach 24 bzw. 26 Wochen die ACR-20-Ansprechraten erreichten. Der primäre Endpunkt in der RA-Studie V war der prozentuale Anteil derjenigen Patienten, die nach 52 Wochen ein ACR-50-Ansprechen erreichten. Ein weiterer primärer Endpunkt in den RA- Studien III und V war die Verzögerung des Fortschreitens der Krankheit (ermittelt durch Röntgenergebnisse). In der RA-Studie III wurde darüber hinaus die Veränderung der Lebensqualität als primärer Endpunkt erfasst.

*ACR-Ansprechraten*

Der prozentuale Anteil der mit Adalimumab behandelten Patienten, die ACR-20-, ACR-50- oder ACR-70- Ansprechraten erreichten, war in den RA-Studien I, II und III vergleichbar. Die Behandlungsergebnisse mit 40 mg jede zweite Woche sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

**Tabelle 8. ACR-Ansprechraten in placebokontrollierten Studien (prozentualer Anteil der Patienten)**

| Ansprechen | RA-Studie I[a]** | | RA-Studie II[a]** | | RA-Studie 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 Monate | 13,3 % | 65,1 % | 19,1 % | 46,0 % | 29,5 % | 63,3 % |
| 12 Monate | entfällt | entfällt | entfällt | entfällt | 24,0 % | 58,9 % |
| ACR-50 | | | | | | |
| 6 Monate | 6,7 % | 52,4 % | 8,2 % | 22,1 % | 9,5 % | 39,1 % |
| 12 Monate | entfällt | entfällt | entfällt | entfällt | 9,5 % | 41,5 % |
| ACR-70 | | | | | | |
| 6 Monate | 3,3 % | 23,8 % | 1,8 % | 12,4 % | 2,5 % | 20,8 % |
| 12 Monate | entfällt | entfällt | entfällt | entfällt | 4,5 % | 23,2 % |

[a] RA-Studie I nach 24 Wochen, RA-Studie II nach 26 Wochen und RA-Studie III nach 24 und 52 Wochen

[b] 40 mg Adalimumab jede zweite Woche

[c] MTX = Methotrexat

** $p < 0,01$; Adalimumab gegenüber Placebo

In den RA-Studien I – IV wurde im Vergleich zu Placebo nach 24 bzw. 26 Wochen eine Verbesserung aller individuellen ACR-Ansprechkriterien festgestellt (Anzahl der druckschmerzempfindlichen und geschwollenen Gelenke, Einstufung der Krankheitsaktivität und des Schmerzes durch Arzt und Patienten, Ausmaß der körperlichen Funktionseinschränkung (Health Assessment Questionnaire, HAQ) und CRP-Werte (mg/dl)). In der RA-Studie III hielt diese Verbesserung bis zur Woche 52 an.

In der offenen Fortsetzungsphase der RA-Studie III blieb bei den meisten Patienten, die ein ACR- Ansprechen zeigten, dieses über eine Nachbeobachtung von bis zu 10 Jahren erhalten. Von 207 Patienten, die zu Adalimumab 40 mg alle 2 Wochen randomisiert wurden, erhielten 114 Patienten eine Dauertherapie von 40 mg Adalimumab jede zweite Woche über 5 Jahre. Von diesen hatten 86 Patienten (75,4 %) ein ACR-20-Ansprechen; 72 Patienten (63,2 %) ein ACR-50-Ansprechen und 41 Patienten (36 %) ein ACR-70-Ansprechen. Von 207 Patienten wurden 81 Patienten 10 Jahre lang mit 40 mg Adalimumab jede zweite Woche weiterbehandelt. Von diesen hatten 64 Patienten (79,0 %) ein ACR-20- Ansprechen; 56 Patienten (69,1 %) ein ACR-50-Ansprechen und 43 Patienten (53,1 %) ein ACR-70- Ansprechen.

In der RA-Studie IV war die ACR-20-Ansprechrate bei Patienten, die mit Adalimumab plus Therapiestandard behandelt wurden, statistisch signifikant besser als bei Patienten, die Placebo plus Therapiestandard erhielten ($p < 0,001$).

Im Vergleich zu Placebo erreichten die mit Adalimumab behandelten Patienten in den RA-Studien I – IV bereits ein bis zwei Wochen nach Behandlungsbeginn statistisch signifikante ACR-20- und ACR-50- Ansprechraten.

In der RA-Studie V führte die Kombinationstherapie mit Adalimumab und Methotrexat bei Methotrexat- naiven Patienten mit früher rheumatoider Arthritis nach 52 Wochen zu einem schnelleren und signifikant größeren ACR-Ansprechen als unter Methotrexat-Monotherapie und Adalimumab-Monotherapie. Das Ansprechen wurde bis Woche 104 aufrechterhalten (siehe Tabelle 9).

**Tabelle 9. ACR-Ansprechraten in der RA-Studie V (prozentualer Anteil der Patienten)**

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

[a] Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Methotrexat-Monotherapie und der Adalimumab/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.

[b] Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Adalimumab-Monotherapie und der Adalimumab/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.

[c] Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Adalimumab-Monotherapie und der Methotrexat- Monotherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.

In der offenen Fortsetzungsphase der RA-Studie V wurden die ACR-Ansprechraten über einen Nachbeobachtungszeitraum von bis zu 10 Jahren aufrechterhalten. Von den 542 Patienten, die in die Adalimumab-40-mg-Gruppe (alle zwei Wochen) randomisiert worden waren, wendeten 170 Patienten dieses Behandlungsschema über einen Zeitraum von 10 Jahren an. Davon erreichten 154 Patienten (90,6 %) ein ACR-20-Ansprechen, 127 Patienten (74,7 %) ein ACR-50-Ansprechen und 102 Patienten (60 %) ein ACR-70-Ansprechen.

In Woche 52 erreichten 42,9 % der Patienten, die eine Kombinationstherapie aus Adalimumab und Methotrexat erhielten, eine klinische Remission (DAS28 < 2,6). Im Vergleich dazu erreichten 20,6 % der Patienten unter Methotrexat- und 23,4 % der Patienten unter Adalimumab-Monotherapie eine klinische Remission. Die Kombinationstherapie aus Adalimumab und Methotrexat war in klinischer und statistischer Hinsicht beim Erreichen einer geringen Krankheitsaktivität bei Patienten mit kürzlich diagnostizierter mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis gegenüber einer Monotherapie mit entweder Methotrexat ($p < 0,001$) oder Adalimumab ($p < 0,001$) überlegen. Die Ansprechraten in den beiden Behandlungsarmen unter Monotherapie waren vergleichbar ($p = 0,447$). Von den 342 Patienten, die ursprünglich in die Gruppe unter Adalimumab-Monotherapie oder unter Kombinationstherapie aus Adalimumab und Methotrexat randomisiert worden waren und die in die offene Fortsetzungsphase eingeschlossen wurden, setzten 171 die Adalimumab-Behandlung über einen Zeitraum von 10 Jahren fort. Von diesen 171 Patienten waren 109 (63,7 %) nach 10-jähriger Therapie in Remission.

Radiologisches Ansprechen

Die in der RA-Studie III mit Adalimumab behandelten Patienten waren im Durchschnitt ca. 11 Jahre an rheumatoider Arthritis erkrankt. Die strukturelle Gelenkschädigung wurde radiologisch erfasst und als Veränderung des modifizierten Gesamt-*Sharp-Scores* (TSS) und seiner Komponenten, dem Ausmaß der Erosionen und der Gelenkspaltverengung (*Joint Space Narrowing*, JSN) ausgedrückt. Die mit Adalimumab/Methotrexat behandelten Patienten zeigten nach 6 und 12 Monaten radiologisch eine signifikant geringere Progression als Patienten, die nur Methotrexat erhielten (siehe Tabelle 10).

In der offenen Fortsetzungsphase der RA-Studie III ist die Hemmung des Fortschreitens der strukturellen Schädigung in einer Untergruppe von Patienten 8 und 10 Jahre lang aufrechterhalten worden. Nach 8 Jahren wurden 81 von 207 Patienten, die ursprünglich jede zweite Woche mit 40 mg Adalimumab behandelt wurden, radiologisch beurteilt. Von diesen Patienten zeigten 48 kein Fortschreiten der strukturellen Schädigung, definiert als mTSS-Änderung im Vergleich zu Studienbeginn von 0,5 oder weniger. Nach 10 Jahren wurden 79 von 207 Patienten, die ursprünglich jede zweite Woche mit 40 mg Adalimumab behandelt wurden, radiologisch beurteilt. Von diesen

Patienten zeigten 40 kein Fortschreiten der strukturellen Schädigung, definiert als mTSS-Änderung im Vergleich zu Studienbeginn von 0,5 oder weniger.

**Tabelle 10. Mittlere radiologische Veränderungen über 12 Monate in der RA-Studie III**

| | Placebo/MTX[a] | Adalimumab/MTX 40 mg alle zwei Wochen | Placebo/MTX- Adalimumab/MTX (95 % Konfidenz- intervall[b]) | p-Wert |
|---|---|---|---|---|
| Gesamt-*Sharp-Score* | 2,7 | 0,1 | 2,6 (1,4; 3,8) | < 0,001[c] |
| Erosion Score | 1,6 | 0,0 | 1,6 (0,9; 2,2) | < 0,001 |
| JSN[d] Score | 1,0 | 0,1 | 0,9 (0,3; 1,4) | 0,002 |

[a] Methotrexat
[b] 95 % Konfidenzintervalle für die Unterschiede der Veränderungen der Scores zwischen Methotrexat und Adalimumab
[c] basierend auf Rangsummentest
[d] JSN (*Joint Space Narrowing*): Gelenkspaltverengung

In der RA-Studie V wurde die strukturelle Gelenkschädigung radiologisch untersucht und als Veränderung des modifizierten Gesamt-*Sharp-Scores* ausgedrückt (siehe Tabelle 11).

**Tabelle 11. Mittlere radiologische Veränderungen nach 52 Wochen in der RA-Studie V**

| | MTX n = 257 (95 % Konfidenz- intervall) | Adalimumab n = 274 (95 % Konfidenz- intervall) | Adalimumab/ MTX n = 268 (95 % Konfidenz- intervall) | p-Wert[a] | p-Wert[b] | p-Wert[c] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Gesamt-Sharp-Score | 5,7 (4,2 – 7,3) | 3,0 (1,7 – 4,3) | 1,3 (0,5 – 2,1) | < 0,001 | 0,0020 | < 0,001 |
| Erosion Score | 3,7 (2,7 – 4,7) | 1,7 (1,0 – 2,4) | 0,8 (0,4 – 1,2) | < 0,001 | 0,0082 | < 0,001 |
| JSN Score | 2,0 (1,2 – 2,8) | 1,3 (0,5 – 2,1) | 0,5 (0 – 1,0) | < 0,001 | 0,0037 | 0,151 |

[a] Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Methotrexat-Monotherapie und der Adalimumab/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.
[b] Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Adalimumab-Monotherapie und der Adalimumab/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.
[c] Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Adalimumab-Monotherapie und der Methotrexat-Monotherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.

Der prozentuale Anteil der Patienten ohne radiologische Progression (Veränderung des modifizierten Gesamt-*Sharp-Scores* gegenüber dem Ausgangswert ≤ 0,5) war nach 52 bzw. 104 Behandlungswochen unter der Kombinationstherapie mit Adalimumab/Methotrexat (63,8 % bzw. 61,2 %) signifikant höher als unter der Methotrexat-Monotherapie (37,4 % bzw. 33,5 %; p < 0,001) und der Adalimumab-Monotherapie (50,7 %; p < 0,002 bzw. 44,5 %; p < 0,001).

In der offenen Fortsetzungsphase der RA-Studie V betrug die mittlere Veränderung gegenüber *Baseline* nach 10 Jahren beim modifizierten Gesamt-*Sharp-Score* 10,8 bei Patienten, die ursprünglich in die Gruppe unter Methotrexat-Monotherapie randomisiert worden waren, 9,2 bei Patienten unter Adalimumab-Monotherapie und 3,9 bei Patienten unter Kombinationstherapie aus Adalimumab und Methotrexat. Die entsprechenden Anteile der Patienten ohne röntgenologisch nachweisbare Progression waren 31,3 %, 23,7 % und 36,7 %.

*Lebensqualität und körperliche Funktionsfähigkeit*

In den vier ursprünglichen, gut kontrollierten Studien wurden die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die körperliche Funktionsfähigkeit anhand des Index zur körperlichen Funktionseinschränkung

(*Health Assessment Questionnaire*, HAQ) bewertet. In der RA-Studie III bildete die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach 52 Wochen einen vor Studienbeginn festgelegten, primären Endpunkt. Vom Studienbeginn bis Monat 6 zeigte sich in allen vier Studien und bei allen Dosen/Behandlungsschemen von Adalimumab eine im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant größere Verbesserung der körperlichen Funktionseinschränkung (HAQ). In der RA-Studie III wurde nach 52 Wochen dasselbe beobachtet. Die in den vier Studien für alle Dosen/Behandlungsschemen gefundenen Ergebnisse des Gesundheitsfragebogens *Short Form Health Survey* (SF 36) unterstützen diese Befunde. Statistisch signifikante Werte wurden unter Behandlung mit 40 mg Adalimumab jede zweite Woche für die körperliche Funktionsfähigkeit (*Physical Component Summary*, PCS) sowie für den Bereich Schmerz und Vitalität (Pain and Vitality Scores) gefunden. Eine statistisch signifikante Verringerung der Abgeschlagenheit, gemessen anhand des *Functional-Assessment-of-Chronic-Illness-Therapy* (FACIT)-*Score*, wurde in allen drei Studien beobachtet, in denen dieser Punkt bewertet wurde (RA-Studien I, III, IV).

In der RA-Studie III wurde bei den meisten Patienten, bei denen sich die körperliche Funktionsfähigkeit verbesserte und die die Therapie fortsetzten, im Rahmen der offenen Fortsetzungsphase die Verbesserung über den Behandlungszeitraum von 520 Wochen (120 Monate) aufrechterhalten. Die Verbesserung der Lebensqualität wurde bis zu 156 Wochen (36 Monate) bestimmt, und die Verbesserung hielt über diesen Zeitraum an.

In der RA-Studie V zeigten die Patienten unter der Kombinationstherapie mit Adalimumab und Methotrexat nach 52 Wochen eine im Vergleich zur Methotrexat- und Adalimumab-Monotherapie stärkere Verbesserung ($p < 0,001$) des Index zur körperlichen Funktionseinschränkung (HAQ) und der physischen Komponente des SF 36, die über 104 Wochen anhielt. Bei den 250 Patienten, die die offene Fortsetzungsphase abschlossen, konnten die Verbesserungen hinsichtlich der körperlichen Funktionsfähigkeit über den 10-jährigen Behandlungszeitraum aufrechterhalten werden.

*Axiale Spondyloarthritis*

*Ankylosierende Spondylitis (AS)*

Adalimumab wurde in zwei randomisierten, doppelblinden placebokontrollierten Studien in einer Dosierung von 40 mg jede zweite Woche bei 393 Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hatten, über einen Zeitraum von 24 Wochen untersucht (mittlerer Ausgangswert der Krankheitsaktivität [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI)] war in allen Gruppen 6,3). Als Begleittherapie erhielten 79 (20,1 %) Patienten krankheitsmodifizierende Antirheumatika und 37 (9,4 %) Patienten Glukokortikoide. Der verblindeten Periode folgte eine offene Fortsetzungsphase, während der die Patienten über bis zu 28 zusätzliche Wochen jede zweite Woche 40 mg Adalimumab subkutan erhielten. Patienten (n = 215; 54,7 %), die kein ASAS-20-Ansprechen in Woche 12 oder 16 oder 20 erreichten, wurden in einen *Early-Escape-Arm* überführt, in dem sie offen 40 mg Adalimumab jede zweite Woche subkutan erhielten. Diese Patienten wurden nachfolgend in den doppelblinden statistischen Analysen als *Non-Responder* behandelt.

In der größeren AS-Studie I mit 315 Patienten zeigten die Ergebnisse eine statistisch signifikante Verbesserung der klinischen Anzeichen und Symptome der ankylosierenden Spondylitis bei mit Adalimumab behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo. Ein signifikantes Ansprechen wurde zuerst in Woche 2 beobachtet und über 24 Wochen aufrechterhalten (Tabelle 12).

**Tabelle 12. Ansprechen bezüglich Wirksamkeit in der placebokontrollierten AS-Studie – Studie I Verringerung der klinischen Anzeichen und Symptome**

| **Ansprechen** | **Placebo n = 107** | **Adalimumab n = 208** |
|---|---|---|
| ASAS[a]-20 | | |
| Woche 2 | 16 % | 42 %*** |
| Woche 12 | 21 % | 58 %*** |
| Woche 24 | 19 % | 51 %*** |
| ASAS-50 | | |
| Woche 2 | 3 % | 16 %*** |
| Woche 12 | 10 % | 38 %*** |
| Woche 24 | 11 % | 35 %*** |
| ASAS-70 | | |
| Woche 2 | 0 % | 7 %** |
| Woche 12 | 5 % | 23 %*** |
| Woche 24 | 8 % | 24 %*** |
| | | |
| BASDAI[b]-50 | | |
| Woche 2 | 4 % | 20 %*** |
| Woche 12 | 16 % | 45 %*** |
| Woche 24 | 15 % | 42 %*** |

***; ** Statistisch signifikant mit $p < 0{,}001$; $< 0{,}01$ für alle Vergleiche von Adalimumab mit Placebo in den Wochen 2, 12 und 24

[a] *Assessments in Ankylosing Spondylitis*

[b] *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*

Mit Adalimumab behandelte Patienten zeigten eine signifikant größere Verbesserung in Woche 12, die über 24 Wochen aufrechterhalten wurde, sowohl im SF 36 als auch im Fragebogen zur Lebensqualität bei ankylosierender Spondylitis [*Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire* (ASQoL)].

Ähnliche Verläufe (nicht alle mit statistischer Signifikanz) wurden in der kleineren randomisierten, doppelblinden placebokontrollierten AS-Studie II mit 82 erwachsenen Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis beobachtet.

*Axiale Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden in zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien bei Patienten mit nicht röntgenologischer axialer Spondyloarthritis (nr-axSpA) untersucht. In der nr-axSpA-Studie I wurden Patienten mit aktiver nr-axSpA eingeschlossen. Bei der nr-axSpA-Studie II handelte es sich um eine Studie, in der die Behandlung mit Adalimumab bei Patienten mit aktiver nr-axSpA abgesetzt wurde, wenn diese während der offenen Fortsetzungsphase eine Remission erreichten.

nr-axSpA-Studie I

In der randomisierten, 12-wöchigen, doppelblinden placebokontrollierten Studie wurde Adalimumab in einer Dosierung von 40 mg jede zweite Woche bei 185 Patienten mit aktiver nr-axSpA untersucht, die auf ≥ 1 nicht steroidales Antirheumatikum (NSAR) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber diesen vorlag. (Mittlerer Ausgangswert der Krankheitsaktivität [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI)] war 6,4 bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, und 6,5 bei Placebopatienten.)

Zu Studienbeginn wurden 33 (18 %) Patienten gleichzeitig mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika behandelt und 146 (79 %) Patienten mit NSAR. Auf die doppelblinde Periode folgte eine offene Fortsetzungsstudie, während der die Patienten jede zweite Woche subkutan

Adalimumab 40 mg für bis zu weitere 144 Wochen erhielten. Im Vergleich zu Placebo zeigten die Ergebnisse zu Woche 12 bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, eine statistisch signifikante Verbesserung der Anzeichen und Symptome der aktiven nr-axSpA (Tabelle 13).

**Tabelle 13. Ansprechraten bezüglich Wirksamkeit bei placebokontrollierter nr-axSpA-Studie I**

| **Ansprechen in Woche 12 (doppelblind)** | **Placebo n = 94** | **Adalimumab n = 91** |
|---|---|---|
| ASAS[a] 40 | 15 % | 36 %*** |
| ASAS 20 | 31 % | 52 %** |
| ASAS 5/6 | 6 % | 31 %*** |
| ASAS partielle Remission | 5 % | 16 %* |
| BASDAI[b] 50 | 15 % | 35 %** |
| ASDAS[c,d,e] | - 0,3 | - 1,0*** |
| ASDAS Inactive Disease | 4 % | 24 %*** |
| hs-CRP[d,f,g] | - 0,3 | - 4,7*** |
| SPARCC[h] MRI Sacroiliac Joints[d,i] | - 0,6 | - 3,2** |
| SPARCC MRI Spine[d,j] | - 0,2 | - 1,8** |

[a] *Assessment of SpondyloArthritis International Society*
[b] *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*
[c] *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*
[d] Mittlere Veränderung gegenüber *Baseline*
[e] n = 91 Placebo und n = 87 Adalimumab
[f] hochsensitives C-reaktives Protein (mg/l)
[g] n = 73 Placebo und n = 70 Adalimumab
[h] *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*
[i] n = 84 Placebo und Adalimumab
[j] n = 82 Placebo und n = 85 Adalimumab
***, **, * statistisch signifikant mit $p < 0,001$; $< 0,01$ bzw. $< 0,05$ für alle Vergleiche von Adalimumab mit Placebo

In der offenen Fortsetzungsstudie konnte die Verbesserung der Anzeichen und Symptome unter der Behandlung mit Adalimumab bis Woche 156 aufrechterhalten werden.

Hemmung der Entzündung

Eine signifikante Verbesserung der Anzeichen der Entzündung beider Iliosakralgelenke und der Wirbelsäule, gemessen mittels hs-CRP-Wert und MRT, konnte bei den mit Adalimumab behandelten Patienten bis Woche 156 bzw. 104 aufrechterhalten werden.

Lebensqualität und körperliche Funktionsfähigkeit

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität und körperliche Funktionsfähigkeit wurden unter Anwendung der HAQ-S- und SF-36-Fragebögen geprüft. Im Vergleich zu Placebo zeigte Adalimumab von Studienbeginn bis Woche 12 eine statistisch signifikant stärkere Verbesserung im HAQ-S- Gesamtscore und der körperlichen Funktionsfähigkeit (SF-36 Physical Component Score (PCS)). Die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der körperlichen Funktionsfähigkeit konnte in der offenen Fortsetzungsstudie bis Woche 156 aufrechterhalten werden.

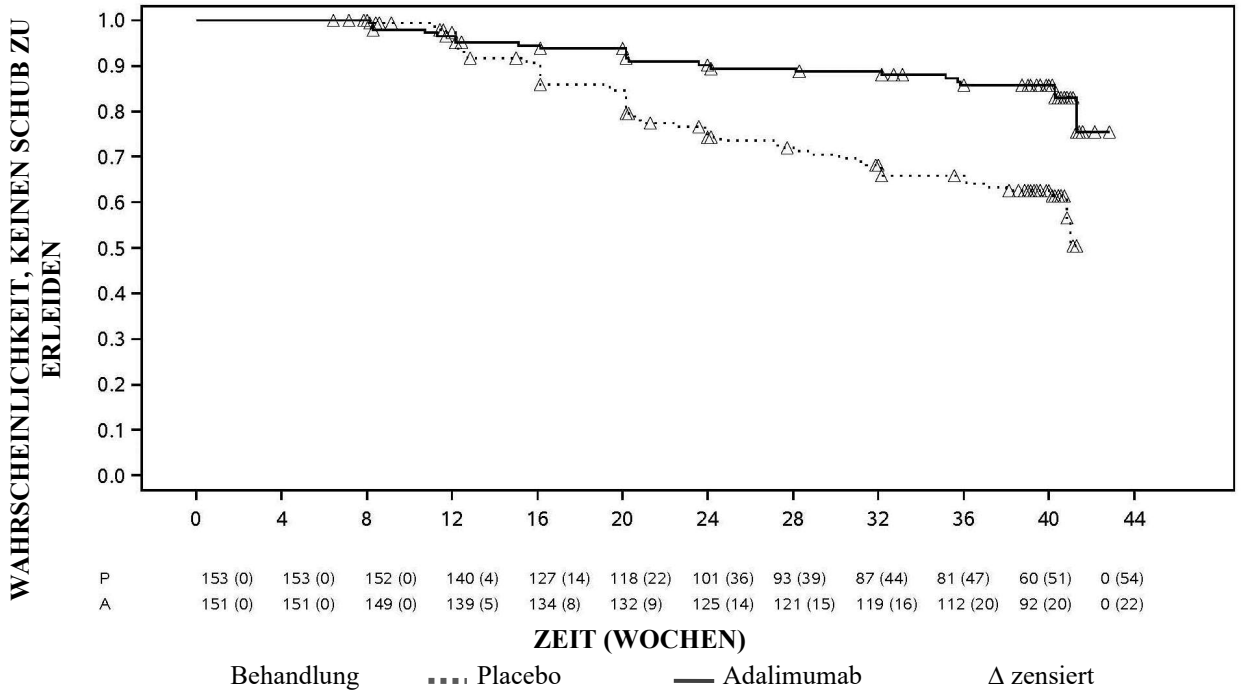
nr-axSpA-Studie II

673 Patienten mit aktiver nr-axSpA (mittlerer Ausgangswert der Krankheitsaktivität [BASDAI] war 7,0), die auf ≥ 2 NSAR unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber diesen vorlag, wurden in die offene Fortsetzungsphase der nr-axSpA-Studie II aufgenommen. Die Patienten erhielten jede zweite Woche Adalimumab 40 mg für 28 Wochen. Alle Patienten hatten Anzeichen einer Entzündung des Iliosakralgelenkes oder der Wirbelsäule, die mittels MRT nachgewiesen wurden, oder erhöhte hs-CRP-Werte. Patienten, die

während der offenen Fortsetzungsphase eine über mindestens 12 Wochen anhaltende Remission erreichten (n = 305) (ASDAS < 1,3 in Woche 16, 20, 24 und 28), wurden daraufhin randomisiert. Sie erhielten in einer doppelblinden, placebokontrollierten Phase weitere 40 Wochen lang (Gesamtdauer der Studie 68 Wochen) entweder weiterhin jede zweite Woche Adalimumab 40 mg (n = 152) oder Placebo (n = 153). Studienteilnehmer, die in der doppelblinden Phase einen Schub bekamen, konnten für mindestens 12 Wochen eine Rescue-Therapie mit Adalimumab 40 mg jede zweite Woche erhalten.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie war der Anteil an Patienten ohne Schub bis Woche 68. Ein Schub war definiert als ASDAS ≥ 2,1 bei zwei aufeinanderfolgenden Visiten im Abstand von vier Wochen. In der doppelblinden Phase hatte ein höherer Anteil der Patienten unter Adalimumab im Vergleich zu Patienten unter Placebo keinen Schub (70,4 % gegenüber 47,1 %, p < 0,001) (Abbildung 1).

**Abb. 1: Kaplan-Meier-Kurven zur Darstellung der Dauer bis zum Schub in der nr-axSpA-Studie II**




Hinweis: P = Placebo (Anzahl Risikopatienten (Schub)); A = Adalimumab (Anzahl Risikopatienten (Schub))

Von den 68 Patienten, die nach dem Absetzen einen Krankheitsschub erlitten, schlossen 65 Patienten die 12 Wochen der Rescue-Therapie mit Adalimumab ab. Davon waren nach 12 Wochen erneuter Behandlung während der offenen Fortsetzungsphase 37 Patienten (56,9 %) wieder in Remission (ASDAS < 1,3).

Während der doppelblinden Phase zeigten in Woche 68 die Patienten unter durchgehender Adalimumab -Behandlung gegenüber Patienten, die Adalimumab abgesetzt hatten, eine statistisch signifikant größere Verbesserung der Anzeichen und Symptome der aktiven nr-axSpA (Tabelle 14).

**Tabelle 14. Ansprechraten bezüglich Wirksamkeit bei placebokontrollierter Phase der nr-axSpA-Studie II**

| **Doppelblinde Phase<br>Ansprechen in Woche 68** | **Placebo<br>n = 153** | **Adalimumab<br>n = 152** |
|---|---|---|
| ASAS[a,b]-20 | 47,1 % | 70,4 %*** |
| ASAS[a,b]-40 | 45,8 % | 65,8 %*** |
| ASAS[a] partielle Remission | 26,8 % | 42,1 %** |
| ASDAS[c] Inactive Disease | 33,3 % | 57,2 %*** |
| Partieller Schub[d] | 64,1 % | 40,8 %*** |

[a] *Assessment of SpondyloArthritis International Society*

[b] Als Ausgangswert gilt bei Patienten mit aktiver Erkrankung der Wert bei Beginn der offenen Phase.

[c] *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*

[d] Ein partieller Schub ist definiert als ASDAS von ≥ 1,3 aber < 2,1 bei zwei aufeinanderfolgenden Visiten.

***, ** Statistisch signifikant mit $p < 0,001$ bzw. $< 0,01$ für alle Vergleiche von Adalimumab mit Placebo.

*Psoriasis-Arthritis*

Adalimumab wurde bei Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver Psoriasis-Arthritis in einer Dosierung von 40 mg jede zweite Woche in zwei placebokontrollierten Studien, PsA-Studien I und II, untersucht. In der PsA-Studie I wurden 313 erwachsene Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf die Therapie mit nicht steroidalen Antirheumatika über 24 Wochen behandelt. Annähernd 50 % dieser Patienten erhielten Methotrexat. In der PsA-Studie II wurden 100 Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) über 12 Wochen behandelt. Nach Beendigung beider Studien traten 383 Patienten in eine offene Fortsetzungsstudie ein, in der 40 mg Adalimumab jede zweite Woche verabreicht wurde.

Aufgrund der geringen Anzahl untersuchter Patienten gibt es nur unzureichende Belege zur Wirksamkeit von Adalimumab bei Patienten mit einer der ankylosierenden Spondylitis ähnlichen Psoriasis-Arthropathie.

**Tabelle 15. ACR-Ansprechraten in placebokontrollierten Psoriasis-Arthritis-Studien (prozentualer Anteil der Patienten)**

| | PsA-Studie I | | PsA-Studie II | |
|---|---|---|---|---|
| Ansprechen | Placebo<br>n = 162 | Adalimumab<br>n = 151 | Placebo<br>n = 49 | Adalimumab<br>n = 51 |
| ACR-20 | | | | |
| Woche 12 | 14 % | 58 %*** | 16 % | 39 %* |
| Woche 24 | 15 % | 57 %*** | entfällt | entfällt |
| ACR-50 | | | | |
| Woche 12 | 4 % | 36 %*** | 2 % | 25 %*** |
| Woche 24 | 6 % | 39 %*** | entfällt | entfällt |
| ACR-70 | | | | |
| Woche 12 | 1 % | 20 %*** | 0 % | 14 %* |
| Woche 24 | 1 % | 23 %*** | entfällt | entfällt |

*** $p < 0,001$ für alle Vergleiche von Adalimumab mit Placebo

* $p < 0,05$ für alle Vergleiche von Adalimumab mit Placebo

In der PsA-Studie I waren die ACR-Ansprechraten in Kombination mit Methotrexat bzw. ohne Methotrexat-Begleittherapie ähnlich. Die ACR-Ansprechraten wurden in der offenen Fortsetzungsstudie bis zu 136 Wochen aufrechterhalten.

In den Studien zur Psoriasis-Arthritis wurden die radiologischen Veränderungen bewertet. Zu Studienbeginn und zu Woche 24 während der doppelblinden Studienperiode, als die Patienten entweder Adalimumab oder Placebo erhielten sowie zu Woche 48, als alle Patienten offen Adalimumab erhielten, wurden Röntgenaufnahmen der Hände, Handgelenke und Füße angefertigt. Für die Auswertung wurde ein modifizierter Gesamt-*Sharp-Score* (mTSS) verwendet, der die distalen Interphalangealgelenke mit einschloss (d. h. nicht identisch mit dem TSS, der bei der rheumatoiden Arthritis verwendet wurde).

Die Behandlung mit Adalimumab reduzierte das Fortschreiten der peripheren Gelenkzerstörung im Vergleich zu Placebo, gemessen anhand der Veränderung des mTSS zum Ausgangswert (Mittelwert ± Standardabweichung). Diese betrug 0,8 ± 2,5 bei der Placebogruppe (zu Woche 24) im Vergleich zu 0,0 ± 1,9; ($p < 0,001$) bei der Adalimumab-Gruppe (zu Woche 48).

Von den mit Adalimumab behandelten Patienten ohne radiologische Progression von Studienbeginn an bis zu Woche 48 (n = 102) zeigten 84 % nach 144 Behandlungswochen immer noch keine radiologischen Veränderungen.

Die mit Adalimumab behandelten Patienten zeigten im Vergleich zur Placebogruppe eine statistisch signifikante Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit zu Woche 24, die mittels HAQ und *Short Form Health Survey* (SF 36) beurteilt wurde. Die verbesserte körperliche Funktionsfähigkeit hielt während der offenen Fortsetzungsstudie über 136 Wochen an.

*Psoriasis*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden bei erwachsenen Patienten mit chronischer Plaque-Psoriasis (≥ 10 % KOF-Beteiligung und *Psoriasis Area and Severity Index* [PASI] ≥ 12 oder ≥ 10) untersucht, die Kandidaten für eine systemische Therapie oder Phototherapie in randomisierten Doppelblindstudien waren. Von den in die Psoriasisstudien I und II aufgenommenen Patienten hatten 73 % zuvor schon eine systemische Therapie oder Phototherapie erhalten.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden in einer randomisierten Doppelblindstudie (Psoriasisstudie III) auch an erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis mit gleichzeitiger Hand- und/oder Fußpsoriasis untersucht, die Kandidaten für eine systemische Therapie waren.

In der Psoriasisstudie I (REVEAL) wurden 1 212 Patienten innerhalb von drei Behandlungsperioden untersucht. In Periode A erhielten die Patienten Placebo oder eine Induktionsdosis von 80 mg Adalimumab, danach 40 mg jede zweite Woche, zu beginnen eine Woche nach der Induktionsdosis. Nach 16 Behandlungswochen traten Patienten mit mindestens PASI-75-Ansprechen (Verbesserung des PASI-Wertes um mindestens 75 % im Vergleich zum Ausgangswert) in Periode B ein und erhielten 40 mg Adalimumab unverblindet jede zweite Woche. Patienten, die bis Woche 33 mindestens ein PASI-75-Ansprechen aufrechterhielten und ursprünglich in Periode A randomisiert der aktiven Therapie zugeteilt worden waren, wurden in Periode C erneut randomisiert und erhielten 40 mg Adalimumab jede zweite Woche oder Placebo für weitere 19 Wochen. Für alle Behandlungsgruppen zusammen betrug der durchschnittliche Ausgangswert des PASI 18,9, und der Ausgangswert im *Physician's Global Assessment* (PGA) lag im Bereich zwischen „mittelschwer" (53 % der Studienteilnehmer), „schwer" (41 %) und „sehr schwer" (6 %).

In der Psoriasisstudie II (CHAMPION) wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Adalimumab im Vergleich zu Methotrexat und Placebo bei 271 Patienten untersucht. Die Patienten erhielten über einen Zeitraum von 16 Wochen entweder Placebo oder Methotrexat in einer Anfangsdosis von 7,5 mg und nachfolgender Dosiseskalation auf eine Maximaldosis von bis zu 25 mg bis Woche 12, oder eine Adalimumab-Induktionsdosis von 80 mg, danach 40 mg jede zweite Woche (zu beginnen eine Woche nach der Induktionsdosis). Es liegen keine Daten eines Vergleichs von Adalimumab und Methotrexat über einen Behandlungszeitraum von mehr als 16 Wochen vor. Patienten, die Methotrexat erhielten und nach 8 und/oder 12 Wochen mindestens ein PASI-50-Ansprechen erreicht hatten, erhielten keine weitere Dosiseskalation. Für alle Behandlungsgruppen zusammen betrug der durchschnittliche

Ausgangswert des PASI 19,7 und der Ausgangswert des PGA lag im Bereich zwischen „leicht“ (< 1 %), „mittelschwer“ (48 %), „schwer“ (46 %) und „sehr schwer“ (6 %).

Patienten, die an allen Phase-II- und Phase-III-Psoriasisstudien teilnahmen, konnten in eine offene Fortsetzungsstudie aufgenommen werden, in der Adalimumab mindestens weitere 108 Wochen verabreicht wurde.

Ein primärer Endpunkt der Psoriasisstudien I und II war der Anteil der Patienten, die nach 16 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert ein PASI-75-Ansprechen erzielten (siehe Tabellen 16 und 17).

**Tabelle 16. Psoriasisstudie I (REVEAL)**
**Wirksamkeitsergebnisse nach 16 Wochen**

| | **Placebo n = 398 n (%)** | **Adalimumab 40 mg jede zweite Woche n = 814 n (%)** |
|---|---|---|
| **≥PASI-75[a]** | 26 (6,5) | 578 (70,9)[b] |
| **PASI-100** | 3 (0,8) | 163 (20,0)[b] |
| **PGA: erscheinungsfrei/minimal** | 17 (4,3) | 506 (62,2)[b] |

[a] Prozentsatz Patienten mit PASI-75-Ansprechen wurde als prüfzentrumadjustierte Rate berechnet
[b] p < 0,001; Adalimumab vs. Placebo

**Tabelle 17. Psoriasisstudie II (CHAMPION)**
**Wirksamkeitsergebnisse nach 16 Wochen**

| | **Placebo n = 53 n (%)** | **Methotrexat n = 110 n (%)** | **Adalimumab 40 mg jede zweite Woche 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: erscheinungsfrei/minimal** | 6 (11,3) | 33 (30,0) | 79 (73,1) [a, b] |

[a] p < 0,001 Adalimumab vs. Placebo
[b] p < 0,001 Adalimumab vs. Methotrexat
[c] p < 0,01 Adalimumab vs. Placebo
[d] p < 0,05 Adalimumab vs. Methotrexat

In der Psoriasisstudie I erfuhren 28 % der Patienten, die ein PASI-75-Ansprechen gezeigt hatten und in Woche 33 bei der erneuten Randomisierung der Placebogruppe zugeteilt worden waren, einen „Verlust des adäquaten Ansprechens“ (PASI-Wert nach Woche 33 bzw. in oder vor Woche 52, der im Vergleich zum Studienbeginn zu einem geringeren Ansprechen als PASI-50 führte bei einer gleichzeitigen Zunahme des PASI-Wertes um mindestens 6 Punkte im Vergleich zu Woche 33). Im Vergleich dazu erfuhren 5 % der Patienten, die weiterhin Adalimumab erhielten (p < 0,001), einen „Verlust des adäquaten Ansprechens“. Von den Patienten, welche nach der erneuten Randomisierung auf Placebo einen Verlust des adäquaten Ansprechens zeigten und anschließend in die offene Fortsetzungsphase eingeschlossen wurden, erzielten 38 % (25/66) bzw. 55 % (36/66) nach 12 bzw. 24 Wochen aktiver Therapie wieder ein PASI-75-Ansprechen.

Insgesamt 233 Patienten, die ein PASI-75-Ansprechen in Woche 16 und Woche 33 gezeigt hatten, erhielten in der Psoriasisstudie I für 52 Wochen eine Adalimumab-Dauertherapie und wurden mit Adalimumab in der offenen Fortsetzungsstudie weiterbehandelt. Das PASI-75-Ansprechen bzw. das PGA-Ansprechen, definiert als PGA „erscheinungsfrei“ oder „minimal“, war bei diesen Patienten nach weiteren 108 offenen Behandlungswochen (insgesamt 160 Wochen) 74,7 % bzw. 59,0 %. In einer *Non-Responder-Imputation* (NRI)-Analyse, in der alle Patienten als *Non-Responder* betrachtet

wurden, die aus der Studie aufgrund von Nebenwirkungen oder mangelnder Wirksamkeit ausschieden oder bei denen die Dosis erhöht wurde, betrug bei diesen Patienten das PASI-75-Ansprechen bzw. das PGA- Ansprechen, definiert als PGA „erscheinungsfrei“ oder „minimal“, nach weiteren 108 Wochen der offenen Fortsetzungsbehandlung (insgesamt 160 Wochen) 69,6 % bzw. 55,7 %.

Insgesamt 347 Patienten, die dauerhaft ansprachen, nahmen an einer Analyse einer Behandlungsunterbrechung und -wiederaufnahme in einer offenen Fortsetzungsstudie teil. Während der Phase der Behandlungsunterbrechung kehrten die Psoriasissymptome im Verlauf der Zeit mit einer durchschnittlichen Rückfallzeit von etwa 5 Monaten zurück (Verminderung des PGA auf „mittelschwer“ oder schlechter). Keiner dieser Patienten erfuhr einen Rebound-Effekt während der Unterbrechungsphase. Insgesamt 76,5 % (218/285) der Patienten, die in die Phase eintraten, in der die Behandlung wiederaufgenommen wurde, hatten 16 Wochen nach Wiederaufnahme der Behandlung ein PGA-Ansprechen, definiert als PGA „erscheinungsfrei“ oder „minimal“, unabhängig davon, ob sie während des Absetzens einen Rückfall hatten (69,1 % [123/178] bzw. 88,8 % [95/107] für Patienten, die während der Phase der Behandlungsunterbrechung einen Rückfall erlitten bzw. keinen Rückfall hatten). Es wurde ein ähnliches Sicherheitsprofil in der Phase, in der die Behandlung wiederaufgenommen wurde, beobachtet wie vor der Behandlungsunterbrechung.

Signifikante Verbesserungen des DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) gegenüber dem Ausgangswert im Vergleich zu Placebo (Studien I und II) und Methotrexat (Studie II) wurden zu Woche 16 festgestellt. In Studie I verbesserten sich die Summenwerte der körperlichen und mentalen SF-36-Komponenten im Vergleich zu Placebo ebenfalls signifikant.

In einer offenen Fortsetzungsstudie mit Patienten, bei denen wegen eines PASI-Ansprechens von unter 50 % die Dosis von 40 mg jede zweite Woche auf 40 mg wöchentlich gesteigert wurde, erzielten 26,4 % (92/349) bzw. 37,8 % (132/349) der Patienten ein PASI-75-Ansprechen in Woche 12 bzw. 24.

Die Psoriasisstudie III (REACH) verglich die Wirksamkeit und Sicherheit von Adalimumab *versus* Placebo an 72 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis und Hand- und/oder Fußpsoriasis. Die Patienten erhielten 16 Wochen lang nach einer Anfangsdosis von 80 mg Adalimumab jede zweite Woche 40 mg Adalimumab (beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis) oder Placebo. Zu Woche 16 erreichte ein statistisch signifikant größerer Anteil an Patienten, die Adalimumab erhielten, den PGA „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ für die Hände und/oder Füße im Vergleich zu Patienten, die Placebo erhielten (30,6 % *versus* 4,3 % [P = 0,014]).

Die Psoriasisstudie IV verglich die Wirksamkeit und Sicherheit von Adalimumab versus Placebo an 217 Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Nagelpsoriasis. Nach einer Anfangsdosis von 80 mg Adalimumab erhielten die Patienten 26 Wochen lang jede zweite Woche 40 mg Adalimumab (beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis) oder Placebo. Im Anschluss erhielten sie über 26 weitere Wochen eine offene Adalimumab-Behandlung. Die Nagelpsoriasis wurde anhand des *Modified Nail Psoriasis Severity Index* (mNAPSI), des *Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis* (PGA-F) und des *Nail Psoriasis Severity Index* (NAPSI) beurteilt (siehe Tabelle 18). Adalimumab zeigte einen therapeutischen Nutzen bei Nagelpsoriasis-Patienten mit unterschiedlichem Ausmaß der Hautbeteiligung (KOF ≥ 10 % (60 % der Patienten) sowie KOF < 10 % und ≥ 5 % (40 % der Patienten)).

**Tabelle 18. Ergebnisse zur Wirksamkeit in der Psoriasisstudie IV nach 16, 26 und 52 Wochen**

| Endpunkt | Woche 16 placebokontrolliert | | Woche 26 placebokontrolliert | | Woche 52 offen |
|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo n = 108 | Adalimumab 40 mg alle 2 Wo. n = 109 | Placebo n = 108 | Adalimumab 40 mg alle 2 Wo. n = 109 | Adalimumab 40 mg alle 2 Wo. n = 80 |
| ≥ mNAPSI 75 (%) | 2,9 | 26,0[a] | 3,4 | 46,6[a] | 65,0 |
| PGA-F erscheinungsfrei/minimal und Verbesserung um ≥ 2 Stufen (%) | 2,9 | 29,7a | 6,9 | 48,9a | 61,3 |
| Prozentuale Veränderung des NAPSI bei allen Fingernägeln (%) | -7,8 | -44,2a | -11,5 | -56,2a | -72,2 |

[a] $p < 0,001$, Adalimumab gegenüber Placebo

Die mit Adalimumab behandelten Patienten erreichten in Woche 26 statistisch signifikante Verbesserungen im DLQI verglichen mit Placebo.

*Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden in randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien und in einer offenen Fortsetzungsstudie an erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Hidradenitis suppurativa (HS) untersucht. Diese Patienten wiesen eine Unverträglichkeit, eine Kontraindikation oder ein unzureichendes Ansprechen gegenüber einer systemischen antibiotischen Therapie nach einem mindestens 3-monatigen Behandlungsversuch auf. Die Patienten in den Studien HS-I und HS-II waren in Hurley-Stadium II oder III der Krankheit mit mindestens 3 Abszessen oder entzündlichen Knoten.

In der Studie HS-I (PIONEER I) wurden 307 Patienten in 2 Behandlungsperioden untersucht. In Periode A erhielten die Patienten Placebo oder eine Induktionsdosis von 160 mg Adalimumab in Woche 0, danach 80 mg in Woche 2 und ab Woche 4 bis Woche 11 40 mg wöchentlich. Eine gleichzeitige Behandlung mit Antibiotika war während der Studie nicht erlaubt. Nach einer 12-wöchigen Behandlung wurden die Patienten, die in Periode A Adalimumab erhalten hatten, in Periode B erneut in eine von drei Behandlungsgruppen randomisiert (40 mg Adalimumab wöchentlich, 40 mg Adalimumab jede zweite Woche oder Placebo von Woche 12 bis Woche 35). Patienten, die in Periode A Placebo erhalten hatten, wurden einer Behandlung mit 40 mg Adalimumab wöchentlich in Periode B zugeteilt.

In der Studie HS-II (PIONEER II) wurden 326 Patienten in 2 Behandlungsperioden untersucht. In Periode A erhielten die Patienten Placebo oder eine Induktionsdosis von 160 mg Adalimumab in Woche 0, danach 80 mg in Woche 2 und ab Woche 4 bis Woche 11 40 mg wöchentlich. 19,3 % der Patienten erhielten während der Studie eine fortgesetzte Basistherapie mit oralen Antibiotika. Nach einer 12- wöchigen Behandlung wurden die Patienten, die in Periode A Adalimumab erhalten hatten, in Periode B erneut in eine von drei Behandlungsgruppen randomisiert (40 mg Adalimumab wöchentlich, 40 mg Adalimumab jede zweite Woche oder Placebo von Woche 12 bis Woche 35). Patienten, die in Periode A Placebo erhalten hatten, wurden in Periode B der Placebogruppe zugeteilt.

Patienten, die an Studie HS-I oder HS-II teilgenommen hatten, waren für die Aufnahme in eine offene Fortsetzungsstudie geeignet, in der 40 mg Adalimumab wöchentlich verabreicht wurden. Die durchschnittliche Exposition lag in allen Adalimumab-Populationen bei 762 Tagen. Während aller drei Studien wendeten die Patienten täglich eine topische antiseptische Waschlösung an.

*Klinisches Ansprechen*

Die Verringerung der entzündlichen Läsionen und die Prävention einer Verschlimmerung der Abszesse und dränierenden Fisteln wurden anhand des *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response* beurteilt (HiSCR; eine mindestens 50%ige Abnahme der Gesamtzahl an Abszessen und entzündlichen Knoten und keine Zunahme der Anzahl an Abszessen sowie der Anzahl an dränierenden Fisteln gegenüber *Baseline*). Die Verringerung der HS-bezogenen Hautschmerzen wurde mithilfe einer numerischen Bewertungsskala bei Patienten beurteilt, die auf einer Skala mit 11 Punkten zu Beginn der Studie einen *Score* von 3 oder höher aufwiesen.

Im Vergleich zu Placebo erreichte ein signifikant höherer Anteil der mit Adalimumab behandelten Patienten ein HiSCR-Ansprechen zu Woche 12. In Woche 12 wies ein signifikant höherer Anteil an Patienten in Studie HS-II eine klinisch relevante Verringerung der HS-bezogenen Hautschmerzen auf (siehe Tabelle 19). Bei den mit Adalimumab behandelten Patienten war das Risiko eines Krankheitsschubes während der ersten 12 Behandlungswochen signifikant reduziert.

**Tabelle 19. Ergebnisse bezüglich Wirksamkeit nach 12 Wochen, Studie HS-I und HS-II**

| | **Studie HS-I** | | **Studie HS-II** | |
|---|---|---|---|---|
| | **Placebo** | **40 mg Adalimumab wöchentlich** | **Placebo** | **40 mg Adalimumab wöchentlich** |
| *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response* (HiSCR)[a] | n = 154<br>40 (26,0 %) | n = 153<br>64 (41,8 %)* | n = 163<br>45 (27,6 %) | n = 163<br>96 (58,9 %)*** |
| ≥ 30%ige Verringerung der Hautschmerzen[b] | n = 109<br>27 (24,8 %) | n = 122<br>34 (27,9 %) | n = 111<br>23 (20,7 %) | n = 105<br>48 (45,7 %)*** |

* $p < 0{,}05$, *** $p < 0{,}001$, Adalimumab gegenüber Placebo

[a] unter allen randomisierten Patienten

[b] unter den Patienten mit einer anfänglichen Einstufung der HS-bezogenen Hautschmerzen ≥ 3 auf Basis einer numerischen Bewertungsskala von 0 bis 10; 0 = keine Hautschmerzen, 10 = die schlimmsten vorstellbaren Hautschmerzen.

Die Behandlung mit 40 mg Adalimumab wöchentlich führte zu einer signifikanten Verringerung des Risikos einer Verschlimmerung von Abszessen und dränierenden Fisteln. Etwa doppelt so viele Patienten in der Placebogruppe wiesen im Vergleich zur Adalimumab-Gruppe in den ersten 12 Wochen der Studien HS-I und HS-II eine Verschlimmerung der Abszesse (23,0 % gegenüber 11,4 %) und dränierenden Fisteln (30,0 % gegenüber 13,9 %) auf.

In Woche 12 wurden gegenüber den Ausgangswerten im Vergleich zu Placebo größere Verbesserungen hinsichtlich der anhand des *Dermatology Life Quality Index* (DLQI; Studie HS-I und HS-II) gemessenen hautspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der anhand des *Treatment Satisfaction Questionnaire – Medication* (TSQM; Studie HS-I und HS-II) gemessenen allgemeinen Zufriedenheit der Patienten mit der medikamentösen Behandlung und der anhand des *Physical Component Summary Score* des SF-36-Fragebogens (Studie HS-I) gemessenen körperlichen Gesundheit festgestellt.

Unter den Patienten, die in Woche 12 mindestens teilweise auf die Behandlung mit 40 mg Adalimumab wöchentlich angesprochen haben, war die HiSCR-Rate in Woche 36 höher bei Patienten, die weiterhin wöchentlich mit Adalimumab behandelt wurden, als bei Patienten, deren Dosisintervall auf jede zweite Woche verlängert wurde oder bei denen die Behandlung abgesetzt wurde (siehe Tabelle 20).

**Tabelle 20. Anteil der Patienten[a] unter wöchentlicher Behandlung mit Adalimumab in Woche 12, die nach Neuzuweisung der Behandlung HiSCR[b] in Woche 24 und 36 erreichten**

| | Placebo (Behandlungs-abbruch) n = 73 | Adalimumab 40 mg jede zweite Woche n = 70 | Adalimumab 40 mg wöchentlich n = 70 |
|---|---|---|---|
| Woche 24 | 24 (32,9 %) | 36 (51,4 %) | 40 (57,1 %) |
| Woche 36 | 22 (30,1 %) | 28 (40,0 %) | 39 (55,7 %) |

[a] Patienten mit einem mindestens teilweisen Ansprechen auf 40 mg Adalimumab wöchentlich nach 12 Behandlungswochen

[b] Patienten, die die im Prüfplan festgelegten Kriterien im Hinblick auf einen Verlust des Ansprechens oder keine Verbesserung erfüllten, mussten aus den Studien ausscheiden und wurden als *Non-Responder* gewertet.

Unter den Patienten, die in Woche 12 mindestens teilweise auf die Behandlung angesprochen haben und die weiterhin mit Adalimumab behandelt wurden, betrug die HiSCR-Rate in Woche 48 68,3 % und in Woche 96 65,1 %. Bei einer langfristigen Behandlung mit Adalimumab 40 mg wöchentlich über 96 Wochen wurden keine neuen Erkenntnisse zur Sicherheit identifiziert.

Unter den Patienten in den Studien HS-I und HS-II, deren Behandlung mit Adalimumab in Woche 12 abgesetzt wurde, war die HiSCR-Rate 12 Wochen nach Wiederaufnahme der Behandlung mit 40 mg Adalimumab wöchentlich vergleichbar mit der Rate vor dem Absetzen der Behandlung (56,0 %).

*Morbus Crohn*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden bei über 1 500 Patienten mit mittelschwerem bis schwerem, aktivem Morbus Crohn (*Crohn's Disease Activity Index* (CDAI) ≥ 220 und ≤ 450) in randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien untersucht. Eine Begleitmedikation in gleichbleibender Dosierung mit Aminosalicylaten, Glukokortikoiden und/oder Immunsuppressiva war erlaubt, und bei 80 % der Patienten wurde mindestens eines dieser Medikamente fortgeführt.

Die Induktion einer klinischen Remission (definiert als CDAI < 150) wurde in zwei Studien, MC-Studie I (CLASSIC I) und MC-Studie II (GAIN), untersucht. In der MC-Studie I wurden 299 Patienten, die zuvor nicht mit einem TNF-Antagonisten behandelt wurden, in eine von vier Behandlungsgruppen randomisiert: Placebo in Woche 0 und 2, 160 mg Adalimumab in Woche 0 und 80 mg in Woche 2, 80 mg in Woche 0 und 40 mg in Woche 2 sowie 40 mg in Woche 0 und 20 mg in Woche 2. In der MC-Studie II wurden 325 Patienten, die nicht mehr ausreichend auf Infliximab ansprachen oder eine Unverträglichkeit gegenüber Infliximab zeigten, randomisiert und erhielten entweder 160 mg Adalimumab in Woche 0 und 80 mg in Woche 2 oder Placebo in Woche 0 und 2. Patienten, bei denen sich primär keine Wirkung zeigte, wurden aus diesen Studien ausgeschlossen und nicht weiter untersucht.

Der Erhalt der klinischen Remission wurde in der MC-Studie III (CHARM) untersucht. In der offenen Induktionsphase der MC-Studie III erhielten 854 Patienten 80 mg in Woche 0 und 40 mg in Woche 2. In Woche 4 wurden die Patienten randomisiert und erhielten entweder 40 mg alle zwei Wochen, 40 mg jede Woche oder Placebo über den gesamten Studienzeitraum von 56 Wochen. Patienten, die auf die Therapie ansprachen (Minderung des CDAI ≥ 70), wurden in Woche 4 stratifiziert und unabhängig von denen, die bis Woche 4 noch keine Wirkung zeigten, analysiert. Ein Ausschleichen der Glukokortikoide war ab der 8. Woche erlaubt.

Die klinischen Remissions- und Ansprechraten für die MC-Studie I und die MC-Studie II sind in Tabelle 21 aufgeführt.

**Tabelle 21. Induktion der klinischen Remission und des Ansprechens (Prozent der Patienten)**

| | MC-Studie I: Infliximab-naive Patienten | | | MC-Studie II: Infliximab-erfahrene Patienten | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Placebo n = 74** | **Adalimumab 80/40 mg n = 75** | **Adalimumab 160/80 mg n = 76** | **Placebo n = 166** | **Adalimumab 160/80 mg n = 159** |
| Woche 4 | | | | | |
| klinische Remission | 12 % | 24 % | 36 %* | 7 % | 21 %* |
| klinisches Ansprechen (CR-100) | 24 % | 37 % | 49 %** | 25 % | 38 %** |

Alle p-Werte beziehen sich auf den paarweisen Vergleich der Zahlen für Adalimumab *versus* Placebo
* $p < 0,001$
** $p < 0,01$

Die Remissionsraten in Woche 8 für die Induktionsdosierung mit 160/80 mg und mit 80/40 mg waren vergleichbar, unter der Dosierung mit 160/80 mg wurden häufiger Nebenwirkungen beobachtet.

In Woche 4 zeigten in der MC-Studie III 58 % (499/854) der Patienten ein klinisches Ansprechen und wurden in der primären Analyse erfasst. Von diesen Patienten mit klinischem Ansprechen in Woche 4 hatten 48 % bereits zuvor TNF-Antagonisten erhalten. Die Raten der anhaltenden Remission und des Ansprechens sind in Tabelle 22 aufgeführt. Die Ergebnisse zur klinischen Remission waren weitgehend konstant, unabhängig davon, ob früher bereits ein TNF-Antagonist verabreicht wurde.

Adalimumab verringerte im Vergleich zu Placebo krankheitsbezogene Klinikaufenthalte und Operationen in Woche 56 signifikant.

**Tabelle 22. Aufrechterhaltung der klinischen Remission und des Ansprechens (Prozent der Patienten)**

| | **Placebo** | **40 mg Adalimumab jede zweite Woche** | **40 mg Adalimumab jede Woche** |
|---|---|---|---|
| **Woche 26** | **n = 170** | **n = 172** | **n = 157** |
| Klinische Remission | 17 % | 40 %* | 47 %* |
| Klinisches Ansprechen (CR-100) | 27 % | 52 %* | 52 %* |
| Patienten in steroidfreier Remission für ≥ 90 Tage[a] | 3 % (2/66) | 19 % (11/58)** | 15 % (11/74)** |
| **Woche 56** | **n = 170** | **n = 172** | **n = 157** |
| Klinische Remission | 12 % | 36 %* | 41 %* |
| Klinisches Ansprechen (CR-100) | 17 % | 41 %* | 48 %* |
| Patienten in steroidfreier Remission für ≥ 90 Tage[a] | 5 % (3/66) | 29 % (17/58)* | 20 % (15/74)** |

* $p < 0,001$ bezogen auf den paarweisen Vergleich der Zahlen für Adalimumab *versus* Placebo
** $p < 0,02$ bezogen auf den paarweisen Vergleich der Zahlen für Adalimumab *versus* Placebo
[a] Von den Patienten, die Glukokortikoide zu Beginn erhalten haben

Bei den Patienten, die bis Woche 4 nicht angesprochen hatten, zeigte sich bei 43 % der mit Adalimumab behandelten Patienten in Woche 12 eine Wirkung im Vergleich zu 30 % der Placebopatienten. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass einige Patienten, die bis Woche 4 noch nicht auf die Therapie angesprochen haben, von einer Weiterführung der Erhaltungstherapie bis Woche 12 profitieren. Eine Fortsetzung der Therapie über die 12. Woche hinaus zeigte keine signifikant höhere Ansprechrate (siehe Abschnitt 4.2).

117 von 276 Patienten aus der MC-Studie I und 272 von 777 aus den MC-Studien II und III wurden mindestens 3 Jahre in einer offenen Studie mit Adalimumab weiterbehandelt. 88 bzw. 189 Patienten blieben weiterhin in klinischer Remission. Ein klinisches Ansprechen (CR-100) wurde bei 102 bzw. 233 Patienten erhalten.

*Lebensqualität*

In der MC-Studie I und der MC-Studie II zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung im krankheitsspezifischen IBDQ (*Inflammatory-Bowel-Disease-Questionnaire*)-Gesamtscore in Woche 4 bei Patienten, die in die Adalimumab-Gruppen 80/40 mg und 160/80 mg randomisiert wurden, im Vergleich zur Placebogruppe. Dasselbe zeigte sich in der MC-Studie III in Woche 26 und 56 in den Adalimumab-Behandlungsgruppen im Vergleich zur Placebogruppe.

*Colitis ulcerosa*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab-Mehrfachdosen wurden bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (*Mayo-Score* 6 bis 12 mit Endoskopie-*Subscore* 2 bis 3) in randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien untersucht.

In der UC-I-Studie wurden 390 Patienten, die gegenüber TNF-Antagonisten naiv waren, randomisiert: sie erhielten entweder Placebo in Woche 0 und 2, 160 mg Adalimumab in Woche 0, gefolgt von 80 mg in Woche 2, oder 80 mg Adalimumab in Woche 0, gefolgt von 40 mg in Woche 2. Nach Woche 2 erhielten die Patienten in beiden Adalimumab-Armen jede zweite Woche 40 mg. Eine klinische Remission (definiert als *Mayo-Score* ≤ 2 mit keinem *Subscore* > 1) wurde in Woche 8 bewertet.

In der UC-II-Studie erhielten 248 Patienten 160 mg Adalimumab in Woche 0, 80 mg in Woche 2 und danach jede zweite Woche 40 mg und 246 Patienten erhielten Placebo. Die klinischen Ergebnisse wurden auf Einleitung einer Remission in Woche 8 und Bestehen der Remission in Woche 52 bewertet.

Eine klinische Remission zu einem statistisch signifikanten größeren Prozentsatz gegenüber Placebo erreichten Patienten mit einer Induktionsdosis von 160/80 mg Adalimumab in Woche 8 in der UC-I-Studie (18 % unter Adalimumab vs. 9 % unter Placebo; p = 0,031) und UC-II-Studie (17 % unter Adalimumab vs. 9 % unter Placebo; p = 0,019). In der UC-II-Studie waren unter Adalimumab-Behandlung 21/41 (51 %) Patienten, die in Woche 8 in Remission waren, in Woche 52 in Remission.

Tabelle 23 zeigt die Ergebnisse aus der gesamten Population der UC-II-Studie.

**Tabelle 23. Ansprechen, Remission und Mukosaheilung in der UC-II-Studie (prozentualer Anteil der Patienten)**

| | **Placebo** | **Adalimumab 40 mg alle zwei Wochen** |
|---|---|---|
| Woche 52 | **n = 246** | **n = 248** |
| Klinisches Ansprechen | 18 % | 30 %* |
| Klinische Remission | 9 % | 17 %* |
| Mukosaheilung | 15 % | 25 %* |
| Steroidfreie Remission für ≥ 90 Tage[a] | 6 % | 13 %* |

| | Placebo | Adalimumab 40 mg alle zwei Wochen |
|---|---|---|
| | **(n = 140)** | **(n = 150)** |
| Woche 8 und 52 | | |
| Anhaltendes Ansprechen | 12 % | 24 %** |
| Anhaltende Remission | 4 % | 8 %* |
| Anhaltende Mukosaheilung | 11 % | 19 %* |

Klinische Remission bedeutet *Mayo-Score* ≤ 2 mit keinem *Subscore* > 1;
Klinisches Ansprechen bedeutet eine Abnahme im *Mayo-Score* gegenüber Studienbeginn um ≥ 3 Punkte und ≥ 30 % plus eine Abnahme im rektalen Blutungs-*Subscore* [RBS] ≥ 1 oder einen absoluten RBS von 0 oder 1;

* $p < 0,05$ für Adalimumab *versus* Placebo paarweiser Vergleich der Anteile

** $p < 0,001$ für Adalimumab *versus* Placebo paarweiser Vergleich der Anteile

[a] Verabreichung von Glukokortikoiden zu Studienbeginn

Von den Patienten mit einem Ansprechen in Woche 8 sprachen in Woche 52 47 % an, waren 29 % in Remission, hatten 41 % eine Mukosaheilung und waren 20 % in steroidfreier Remission für ≥ 90 Tage.

Bei annähernd 40 % der Patienten der UC-II-Studie hatte zuvor die Anti-TNF-Behandlung mit Infliximab versagt. Die Wirksamkeit von Adalimumab war bei diesen Patienten im Vergleich zu Patienten, die Anti-TNF-naiv waren, verringert. Unter den Patienten, bei denen zuvor eine Anti-TNF- Behandlung versagt hatte, wurde bei 3 % der Patienten, die Placebo erhalten hatten, und bei 10 % der Patienten, die Adalimumab erhalten hatten, in Woche 52 eine Remission erreicht.

Patienten aus den UC-I- und UC-II-Studien hatten die Möglichkeit, an einer offenen Langzeit- Fortsetzungsstudie (UC-III) teilzunehmen. Nach Behandlung mit Adalimumab über 3 Jahre waren 75 % (301/402) nach *Partial-Mayo-Score* weiterhin in klinischer Remission.

*Hospitalisierungsraten*

Innerhalb der 52 Wochen der Studien UC-I und UC-II wurden für den Adalimumab-Behandlungsarm im Vergleich zum Placeboarm niedrigere Raten bezüglich allgemeiner sowie Colitis-ulcerosa- bedingter Krankenhausaufenthalte beobachtet. Die Zahl an allgemeinen Hospitalisierungen betrug in der Adalimumab-Behandlungsgruppe 0,18 pro Patientenjahr gegenüber 0,26 pro Patientenjahr in der Placebogruppe, und die entsprechenden Zahlen für Colitis-ulcerosa-verursachte Hospitalisierungen waren 0,12 pro Patientenjahr gegenüber 0,22 pro Patientenjahr.

*Lebensqualität*

In der Studie UC-II resultierte die Behandlung mit Adalimumab in einer Verbesserung des *Inflammatory-Bowel-Disease-Questionnaire* (IBDQ)-Score.

*Uveitis*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden in zwei randomisierten, doppelmaskierten, placebokontrollierten Studien (UV I und II) bei erwachsenen Patienten mit nicht infektiöser Uveitis intermedia, Uveitis posterior und Panuveitis beurteilt, ausgenommen Patienten mit isolierter Uveitis anterior. Die Patienten erhielten Placebo oder eine Induktionsdosis von 80 mg Adalimumab, gefolgt von 40 mg alle zwei Wochen, beginnend eine Woche nach der Induktionsdosis. Eine Begleitmedikation in gleichbleibender Dosierung mit einem nicht biologischen Immunsuppressivum war erlaubt.

In der Studie UV I wurden 217 Patienten untersucht, die trotz Behandlung mit Kortikosteroiden (Prednison oral in einer Dosierung von 10 bis 60 mg/Tag) eine aktive Uveitis aufwiesen. Alle Patienten erhielten bei Eintritt in die Studie 2 Wochen lang eine standardisierte Prednison-Dosis von 60 mg/Tag. Darauf folgte eine verpflichtende Steroidausschleichung, sodass die Kortikosteroide bis Woche 15 vollständig abgesetzt waren.

In der Studie UV II wurden 226 Patienten mit inaktiver Uveitis untersucht, die bei *Baseline* zur Kontrolle ihrer Erkrankung dauerhaft mit Kortikosteroiden behandelt werden mussten (Prednison oral 10 bis 35 mg/Tag). Danach folgte eine verpflichtende Steroidausschleichung, sodass die Kortikosteroide bis Woche 19 vollständig abgesetzt waren.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt beider Studien war die „Dauer bis zum Behandlungsversagen". Das Behandlungsversagen wurde definiert durch eine Verschlechterung in einer der vier Komponenten: entzündliche Läsionen der Ader- und Netzhaut und/oder entzündliche Gefäßläsionen der Netzhaut, Grad der Vorderkammerzellen, Grad der Glaskörpertrübung und bestkorrigierter Visus (*best corrected visual acuity*, BCVA).

Die Patienten, die die Studien UV I und UV II abgeschlossen hatten, konnten in eine unkontrollierte Langzeit-Fortsetzungsstudie, mit einer ursprünglich geplanten Dauer von 78 Wochen, eingeschlossen werden. Die Patienten durften die Studienbehandlung über die Woche 78 hinaus fortsetzen, bis sie Zugang zu Adalimumab hatten.

*Klinisches Ansprechen*

Die Ergebnisse aus beiden Studien zeigten eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos eines Behandlungsversagens bei Patienten unter Behandlung mit Adalimumab gegenüber Patienten, die Placebo erhielten (siehe Tabelle 24). Beide Studien zeigten im Vergleich zu Placebo eine frühzeitig einsetzende und anhaltende Auswirkung von Adalimumab auf die Rate an Behandlungsversagen (siehe Abbildung 2).

**Tabelle 24. Dauer bis zum Behandlungsversagen in den Studien UV I und UV II**

| Auswertung Behandlung | N | Versagen N (%) | Dauer (Median) bis zum Versagen (Monate) | HR[a] | 95 %-KI für HR[a] | p-Wert[b] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Dauer bis zum Behandlungsversagen in oder nach Woche 6 in der Studie UV I** | | | | | | |
| Primäre Auswertung (ITT-Population) | | | | | | |
| Placebo | 107 | 84 (78,5) | 3,0 | -- | -- | -- |
| Adalimumab | 110 | 60 (54,5) | 5,6 | 0,50 | 0,36; 0,70 | < 0,001 |
| **Dauer bis zum Behandlungsversagen in oder nach Woche 2 in der Studie UV II** | | | | | | |
| Primäre Auswertung (ITT-Population) | | | | | | |
| Placebo | 111 | 61 (55,0) | 8,3 | -- | -- | -- |
| Adalimumab | 115 | 45 (39,1) | n. b.[c] | 0,57 | 0,39; 0,84 | 0,004 |

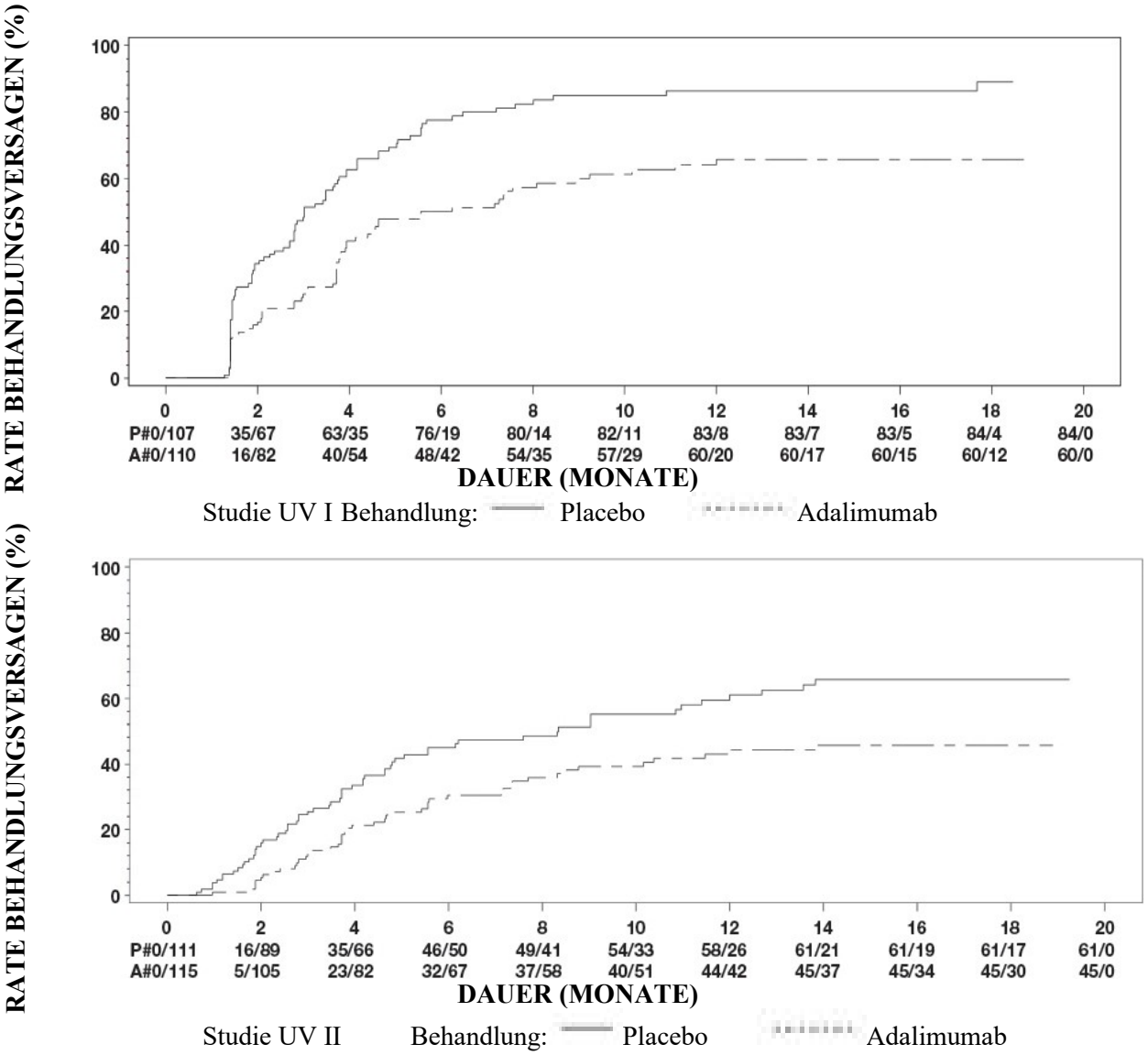
Hinweis: Ein Behandlungsversagen in oder nach Woche 6 (Studie UV I) bzw. in oder nach Woche 2 (Studie UV II) wurde als Ereignis gewertet. Ein Ausscheiden aus anderen Gründen als Behandlungsversagen wurde zum Zeitpunkt des Ausscheidens zensiert.

[a] HR von Adalimumab gegenüber Placebo der Cox-Regressionsanalyse mit Behandlung als Faktor

[b] 2-seitiger p-Wert vom *Log-Rank-Test*

[c] n. b. = nicht bestimmbar. Bei weniger als der Hälfte der Risikopatienten kam es zu einem Ereignis.

**Abb. 2: Kaplan-Meier-Kurven zur Darstellung der Dauer bis zum Behandlungsversagen in oder nach Woche 6 (Studie UV I) bzw. Woche 2 (Studie UV II)**




Hinweis: P# = Placebo (Anzahl an Ereignissen/Anzahl Risikopatienten); A# = Adalimumab (Anzahl an Ereignissen/Anzahl Risikopatienten)

In der Studie UV I wurden für jede Komponente des Behandlungsversagens statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Adalimumab gegenüber Placebo festgestellt. In der Studie UV II wurden statistisch signifikante Unterschiede nur für die Sehschärfe festgestellt, doch die Ergebnisse der anderen Komponenten fielen numerisch zugunsten von Adalimumab aus.

Von den 424 Studienteilnehmern, die in die unkontrollierte Langzeit-Fortsetzungsstudie von den Studien UV I und UV II eingeschlossen waren, erwiesen sich 60 Studienteilnehmer als nicht auswertbar (z. B. aufgrund von Abweichungen oder durch Komplikationen nachrangig einer diabetischen Retinopathie, die auf eine Operation des grauen Stars oder Glaskörperentfernung zurückzuführen waren). Sie wurden deshalb von der primären Wirksamkeitsanalyse ausgeschlossen. Von den 364 verbleibenden Patienten waren 269 Patienten (74 %) nach 78 Wochen noch auf Adalimumab-Therapie. Basierend auf dem betrachteten datenbasierten Ansatz waren 216 (80,3 %) Patienten symptomfrei (keine aktiven entzündlichen Läsionen, Grad der Vorderkammerzellen ≤ 0,5+, Grad der Glaskörpertrübung ≤ 0,5+) mit einer einhergehenden Steroiddosis ≤ 7,5 mg pro Tag und 178 (66,2 %) waren in einer steroidfreien Ruhephase. In Woche 78 wurde bei 88,6 % der Augen der bestkorrigierte Visus (*best corrected visual acuity*, BCVA) entweder verbessert oder erhalten

(< 5 Zeichen Verschlechterung). Die Daten, die über die Woche 78 hinaus erhoben wurden, waren im Allgemeinen übereinstimmend mit diesen Daten, aber die Anzahl von eingeschlossenen Studienteilnehmern war nach dieser Zeit zurückgegangen. Ursächlich für die vorzeitige Beendigung der Studie waren in 18 % der Fälle das Auftreten von Nebenwirkungen und in 8 % der Fälle ein unzureichendes Ansprechen auf die Behandlung mit Adalimumab.

*Lebensqualität*

In beiden klinischen Studien wurde die Therapiebewertung aus Patientensicht (*patient reported outcome*, PRO) hinsichtlich des Sehvermögens mithilfe des NEI VFQ-25 beurteilt. Bei den meisten *Subscores* fielen die Ergebnisse numerisch zugunsten von Adalimumab aus – ein statistisch signifikanter mittlerer Unterschied bestand in der Studie UV I beim allgemeinen Sehvermögen, bei Augenschmerzen, Nahsicht, mentaler Gesundheit und dem Gesamtscore, in der Studie UV II beim allgemeinen Sehvermögen und der mentalen Gesundheit. Weitere Wirkungen in Bezug auf das Sehvermögen fielen in der Studie UV I beim Farbsehen und in der Studie UV II beim Farbsehen, dem peripheren Sehen und der Nahsicht numerisch nicht zugunsten von Adalimumab aus.

*Immunogenität*

Während der Behandlung mit Adalimumab können sich Anti-Adalimumab-Antikörper bilden. Die Bildung von Anti-Adalimumab-Antikörpern ist mit einer erhöhten *Clearance* und einer verminderten Wirksamkeit von Adalimumab verbunden. Zwischen der Anwesenheit von Anti- Adalimumab-Antikörpern und dem Auftreten von unerwünschten Ereignissen gibt es keinen offensichtlichen Zusammenhang.

Kinder und Jugendliche

*Juvenile idiopathische Arthritis (JIA)*

*Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (pJIA)*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden in zwei Studien (pJIA I und II) an Kindern mit aktiver polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis oder polyartikulärem Verlauf untersucht, die zu Erkrankungsbeginn verschiedene Subtypen der juvenilen idiopathischen Arthritis aufwiesen (am häufigsten waren Rheumafaktor-negative oder -positive Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis).

pJIA I

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Parallelgruppenstudie an 171 Kindern und Jugendlichen (4 – 17 Jahre alt) mit polyartikulärer JIA untersucht. In der offenen Einleitungsphase (OL-LI) wurden die Patienten in zwei Gruppen stratifiziert: mit Methotrexat (MTX) behandelte oder nicht mit MTX behandelte Patienten. Patienten, die im Nicht-MTX-Arm waren, waren entweder MTX-naiv oder MTX war mindestens zwei Wochen vor Verabreichung der Studienmedikation abgesetzt worden. Die Patienten erhielten stabile Dosen eines nicht steroidalen Antirheumatikums (NSAR) und/oder Prednison (≤ 0,2 mg/kg/Tag oder maximal 10 mg/Tag). In der OL-LI-Phase erhielten alle Patienten 16 Wochen lang 24 mg/m$^2$ bis zu einer Maximaldosis von 40 mg Adalimumab jede zweite Woche. Die Patientenverteilung nach Alter und minimaler, mittlerer und maximaler Dosis, wie sie während der OL-LI-Phase verabreicht wurde, ist in Tabelle 25 dargestellt.

**Tabelle 25. Patientenverteilung nach Alter und verabreichter Adalimumab-Dosis während der OL-LI-Phase**

| Altersgruppe | Patientenanzahl zu Studienbeginn n (%) | Minimale, mittlere und maximale Dosis |
|---|---|---|
| 4 bis 7 Jahre | 31 (18,1) | 10, 20 und 25 mg |
| 8 bis 12 Jahre | 71 (41,5) | 20, 25 und 40 mg |
| 13 bis 17 Jahre | 69 (40,4) | 25, 40 und 40 mg |

Die Patienten, die ein pädiatrisches ACR-30-Ansprechen in Woche 16 zeigten, waren für die Randomisierung in die doppelblinde (DB-)Studienphase geeignet und erhielten entweder Adalimumab (24 mg/m$^2$ bis zu einer maximalen Einzeldosis von 40 mg) oder Placebo jede zweite Woche für weitere 32 Wochen oder bis zu einem Wiederaufflammen der Erkrankung. Kriterien für ein Wiederaufflammen der Erkrankung waren definiert als eine Verschlechterung von ≥ 30 % im Vergleich zu Studienbeginn bei ≥ 3 von 6 pädiatrischen ACR-*Core*-Kriterien, ≥ 2 aktive Gelenke und eine Verbesserung von > 30 % in nicht mehr als einem der 6 Kriterien. Nach 32 Wochen oder bei Wiederaufflammen der Erkrankung waren die Patienten für die Überführung in die offene Fortsetzungsphase (OLE) geeignet.

**Tabelle 26. Pädiatrisches ACR-30-Ansprechen in der JIA-Studie**

| Studienarm | MTX | | Ohne MTX | |
|---|---|---|---|---|
| Phase | | | | |
| OL-LI 16 Wochen | | | | |
| pädiatrisches ACR-30-Ansprechen (n/n) | 94,1 % (80/85) | | 74,4 % (64/86) | |
| Ergebnisse zur Wirksamkeit | | | | |
| Doppelblind 32 Wochen | Adalimumab/MTX (n = 38) | Placebo/MTX (n = 37) | Adalimumab (n = 30) | Placebo (n = 28) |
| Wiederaufflammen der Erkrankung nach 32 Wochen[a] (n/n) | 36,8 % (14/38) | 64,9 % (24/37)[b] | 43,3 % (13/30) | 71,4 % (20/28)[c] |
| Mittlere Zeit bis zum Wiederaufflammen der Erkrankung | > 32 Wochen | 20 Wochen | > 32 Wochen | 14 Wochen |

[a] pädiatrisches ACR-30/50/70-Ansprechen in Woche 48 war signifikant größer als bei mit Placebo behandelten Patienten
[b] p = 0,015
[c] p = 0,031

Unter den Patienten, die in Woche 16 (n = 144) ansprachen, wurde das pädiatrische ACR-30/50/70/90-Ansprechen für bis zu sechs Jahre in der OLE-Phase bei denjenigen aufrechterhalten, die Adalimumab während der ganzen Studie über erhielten. Insgesamt wurden 19 Patienten (11 zu Studienbeginn in der Altersgruppe von 4 bis 12 Jahren und 8 zu Studienbeginn in der Altersgruppe von 13 bis 17 Jahren) 6 Jahre oder länger behandelt.

Das Gesamtansprechen bei der Kombinationstherapie von Adalimumab und MTX war allgemein besser, und weniger Patienten entwickelten Antikörper im Vergleich zur Adalimumab-Monotherapie. Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse wird der Einsatz von Adalimumab in Kombination mit

MTX empfohlen. Bei Patienten, bei denen der MTX-Einsatz nicht geeignet ist, wird eine Monotherapie mit Adalimumab empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

pJIA II

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden in einer offenen, multizentrischen Studie an 32 Kleinkindern/Kindern (im Alter von 2 – < 4 Jahren oder im Alter von 4 Jahren und älter mit einem Körpergewicht < 15 kg) mit mittelschwerer bis schwerer aktiver polyartikulärer JIA untersucht. Die Patienten erhielten als Einzeldosis mittels subkutaner Injektion mindestens 24 Wochen lang jede zweite Woche 24 mg Adalimumab/$m^2$ Körperoberfläche bis zu einer maximalen Dosis von 20 mg. Während der Studie verwendeten die meisten Patienten eine MTX-Begleittherapie, die Anwendung von Kortikosteroiden oder NSARs wurde seltener berichtet.

In Woche 12 und Woche 24 betrug unter Auswertung der beobachteten Daten das pädiatrische ACR-30-Ansprechen 93,5 % bzw. 90,0 %. Die Anteile an Patienten mit pädiatrischem ACR-50/70/90-Ansprechen betrugen 90,3 %/61,3 %/38,7 % bzw. 83,3 %/73,3 %/36,7 % in Woche 12 und Woche 24. Von den Patienten, die in Woche 24 ein pädiatrisches ACR-30-Ansprechen zeigten (n = 27 von 30 Patienten), wurde das pädiatrische ACR-30-Ansprechen bis zu 60 Wochen in der OLE-Phase bei den Patienten aufrechterhalten, die Adalimumab über diesen Zeitraum erhielten. Insgesamt wurden 20 Patienten 60 Wochen oder länger behandelt.

*Enthesitis-assoziierte Arthritis*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Studie bei 46 Kindern und Jugendlichen (im Alter von 6 bis 17 Jahren) mit mittelschwerer Enthesitis-assoziierter Arthritis untersucht. Die Patienten wurden randomisiert und erhielten 12 Wochen lang entweder 24 mg Adalimumab/$m^2$ Körperoberfläche (KOF) bis zu maximal 40 mg Adalimumab oder Placebo jede zweite Woche. Der doppelblinden Phase folgte eine offene Fortsetzungsphase (OL). Während dieser Zeit erhielten die Patienten subkutan bis zu weiteren 192 Wochen jede zweite Woche 24 mg Adalimumab/$m^2$ (KOF) bis zu maximal 40 mg Adalimumab. Der primäre Endpunkt war die prozentuale Veränderung in der Anzahl der aktiven Gelenke mit Arthritis (Schwellung nicht als Folge von Deformierung oder Gelenke mit Bewegungsverlust plus Schmerzen und/oder Druckschmerzempfindlichkeit) in Woche 12 gegenüber dem Therapiebeginn. Er wurde mit einer durchschnittlichen prozentualen Abnahme von -62,6 % (Median der prozentualen Abnahme -88,9 %) bei Patienten in der Adalimumab-Gruppe im Vergleich zu -11,6 % (Median der prozentualen Abnahme -50 %) bei Patienten in der Placebogruppe erreicht. Die Verbesserung in der Anzahl der aktiven Gelenke mit Arthritis wurde während der OL-Phase bis Woche 156 für 26 von 31 (84 %) Patienten der Adalimumab-Gruppe, die in der Studie verblieben sind, aufrechterhalten. Obwohl statistisch nicht signifikant, zeigte die Mehrheit der Patienten eine klinische Verbesserung bei den sekundären Endpunkten, wie z. B. Anzahl der Stellen mit Enthesitis, Anzahl schmerzempfindlicher Gelenke (TJC), Anzahl geschwollener Gelenke (SJC), pädiatrisches ACR-50-Ansprechen und pädiatrisches ACR-70-Ansprechen.

*Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen*

Die Wirksamkeit von Adalimumab wurde in einer randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Studie mit 114 Kindern und Jugendlichen ab 4 Jahren mit schwerer chronischer Plaque-Psoriasis untersucht, deren topische Therapie und Heliotherapie oder Phototherapie unzureichend war (schwere chronische Plaque-Psoriasis ist definiert durch einen Wert im *Physician's Global Assessment* (PGA) ≥ 4 oder > 20 % KOF-Beteiligung oder > 10 % KOF-Beteiligung mit sehr dicken Läsionen oder *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) ≥ 20 oder ≥ 10 mit klinisch relevanter Beteiligung von Gesicht, Genitalbereich oder Händen/Füßen).

Patienten erhielten Adalimumab 0,8 mg/kg jede zweite Woche (bis zu 40 mg), 0,4 mg/kg jede zweite Woche (bis zu 20 mg) oder Methotrexat 0,1 – 0,4 mg/kg wöchentlich (bis zu 25 mg). In Woche 16 hatten mehr Patienten, die in die Adalimumab-Gruppe mit 0,8 mg/kg randomisiert waren,

positive Wirksamkeitsnachweise (z. B. PASI-75) als jene, die in die Gruppe mit 0,4 mg/kg jede zweite Woche oder in die MTX-Gruppe randomisiert waren.

**Tabelle 27. Wirksamkeitsergebnisse bei pädiatrischer Plaque-Psoriasis in Woche 16**

| | MTX[a]<br><br>n = 37 | Adalimumab 0,8 mg/kg jede zweite Woche<br>n = 38 |
|---|---|---|
| PASI-75[b] | 12 (32,4 %) | 22 (57,9 %) |
| PGA: erscheinungsfrei/minimal[c] | 15 (40,5 %) | 23 (60,5 %) |

[a] MTX = Methotrexat
[b] p = 0,027; Adalimumab 0,8 mg/kg *versus* MTX
[c] p = 0,083; Adalimumab 0,8 mg/kg *versus* MTX

Bei Patienten, die PASI-75 und einen PGA, definiert als „erscheinungsfrei“ oder „minimal“, erreichten, wurde die Behandlung bis zu 36 Wochen lang abgesetzt. Diese Patienten wurden dahingehend beobachtet, ob sie einen Rückfall erlitten (z. B. Verschlechterung des PGA um mindestens zwei Grade). Die Behandlung der Patienten wurde dann wieder mit 0,8 mg Adalimumab/kg jede zweite Woche für weitere 16 Wochen aufgenommen. Die Ansprechraten, die während der erneuten Behandlung beobachtet wurden, waren vergleichbar mit denen in der vorherigen doppelblinden Phase: PASI-75-Ansprechen von 78,9 % (15 von 19 Patienten) und PGA (definiert als „erscheinungsfrei“ oder „minimal“) von 52,6 % (10 von 19 Patienten).

In der offenen Fortsetzungsphase der Studie wurden für bis zu weiteren 52 Wochen ein PASI-75-Ansprechen und PGA, definiert als „erscheinungsfrei“ oder „minimal“, aufrechterhalten; es gab keine neuen Erkenntnisse zur Sicherheit.

*Hidradenitis suppurativa (Acne inversa) bei Jugendlichen*

Es gibt keine klinischen Studien mit Adalimumab bei jugendlichen Patienten mit HS. Es ist zu erwarten, dass Adalimumab bei der Behandlung von jugendlichen Patienten mit HS wirksam ist, da die Wirksamkeit und die Dosis-Wirkungsbeziehung bei erwachsenen HS-Patienten nachgewiesen wurden und es wahrscheinlich ist, dass Krankheitsverlauf, Pathophysiologie und Arzneimittelwirkungen bei gleicher Exposition im Wesentlichen ähnlich sind wie bei Erwachsenen. Die Sicherheit der empfohlenen Adalimumab-Dosis bei Jugendlichen mit HS basiert auf dem indikationsübergreifenden Sicherheitsprofil von Adalimumab bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen bei ähnlicher Dosierung oder häufigerer Gabe (siehe Abschnitt 5.2).

*Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen*

Adalimumab wurde in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden klinischen Studie untersucht, um die Wirksamkeit und Sicherheit einer Induktions- und Dauertherapie zu evaluieren. Es wurden 192 Kinder und Jugendliche im Alter zwischen 6 und einschließlich 17 Jahren mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn (MC), definiert als pädiatrischer Morbus-Crohn-Aktivitätsindex(PCDAI)-*Score* > 30, eingeschlossen. Die Dosis war abhängig vom Körpergewicht (< 40 kg oder ≥ 40 kg). Eingeschlossen wurden Patienten, bei denen eine konventionelle MC-Therapie (einschließlich eines Kortikosteroids und/oder eines Immunsuppressivums) versagt hatte; es wurden auch Patienten eingeschlossen, die unter Infliximab-Therapie einen Verlust des klinischen Ansprechens oder eine Unverträglichkeit entwickelt hatten.

Alle Patienten erhielten eine offene Induktionstherapie mit einer Dosis auf Basis des Körpergewichts zu Studienbeginn: 160 mg in Woche 0 und 80 mg in Woche 2 für Patienten ≥ 40 kg bzw. 80 mg und 40 mg für Patienten < 40 kg.

In Woche 4 wurden die Patienten 1:1 auf Basis des derzeitigen Körpergewichts entweder einem Behandlungsschema mit niedriger Dosis oder Standarddosis nach dem Zufallsprinzip zugeteilt (siehe Tabelle 28).

**Tabelle 28. Erhaltungsdosis**

| Patientengewicht | Niedrige Dosis | Standarddosis |
|---|---|---|
| < 40 kg | 10 mg jede zweite Woche | 20 mg jede zweite Woche |
| ≥ 40 kg | 20 mg jede zweite Woche | 40 mg jede zweite Woche |

*Ergebnisse zur Wirksamkeit*

Der primäre Endpunkt der Studie war die klinische Remission in Woche 26, definiert als PCDAI-*Score* ≤ 10.

Die Raten zur klinischen Remission und zum klinischen Ansprechen (definiert als Verringerung im PCDAI-*Score* um mindestens 15 Punkte im Vergleich zu Studienbeginn) sind in Tabelle 29 dargestellt. Die Raten zum Absetzen von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva zeigt Tabelle 30.

**Tabelle 29. Morbus-Crohn-Studie bei Kindern und Jugendlichen**
**Klinische Remission und Ansprechen nach PCDAI**

| | Standarddosis 40/20 mg jede zweite Woche n = 93 | Niedrige Dosis 20/10 mg jede zweite Woche n = 95 | p-Wert* |
|---|---|---|---|
| **Woche 26** | | | |
| Klinische Remission | 38,7 % | 28,4 % | 0,075 |
| Klinisches Ansprechen | 59,1 % | 48,4 % | 0,073 |
| **Woche 52** | | | |
| Klinische Remission | 33,3 % | 23,2 % | 0,100 |
| Klinisches Ansprechen | 41,9 % | 28,4 % | 0,038 |

* p-Wert für Vergleich von Standarddosis gegenüber Niedrigdosis

**Tabelle 30. Morbus-Crohn-Studie bei Kindern und Jugendlichen**
**Absetzen von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva und Remission von Fisteln**

| | Standarddosis 40/20 mg jede zweite Woche | Niedrige Dosis 20/10 mg jede zweite Woche | p-Wert[1] |
|---|---|---|---|
| **Abgesetzte Kortikosteroide** | **n = 33** | **n = 38** | |
| Woche 26 | 84,8 % | 65,8 % | 0,066 |
| Woche 52 | 69,7 % | 60,5 % | 0,420 |
| **Absetzen von Immunsuppressiva[2]** | **n = 60** | **n = 57** | |
| Woche 52 | 30,0 % | 29,8 % | 0,983 |
| **Fistelremission[3]** | **n = 15** | **n = 21** | |
| Woche 26 | 46,7 % | 38,1 % | 0,608 |
| Woche 52 | 40,0 % | 23,8 % | 0,303 |

1 p-Wert für Vergleich von Standarddosis gegenüber Niedrigdosis

2 Behandlung mit Immunsuppressiva konnte nach Ermessen des Prüfers erst zu oder nach Woche 26 beendet werden, wenn der Patient das Kriterium für ein klinisches Ansprechen erfüllte

3 definiert als Verschluss aller zum Zeitpunkt des Studienbeginns drainierender Fisteln, nachgewiesen an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Visiten im Studienverlauf

Statistisch signifikante Zunahmen (Verbesserungen) im Vergleich zum Studienbeginn wurden im *Body-Mass-Index* und der Körpergröße in Woche 26 und Woche 52 für beide Behandlungsgruppen beobachtet.

Statistisch und klinisch signifikante Verbesserungen im Vergleich zum Studienbeginn wurden auch in beiden Behandlungsgruppen für die Parameter zur Lebensqualität (einschließlich IMPACT III) beobachtet.

Einhundert Patienten (n = 100) der Studie zu pädiatrischem Morbus Crohn setzten diese in einer offenen Fortsetzungsphase zur Langzeitanwendung fort. Nach fünf Jahren unter Adalimumab-Therapie wiesen 74 % (37/50) der 50 in der Studie verbliebenen Patienten weiterhin eine klinische Remission und 92,0 % (46/50) ein klinisches Ansprechen nach PCDAI auf.

*Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden in einer multizentrischen, randomisierten doppelblinden Studie bei 93 Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa (*Mayo-Score* 6 bis 12 mit Endoskopie-*Subscore* 2 bis 3, bestätigt durch zentral ausgewertete endoskopische Aufnahmen) und unzureichendem Ansprechen auf oder Unverträglichkeit gegenüber konventionellen Therapien untersucht. Bei etwa 16 % der Patienten der Studie hatte zuvor eine Anti-TNF-Behandlung versagt. Bei Patienten, die bei Aufnahme in die Studie Kortikosteroide erhielten, war ein Ausschleichen nach Woche 4 erlaubt.

In der Induktionsphase der Studie wurden 77 Patienten im Verhältnis 3:2 randomisiert und erhielten eine doppelblinde Behandlung mit Adalimumab: eine Induktionsdosis von 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0 und Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2 bzw. 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0, Placebo in Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2. Beide Behandlungsarme erhielten 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) in Woche 4 und Woche 6. Nach einer Änderung des Studiendesigns erhielten die verbleibenden 16 Patienten, die in die Induktionsphase aufgenommen wurden, eine offene Behandlung mit Adalimumab in der Induktionsdosis von 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0 und Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2.

In Woche 8 wurden 62 Patienten, die nach *Partial-Mayo-Score* (PMS, definiert als Abnahme des PMS um ≥ 2 Punkte und ≥ 30 % gegenüber *Baseline*) ein klinisches Ansprechen aufwiesen, im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten eine doppelblinde Erhaltungstherapie mit Adalimumab in einer Dosis von 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) wöchentlich oder jede zweite Woche. Vor der Änderung des Studiendesigns wurden 12 weitere Patienten, die nach PMS ein klinisches Ansprechen aufwiesen, randomisiert und erhielten Placebo, wurden aber nicht in die konfirmatorische Auswertung zur Wirksamkeit einbezogen.

Ein Krankheitsschub wurde definiert als Zunahme des PMS um mindestens 3 Punkte (bei Patienten mit einem PMS von 0–2 in Woche 8), mindestens 2 Punkte (bei Patienten mit einem PMS von 3–4 in Woche 8) oder mindestens 1 Punkt (bei Patienten mit einem PMS von 5–6 in Woche 8).

Patienten, die in oder nach Woche 12 die Kriterien für einen Krankheitsschub erfüllten, wurden randomisiert und erhielten entweder eine erneute Induktionsdosis von 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) oder eine Dosis von 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) und führten anschließend die Behandlung in ihrer jeweiligen Erhaltungsdosis fort.

*Ergebnisse zur Wirksamkeit*

Die koprimären Endpunkte der Studie waren die klinische Remission nach PMS (definiert als PMS ≤ 2 und kein einzelner *Subscore* > 1) in Woche 8 und die klinische Remission nach vollständigem *Mayo-Score* (*Full Mayo Score*, FMS, definiert als *Mayo-Score* von ≤ 2 und kein einzelner *Subscore* > 1) in Woche 52 bei Patienten, die in Woche 8 ein klinisches Ansprechen nach PMS erreichten.

Die Raten der klinischen Remission nach PMS in Woche 8 für Patienten in jedem der Behandlungsarme mit doppelblinder Adalimumab-Induktionstherapie sind in Tabelle 31 dargestellt.

**Tabelle 31. Klinische Remission nach PMS in Woche 8**

| | **Adalimumab[a] Maximal 160 mg in Woche 0/Placebo in Woche 1** n = 30 | **Adalimumab[b,c] Maximal 160 mg in Woche 0 und Woche 1** n = 47 |
|---|---|---|
| Klinische Remission | 13/30 (43,3 %) | 28/47 (59,6 %) |

[a] Adalimumab 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0, Placebo in Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2
[b] Adalimumab 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0 und Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2
[c] Ohne Patienten unter offener Adalimumab-Induktionsdosis von 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0 und Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2

Hinweis 1: Beide Behandlungsarme mit Induktionsphase erhielten 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) in Woche 4 und Woche 6.
Hinweis 2: Patienten mit fehlenden Werten in Woche 8 wurden als Patienten gewertet, die den Endpunkt nicht erreichten.

In Woche 52 wurden bei den Patienten, die Adalimumab doppelblind in der Erhaltungsdosis von maximal 40 mg (0,6 mg/kg) jede zweite Woche bzw. maximal 40 mg (0,6 mg/kg) wöchentlich erhielten, die klinische Remission nach FMS bei *Respondern* in Woche 8, das klinische Ansprechen nach FMS (definiert als Abnahme des *Mayo-Score* um ≥ 3 Punkte und ≥ 30 % gegenüber *Baseline*) bei *Respondern* in Woche 8, die Mukosaheilung (definiert als endoskopischer *Mayo-Subscore* von ≤ 1) bei *Respondern* in Woche 8, die klinische Remission nach FMS bei Patienten in Remission in Woche 8 sowie der Anteil der Studienteilnehmer in kortikosteroidfreier Remission nach FMS bei *Respondern* in Woche 8 beurteilt (Tabelle 32).

**Tabelle 32. Ergebnisse zur Wirksamkeit in Woche 52**

| | **Adalimumab[a] Maximal 40 mg jede zweite Woche** n = 31 | **Adalimumab[b] Maximal 40 mg wöchentlich** n = 31 |
|---|---|---|
| Klinische Remission bei PMS-*Respondern* in Woche 8 | 9/31 (29,0 %) | 14/31 (45,2 %) |
| Klinisches Ansprechen bei PMS-*Respondern* in Woche 8 | 19/31 (61,3 %) | 21/31 (67,7 %) |
| Mukosaheilung bei PMS-*Respondern* in Woche 8 | 12/31 (38,7 %) | 16/31 (51,6 %) |

| | **Adalimumab[a] Maximal 40 mg jede zweite Woche** n = 31 | **Adalimumab[b] Maximal 40 mg wöchentlich** n = 31 |
|---|---|---|
| Klinische Remission bei Patienten in PMS-Remission in Woche 8 | 9/21 (42,9 %) | 10/22 (45,5 %) |
| Kortikosteroidfreie Remission bei PMS-*Respondern* in Woche 8[c] | 4/13 (30,8 %) | 5/16 (31,3 %) |
| [a] Adalimumab 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) jede zweite Woche<br>[b] Adalimumab 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) wöchentlich<br>[c] Bei Patienten, die bei *Baseline* begleitend Kortikosteroide erhielten<br>Hinweis: Patienten mit fehlenden Werten in Woche 52 oder die randomisiert einer erneuten Induktionstherapie oder der Erhaltungstherapie zugeteilt wurden, wurden hinsichtlich der Endpunkte in Woche 52 als *Non-Responder* gewertet. | | |

Weitere explorative Wirksamkeitsendpunkte umfassten das klinische Ansprechen nach *Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index* (PUCAI) (definiert als Abnahme des PUCAI um ≥ 20 Punkte gegenüber *Baseline*) und die klinische Remission nach PUCAI (definiert als PUCAI < 10) in Woche 8 und Woche 52 (Tabelle 33).

**Tabelle 33. Ergebnisse zu den explorativen Endpunkten nach PUCAI**

| | **Woche 8** | |
|---|---|---|
| | **Adalimumab[a] Maximal 160 mg in Woche 0/Placebo in Woche 1** n = 30 | **Adalimumab[b,c] Maximal 160 mg in Woche 0 und Woche 1** n = 47 |
| Klinische Remission nach PUCAI | 10/30 (33,3 %) | 22/47 (46,8 %) |
| Klinisches Ansprechen nach PUCAI | 15/30 (50,0 %) | 32/47 (68,1 %) |
| | **Woche 52** | |
| | **Adalimumab[d] Maximal 40 mg jede zweite Woche** n = 31 | **Adalimumab[e] Maximal 40 mg wöchentlich** n = 31 |
| Klinische Remission nach PUCAI bei PMS-*Respondern* in Woche 8 | 14/31 (45,2 %) | 18/31 (58,1 %) |
| Klinisches Ansprechen nach PUCAI bei PMS-*Respondern* in Woche 8 | 18/31 (58,1 %) | 16/31 (51,6 %) |
| [a] Adalimumab 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0, Placebo in Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2<br>[b] Adalimumab 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0 und Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2<br>[c] Ohne Patienten unter offener Adalimumab-Induktionsdosis von 2,4 mg/kg (maximal 160 mg) in Woche 0 und Woche 1 und 1,2 mg/kg (maximal 80 mg) in Woche 2<br>[d] Adalimumab 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) jede zweite Woche<br>[e] Adalimumab 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) wöchentlich<br><br>Hinweis 1: Beide Behandlungsarme mit Induktionsphase erhielten 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) in Woche 4 und Woche 6. | | |

Hinweis 2: Patienten mit fehlenden Werten in Woche 8 wurden als Patienten gewertet, die die Endpunkte nicht erreichten.
Hinweis 3: Patienten mit fehlenden Werten in Woche 52 oder die randomisiert einer erneuten Induktionstherapie oder der Erhaltungstherapie zugeteilt wurden, wurden hinsichtlich der Endpunkte in Woche 52 als *Non-Responder* gewertet.

Von den mit Adalimumab behandelten Patienten, die während der Erhaltungsphase eine erneute Induktionstherapie erhielten, erreichten 2 von 6 (33 %) in Woche 52 ein klinisches Ansprechen nach FMS.

*Lebensqualität*

In den mit Adalimumab behandelten Behandlungsarmen wurden bei den *Scores* zu IMPACT-III und WPAI (*Work Productivity and Activity Impairment*) der betreuenden Personen klinisch bedeutsame Verbesserungen gegenüber *Baseline* beobachtet.

Klinisch bedeutsame Zunahmen (Verbesserungen) der Wachstumsgeschwindigkeit (Körperlänge) gegenüber *Baseline* wurden in den Behandlungsarmen beobachtet, die Adalimumab erhielten, und klinisch bedeutsame Zunahmen (Verbesserungen) des *Body-Mass-Index* gegenüber *Baseline* wurden bei Studienteilnehmern unter der hohen Erhaltungsdosis von maximal 40 mg (0,6 mg/kg) wöchentlich beobachtet.

*Uveitis bei Kindern und Jugendlichen*

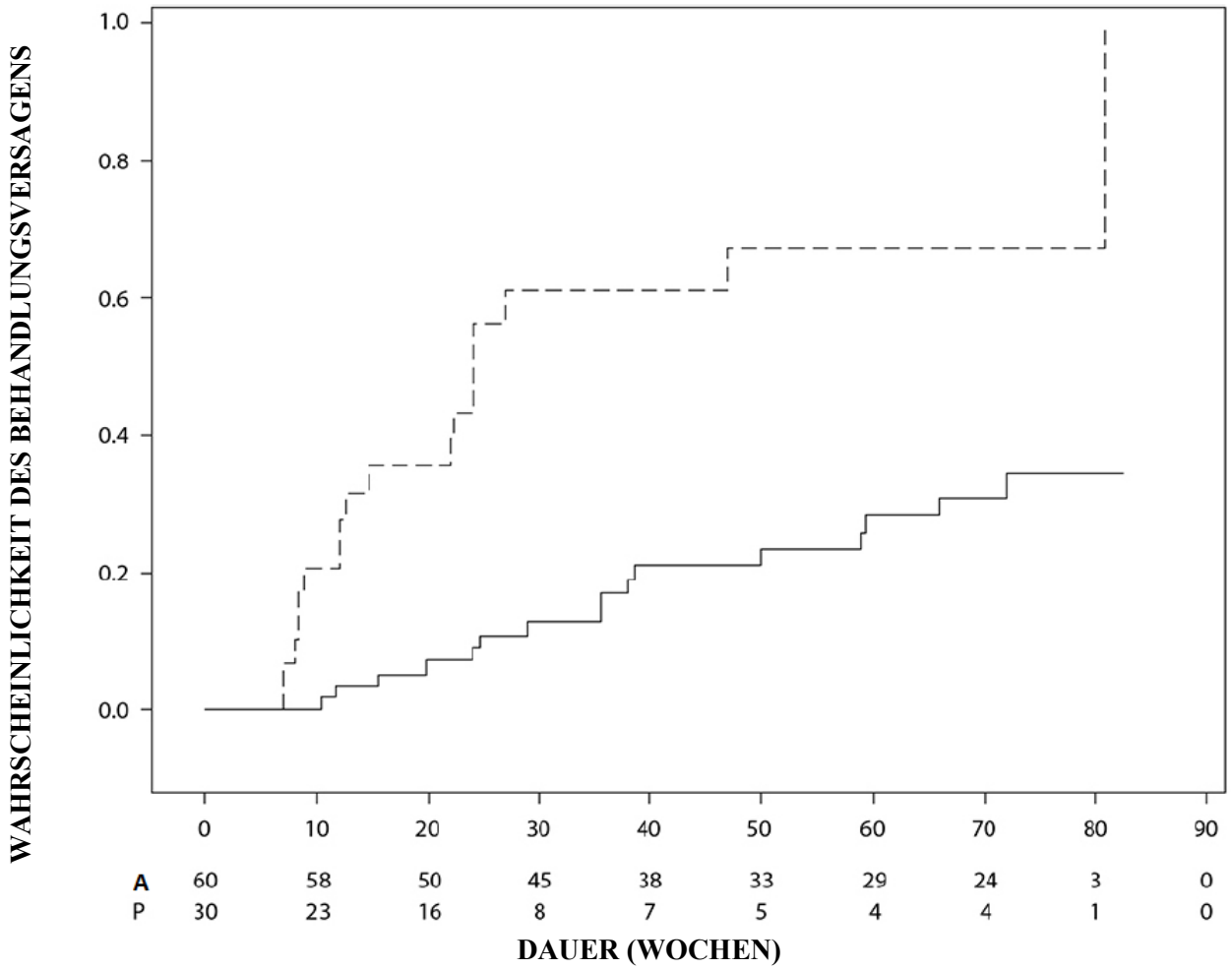
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden in einer randomisierten, doppelmaskierten, kontrollierten Studie mit 90 Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis < 18 Jahren mit aktiver JIA-assoziierter nicht infektiöser Uveitis anterior untersucht, die mindestens 12 Wochen lang nicht auf die Behandlung mit Methotrexat angesprochen hatten. Die Patienten erhielten alle zwei Wochen entweder Placebo oder 20 mg Adalimumab (sofern < 30 kg) oder 40 mg Adalimumab (sofern ≥ 30 kg) jeweils in Kombination mit ihrer Ausgangsdosis Methotrexat.

Der primäre Endpunkt war die „Dauer bis zum Behandlungsversagen“. Das Behandlungsversagen wurde definiert durch eine Verschlechterung oder eine gleichbleibende Nichtverbesserung der Augenentzündung, eine teilweise Verbesserung mit Entstehung von anhaltenden Augenbegleiterkrankungen oder eine Verschlechterung von Augenbegleiterkrankungen, eine nicht erlaubte Verwendung von Begleitmedikationen oder eine Unterbrechung der Behandlung für einen längeren Zeitraum.

*Klinisches Ansprechen*

Adalimumab verzögerte signifikant die Zeit bis zum Behandlungsversagen im Vergleich zu Placebo (siehe Abbildung 3, P < 0,0001 beim *Log-Rank-Test*). Die mittlere Zeit bis zum Behandlungsversagen lag bei 24,1 Wochen für Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, während die mittlere Zeit für das Behandlungsversagen für mit Adalimumab behandelte Patienten nicht abschätzbar war, da weniger als die Hälfte dieser Patienten ein Behandlungsversagen erfahren haben. Adalimumab verminderte signifikant das Risiko eines Behandlungsversagens um 75 % im Vergleich zu Placebo, wie die *Hazard Ratio* (HR = 0,25 [95 % CI: 0,12; 0,49]) zeigt.

**Abb. 3: Kaplan-Meier-Kurven zur Darstellung der Dauer bis zum Behandlungsversagen in der pädiatrischen Uveitis-Studie**




Behandlung – – – – Placebo ——— Adalimumab
Hinweis: P = Placebo (Anzahl Risikopatienten); A = Adalimumab (Anzahl Risikopatienten).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Nach subkutaner Gabe einer Einzeldosis von 40 mg waren die Resorption und Verteilung von Adalimumab langsam. Die maximalen Serumkonzentrationen wurden ungefähr 5 Tage nach Verabreichung erreicht. Die auf Grundlage von drei Studien geschätzte, durchschnittliche absolute Bioverfügbarkeit von Adalimumab betrug nach Gabe einer einzelnen subkutanen Dosis von 40 mg 64 %. Nach intravenösen Einzeldosen von 0,25 bis 10 mg/kg waren die Konzentrationen proportional zur Dosis. Bei Dosen von 0,5 mg/kg (~ 40 mg) lag die *Clearance* zwischen 11 und 15 ml/h, das Verteilungsvolumen (Vss) betrug 5 bis 6 Liter, und die mittlere terminale Halbwertszeit lag bei ungefähr zwei Wochen. Die Adalimumab-Konzentrationen in der Synovialflüssigkeit mehrerer Patienten mit rheumatoider Arthritis lagen zwischen 31 % und 96 % der Serumkonzentrationen.

Nach subkutaner Verabreichung von 40 mg Adalimumab jede zweite Woche an erwachsene Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) betrugen die mittleren *Steady-State*-Talkonzentrationen ca. 5 µg/ml (ohne gleichzeitige Gabe von Methotrexat) bzw. 8 – 9 µg/ml (in Kombination mit Methotrexat). Im *Steady-State* erhöhten sich die Talkonzentrationen der Adalimumab-Serumspiegel nach subkutaner

Verabreichung von 20, 40 und 80 mg entweder jede zweite oder jede Woche ungefähr proportional zur Dosis.

Nach subkutaner Verabreichung von 24 mg/m² (maximal 40 mg) jede zweite Woche an Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (JIA), die zwischen 4 und 17 Jahren alt waren, betrugen die mittleren *Steady-State*-Talkonzentrationen der Adalimumab- Serumspiegel für Adalimumab ohne Methotrexat-Begleittherapie 5,6 ± 5,6 µg/ml (102 % CV) und 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7 % CV) bei Kombinationstherapie mit Methotrexat (die Messwerte wurden von Woche 20 bis 48 erhoben).

Bei Patienten mit polyartikulärer JIA, die 2 bis < 4 Jahre alt oder 4 Jahre alt und älter waren und die < 15 kg wogen und eine Dosis von 24 mg Adalimumab/m² erhielten, betrug die mittlere *Steady-State*-Talkonzentration der Adalimumab-Serumspiegel für Adalimumab ohne Methotrexat-Begleittherapie 6,0 ± 6,1 µg/ml (101 % CV) und 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2 % CV) bei Kombinationstherapie mit Methotrexat.

Nach subkutaner Verabreichung von 24 mg/m² (maximal 40 mg) jede zweite Woche an Patienten mit Enthesitis-assoziierter Arthritis, die 6 bis 17 Jahre alt waren, betrug die mittlere *Steady-State*-Talkonzentration der Adalimumab-Serumspiegel für Adalimumab ohne Methotrexat- Begleittherapie 8,8 ± 6,6 µg/ml und 11,8 ± 4,3 µg/ml bei Kombinationstherapie mit Methotrexat (die Messwerte wurden in Woche 24 erhoben).

Nach subkutaner Anwendung von Adalimumab 40 mg jede zweite Woche bei erwachsenen Patienten mit nicht röntgenologischer axialer Spondyloarthritis betrug die mittlere (± SD) *Steady-State*-Talkonzentration in Woche 68 8,0 ± 4,6 µg/ml.

Bei erwachsenen Psoriasispatienten betrug unter der Monotherapie mit 40 mg Adalimumab jede zweite Woche die mittlere *Steady-State*-Talkonzentration 5 µg/ml.

Nachdem pädiatrische Patienten mit chronischer Plaque-Psoriasis jede zweite Woche 0,8 mg Adalimumab/kg (maximal 40 mg) subkutan erhielten, betrugen die mittleren (±SD) Serumtalkonzentrationen von Adalimumab ungefähr 7,4 ± 5,8 µg/ml (79 % CV).

Bei erwachsenen Patienten mit Hidradenitis suppurativa wurden bei einer Dosis von 160 mg Adalimumab in Woche 0, gefolgt von 80 mg Adalimumab in Woche 2, Serumtalkonzentrationen für Adalimumab von etwa 7 bis 8 µg/ml in Woche 2 und Woche 4 erreicht. Die mittleren *Steady-State*-Talkonzentrationen in Woche 12 bis Woche 36 betrugen unter der Behandlung mit 40 mg Adalimumab wöchentlich etwa 8 bis 10 µg/ml.

Die Adalimumab-Exposition bei jugendlichen HS-Patienten wurde anhand von pharmakokinetischen Populationsmodellen und von Simulationen auf Basis der indikationsübergreifenden Pharmakokinetik bei anderen pädiatrischen Patienten (Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen, juvenile idiopathische Arthritis, Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen sowie Enthesitis-assoziierte Arthritis) bestimmt. Das empfohlene Dosierungsschema bei Jugendlichen mit HS ist 40 mg jede zweite Woche. Da die Körpergröße einen möglichen Einfluss auf die Aufnahme von Adalimumab hat, kann für Jugendliche mit einem höheren Körpergewicht und einem nicht ausreichenden Ansprechen auf Adalimumab die empfohlene Erwachsenendosierung von 40 mg wöchentlich von Nutzen sein.

Bei Patienten mit Morbus Crohn wurde mit der Induktionsdosis von 80 mg Adalimumab in Woche 0, gefolgt von 40 mg Adalimumab in Woche 2, eine Talkonzentration von Adalimumab im Serum von ca. 5,5 µg/ml während der Einleitungstherapie erreicht. Mit einer Induktionsdosis von 160 mg Adalimumab in Woche 0, gefolgt von 80 mg in Woche 2, wurde eine Talkonzentration im Serum von ca. 12 µg/ml während der Induktionsphase erreicht. Die durchschnittliche Talkonzentration lag bei ca. 7 µg/ml bei Patienten mit Morbus Crohn, die eine Erhaltungsdosis von 40 mg Adalimumab alle zwei Wochen erhielten.

Bei pädiatrischen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn war die offene Induktionsdosis von Adalimumab 160/80 mg oder 80/40 mg zu Woche 0 bzw. 2, abhängig vom

Körpergewicht mit einem Schnitt bei 40 kg. Zu Woche 4 wurden die Patienten auf Basis ihres Körpergewichts 1:1 entweder zur Erhaltungstherapie mit der Standarddosis (40/20 mg jede zweite Woche) oder mit der niedrigen Dosis (20/10 mg jede zweite Woche) randomisiert. Die mittleren (± SD) Serumtalkonzentrationen von Adalimumab, die zu Woche 4 erreicht wurden, betrugen für Patienten ≥ 40 kg (160/80 mg) 15,7 ± 6,6 µg/ml und für Patienten < 40 kg (80/40 mg) 10,6 ± 6,1 µg/ml.

Für Patienten, die bei der randomisierten Therapie blieben, betrugen zu Woche 52 die mittleren (±SD) Serumtalkonzentrationen von Adalimumab 9,5 ± 5,6 µg/ml für die Gruppe mit Standarddosis und 3,5 ± 2,2 µg/ml für die Gruppe mit der niedrigen Dosis. Die mittleren Talkonzentrationen blieben bei Patienten, die weiterhin jede zweite Woche eine Adalimumab-Behandlung erhielten, 52 Wochen lang erhalten. Für Patienten mit Dosiseskalation (Verabreichung von jeder zweiten Woche auf wöchentlich) betrugen die mittleren (± SD) Serumtalkonzentrationen von Adalimumab zu Woche 52 15,3 ± 11,4 µg/ml (40/20 mg, wöchentlich) bzw. 6,7 ± 3,5 µg/ml (20/10 mg, wöchentlich).

Bei Patienten mit Colitis ulcerosa wurde mit der Induktionsdosis von 160 mg Adalimumab in Woche 0, gefolgt von 80 mg in Woche 2, eine Talkonzentration von Adalimumab im Serum von ca. 12 µg/ml während der Einleitungstherapie erreicht. Die durchschnittliche Talkonzentration lag bei ca. 8 µg/ml bei Patienten mit Colitis ulcerosa, die eine Erhaltungsdosis von 40 mg Adalimumab alle zwei Wochen erhielten.

Nach subkutaner Verabreichung einer körpergewichtsbasierten Dosis von 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) jede zweite Woche bei Kindern und Jugendlichen mit Colitis ulcerosa betrug die mittlere *Steady-State*-Talkonzentration des Adalimumab-Serumspiegels in Woche 52 5,01 ± 3,28 µg/ml. Bei Patienten, die 0,6 mg/kg (maximal 40 mg) wöchentlich erhielten, betrug die mittlere (±SD) *Steady-State*-Talkonzentration des Adalimumab-Serumspiegels in Woche 52 15,7 ± 5,60 µg/ml.

Bei erwachsenen Patienten mit Uveitis wurde mit einer Induktionsdosis von 80 mg Adalimumab in Woche 0, gefolgt von 40 mg Adalimumab alle zwei Wochen ab Woche 1, eine mittlere *Steady-State*-Konzentration von ca. 8 bis 10 µg/ml erreicht.

Die Adalimumab-Exposition bei pädiatrischen Uveitis-Patienten wurde anhand von pharmakokinetischen Populationsmodellen und von Simulationen auf Basis der indikationsübergreifenden Pharmakokinetik bei anderen pädiatrischen Patienten (Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen, juvenile idiopathische Arthritis, Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen sowie Enthesitis-assoziierte Arthritis) bestimmt. Es gibt keine klinischen Expositionsdaten für die Verwendung einer Induktionsdosis bei Kindern < 6 Jahren. Die prognostizierten Expositionen weisen darauf hin, dass in der Abwesenheit von Methotrexat eine Induktionsdosis zu einem anfänglichen Anstieg der systemischen Exposition führen könnte.

Pharmakokinetische und pharmakodynamische Modelle und Simulationen sagten für Patienten, die mit 80 mg jede zweite Woche behandelt wurden, eine vergleichbare Adalimumab-Exposition und Wirksamkeit voraus wie bei Patienten, die mit 40 mg jede Woche behandelt wurden (eingeschlossen waren erwachsene Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA), Hidradenitis suppurativa (HS), Colitis ulcerosa (CU), Morbus Crohn (MC) oder Psoriasis (Pso), jugendliche Patienten mit HS sowie pädiatrische Patienten mit MC und CU ≥ 40 kg).

<u>Dosis-Wirkungsbeziehung in der pädiatrischen Population</u>

Auf Basis klinischer Studiendaten von Patienten mit JIA (pJIA und EAA) wurde eine Dosis- Wirkungsbeziehung zwischen den Plasmakonzentrationen und dem PedACR 50-Ansprechen bestimmt. Die Adalimumab-Plasmakonzentration, die offenbar zur mittleren maximalen Wahrscheinlichkeit eines PedACR50-Ansprechens (EC50) führt, lag bei 3 µg/ml (95 % CI: 1 – 6 µg/ml).

Dosis-Wirkungsbeziehungen zwischen der Adalimumab-Konzentration und der Wirksamkeit bei pädiatrischen Patienten mit schwerer chronischer Plaque-Psoriasis wurden für den PASI75 bzw. die PGA-*Scores* „erscheinungsfrei“ oder „minimal“ festgelegt. Die Häufigkeiten des PASI75 und der PGA-*Scores* „klares Hautbild“ oder „nahezu klares Hautbild“ nahmen mit zunehmender

Adalimumab-Konzentration zu, beide mit einer offensichtlich vergleichbaren EC50 von etwa 4,5 µg/ml (95 % CI 0,4 – 47,6 beziehungsweise 1,9 – 10,5).

Elimination

Pharmakokinetische Analysen anhand des Datenbestandes von über 1 300 RA-Patienten ergaben eine Tendenz zu einer höheren scheinbaren Adalimumab-*Clearance* bei steigendem Körpergewicht. Nach Korrektur hinsichtlich der Gewichtsunterschiede schien der Einfluss von Geschlecht und Alter auf die Adalimumab-*Clearance* gering zu sein. Die Serumkonzentrationen an freiem, nicht an Anti-Adalimumab-Antikörper (AAA) gebundenem Adalimumab waren niedriger bei Patienten mit messbaren AAA.

Eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion

Adalimumab wurde bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion nicht untersucht.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den Studien zur Einzeldosistoxizität, Toxizität bei Mehrfachgabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besondere Gefahren für den Menschen erkennen.

Eine Studie zur Toxizität der embryofetalen/perinatalen Entwicklung wurde bei Cynomolgus-Affen mit 0, 30 und 100 mg/kg (9 – 17 Affen/Gruppe) durchgeführt. Es gab keine Hinweise auf eine Schädigung der Feten durch Adalimumab. Weder Kanzerogenitätsstudien noch eine Standardstudie zur Fertilität und Postnataltoxizität wurden mit Adalimumab durchgeführt, da entsprechende Modelle für einen Antikörper mit begrenzter Kreuzreaktivität mit Nagetier-TNF nicht vorhanden sind und die Entwicklung neutralisierender Antikörper bei Nagetieren fehlt.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Adipinsäure
Mannitol (Ph.Eur.) (E 421)
Polysorbat 80 (E 433)
Salzsäure (zur Anpassung des pH-Wertes) (E 507)
Natriumhydroxid (zur Anpassung des pH-Wertes) (E 524)
Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren. Die Fertigspritze bzw. den Fertigpen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Eine einzelne Hefiya-Fertigspritze bzw. ein einzelner Hefiya-Fertigpen darf für bis zu 42 Tage bei Temperaturen bis zu maximal 25 °C gelagert werden. Die Fertigspritze oder der Fertigpen müssen vor

Licht geschützt werden und müssen entsorgt werden, wenn sie nicht innerhalb dieser 42 Tage verwendet werden.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Hefiya 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

0,2 ml Lösung in einer Einweg-Fertigspritze (Glasart I) mit einem Gummistopfen (Brombutylgummi) und einer 29-Gauge-Edelstahl-Nadel mit Fingerauflage, Schutzkappe aus Gummi (thermoplastisches Elastomer) und Kolben aus Kunststoff.

Bündelpackung mit 2 (2 Packungen à 1 Spritze) Fertigspritzen

Hefiya 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

0,4 ml Lösung in einer Einweg-Fertigspritze (Glasart I) mit einem Gummistopfen (Brombutylgummi) und einer 29-Gauge-Edelstahl-Nadel mit automatischem Stichschutz und Fingerauflage, Schutzkappe aus Gummi (thermoplastisches Elastomer) und Kolben aus Kunststoff.

Packungen mit 1 und 2 Fertigspritzen in einer Blisterpackung
Bündelpackung mit 6 (3 Packungen à 2 Spritzen) Fertigspritzen in einer Blisterpackung

Hefiya 40 mg Injektionslösung im Fertigpen

0,4 ml Lösung in einer Einweg-Fertigspritze in einem dreieckigen Pen mit durchsichtigem Fenster und Beschriftung. Die Spritze im Pen besteht aus Glas (Glasart I) mit einer 29-Gauge-Edelstahl-Nadel, innen liegender Schutzkappe aus Gummi (thermoplastisches Elastomer) und Gummikolben (Brombutylgummi).

Packungen mit 1, 2 und 4 Fertigpens
Bündelpackung mit 6 (3 Packungen à 2 Pens) Fertigpens

Hefiya 80 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

0,8 ml Lösung in einer Einweg-Fertigspritze (Glasart I) mit einem Gummistopfen (Brombutylgummi) und einer 29-Gauge-Edelstahl-Nadel mit automatischem Stichschutz und Fingerauflage, Schutzkappe aus Gummi (thermoplastisches Elastomer) und Kolben aus Kunststoff.

Packungen mit 1 und 2 Fertigspritzen in einer Blisterpackung

Hefiya 80 mg Injektionslösung im Fertigpen

0,8 ml Lösung in einer Einweg-Fertigspritze in einem dreieckigen Pen mit durchsichtigem Fenster und Beschriftung. Die Spritze im Pen besteht aus Glas (Glasart I) mit einer 29-Gauge-Edelstahl-Nadel, innen liegender Schutzkappe aus Gummi (thermoplastisches Elastomer) und Gummikolben (Brombutylgummi).

Packungen mit 1, 2 und 3 Fertigpens

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Vollständige Anweisungen sind in der Packungsbeilage, Abschnitt 7, „Anweisung für die Anwendung“ enthalten.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Österreich

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

Hefiya 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

EU/1/18/1287/019

Hefiya 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

EU/1/18/1287/012
EU/1/18/1287/013
EU/1/18/1287/014

Hefiya 40 mg Injektionslösung im Fertigpen

EU/1/18/1287/015
EU/1/18/1287/016
EU/1/18/1287/017
EU/1/18/1287/018

Hefiya 80 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

EU/1/18/1287/008
EU/1/18/1287/009

Hefiya 80 mg Injektionslösung im Fertigpen

EU/1/18/1287/010
EU/1/18/1287/011
EU/1/18/1287/020

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. Juli 2018
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 6. Februar 2023

## 10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur verfügbar: https://www.ema.europa.eu.

# ANHANG II

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN>**

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

## A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
Österreich

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Kolodvorska Cesta 27
1234 Mengeš
Slowenien

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
Österreich

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
Österreich

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

## B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2)

## C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

## D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten

Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;

- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

**Die Patientenpässe (für Erwachsene und für Kinder)** enthalten die folgenden Hauptelemente:

  - Infektionen, einschließlich Tuberkulose
  - Krebserkrankungen
  - Störungen des Nervensystems
  - Impfungen

**ANHANG III**

**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

# A. ETIKETTIERUNG

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON DER EINZELVERPACKUNG**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hefiya 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Adalimumab

## 2. WIRKSTOFF

Eine Fertigspritze mit 0,4 ml Lösung enthält 20 mg Adalimumab.

## 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Adipinsäure, Citronensäure-Monohydrat, Natriumchlorid, Mannitol (Ph.Eur.), Polysorbat 80, Salzsäure, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

## 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
20 mg/0,4 ml
2 Fertigspritzen

## 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.
Nur zur einmaligen Anwendung.

## 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

## 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

## 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

## 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.

Die Fertigspritzen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

## 10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

## 11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Österreich

## 12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1287/007 2 Fertigspritzen

## 13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

## 14. VERKAUFSABGRENZUNG

## 15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

## 16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

hefiya 20 mg/0,4 ml

## 17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

## 18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**TEXT AUF DER BLISTERPACKUNG**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hefiya 20 mg Injektion
Adalimumab

## 2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

SANDOZ

## 3. VERFALLDATUM

EXP

## 4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

## 5. WEITERE ANGABEN

s.c.
20 mg/0,4 ml

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT (FERTIGSPRITZE 20 MG/0,4 ML)**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Hefiya 20 mg Injektion
Adalimumab
s.c.

## 2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

## 3. VERFALLDATUM

EXP

## 4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

## 5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

## 6. WEITERE ANGABEN

0,4 ml

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON DER BÜNDELPACKUNG (MIT BLUE-BOX-ANGABEN)**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hefiya 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Adalimumab

## 2. WIRKSTOFF

Eine Fertigspritze mit 0,2 ml Lösung enthält 20 mg Adalimumab.

## 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Adipinsäure, Mannitol (Ph.Eur.), Polysorbat 80, Salzsäure, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

## 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
20 mg/0,2 ml

Bündelpackung: 2 (2 Packungen à 1 Spritze) Fertigspritzen

## 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.
Nur zur einmaligen Anwendung.

## 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

## 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

## 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

## 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.

Die Fertigspritzen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

## 10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

## 11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Österreich

## 12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1287/019 2 Fertigspritzen (2 Packungen à 1 Spritze)

## 13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

## 14. VERKAUFSABGRENZUNG

## 15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

## 16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

hefiya 20 mg/0,2 ml

## 17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

## 18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**INNENKARTON DER BÜNDELPACKUNG (OHNE BLUE-BOX-ANGABEN)**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hefiya 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Adalimumab

## 2. WIRKSTOFF

Eine Fertigspritze mit 0,2 ml Lösung enthält 20 mg Adalimumab.

## 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Adipinsäure, Mannitol (Ph.Eur.), Polysorbat 80, Salzsäure, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

## 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
20 mg/0,2 ml
1 Fertigspritze

Teil einer Bündelpackung – Einzelverkauf unzulässig.

## 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.
Nur zur einmaligen Anwendung.

Hier öffnen

## 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

## 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

## 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

## 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.

Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

## 10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

## 11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Österreich

## 12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1287/019 2 Fertigspritzen (2 Packungen à 1 Spritze)

## 13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

## 14. VERKAUFSABGRENZUNG

## 15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

## 16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

hefiya 20 mg/0,2 ml

## 17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

## 18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT (FERTIGSPRITZE)**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Hefiya 20 mg Injektion
Adalimumab
s.c.

## 2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

## 3. VERFALLDATUM

EXP

## 4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

## 5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

## 6. WEITERE ANGABEN

0,2 ml

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON DER EINZELVERPACKUNG**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hefiya 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Adalimumab

## 2. WIRKSTOFF

Eine Fertigspritze mit 0,8 ml Lösung enthält 40 mg Adalimumab.

## 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Adipinsäure, Citronensäure-Monohydrat, Natriumchlorid, Mannitol (Ph.Eur.), Polysorbat 80, Salzsäure, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

## 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
40 mg/0,8 ml

1 Fertigspritze

2 Fertigspritzen

## 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.
Nur zur einmaligen Anwendung.

## 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

## 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

## 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

## 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.

Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Die Fertigspritzen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

## 10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

## 11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Österreich

## 12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1287/001 1 Fertigspritze
EU/1/18/1287/002 2 Fertigspritzen

## 13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

## 14. VERKAUFSABGRENZUNG

## 15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

## 16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

hefiya 40 mg/0,8 ml

## 17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

## 18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON DER BÜNDELPACKUNG (MIT BLUE BOX-ANGABEN)**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hefiya 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Adalimumab

## 2. WIRKSTOFF

Eine Fertigspritze mit 0,8 ml Lösung enthält 40 mg Adalimumab.

## 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Adipinsäure, Citronensäure-Monohydrat, Natriumchlorid, Mannitol (Ph.Eur.), Polysorbat 80, Salzsäure, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

## 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
40 mg/0,8 ml

Bündelpackung: 6 (3 Packungen à 2 Spritzen) Fertigspritzen

## 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.
Nur zur einmaligen Anwendung.

## 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

## 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

## 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

## 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.

Die Fertigspritzen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

## 10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

## 11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Österreich

## 12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1287/003 6 Fertigspritzen (3 Packungen à 2 Spritzen)

## 13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

## 14. VERKAUFSABGRENZUNG

## 15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

## 16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

hefiya 40 mg/0,8 ml

## 17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

## 18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**INNENKARTON DER BÜNDELPACKUNG (OHNE BLUE-BOX-ANGABEN)**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hefiya 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Adalimumab

## 2. WIRKSTOFF

Eine Fertigspritze mit 0,8 ml Lösung enthält 40 mg Adalimumab.

## 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Adipinsäure, Citronensäure-Monohydrat, Natriumchlorid, Mannitol (Ph.Eur.), Polysorbat 80, Salzsäure, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

## 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
40 mg/0,8 ml

2 Fertigspritzen

Teil einer Bündelpackung – Einzelverkauf unzulässig.

## 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.
Nur zur einmaligen Anwendung.

## 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

## 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

## 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

## 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.

Die Fertigspritzen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

## 10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

## 11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Österreich

## 12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1287/003 6 Fertigspritzen (3 Packungen à 2 Spritzen)

## 13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

## 14. VERKAUFSABGRENZUNG

## 15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

## 16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

hefiya 40 mg/0,8 ml

## 17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

## 18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**TEXT AUF DER BLISTERPACKUNG**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hefiya 40 mg Injektion
Adalimumab

## 2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

SANDOZ

## 3. VERFALLDATUM

EXP

## 4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

## 5. WEITERE ANGABEN

s.c.
40 mg/0,8 ml

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT (FERTIGSPRITZE 40 MG/0,8 ML)**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Hefiya 40 mg Injektion
Adalimumab
s.c.

## 2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

## 3. VERFALLDATUM

EXP

## 4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

## 5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

## 6. WEITERE ANGABEN

0,8 ml

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON DER EINZELVERPACKUNG**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hefiya 40 mg Injektionslösung im Fertigpen
Adalimumab

## 2. WIRKSTOFF

Ein Fertigpen mit 0,8 ml Lösung enthält 40 mg Adalimumab.

## 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Adipinsäure, Citronensäure-Monohydrat, Natriumchlorid, Mannitol (Ph.Eur.), Polysorbat 80, Salzsäure, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

## 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
40 mg/0,8 ml

1 Fertigpen (SensoReady)

2 Fertigpens (SensoReady)

## 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.
Nur zur einmaligen Anwendung.

## 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

## 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

## 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

## 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.

Den Fertigpen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Die Fertigpens im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

## 10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

## 11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Österreich

## 12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1287/004 1 Fertigpen
EU/1/18/1287/005 2 Fertigpens

## 13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

## 14. VERKAUFSABGRENZUNG

## 15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

## 16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

hefiya 40 mg/0,8 ml

## 17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

## 18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON DER BÜNDELPACKUNG (INKLUSIVE BLUE-BOX-ANGABEN)**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hefiya 40 mg Injektionslösung im Fertigpen
Adalimumab

## 2. WIRKSTOFF

Ein Fertigpen mit 0,8 ml Lösung enthält 40 mg Adalimumab.

## 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Adipinsäure, Citronensäure-Monohydrat, Natriumchlorid, Mannitol (Ph.Eur.), Polysorbat 80, Salzsäure, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

## 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
40 mg/0,8 ml

Bündelpackung: 6 (3 Packungen à 2 Pens) Fertigpens (SensoReady)

## 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.
Nur zur einmaligen Anwendung.

## 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

## 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

## 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

## 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.

Die Fertigpens im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

## 10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

## 11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Österreich

## 12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1287/006 6 Fertigpens (3 Packungen a 2 Pens)

## 13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

## 14. VERKAUFSABGRENZUNG

## 15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

## 16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

hefiya 40 mg/0,8 ml

## 17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

## 18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**INNENKARTON DER BÜNDELPACKUNG (OHNE BLUE-BOX-ANGABEN)**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hefiya 40 mg Injektionslösung im Fertigpen
Adalimumab

## 2. WIRKSTOFF

Ein Fertigpen mit 0,8 ml Lösung enthält 40 mg Adalimumab.

## 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Adipinsäure, Citronensäure-Monohydrat, Natriumchlorid, Mannitol (Ph.Eur.), Polysorbat 80, Salzsäure, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

## 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
40 mg/0,8 ml

2 Fertigpens (SensoReady)

Teil einer Bündelpackung – Einzelverkauf unzulässig.

## 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.
Nur zur einmaligen Anwendung.

## 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

## 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

## 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

## 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.

Die Fertigpens im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

## 10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

## 11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Österreich

## 12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1287/006 6 Fertigpens (3 Packungen à 2 Pens)

## 13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

## 14. VERKAUFSABGRENZUNG

## 15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

## 16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

hefiya 40 mg/0,8 ml

## 17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

## 18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DES PEN**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Hefiya 40 mg Injektion
Adalimumab
s.c.

## 2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

## 3. VERFALLDATUM

EXP

## 4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

## 5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

## 6. WEITERE ANGABEN

0,8 ml

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON DER EINZELVERPACKUNG**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hefiya 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Adalimumab

## 2. WIRKSTOFF

Eine Fertigspritze mit 0,4 ml Lösung enthält 40 mg Adalimumab.

## 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Adipinsäure, Mannitol (Ph.Eur.), Polysorbat 80, Salzsäure, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

## 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
40 mg/0,4 ml

1 Fertigspritze
2 Fertigspritzen

## 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.
Nur zur einmaligen Anwendung.

## 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

## 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

## 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

## 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.

Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Die Fertigspritzen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

## 10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

## 11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Österreich

## 12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1287/012 1 Fertigspritze
EU/1/18/1287/013 2 Fertigspritzen

## 13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

## 14. VERKAUFSABGRENZUNG

## 15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

## 16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

hefiya 40 mg/0,4 ml

## 17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

## 18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON DER BÜNDELPACKUNG (MIT BLUE BOX-ANGABEN)**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hefiya 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Adalimumab

## 2. WIRKSTOFF

Eine Fertigspritze mit 0,4 ml Lösung enthält 40 mg Adalimumab.

## 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Adipinsäure, Mannitol (Ph.Eur.), Polysorbat 80, Salzsäure, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

## 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
40 mg/0,4 ml

Bündelpackung: 6 (3 Packungen à 2 Spritzen) Fertigspritzen

## 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.
Nur zur einmaligen Anwendung.

## 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

## 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

## 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

## 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.

Die Fertigspritzen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

## 10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

## 11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Österreich

## 12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1287/014 6 Fertigspritzen (3 Packungen à 2 Spritzen)

## 13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

## 14. VERKAUFSABGRENZUNG

## 15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

## 16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

hefiya 40 mg/0,4 ml

## 17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

## 18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**INNENKARTON DER BÜNDELPACKUNG (OHNE BLUE-BOX-ANGABEN)**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hefiya 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Adalimumab

## 2. WIRKSTOFF

Eine Fertigspritze mit 0,4 ml Lösung enthält 40 mg Adalimumab.

## 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Adipinsäure, Mannitol (Ph.Eur.), Polysorbat 80, Salzsäure, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

## 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
40 mg/0,4 ml

2 Fertigspritzen
Teil einer Bündelpackung – Einzelverkauf unzulässig.

## 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.
Nur zur einmaligen Anwendung.

## 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

## 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

## 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

## 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.

Die Fertigspritzen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

## 10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

## 11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Österreich

## 12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1287/014 6 Fertigspritzen (3 Packungen à 2 Spritzen)

## 13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

## 14. VERKAUFSABGRENZUNG

## 15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

## 16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

hefiya 40 mg/0,4 ml

## 17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

## 18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**TEXT AUF DER BLISTERPACKUNG**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hefiya 40 mg Injektion
Adalimumab

## 2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

SANDOZ

## 3. VERFALLDATUM

EXP

## 4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

## 5. WEITERE ANGABEN

s.c.
40 mg/0,4 ml

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT (FERTIGSPRITZE)**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Hefiya 40 mg Injektion
Adalimumab
s.c.

## 2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

## 3. VERFALLDATUM

EXP

## 4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

## 5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

## 6. WEITERE ANGABEN

0,4 ml

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON DER EINZELVERPACKUNG**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hefiya 40 mg Injektionslösung im Fertigpen
Adalimumab

## 2. WIRKSTOFF

Ein Fertigpen mit 0,4 ml Lösung enthält 40 mg Adalimumab.

## 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Adipinsäure, Mannitol (Ph.Eur.), Polysorbat 80, Salzsäure, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

## 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
40 mg/0,4 ml

1 Fertigpen (SensoReady)

2 Fertigpens (SensoReady)
4 Fertigpens (SensoReady)

## 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.
Nur zur einmaligen Anwendung.

## 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

## 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

## 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

## 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.

Den Fertigpen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Die Fertigpens im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

## 10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

## 11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Österreich

## 12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1287/015 1 Fertigpen
EU/1/18/1287/016 2 Fertigpens
EU/1/18/1287/017 4 Fertigpens

## 13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

## 14. VERKAUFSABGRENZUNG

## 15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

## 16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

hefiya 40 mg/0,4 ml

## 17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

## 18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON DER BÜNDELPACKUNG (INKLUSIVE BLUE-BOX-ANGABEN)**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hefiya 40 mg Injektionslösung im Fertigpen
Adalimumab

## 2. WIRKSTOFF

Ein Fertigpen mit 0,4 ml Lösung enthält 40 mg Adalimumab.

## 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Adipinsäure, Mannitol (Ph.Eur.), Polysorbat 80, Salzsäure, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

## 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
40 mg/0,4 ml

Bündelpackung: 6 (3 Packungen à 2 Pens) Fertigpens (SensoReady)

## 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.
Nur zur einmaligen Anwendung.

## 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

## 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

## 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

## 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.

Die Fertigpens im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

## 10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

## 11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Österreich

## 12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1287/018 6 Fertigpens (3 Packungen a 2 Pens)

## 13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

## 14. VERKAUFSABGRENZUNG

## 15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

## 16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

hefiya 40 mg/0,4 ml

## 17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

## 18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**INNENKARTON DER BÜNDELPACKUNG (OHNE BLUE-BOX-ANGABEN)**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hefiya 40 mg Injektionslösung im Fertigpen
Adalimumab

## 2. WIRKSTOFF

Ein Fertigpen mit 0,4 ml Lösung enthält 40 mg Adalimumab.

## 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Adipinsäure, Mannitol (Ph.Eur.), Polysorbat 80, Salzsäure, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

## 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
40 mg/0,4 ml

2 Fertigpens (SensoReady)

Teil einer Bündelpackung – Einzelverkauf unzulässig.

## 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.
Nur zur einmaligen Anwendung.

## 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

## 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

## 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

## 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.

Die Fertigpens im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

## 10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

## 11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Österreich

## 12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1287/018 6 Fertigpens (3 Packungen à 2 Pens)

## 13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

## 14. VERKAUFSABGRENZUNG

## 15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

## 16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

hefiya 40 mg/0,4 ml

## 17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

## 18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DES PENS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Hefiya 40 mg Injektion
Adalimumab
s.c.

## 2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

## 3. VERFALLDATUM

EXP

## 4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

## 5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

## 6. WEITERE ANGABEN

0,4 ml

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON DER EINZELVERPACKUNG**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hefiya 80 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Adalimumab

## 2. WIRKSTOFF

Eine Fertigspritze mit 0,8 ml Lösung enthält 80 mg Adalimumab.

## 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Adipinsäure, Mannitol (Ph.Eur.), Polysorbat 80, Salzsäure, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

## 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
80 mg/0,8 ml

1 Fertigspritze
2 Fertigspritzen

## 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.
Nur zur einmaligen Anwendung.

## 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

## 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

## 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

## 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.

Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Die Fertigspritzen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

## 10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

## 11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Österreich

## 12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1287/008 1 Fertigspritze
EU/1/18/1287/009 2 Fertigspritzen

## 13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

## 14. VERKAUFSABGRENZUNG

## 15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

## 16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

hefiya 80 mg/0,8 ml

## 17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

## 18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**TEXT AUF DER BLISTERPACKUNG**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hefiya 80 mg Injektion
Adalimumab

## 2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

SANDOZ

## 3. VERFALLDATUM

EXP

## 4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

## 5. WEITERE ANGABEN

s.c.
80 mg/0,8 ml

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT (FERTIGSPRITZE)**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Hefiya 80 mg Injektion
Adalimumab
s.c.

## 2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

## 3. VERFALLDATUM

EXP

## 4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

## 5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

## 6. WEITERE ANGABEN

0,8 ml

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON DER EINZELVERPACKUNG**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hefiya 80 mg Injektionslösung im Fertigpen
Adalimumab

## 2. WIRKSTOFF

Ein Fertigpen mit 0,8 ml Lösung enthält 80 mg Adalimumab.

## 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Adipinsäure, Mannitol (Ph.Eur.), Polysorbat 80, Salzsäure, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

## 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
80 mg/0,8 ml

1 Fertigpen (SensoReady)
2 Fertigpens (SensoReady)
3 Fertigpens (SensoReady)

## 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.
Nur zur einmaligen Anwendung.

## 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

## 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

## 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

## 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.

Den Fertigpen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Die Fertigpens im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

## 10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

## 11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Österreich

## 12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1287/010 1 Fertigpen
EU/1/18/1287/011 2 Fertigpens
EU/1/18/1287/020 3 Fertigpens

## 13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

## 14. VERKAUFSABGRENZUNG

## 15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

## 16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

hefiya 80 mg/0,8 ml

## 17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

## 18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DES PENS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Hefiya 80 mg Injektion
Adalimumab
s.c.

## 2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

## 3. VERFALLDATUM

EXP

## 4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

## 5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

## 6. WEITERE ANGABEN

0,8 ml

# B. PACKUNGSBEILAGE

**Gebrauchsinformation: Information für Patienten**

**Hefiya 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze**
Adalimumab
**20 mg/0,4 ml**

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Ihr Kind mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnt, denn sie enthält wichtige Informationen.**
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Ihr Arzt wird Ihnen auch einen **Patientenpass** aushändigen, der wichtige Informationen zur Sicherheit enthält, die Sie vor und während der Behandlung mit Hefiya beachten sollten. Sie oder Ihr Kind müssen diesen **Patientenpass** während der Behandlung und vier Monate, nachdem Ihr Kind die letzte Hefiya-Injektion erhalten hat, mit sich führen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihrem Kind persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Ihr Kind.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

**Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Hefiya und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Hefiya beachten?
3. Wie ist Hefiya anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Hefiya aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen
7. Anweisung für die Anwendung


## 1. Was ist Hefiya und wofür wird es angewendet?

Hefiya enthält den Wirkstoff Adalimumab, der sich auf das Immunsystem (Abwehrsystem) Ihres Körpers auswirkt.

Hefiya ist für die Behandlung folgender entzündlicher Erkrankungen vorgesehen:
- polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis,
- Enthesitis-assoziierte Arthritis,
- Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen,
- Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen,
- nicht infektiöse Uveitis bei Kindern und Jugendlichen.

Der Wirkstoff von Hefiya, Adalimumab, ist ein monoklonaler Antikörper. Monoklonale Antikörper sind Eiweiße, die sich an ein bestimmtes Zielmolekül im Körper binden.

Das Zielmolekül von Adalimumab ist das Eiweiß Tumornekrosefaktor-alpha (TNFα). Dieses wird bei den oben genannten entzündlichen Erkrankungen in erhöhten Konzentrationen gebildet. Durch die Bindung an TNFα blockiert Hefiya dessen Wirkung und verringert den Entzündungsprozess bei den genannten Erkrankungen.

<u>Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis und Enthesitis-assoziierte Arthritis</u>

Die polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis und die Enthesitis-assoziierte Arthritis sind entzündliche Gelenkserkrankungen, die in der Regel erstmals in der Kindheit auftreten.

Hefiya wird angewendet, um die polyartikuläre idiopathische Arthritis bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 17 Jahren bzw. die Enthesitis-assoziierte Arthritis bei Kindern und

Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren zu behandeln. Den Patienten werden möglicherweise zunächst andere Arzneimittel (Basistherapeutika wie Methotrexat) verabreicht. Wenn diese Arzneimittel nicht gut genug wirken, erhalten Patienten Hefiya, um ihre polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis oder Enthesitis-assoziierte Arthritis zu behandeln.

Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen

Plaque-Psoriasis (Schuppenflechte mit klar abgegrenzten Hautstellen) ist ein entzündlicher Hautzustand, der rote, schuppige, verkrustete Stellen auf der Haut verursacht, die mit silbrigen Schuppen bedeckt sind. Plaque-Psoriasis kann auch die Nägel befallen, sodass diese spröde werden, sich verdicken und sich vom Nagelbett abheben, was schmerzhaft sein kann. Es wird angenommen, dass die Schuppenflechte durch ein Problem mit dem körpereigenen Abwehrsystem verursacht wird. Dadurch kommt es zu einer vermehrten Produktion von Hautzellen.

Hefiya wird angewendet, um schwere Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen 4 und 17 Jahren zu behandeln, bei denen eine äußerliche Behandlung der Haut mit Arzneimitteln und eine Behandlung mit UV-Licht nicht sehr gut gewirkt haben oder nicht geeignet sind.

Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen

Morbus Crohn ist eine entzündliche Erkrankung des Darmes.

Hefiya wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren.

Ihr Kind wird möglicherweise zunächst mit anderen Arzneimitteln behandelt. Wenn diese Arzneimittel keine ausreichende Wirkung haben, erhält Ihr Kind Hefiya, um die Anzeichen und Beschwerden seiner Erkrankung zu vermindern.

Nicht infektiöse Uveitis bei Kindern und Jugendlichen

Die nicht infektiöse Uveitis ist eine entzündliche Erkrankung, die bestimmte Teile des Auges betrifft. Diese Entzündung führt dazu, dass man schlechter sieht und/oder dass man Schwebeteile sieht (schwarze Punkte oder Schlieren, die sich durch das Blickfeld bewegen). Hefiya wirkt, indem es die Entzündung verringert.

Hefiya wird angewendet zur Behandlung von Kindern ab einem Alter von 2 Jahren mit chronischer nicht infektiöser Uveitis mit einer Entzündung im vorderen Bereich des Auges.

Ihr Kind wird möglicherweise zunächst mit anderen Arzneimitteln behandelt. Wenn diese Arzneimittel keine ausreichende Wirkung haben, erhält Ihr Kind Hefiya, um die Anzeichen und Beschwerden seiner Erkrankung zu vermindern.

## 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Hefiya beachten?

**Hefiya darf nicht angewendet werden,**

- wenn Ihr Kind allergisch gegenüber dem Wirkstoff Adalimumab oder einem der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels ist (aufgelistet in Abschnitt 6).
- wenn Ihr Kind an einer schweren Infektion wie aktiver Tuberkulose, Sepsis (Blutvergiftung) oder einer anderen opportunistischen Infektion (ungewöhnliche Infektion, die im Zusammenhang mit einer Schwächung des Immunsystems auftritt) erkrankt ist. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei Ihrem Kind Anzeichen von Infektionen, z. B. Fieber, Wunden, Abgeschlagenheit, Zahnprobleme, zu bemerken sind (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

- wenn Ihr Kind an mäßiger bis schwerer Herzschwäche (Herzinsuffizienz) erkrankt ist. Es ist wichtig, dass Sie Ihrem Arzt über zurückliegende oder bestehende ernsthafte Herzbeschwerden Ihres Kindes berichten (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

**Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Hefiya anwenden.

Allergische Reaktion

- Sollten bei Ihrem Kind allergische Reaktionen auftreten mit Anzeichen wie Engegefühl in der Brust, pfeifende Atemgeräusche, Benommenheit/Schwindel, Schwellungen oder Hautausschlag, sollten Sie Hefiya nicht weiter verabreichen und sich unverzüglich mit Ihrem Arzt in Verbindung setzen, da diese Reaktionen in seltenen Fällen lebensbedrohlich sein können.

Infektion

- Wenn Ihr Kind an einer Infektion erkrankt ist, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie mit der Hefiya-Behandlung beginnen. Auch dann, wenn Ihr Kind die Infektion schon länger hat oder die Infektion örtlich begrenzt ist (z. B. ein Unterschenkelgeschwür). Wenn Sie unsicher sind, fragen Sie Ihren Arzt.

- Während der Behandlung mit Hefiya kann Ihr Kind leichter an Infektionen erkranken. Das Risiko kann sich zusätzlich erhöhen, wenn die Lungenfunktion Ihres Kindes verringert ist. Diese Infektionen können schwer sein und umfassen Tuberkulose, Infektionen, die durch Viren, Pilze, Parasiten oder Bakterien oder andere ungewöhnliche Infektionserreger verursacht werden, sowie Sepsis (Blutvergiftung).

- Diese Infektionen können in seltenen Fällen lebensbedrohlich sein. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei Ihrem Kind Anzeichen wie Fieber, Wunden, Abgeschlagenheit oder Zahnprobleme zu bemerken sind. Ihr Arzt kann ein kurzzeitiges Absetzen der Hefiya-Behandlung empfehlen.

Tuberkulose (TB)

- Ihr Arzt wird Ihr Kind vor Beginn der Behandlung mit Hefiya auf Anzeichen und Krankheitserscheinungen einer Tuberkulose untersuchen, da bei mit Adalimumab behandelten Patienten von Tuberkulosefällen berichtet wurde. Zu dieser gründlichen Untersuchung gehören die Aufnahme einer umfassenden medizinischen Vorgeschichte und geeignete Tests (z. B. eine Röntgen-Aufnahme des Brustkorbs und ein Tuberkulintest). Die Durchführung und Ergebnisse dieser Tests sollten im Patientenpass Ihres Kindes dokumentiert werden. Es ist sehr wichtig, dass Sie Ihrem Arzt mitteilen, wenn Ihr Kind jemals Tuberkulose hatte oder wenn es in engem Kontakt zu jemandem stand, der Tuberkulose hatte. Tuberkulose kann sich während der Behandlung entwickeln, sogar wenn Ihr Kind eine vorbeugende Behandlung gegen Tuberkulose bekommen hat. Sollten Anzeichen einer Tuberkulose (anhaltender Husten, Gewichtsverlust, Teilnahmslosigkeit, leichtes Fieber) oder einer anderen Infektion während oder nach der Behandlung auftreten, benachrichtigen Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt.

Reisen/wiederkehrende Infektionen

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Ihr Kind sich in Regionen aufgehalten hat oder in Regionen gereist ist, in denen Pilzinfektionen häufig vorkommen (z. B. Histoplasmose, Kokzidioidomykose oder Blastomykose).

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Ihr Kind in der Vergangenheit unter wiederkehrenden Infektionen oder anderen Krankheiten litt, die das Risiko einer Infektion erhöhen.

Hepatitis-B-Virus

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Ihr Kind Träger des Hepatitis-B-Virus (HBV) ist, wenn es eine aktive HBV-Infektion hat oder wenn es ein erhöhtes Risiko für eine HBV-Infektion aufweist. Ihr Arzt sollte Ihr Kind auf HBV untersuchen. Adalimumab kann zu einem erneuten Ausbruch einer HBV-Infektion bei Personen führen, die dieses Virus tragen. In einigen seltenen Fällen, besonders bei der zusätzlichen Anwendung von weiteren Arzneimitteln, die das körpereigene Abwehrsystem unterdrücken, kann der erneute Ausbruch einer HBV-Infektion lebensbedrohend sein.

Chirurgische oder zahnmedizinische Eingriffe

- Vor einer Operation oder einer Zahnbehandlung Ihres Kindes informieren Sie bitte Ihren Arzt über die Behandlung Ihres Kindes mit Hefiya. Ihr Arzt kann ein kurzzeitiges Absetzen der Hefiya-Behandlung empfehlen.

Demyelinisierende Erkrankungen

- Wenn Ihr Kind eine demyelinisierende Erkrankung (eine Erkrankung, die die Schutzschicht um die Nerven beeinträchtigt) wie z. B. multiple Sklerose hat oder entwickelt, wird Ihr Arzt entscheiden, ob Ihr Kind Hefiya erhalten bzw. weiter anwenden sollte. Informieren Sie bitte umgehend Ihren Arzt, wenn Ihr Kind Anzeichen wie verändertes Sehvermögen oder Kraftlosigkeit in den Armen oder Beinen verspürt oder wenn sich Körperteile taub oder kribbelig anfühlen.

Impfungen

- Gewisse Impfstoffe enthalten lebende, jedoch abgeschwächte Formen von krankheitserregenden Bakterien und Viren und sollten während der Behandlung mit Hefiya nicht verwendet werden, da sie Infektionen verursachen können. Besprechen Sie jede Impfung vorher mit Ihrem Arzt. Bei Kindern wird empfohlen, nach Möglichkeit vor Behandlungsbeginn mit Hefiya alle anstehenden Impfungen zu verabreichen.

  Wenn Ihr Kind Hefiya während seiner Schwangerschaft erhalten hat, hat sein Säugling eventuell ein erhöhtes Risiko, während ungefähr der ersten 5 Monate nach der letzten Hefiya-Dosis, die Ihr Kind während der Schwangerschaft erhalten hat, eine Infektion zu bekommen. Es ist wichtig, dass Sie den Ärzten des Säuglings und anderem Fachpersonal im Gesundheitswesen mitteilen, dass Ihr Kind Hefiya während der Schwangerschaft angewendet hat, so dass diese darüber entscheiden können, ob sein Säugling eine Impfung erhalten sollte.

Herzschwäche

- Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt darüber informieren, wenn Ihr Kind schwerwiegende Herzprobleme hat oder gehabt hat. Wenn Ihr Kind eine leichte Herzschwäche (Herzinsuffizienz) hat und mit Hefiya behandelt wird, muss die Herzschwäche sorgfältig durch Ihren Arzt überwacht werden. Entwickelt Ihr Kind neue oder sich verschlechternde Symptome einer Herzschwäche (z. B. Kurzatmigkeit oder Anschwellen der Füße), müssen Sie sofort mit Ihrem Arzt sprechen.

Fieber, blaue Flecken, Bluten oder Blässe

- Die körpereigene Produktion von Blutzellen, die Infektionen bekämpfen oder beim Stoppen von Blutungen helfen, kann bei einigen Patienten vermindert sein. Wenn Ihr Kind anhaltendes Fieber bekommt, sehr leicht blaue Flecken entwickelt oder blutet oder sehr blass aussieht, benachrichtigen Sie umgehend Ihren Arzt. Ihr Arzt wird möglicherweise entscheiden, die Behandlung zu beenden.

Krebs

- Es gab sehr selten Fälle bestimmter Krebsarten bei Kindern und Erwachsenen, die Adalimumab oder andere TNFα-Hemmer erhielten. Patienten mit schwereren Verlaufsformen der rheumatoiden Arthritis und langjährig bestehender Erkrankung können ein im Vergleich zum Durchschnitt erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Lymphoms und von Leukämie (Krebsarten, die die Blutzellen und das Knochenmark betreffen) aufweisen. Wenn Ihr Kind Hefiya anwendet, kann sich sein Risiko, Lymphome, Leukämie oder andere Krebsformen zu entwickeln, möglicherweise erhöhen. In seltenen Fällen wurde bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, eine besondere und schwere Form des Lymphoms beobachtet. Einige dieser Patienten wurden gleichzeitig mit den Arzneimitteln Azathioprin oder Mercaptopurin behandelt. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Ihr Kind Azathioprin oder Mercaptopurin zusammen mit Hefiya einnimmt.

- Es wurden außerdem bei Patienten unter Adalimumab-Therapie Fälle von Hauttumoren, die keine Melanome waren, beobachtet. Falls während oder nach der Behandlung neue geschädigte Hautstellen auftreten oder vorhandene Male oder geschädigte Stellen ihr Erscheinungsbild verändern, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

- Bei Patienten mit einer besonderen Art von Lungenerkrankung, der chronischen obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), sind unter Behandlung mit einem anderen TNFα-Hemmer Krebsarten aufgetreten, die keine Lymphome waren. Wenn Ihr Kind COPD hat oder wenn es stark raucht, sollten Sie mit Ihrem Arzt besprechen, ob die Behandlung mit einem TNFα-Hemmer geeignet ist.

Autoimmunerkrankungen

- In seltenen Fällen kann die Behandlung mit Hefiya ein lupusähnliches Syndrom auslösen. Kontaktieren Sie Ihren Arzt, falls Symptome wie ein anhaltender, nicht erklärbarer Hautausschlag, Fieber, Gelenkschmerzen oder Müdigkeit auftreten.

**Anwendung von Hefiya zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Ihr Kind andere Arzneimittel einnimmt, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen hat oder beabsichtigt, andere Arzneimittel einzunehmen.

Hefiya kann zusammen mit Basistherapeutika (wie Methotrexat, Sulfasalazin, Hydroxychloroquin, Leflunomid und injizierbaren Goldzubereitungen) und mit Kortikosteroiden oder Schmerzmitteln, einschließlich nicht steroidhaltiger entzündungshemmender Antirheumatika (NSAR), verwendet werden.

Ihr Kind darf Hefiya nicht zusammen mit Arzneimitteln verwenden, die als Wirkstoffe Anakinra oder Abatacept enthalten, da ein erhöhtes Risiko einer schwerwiegenden Infektion besteht. Die Kombination von Adalimumab oder anderen TNF-Antagonisten mit Anakinra oder Abatacept wird nicht empfohlen, da ein mögliches erhöhtes Risiko für Infektionen, inklusive schwerer Infektionen, und für andere mögliche Arzneimittelwechselwirkungen besteht. Sollten Sie Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

**Schwangerschaft und Stillzeit**

- Ihr Kind sollte eine geeignete Verhütungsmethode in Erwägung ziehen, um nicht schwanger zu werden, und bis mindestens 5 Monate nach der letzten Dosis von Hefiya verhüten.

- Wenn Ihr Kind schwanger ist, vermutet, schwanger zu sein, oder beabsichtigt, schwanger zu werden, fragen Sie seinen Arzt vor Anwendung dieses Arzneimittels um Rat.

- Hefiya sollte während einer Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies erforderlich ist.

- Laut einer Studie mit Schwangeren bestand bei Kindern von Müttern, die während der Schwangerschaft mit Adalimumab behandelt wurden, kein höheres Risiko für Geburtsfehler als bei Kindern von Müttern mit der gleichen Erkrankung, die nicht mit Adalimumab behandelt wurden.

- Hefiya kann während der Stillzeit angewendet werden.

- Wenn Ihr Kind Hefiya während einer Schwangerschaft erhält, hat der Säugling eventuell ein erhöhtes Risiko, eine Infektion zu bekommen.

- Es ist wichtig, dass Sie vor einer Impfung des Säuglings die Ärzte des Säuglings und anderes Fachpersonal im Gesundheitswesen darüber informieren, dass Ihr Kind Hefiya während der Schwangerschaft angewendet hat. Weitere Information siehe im Abschnitt zu Impfungen unter „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“.

**Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Hefiya kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen haben. Bei der Anwendung von Hefiya kann das Sehvermögen beeinträchtigt sein und es kann das Gefühl auftreten, dass sich der Raum dreht (Schwindel).

**Hefiya enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 0,4 ml Dosis, das heißt es ist nahezu „natriumfrei“.

## 3. Wie ist Hefiya anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Hefiya ist als Pen mit 40 mg sowie als Fertigspritzen mit 20 mg und 40 mg verfügbar, mit denen Patienten eine volle 20-mg- oder 40-mg-Dosis verabreichen können.

| **Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis** | | |
|---|---|---|
| **Alter und Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Kinder ab 2 Jahren, Jugendliche und Erwachsene mit einem Gewicht von 30 kg oder mehr | 40 mg jede zweite Woche | Entfällt |
| Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit einem Gewicht zwischen 10 kg und unter 30 kg | 20 mg jede zweite Woche | Entfällt |

| **Enthesitis-assoziierte Arthritis** | | |
|---|---|---|
| **Alter und Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Kinder ab 6 Jahren, Jugendliche und Erwachsene mit einem Gewicht von 30 kg oder mehr | 40 mg jede zweite Woche | Entfällt |
| Kinder ab 6 Jahren und Jugendliche mit einem Gewicht zwischen 15 kg und unter 30 kg | 20 mg jede zweite Woche | Entfällt |

| **Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen** | | |
|---|---|---|
| **Alter und Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Kinder und Jugendliche zwischen 4 und 17 Jahren mit einem Körpergewicht von 30 kg oder mehr | Anfangsdosis von 40 mg, gefolgt von 40 mg eine Woche später.<br><br>Danach beträgt die übliche Dosierung 40 mg jede zweite Woche. | Entfällt |
| Kinder und Jugendliche zwischen 4 und 17 Jahren mit einem Körpergewicht von 15 kg bis unter 30 kg | Anfangsdosis von 20 mg, gefolgt von 20 mg eine Woche später.<br><br>Danach beträgt die übliche Dosierung 20 mg jede zweite Woche. | Entfällt |

| **Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen** | | |
|---|---|---|
| **Alter und Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Kinder und Jugendliche zwischen 6 und 17 Jahren mit einem Körpergewicht von 40 kg oder mehr | Anfangsdosis von 80 mg (als zwei Injektionen à 40 mg an einem Tag), gefolgt von 40 mg jede zweite Woche, beginnend zwei Wochen später.<br><br>Wenn ein schnelleres Ansprechen erforderlich ist, kann Ihr Arzt eine Anfangsdosis von 160 mg (als vier Injektionen à 40 mg an einem Tag oder als zwei Injektionen à 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) verschreiben, gefolgt von 80 mg (als zwei Injektionen à 40 mg an einem Tag) zwei Wochen später.<br><br>Danach beträgt die übliche Dosierung 40 mg jede zweite Woche. | Wenn diese Dosis nicht gut genug wirkt, kann der Arzt die Dosis auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen. |

| **Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen** | | |
|---|---|---|
| **Alter und Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Kinder und Jugendliche zwischen 6 und 17 Jahren mit einem Körpergewicht unter 40 kg | Anfangsdosis von 40 mg, gefolgt von 20 mg jede zweite Woche, beginnend zwei Wochen später.<br><br>Wenn ein schnelleres Ansprechen erforderlich ist, kann Ihr Arzt eine Anfangsdosis von 80 mg (als zwei Injektionen à 40 mg an einem Tag) verschreiben, gefolgt von 40 mg zwei Wochen später.<br><br>Danach beträgt die übliche Dosierung 20 mg jede zweite Woche. | Wenn diese Dosis nicht gut genug wirkt, kann der Arzt die Dosishäufigkeit auf 20 mg jede Woche erhöhen. |

| **Nicht infektiöse Uveitis bei Kindern und Jugendlichen** | | |
|---|---|---|
| **Alter und Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit einem Gewicht von 30 kg oder mehr | 40 mg jede zweite Woche gemeinsam mit Methotrexat | Der Arzt kann auch eine Anfangsdosis von 80 mg verschreiben, die eine Woche vor Beginn der üblichen Dosis verabreicht werden kann. |
| Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit einem Gewicht unter 30 kg | 20 mg jede zweite Woche gemeinsam mit Methotrexat | Der Arzt kann auch eine Anfangsdosis von 40 mg verschreiben, die eine Woche vor Beginn der üblichen Dosis verabreicht werden kann. |

**Art der Anwendung**

Hefiya wird unter die Haut gespritzt (subkutane Injektion).

**Eine genaue Anleitung zur Injektion von Hefiya finden Sie in Abschnitt 7, „Anweisung für die Anwendung“**.

**Wenn Sie eine größere Menge von Hefiya angewendet haben, als Sie sollten**

Falls Sie Hefiya versehentlich häufiger gespritzt haben, als Sie sollten, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker und erläutern Sie ihm, dass Ihr Kind mehr Arzneimittel als erforderlich erhalten hat. Nehmen Sie immer die Faltschachtel des Arzneimittels mit, auch wenn sie leer ist.

**Wenn Sie die Injektion von Hefiya vergessen haben**

Wenn Sie einmal eine Injektion vergessen haben, sollten Sie die nächste Hefiya-Dosis spritzen, sobald Ihnen dies auffällt. Spritzen Sie die darauffolgende Dosis Ihres Kindes an dem ursprünglich vorgesehenen Tag, wie Sie es getan hätten, wenn Sie die Injektion nicht vergessen hätten.

**Wenn Sie die Anwendung von Hefiya abbrechen**

Die Entscheidung, die Anwendung von Hefiya abzubrechen, müssen Sie mit dem Arzt Ihres Kindes besprechen. Die Anzeichen der Erkrankung können nach Abbruch der Behandlung zurückkehren.

Sollten Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

## 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die meisten Nebenwirkungen sind leicht bis mäßig ausgeprägt. Einige können jedoch auch schwerwiegend sein und müssen behandelt werden. Nebenwirkungen können bis zu vier Monate oder länger nach der letzten Injektion von Hefiya auftreten.

**Wenden Sie sich sofort an einen Arzt**, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen von allergischen Reaktionen oder Herzschwäche bemerken:

- starker Hautausschlag, Nesselsucht;
- Schwellung im Gesicht, an Händen oder Füßen;
- Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken;
- Kurzatmigkeit bei Belastung oder im Liegen oder Schwellung der Füße.

Benachrichtigen Sie bitte so bald wie möglich Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen bemerken:
- Anzeichen und Symptome einer Infektion wie Fieber, Krankheitsgefühl, Wunden, Zahnprobleme, Brennen beim Wasserlassen, Gefühl der Schwäche oder Müdigkeit oder Husten;
- Symptome für Nervenprobleme wie Kribbeln, Taubheitsgefühl, Doppeltsehen oder Schwäche in Armen oder Beinen;
- Anzeichen für Hautkrebs wie eine Beule oder offene Stelle, die nicht abheilt;
- Anzeichen und Krankheitserscheinungen, die auf eine mögliche Erkrankung des blutbildenden Systems hinweisen, wie anhaltendes Fieber, Blutergüsse, Blutungen, Blässe.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden mit Adalimumab beobachtet:

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Schmerz, Schwellung, Rötung oder Juckreiz);
- Infektionen der Atemwege (einschließlich Erkältung, Fließschnupfen, Infektion der Nasennebenhöhlen, Lungenentzündung);
- Kopfschmerzen;
- Bauchschmerzen;
- Übelkeit und Erbrechen;
- Hautausschlag;
- Schmerzen in den Muskeln.

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Schwere Infektionen (einschließlich Blutvergiftung und Virusgrippe);
- Darminfektionen (einschließlich Magen-Darm-Grippe);
- Infektionen der Haut (einschließlich Entzündung des Unterhautgewebes und Gürtelrose);
- Infektionen des Ohres;
- Infektionen des Mundes (einschließlich Zahninfektionen und Fieberbläschen);
- Infektionen der Fortpflanzungsorgane;
- Harnwegsinfektion;
- Pilzinfektionen;
- Gelenkinfektionen;

- Gutartige Tumoren;
- Hautkrebs;
- Allergische Reaktionen (einschließlich durch Jahreszeiten bedingte Allergie);
- Flüssigkeitsverlust (Dehydratation);
- Stimmungsschwankungen (einschließlich Depression);
- Angstgefühl;
- Schlafstörungen;
- Empfindungsstörungen (einschließlich Kribbeln, Prickeln oder Taubheitsgefühl);
- Migräne;
- Symptome einer Nervenwurzelkompression (Hexenschuss, einschließlich Rückenschmerzen und Beinschmerzen);
- Sehstörungen;
- Augenentzündung;
- Entzündung des Augenlides und Anschwellen des Auges;
- Schwindelgefühl;
- Herzrasen;
- Hoher Blutdruck;
- Hitzegefühl;
- Blutergüsse;
- Husten;
- Asthma;
- Kurzatmigkeit;
- Magen-Darm-Blutungen;
- Verdauungsstörung (Magenverstimmung, Blähungen, Sodbrennen);
- Saures Aufstoßen;
- Sicca-Syndrom (einschließlich trockener Augen und trockenem Mund);
- Juckreiz;
- Juckender Hautausschlag;
- Blaue Flecken;
- Entzündung der Haut (wie z. B. Ekzeme);
- Brüchige Finger- und Fußnägel;
- Vermehrtes Schwitzen;
- Haarausfall;
- Neuer Ausbruch oder Verschlechterung von Schuppenflechte (Psoriasis);
- Muskelkrämpfe;
- Blut im Urin;
- Nierenprobleme;
- Schmerzen im Brustraum;
- Ödeme (Wasseransammlungen im Körper, die zu Hautschwellungen an den betroffenen Stellen führen);
- Fieber;
- Verringerung der Blutplättchen, dadurch erhöhtes Risiko für Blutungen oder blaue Flecken;
- Verzögerte Wundheilung.

**Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Ungewöhnliche Infektionen (Tuberkulose und andere Infektionen), die auftreten, wenn die Widerstandskraft gegenüber Krankheiten vermindert ist (opportunistische Infektionen);
- Neurologische Infekte (einschließlich viraler Hirnhautentzündung);
- Augeninfektionen;
- Bakterielle Infektionen;
- Entzündung und Infektion des Dickdarms (Divertikulitis);
- Krebs, darunter Krebs, der das Lymphsystem betrifft (Lymphom) und Melanom (eine Hautkrebsart);

- Immunstörungen, welche die Lunge, Haut und Lymphknoten betreffen können (kommen am häufigsten als Erkrankung namens Sarkoidose vor);
- Vaskulitis (Entzündung der Blutgefäße);
- Zittern (Tremor);
- Neuropathie (Nervenschädigung);
- Schlaganfall;
- Doppeltsehen;
- Hörverlust, Ohrensausen;
- Unregelmäßiger Herzschlag, wie z. B. übersprungene Schläge;
- Herzprobleme, die zu Kurzatmigkeit und Anschwellen der Fußknöchel führen können;
- Herzinfarkt;
- Eine Ausbuchtung in der Wand einer Hauptarterie, Entzündung und Blutgerinnsel in einer Vene, Verstopfung eines Blutgefäßes;
- Lungenerkrankungen, die sich in Kurzatmigkeit äußern (einschließlich Entzündung);
- Lungenembolie (Verschluss in einer Lungenarterie);
- Nicht normale Ansammlung von Flüssigkeit in der Umgebung der Lunge (Pleuraerguss);
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse, die starke Schmerzen im Bauchraum und Rücken verursacht;
- Schluckstörungen;
- Gesichtsschwellung (Ödem);
- Gallenblasenentzündung, Gallensteine;
- Fettleber (Ansammlung von Fett in den Leberzellen);
- Nächtliches Schwitzen;
- Narbenbildung;
- Abnormaler Muskelabbau;
- Systemischer Lupus erythematodes (eine Immunerkrankung mit Entzündung von Haut, Herz, Lunge, Gelenken und anderen Organsystemen);
- Schlafstörungen;
- Impotenz;
- Entzündungen.

**Selten** (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen)

- Leukämie (Krebs, der das Blut und das Knochenmark betrifft);
- Schwere allergische Reaktionen mit Schock;
- Multiple Sklerose;
- Nervenerkrankungen (z. B. Entzündung des Sehnervs und Guillain-Barré-Syndrom, eine Erkrankung, die zu Muskelschwäche, gestörten Sinnesempfindungen, Kribbeln in Armen und Oberkörper führen kann);
- Herzstillstand;
- Lungenfibrose (Narbenbildung in der Lunge);
- Darmperforation (Darmwanddurchbruch);
- Hepatitis (Leberentzündung);
- Erneuter Ausbruch von Hepatitis-B-Infektion;
- Entzündung der Leber, die durch das körpereigene Abwehrsystem ausgelöst wird (Autoimmunhepatitis);
- Entzündung der Blutgefäße der Haut (kutane Vaskulitis);
- Stevens-Johnson-Syndrom (lebensbedrohliche Reaktion mit grippeähnlichen Anzeichen und Hautausschlag mit Blasenbildung);
- Gesichtsschwellung (Ödem) in Verbindung mit allergischen Reaktionen;
- Entzündlicher Hautausschlag (Erythema multiforme);
- Lupusähnliches Syndrom;
- Angioödem (lokalisierte Schwellung der Haut);
- Lichenoide Hautreaktion (juckender, rötlicher bis violetter Hautausschlag).

**Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Hepatosplenales T-Zell-Lymphom (ein selten auftretender Blutkrebs, der oft tödlich ist);
- Merkelzellkarzinom (eine Art von Hautkrebs);
- Kaposi-Sarkom, eine seltene Krebserkrankung, die mit einer Infektion mit dem humanen Herpesvirus 8 assoziiert ist. Das Kaposi-Sarkom tritt am häufigsten in Form von violetten Hautläsionen auf;
- Leberversagen;
- Verschlechterung einer sogenannten Dermatomyositis (tritt als Hautausschlag in Verbindung mit Muskelschwäche in Erscheinung);
- Gewichtszunahme (bei den meisten Patienten war die Gewichtszunahme gering).

Mit Adalimumab wurden einige Nebenwirkungen beobachtet, die keine Anzeichen haben und nur durch Bluttests erkannt werden können. Dazu gehören:

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Verringerte Anzahl weißer Blutkörperchen;
- Verringerte Anzahl roter Blutkörperchen;
- Erhöhte Blutfettwerte;
- Erhöhte Werte für Leberenzyme.

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Erhöhte Anzahl weißer Blutkörperchen;
- Verringerte Anzahl von Blutplättchen;
- Erhöhte Harnsäurewerte;
- Abnormale Blutwerte für Natrium;
- Niedrige Blutwerte für Kalzium;
- Niedrige Blutwerte für Phosphat;
- Hohe Blutzuckerwerte;
- Hohe Blutwerte für Lactatdehydrogenase;
- Nachweis von Autoantikörpern im Blut;
- Hypokaliämie (Kaliummangel im Blut).

**Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Erhöhte Bilirubin-Konzentration im Blut (Leberwerte).

**Selten** (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen)

- Verringerte Anzahl weißer und roter Blutkörperchen und geringe Zahl an Blutplättchen.

**Meldung von Nebenwirkungen**
Wenn Sie bei Ihrem Kind Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## 5. Wie ist Hefiya aufzubewahren?

Für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf Etikett/Blister/Faltschachtel nach „EXP“ bzw. „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Alternative Lagerung:

Wenn erforderlich (zum Beispiel, wenn Sie verreisen), darf Hefiya für nicht länger als 21 Tage bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) und vor Licht geschützt aufbewahrt werden. Sobald die Fertigspritze dem Kühlschrank entnommen wurde, um sie bei Raumtemperatur zu lagern, **muss sie innerhalb dieser 21 Tage verbraucht oder weggeworfen werden**, auch wenn sie später in den Kühlschrank zurückgelegt wird.
Sie sollten das Datum der Erstentnahme der Fertigspritze aus dem Kühlschrank und das Wegwerfdatum notieren.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Hefiya enthält

- Der Wirkstoff ist: Adalimumab. Jede Fertigspritze enthält 20 mg Adalimumab in 0,4 ml Lösung.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Adipinsäure, Citronensäure-Monohydrat, Natriumchlorid, Mannitol (Ph.Eur.) (E 421), Polysorbat 80 (E 433), Salzsäure (E 507), Natriumhydroxid (E 524) und Wasser für Injektionszwecke (siehe Abschnitt 2 „Hefiya enthält Natrium“).

### Wie Hefiya aussieht und Inhalt der Packung

Hefiya 20 mg Injektionslösung (Injektion) in einer Fertigspritze zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen wird als 0,4 ml klare bis leicht opaleszierende, farblose oder leicht gelbliche Lösung geliefert.

Hefiya wird als transparente Einweg-Glasspritze (Glastyp I) mit einer 29-Gauge-Edelstahlnadel mit Stichschutz und Fingerauflage, Schutzkappe aus Gummi (thermoplastisches Elastomer) und einem Kolben aus Kunststoff geliefert. Die Spritze ist mit 0,4 ml Lösung befüllt.

Jede Packung enthält 2 Fertigspritzen Hefiya.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.
Hefiya ist als Fertigspritze und als Fertigpen erhältlich.

**Pharmazeutischer Unternehmer**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Österreich

**Hersteller**

Sandoz GmbH Schaftenau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Österreich

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
Österreich

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**
Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

**България**
Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

**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

**Lietuva**
Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

**Luxembourg/Luxemburg**
Sandoz nv/sa (Belgique/Belgien)
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

**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

**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**
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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

## 7. Anweisung für die Anwendung

Um möglichen Infektionen vorzubeugen und um sicherzustellen, dass Sie das Arzneimittel richtig anwenden, müssen Sie unbedingt diesen Anweisungen folgen.

Lesen Sie die folgenden Anweisungen vor Injektion von Hefiya sorgfältig durch und stellen Sie sicher, dass Sie sie verstanden haben und befolgen können. Ihre medizinische Fachkraft sollte Ihnen vor der ersten Anwendung zeigen, wie Sie Hefiya richtig vorbereiten und mit der Fertigspritze injizieren. Sprechen Sie mit Ihrer medizinischen Fachkraft, wenn Sie Fragen haben.

**Hefiya-Fertigspritze für den Einmalgebrauch mit Stichschutz und zusätzlicher Fingerauflage**

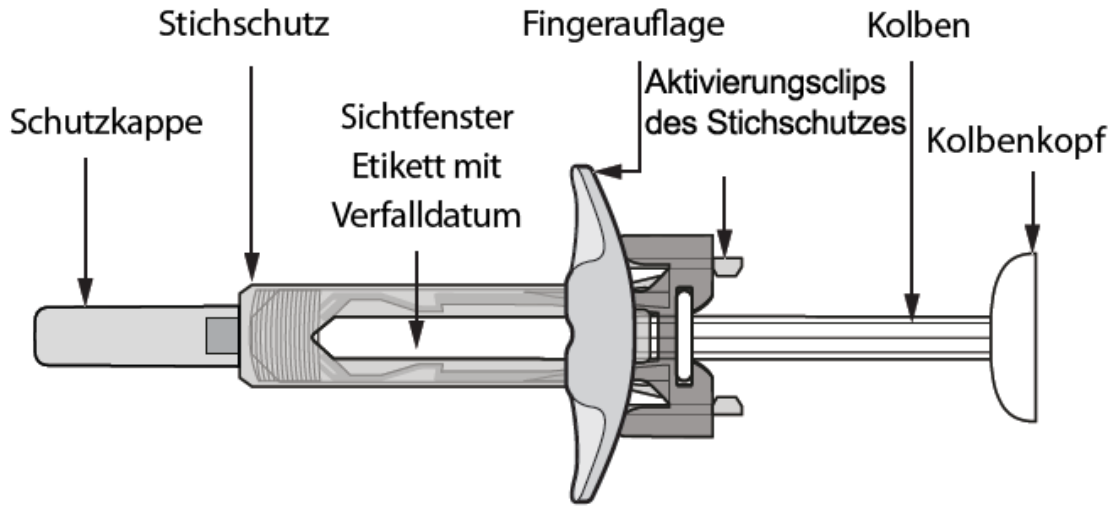



*Abbildung A: Hefiya-Fertigspritze mit Stichschutz und Fingerauflage*

**Halten Sie sich unbedingt an Folgendes:**

- Den Umkarton **erst öffnen**, wenn Sie alles für die Verwendung der Spritze vorbereitet haben.
- Die Spritze **nicht verwenden**, wenn die Blisterpackung beschädigt ist. Eine sichere Verwendung ist ggf. nicht mehr gewährleistet.
- Die Spritze **nie unbeaufsichtigt** lassen, wenn andere Personen Zugang haben könnten.
- Eine fallengelassene Spritze **nicht verwenden**, wenn sie beschädigt aussieht oder wenn sie mit entfernter Schutzkappe fallengelassen wurde.
- Die Schutzkappe **erst entfernen**, wenn die Injektion unmittelbar verabreicht werden soll.
- Die Aktivierungsclips des Stichschutzes **nicht berühren**, bevor die Spritze verwendet wird. Durch Berühren kann der Stichschutz zu früh aktiviert werden. Die Fingerauflage vor der Injektion **nicht entfernen**.
- Hefiya 15–30 Minuten nach Entnahme aus dem Kühlschrank injizieren, damit die Injektion angenehmer ist.
- Die gebrauchte Spritze sofort nach Verwendung entsorgen. Die **Spritze nicht wiederverwenden**. Siehe Abschnitt „**4. Entsorgen gebrauchter Spritzen**“ am Ende dieser Anweisung für die Anwendung.

**Wie ist Hefiya aufzubewahren?**

- Den Umkarton mit den Spritzen im Kühlschrank bei einer Temperatur von 2 °C bis 8 °C aufbewahren. Bei Bedarf (zum Beispiel auf Reisen) kann Hefiya bis höchstens 21 Tage lang bei Raumtemperatur (bis 25 °C) aufbewahrt werden – unbedingt vor Licht schützen.
- Wenn Sie Ihre Fertigspritze aus dem Kühlschrank nehmen und bei Zimmertemperatur lagern, **muss die Fertigspritze innerhalb von 21 Tagen verbraucht werden oder sie muss entsorgt werden**, auch wenn sie später in den Kühlschrank zurückgelegt wurde. Sie sollten das Datum vermerken, an dem Ihre Fertigspritze erstmalig aus dem Kühlschrank genommen wird, sowie das Datum, an dem sie entsorgt werden sollte.
- Die Spritzen bis zur Verwendung im Originalkarton belassen, um sie vor Licht zu schützen.
- Die Spritzen nicht in extremer Wärme oder Kälte aufbewahren.
- Die Spritzen nicht einfrieren.

**Bewahren Sie Hefiya und alle Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.**

**Was benötigen Sie für die Injektion?**

Legen Sie folgende Teile auf eine saubere, ebene Fläche.

Der Karton enthält Folgendes:

- Hefiya-Fertigspritze(n) (siehe *Abbildung A*). Jede Spritze enthält 20 mg/0,4 ml Hefiya.

Im Karton nicht enthalten (siehe *Abbildung B*):

- Alkoholtupfer
- Wattebausch oder Gaze
- Entsorgungsbehälter für scharfe/spitze Instrumente

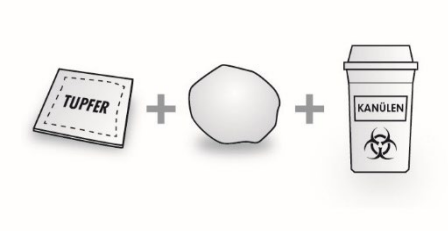



*Abbildung B: Nicht im Karton enthaltene Teile*

Siehe „**4. Entsorgen gebrauchter Spritzen**“ am Ende dieser Anweisung.

**Vor der Injektion**

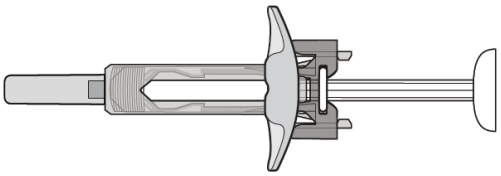


*Abbildung C: Stichschutz ist nicht aktiviert – die Spritze ist einsatzbereit*

- In dieser Konfiguration ist der Stichschutz **NICHT AKTIVIERT**.
- Die Spritze ist einsatzbereit (siehe *Abbildung C*).

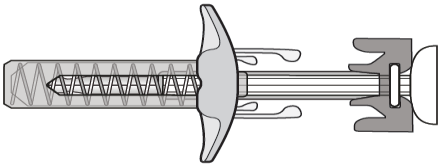


*Abbildung D: Stichschutz ist aktiviert – nicht verwenden*

- In dieser Konfiguration ist der Stichschutz **AKTIVIERT**.
- Die Spritze **NICHT VERWENDEN** (siehe *Abbildung D).*

**Vorbereiten der Spritze**

- Für eine angenehmere Injektion die Blisterpackung mit der Spritze aus dem Kühlschrank nehmen und sie ungeöffnet 15 bis 30 Minuten auf der Arbeitsfläche liegen lassen, damit sie Raumtemperatur erreicht.
- Die Spritze aus der Blisterpackung entnehmen.
- Durch das Sichtfenster schauen. Die Lösung sollte farblos oder leicht gelblich sowie klar bis leicht opaleszierend sein. Nicht verwenden, wenn Partikel und/oder Verfärbungen zu sehen sind. Wenn Sie Bedenken bezüglich des Aussehens der Lösung haben, wenden Sie sich an Ihren Apotheker.
- Die Spritze nicht verwenden, wenn sie beschädigt ist oder der Stichschutz aktiviert wurde. Die Spritze und die Originalverpackung an die Apotheke zurückgeben.
- Auf das Verfalldatum („EXP“ bzw. „verwendbar bis“) der Spritze achten. Die Spritze nicht verwenden, wenn das Verfalldatum abgelaufen ist.

**Wenden Sie sich an Ihren Apotheker, wenn die Spritze bei Überprüfung eines der vorgenannten Kriterien nicht erfüllt.**

**1. Auswahl der Injektionsstelle:**

- Als Injektionsstelle wird die Vorderseite der Oberschenkel empfohlen. Sie können auch im unteren Bauchbereich injizieren, aber nicht in einem Bereich von 5 cm um den Nabel (siehe *Abbildung E*).
- Wählen Sie für jede Injektion eine andere Stelle.
- Injizieren Sie nicht an Stellen, an denen die Haut druckempfindlich ist, blaue Flecken hat bzw. gerötet, schuppig oder hart ist. Vermeiden Sie Bereiche mit Narben oder Dehnungsstreifen. Wenn Sie an Psoriasis leiden, sollten Sie NICHT direkt an Stellen mit Psoriasis-Plaques injizieren.

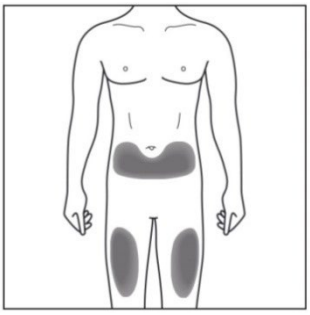


*Abbildung E: Auswahl der Injektionsstelle*

**2. Reinigung der Injektionsstelle:**

- Waschen Sie Ihre Hände gründlich mit Wasser und Seife.
- Säubern Sie die Stelle mit einem Alkoholtupfer mit kreisenden Bewegungen. Lassen Sie die Stelle vor dem Injizieren trocknen (siehe *Abbildung F*).
- Berühren Sie den gesäuberten Bereich vor der Injektion nicht mehr.

*Abbildung F: Reinigung der Injektionsstelle*

**3. Verabreichen der Injektion:**

- Ziehen Sie die Schutzkappe vorsichtig gerade von der Spritze ab (siehe *Abbildung G*).
- Entsorgen Sie die Schutzkappe.
- Am Ende der Nadel tritt ggf. ein Tropfen Flüssigkeit aus. Das ist normal.

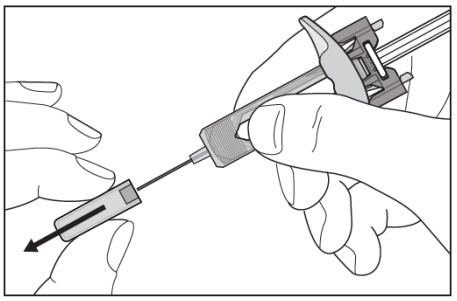


*Abbildung G: Abziehen der Schutzkappe*

- Drücken Sie die Haut an der Injektionsstelle vorsichtig mit den Fingern zusammen (siehe *Abbildung H*).
- Führen Sie die Nadel wie abgebildet in die Haut ein.
- Schieben Sie die gesamte Nadel in die Haut, damit das Arzneimittel vollständig verabreicht werden kann.

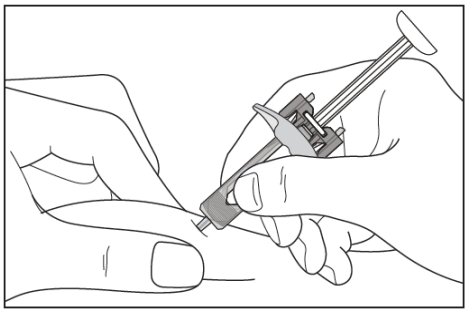


*Abbildung H: Einführen der Nadel*

- Halten Sie die Spritze wie abgebildet (siehe *Abbildung I*).

- Drücken Sie den Kolben langsam bis zum Anschlag hinunter, sodass der Kolbenkopf sich vollständig zwischen den Aktivierungsclips des Stichschutzes befindet.

- Halten Sie den Kolben vollständig heruntergedrückt, während Sie die Spritze 5 Sekunden lang in Position halten.

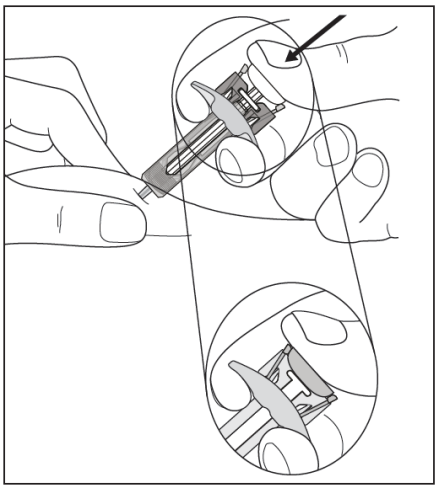


*Abbildung I: Halten der Spritze*

- **Halten Sie den Kolben vollständig heruntergedrückt**, während Sie die Nadel gerade aus der Injektionsstelle ziehen und die Haut loslassen (siehe *Abbildung J*).

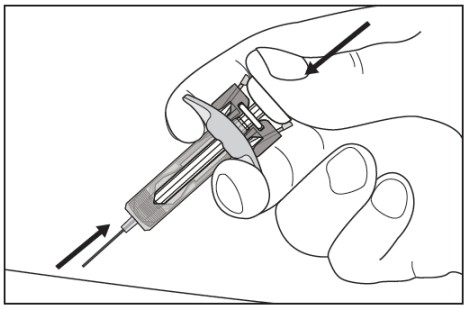


*Abbildung J: Gerades Herausziehen der Nadel*

- Lassen Sie den Kolben langsam los, sodass sich der Stichschutz automatisch über die freiliegende Nadel schieben kann (siehe *Abbildung K*).

- An der Injektionsstelle kann eine geringfügige Menge Blut austreten. Drücken Sie 10 Sekunden lang einen Wattebausch oder Gaze auf die Injektionsstelle. Die Injektionsstelle nicht reiben. Sie können die Injektionsstelle bei Bedarf mit einem kleinen Pflaster abkleben.

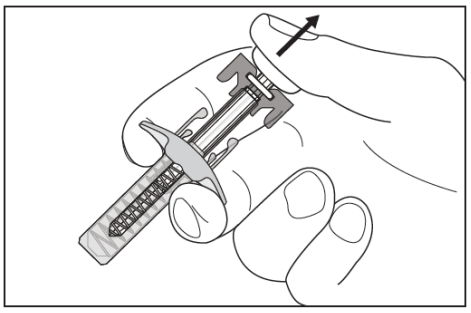


*Abbildung K: Langsames Loslassen des Kolbens*

**4. Entsorgen gebrauchter Spritzen:**

- Entsorgen Sie gebrauchte Spritzen in einem Behälter für scharfe/spitze Instrumente (verschließbarer, stichfester Behälter). Aus Gründen Ihrer eigenen Sicherheit und Gesundheit und der anderer dürfen Nadeln und Spritzen niemals wiederverwendet werden.

- Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**Wenn Sie Fragen haben, wenden Sie sich bitte an einen Arzt, Apotheker oder medizinisches Fachpersonal, die mit Hefiya vertraut sind.**

**Gebrauchsinformation: Information für Patienten**

**Hefiya 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze**
Adalimumab
**20 mg/0,2 ml**

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Ihr Kind mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnt, denn sie enthält wichtige Informationen.**
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Ihr Arzt wird Ihnen auch einen **Patientenpass** aushändigen, der wichtige Informationen zur Sicherheit enthält, die Sie vor und während der Behandlung mit Hefiya beachten sollten. Sie oder Ihr Kind müssen diesen **Patientenpass** während der Behandlung und vier Monate, nachdem Ihr Kind die letzte Hefiya-Injektion erhalten hat, mit sich führen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihrem Kind persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Ihr Kind.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

**Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Hefiya und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Hefiya beachten?
3. Wie ist Hefiya anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Hefiya aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen
7. Anweisung für die Anwendung


## 1. Was ist Hefiya und wofür wird es angewendet?

Hefiya enthält den Wirkstoff Adalimumab, der sich auf das Immunsystem (Abwehrsystem) Ihres Körpers auswirkt.

Hefiya ist für die Behandlung folgender entzündlicher Erkrankungen vorgesehen:
- polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis,
- Enthesitis-assoziierte Arthritis,
- Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen,
- Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen,
- nicht infektiöse Uveitis bei Kindern und Jugendlichen.

Der Wirkstoff von Hefiya, Adalimumab, ist ein monoklonaler Antikörper. Monoklonale Antikörper sind Eiweiße, die sich an ein bestimmtes Zielmolekül im Körper binden.

Das Zielmolekül von Adalimumab ist das Eiweiß Tumornekrosefaktor-alpha (TNFα). Dieses wird bei den oben genannten entzündlichen Erkrankungen in erhöhten Konzentrationen gebildet. Durch die Bindung an TNFα blockiert Hefiya dessen Wirkung und verringert den Entzündungsprozess bei den genannten Erkrankungen.

<u>Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis</u>

Die polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis ist eine entzündliche Gelenkserkrankung.

Hefiya wird angewendet, um die polyartikuläre idiopathische Arthritis bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 17 Jahren zu behandeln. Den Patienten werden möglicherweise zunächst andere Arzneimittel (Basistherapeutika wie Methotrexat) verabreicht. Wenn diese

Arzneimittel nicht gut genug wirken, erhalten Patienten Hefiya, um ihre polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis zu behandeln.

Enthesitis-assoziierte Arthritis

Die Enthesitis-assoziierte Arthritis ist eine entzündliche Erkrankung der Gelenke und der Übergänge von Sehnen auf Knochen.
Hefiya wird angewendet, um die Enthesitis-assoziierte Arthritis bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren zu behandeln.
Den Patienten werden möglicherweise zunächst andere Arzneimittel (Basistherapeutika wie Methotrexat) verabreicht.
Wenn diese Arzneimittel nicht gut genug wirken, erhalten Patienten Hefiya, um ihre Enthesitis-assoziierte Arthritis zu behandeln.

Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen

Plaque-Psoriasis (Schuppenflechte mit klar abgegrenzten Hautstellen) ist ein entzündlicher Hautzustand, der rote, schuppige, verkrustete Stellen auf der Haut verursacht, die mit silbrigen Schuppen bedeckt sind. Plaque-Psoriasis kann auch die Nägel befallen, sodass diese spröde werden, sich verdicken und sich vom Nagelbett abheben, was schmerzhaft sein kann. Es wird angenommen, dass die Schuppenflechte durch ein Problem mit dem körpereigenen Abwehrsystem verursacht wird. Dadurch kommt es zu einer vermehrten Produktion von Hautzellen.

Hefiya wird angewendet, um schwere Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen 4 und 17 Jahren zu behandeln, bei denen eine äußerliche Behandlung der Haut mit Arzneimitteln und eine Behandlung mit UV-Licht nicht sehr gut gewirkt haben oder nicht geeignet sind.

Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen

Morbus Crohn ist eine entzündliche Erkrankung des Darmes.

Hefiya wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren.

Ihr Kind wird möglicherweise zunächst mit anderen Arzneimitteln behandelt. Wenn diese Arzneimittel keine ausreichende Wirkung haben, erhält Ihr Kind Hefiya, um die Anzeichen und Beschwerden seiner Erkrankung zu vermindern.

Nicht infektiöse Uveitis bei Kindern und Jugendlichen

Die nicht infektiöse Uveitis ist eine entzündliche Erkrankung, die bestimmte Teile des Auges betrifft. Diese Entzündung führt dazu, dass man schlechter sieht und/oder dass man Schwebeteile sieht (schwarze Punkte oder Schlieren, die sich durch das Blickfeld bewegen). Hefiya wirkt, indem es die Entzündung verringert.

Hefiya wird angewendet zur Behandlung von Kindern ab einem Alter von 2 Jahren mit chronischer nicht infektiöser Uveitis mit einer Entzündung im vorderen Bereich des Auges.

Ihr Kind wird möglicherweise zunächst mit anderen Arzneimitteln behandelt. Wenn diese Arzneimittel keine ausreichende Wirkung haben, erhält Ihr Kind Hefiya, um die Anzeichen und Beschwerden seiner Erkrankung zu vermindern.

## 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Hefiya beachten?

### Hefiya darf nicht angewendet werden

- wenn Ihr Kind allergisch gegenüber dem Wirkstoff Adalimumab oder einem der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels ist (aufgelistet in Abschnitt 6).
- wenn Ihr Kind an einer schweren Infektion wie aktiver Tuberkulose, Sepsis (Blutvergiftung) oder einer anderen opportunistischen Infektion (ungewöhnliche Infektion, die im Zusammenhang mit einer Schwächung des Immunsystems auftritt) erkrankt ist. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei Ihrem Kind Anzeichen von Infektionen, z. B. Fieber, Wunden, Abgeschlagenheit, Zahnprobleme, zu bemerken sind (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).
- wenn Ihr Kind an mäßiger bis schwerer Herzschwäche (Herzinsuffizienz) erkrankt ist. Es ist wichtig, dass Sie Ihrem Arzt über zurückliegende oder bestehende ernsthafte Herzbeschwerden Ihres Kindes berichten (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Hefiya anwenden.

<u>Allergische Reaktion</u>

- Sollten bei Ihrem Kind allergische Reaktionen auftreten mit Anzeichen wie Engegefühl in der Brust, pfeifende Atemgeräusche, Benommenheit/Schwindel, Schwellungen oder Hautausschlag, sollten Sie Hefiya nicht weiter verabreichen und sich unverzüglich mit Ihrem Arzt in Verbindung setzen, da diese Reaktionen in seltenen Fällen lebensbedrohlich sein können.

<u>Infektionen</u>

- Wenn Ihr Kind an einer Infektion erkrankt ist, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie mit der Hefiya-Behandlung beginnen. Auch dann, wenn Ihr Kind die Infektion schon länger hat oder die Infektion örtlich begrenzt ist (z. B. ein Unterschenkelgeschwür). Wenn Sie unsicher sind, fragen Sie Ihren Arzt.

- Während der Behandlung mit Hefiya kann Ihr Kind leichter an Infektionen erkranken. Das Risiko kann sich zusätzlich erhöhen, wenn die Lungenfunktion Ihres Kindes verringert ist. Diese Infektionen können schwer sein und umfassen Tuberkulose, Infektionen, die durch Viren, Pilze, Parasiten oder Bakterien oder andere ungewöhnliche Infektionserreger verursacht werden, sowie Sepsis (Blutvergiftung).

- Diese Infektionen können in seltenen Fällen lebensbedrohlich sein. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei Ihrem Kind Anzeichen wie Fieber, Wunden, Abgeschlagenheit oder Zahnprobleme zu bemerken sind. Ihr Arzt kann ein kurzzeitiges Absetzen der Hefiya-Behandlung empfehlen.

<u>Tuberkulose (TB)</u>

- Ihr Arzt wird Ihr Kind vor Beginn der Behandlung mit Hefiya auf Anzeichen und Krankheitserscheinungen einer Tuberkulose untersuchen, da bei mit Adalimumab behandelten Patienten von Tuberkulosefällen berichtet wurde. Zu dieser gründlichen Untersuchung gehören die Aufnahme einer umfassenden medizinischen Vorgeschichte und geeignete Tests (z. B. eine Röntgen-Aufnahme des Brustkorbs und ein Tuberkulintest). Die Durchführung und Ergebnisse dieser Tests sollten im Patientenpass Ihres Kindes dokumentiert werden. Es ist sehr wichtig, dass Sie Ihrem Arzt mitteilen, wenn Ihr Kind jemals Tuberkulose hatte oder wenn es in engem Kontakt zu jemandem stand, der Tuberkulose hatte. Tuberkulose kann sich während der Behandlung entwickeln, sogar wenn Ihr Kind eine vorbeugende Behandlung gegen Tuberkulose bekommen hat. Sollten Anzeichen einer Tuberkulose (anhaltender Husten, Gewichtsverlust, das

Gefühl keine Energie zu haben, leichtes Fieber) oder einer anderen Infektion während oder nach der Behandlung auftreten, benachrichtigen Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt.

Reisen/wiederkehrende Infektionen

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Ihr Kind sich in Regionen aufgehalten hat oder in Regionen gereist ist, in denen Pilzinfektionen sehr häufig vorkommen (z. B. Histoplasmose, Kokzidioidomykose oder Blastomykose).

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Ihr Kind in der Vergangenheit unter wiederkehrenden Infektionen oder anderen Krankheiten litt, die das Risiko einer Infektion erhöhen.

Hepatitis-B-Virus

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Ihr Kind Träger des Hepatitis-B-Virus (HBV) ist, wenn es eine aktive HBV-Infektion hat oder wenn Sie glauben, dass es ein erhöhtes Risiko für eine HBV-Infektion hat. Ihr Arzt sollte Ihr Kind auf HBV untersuchen. Adalimumab kann zu einem erneuten Ausbruch einer HBV-Infektion bei Personen führen, die dieses Virus tragen. In einigen seltenen Fällen, besonders bei der zusätzlichen Anwendung von weiteren Arzneimitteln, die das körpereigene Abwehrsystem unterdrücken, kann der erneute Ausbruch einer HBV-Infektion lebensbedrohend sein.

Chirurgische oder zahnmedizinische Eingriffe

- Vor einer Operation oder einer Zahnbehandlung Ihres Kindes informieren Sie bitte Ihren Arzt über die Behandlung Ihres Kindes mit Hefiya. Ihr Arzt kann ein kurzzeitiges Absetzen der Hefiya-Behandlung empfehlen.

Demyelinisierende Erkrankungen

- Wenn Ihr Kind eine demyelinisierende Erkrankung (eine Erkrankung, die die Schutzschicht um die Nerven beeinträchtigt) wie z. B. multiple Sklerose hat oder entwickelt, wird Ihr Arzt entscheiden, ob Ihr Kind Hefiya erhalten bzw. weiter anwenden sollte. Informieren Sie bitte umgehend Ihren Arzt, wenn Ihr Kind Anzeichen wie verändertes Sehvermögen oder Kraftlosigkeit in den Armen oder Beinen verspürt oder wenn sich Körperteile taub oder kribbelig anfühlen.

Impfungen

- Gewisse Impfstoffe enthalten lebende, jedoch abgeschwächte Formen von krankheitserregenden Bakterien und Viren und sollten während der Behandlung mit Hefiya nicht verwendet werden, da sie Infektionen verursachen können. Besprechen Sie jede Impfung vorher mit Ihrem Arzt. Bei Kindern wird empfohlen, nach Möglichkeit vor Behandlungsbeginn mit Hefiya alle anstehenden Impfungen zu verabreichen.

  Wenn Ihr Kind Hefiya während seiner Schwangerschaft erhalten hat, hat sein Säugling eventuell ein erhöhtes Risiko, während ungefähr der ersten 5 Monate nach der letzten Hefiya-Dosis, die Ihr Kind während der Schwangerschaft erhalten hat, eine Infektion zu bekommen. Es ist wichtig, dass Sie den Ärzten des Säuglings und anderem Fachpersonal im Gesundheitswesen mitteilen, dass Ihr Kind Hefiya während der Schwangerschaft angewendet hat, so dass diese darüber entscheiden können, ob sein Säugling eine Impfung erhalten sollte.

Herzschwäche

- Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt darüber informieren, wenn Ihr Kind schwerwiegende Herzprobleme hat oder gehabt hat. Wenn Ihr Kind eine leichte Herzschwäche (Herzinsuffizienz) hat und mit Hefiya behandelt wird, muss die Herzschwäche sorgfältig durch Ihren Arzt

überwacht werden. Entwickelt Ihr Kind neue oder sich verschlechternde Symptome einer Herzschwäche (z. B. Kurzatmigkeit oder Anschwellen der Füße), müssen Sie sofort mit Ihrem Arzt sprechen.

Fieber, blaue Flecken, Bluten oder Blässe

- Die körpereigene Produktion von Blutzellen, die Infektionen bekämpfen oder beim Stoppen von Blutungen helfen, kann bei einigen Patienten vermindert sein. Wenn Ihr Kind anhaltendes Fieber bekommt, sehr leicht blaue Flecken entwickelt oder blutet oder sehr blass aussieht, benachrichtigen Sie umgehend Ihren Arzt. Ihr Arzt wird möglicherweise entscheiden, die Behandlung zu beenden.

Krebs

- Es gab sehr selten Fälle bestimmter Krebsarten bei Kindern und Erwachsenen, die Adalimumab oder andere TNFα-Hemmer erhielten. Patienten mit schwereren Verlaufsformen der rheumatoiden Arthritis und langjährig bestehender Erkrankung können ein im Vergleich zum Durchschnitt erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Lymphoms und von Leukämie (Krebsarten, die die Blutzellen und das Knochenmark betreffen) aufweisen. Wenn Ihr Kind Hefiya anwendet, kann sich sein Risiko, Lymphome, Leukämie oder andere Krebsformen zu entwickeln, möglicherweise erhöhen. In seltenen Fällen wurde bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, eine besondere und schwere Form des Lymphoms beobachtet. Einige dieser Patienten wurden gleichzeitig mit den Arzneimitteln Azathioprin oder Mercaptopurin behandelt. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Ihr Kind Azathioprin oder Mercaptopurin zusammen mit Hefiya einnimmt.

- Es wurden außerdem bei Patienten unter Adalimumab-Therapie Fälle von Hauttumoren, die keine Melanome waren, beobachtet. Falls während oder nach der Behandlung neue geschädigte Hautstellen auftreten oder vorhandene Male oder geschädigte Stellen ihr Erscheinungsbild verändern, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

- Bei Patienten mit einer besonderen Art von Lungenerkrankung, der chronischen obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), sind unter Behandlung mit einem anderen TNFα-Hemmer Krebsarten aufgetreten, die keine Lymphome waren. Wenn Ihr Kind COPD hat oder wenn es stark raucht, sollten Sie mit Ihrem Arzt besprechen, ob die Behandlung mit einem TNFα-Hemmer geeignet ist.

Autoimmunerkrankungen

- In seltenen Fällen kann die Behandlung mit Hefiya ein lupusähnliches Syndrom auslösen. Kontaktieren Sie Ihren Arzt, falls Symptome wie ein anhaltender, nicht erklärbarer Hautausschlag, Fieber, Gelenkschmerzen oder Müdigkeit auftreten.

**Anwendung von Hefiya zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Ihr Kind andere Arzneimittel einnimmt, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen hat oder beabsichtigt, andere Arzneimittel einzunehmen.

Hefiya kann zusammen mit Basistherapeutika (wie Methotrexat, Sulfasalazin, Hydroxychloroquin, Leflunomid und injizierbaren Goldzubereitungen) und mit Kortikosteroiden oder Schmerzmitteln, einschließlich nicht steroidhaltiger entzündungshemmender Antirheumatika (NSAR), verwendet werden.

Ihr Kind darf Hefiya nicht zusammen mit Arzneimitteln verwenden, die als Wirkstoffe Anakinra oder Abatacept enthalten, da ein erhöhtes Risiko einer schwerwiegenden Infektion besteht. Die Kombination von Adalimumab oder anderen TNF-Antagonisten mit Anakinra oder Abatacept wird nicht empfohlen, da ein mögliches erhöhtes Risiko für Infektionen, inklusive schwerer Infektionen,

und für andere mögliche Arzneimittelwechselwirkungen besteht. Sollten Sie Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

**Schwangerschaft und Stillzeit**

- Ihr Kind sollte eine geeignete Verhütungsmethode in Erwägung ziehen, um nicht schwanger zu werden, und bis mindestens 5 Monate nach der letzten Dosis von Hefiya verhüten.
- Wenn Ihr Kind schwanger ist, vermutet, schwanger zu sein, oder beabsichtigt, schwanger zu werden, fragen Sie seinen Arzt vor Anwendung dieses Arzneimittels um Rat.
- Hefiya sollte während einer Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies erforderlich ist.
- Laut einer Studie mit Schwangeren bestand bei Kindern von Müttern, die während der Schwangerschaft mit Adalimumab behandelt wurden, kein höheres Risiko für Geburtsfehler als bei Kindern von Müttern mit der gleichen Erkrankung, die nicht mit Adalimumab behandelt wurden.
- Hefiya kann während der Stillzeit angewendet werden.
- Wenn Ihr Kind Hefiya während einer Schwangerschaft erhält, hat der Säugling eventuell ein erhöhtes Risiko, eine Infektion zu bekommen.
- Es ist wichtig, dass Sie vor einer Impfung des Säuglings die Ärzte des Säuglings und anderes Fachpersonal im Gesundheitswesen darüber informieren, dass Ihr Kind Hefiya während der Schwangerschaft angewendet hat. Weitere Information siehe im Abschnitt zu Impfungen unter „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“.

**Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Hefiya kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen haben. Bei der Anwendung von Hefiya kann das Sehvermögen beeinträchtigt sein und es kann das Gefühl auftreten, dass sich der Raum dreht (Schwindel).

**Hefiya enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 0,2 ml Dosis, das heißt es ist nahezu „natriumfrei“.

## 3. Wie ist Hefiya anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die empfohlenen Dosen von Hefiya in den genehmigten Anwendungen. Ihr Arzt kann Hefiya in einer anderen Stärke verschreiben, wenn Ihr Kind eine andere Dosierung benötigt.

| **Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis** | | |
|---|---|---|
| **Alter oder Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Kinder ab 2 Jahren, Jugendliche und Erwachsene mit einem Gewicht von 30 kg oder mehr | 40 mg jede zweite Woche | Entfällt |

| **Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis** | | |
|---|---|---|
| **Alter oder Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit einem Gewicht zwischen 10 kg und unter 30 kg | 20 mg jede zweite Woche | Entfällt |

| **Enthesitis-assoziierte Arthritis** | | |
|---|---|---|
| **Alter oder Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Kinder ab 6 Jahren, Jugendliche und Erwachsene mit einem Gewicht von 30 kg oder mehr | 40 mg jede zweite Woche | Entfällt |
| Kinder ab 6 Jahren und Jugendliche mit einem Gewicht zwischen 15 kg und unter 30 kg | 20 mg jede zweite Woche | Entfällt |

| **Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen** | | |
|---|---|---|
| **Alter oder Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Kinder und Jugendliche zwischen 4 und 17 Jahren mit einem Körpergewicht von 30 kg oder mehr | Anfangsdosis von 40 mg, gefolgt von 40 mg eine Woche später.<br><br>Danach beträgt die übliche Dosierung 40 mg jede zweite Woche. | Entfällt |
| Kinder und Jugendliche zwischen 4 und 17 Jahren mit einem Körpergewicht von 15 kg bis unter 30 kg | Anfangsdosis von 20 mg, gefolgt von 20 mg eine Woche später.<br><br>Danach beträgt die übliche Dosierung 20 mg jede zweite Woche. | Entfällt |

| **Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen** | | |
|---|---|---|
| **Alter oder Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Kinder und Jugendliche zwischen 6 und 17 Jahren mit einem Körpergewicht von 40 kg oder mehr | Anfangsdosis von 80 mg, gefolgt von 40 mg zwei Wochen später.<br><br>Wenn ein schnelleres Ansprechen erforderlich ist, kann Ihr Arzt eine Anfangsdosis von 160 mg verschreiben, gefolgt von 80 mg zwei Wochen später.<br><br>Danach beträgt die übliche Dosierung 40 mg jede zweite Woche. | Wenn diese Dosis nicht gut genug wirkt, kann der Arzt die Dosis auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen. |

| **Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen** | | |
|---|---|---|
| **Alter oder Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Kinder und Jugendliche zwischen 6 und 17 Jahren mit einem Körpergewicht unter 40 kg | Anfangsdosis von 40 mg, gefolgt von 20 mg jede zweite Woche, beginnend zwei Wochen später.<br><br>Wenn ein schnelleres Ansprechen erforderlich ist, kann Ihr Arzt eine Anfangsdosis von 80 mg verschreiben, gefolgt von 40 mg zwei Wochen später.<br><br>Danach beträgt die übliche Dosierung 20 mg jede zweite Woche. | Wenn diese Dosis nicht gut genug wirkt, kann der Arzt die Dosishäufigkeit auf 20 mg jede Woche erhöhen. |

| **Nicht infektiöse Uveitis bei Kindern und Jugendlichen** | | |
|---|---|---|
| **Alter oder Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit einem Gewicht von 30 kg oder mehr | 40 mg jede zweite Woche | Der Arzt kann auch eine Anfangsdosis von 80 mg verschreiben, die eine Woche vor Beginn der üblichen Dosis von 40 mg jede zweite Woche verabreicht werden kann. Es wird empfohlen, Hefiya gemeinsam mit Methotrexat anzuwenden. |
| Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit einem Gewicht unter 30 kg | 20 mg jede zweite Woche | Der Arzt kann auch eine Anfangsdosis von 40 mg verschreiben, die eine Woche vor Beginn der üblichen Dosis von 20 mg jede zweite Woche verabreicht werden kann. Es wird empfohlen, Hefiya gemeinsam mit Methotrexat anzuwenden. |

**Art der Anwendung**

Hefiya wird unter die Haut gespritzt (subkutane Injektion).

Eine genaue Anleitung zur Injektion von Hefiya finden Sie in Abschnitt 7, **„Anweisung für die Anwendung“**.

**Wenn Sie eine größere Menge von Hefiya angewendet haben, als Sie sollten**

Falls Sie Hefiya versehentlich häufiger gespritzt haben, als Sie sollten, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker und erläutern Sie ihm, dass Ihr Kind mehr Arzneimittel als erforderlich erhalten hat. Nehmen Sie immer die Faltschachtel des Arzneimittels mit, auch wenn sie leer ist.

**Wenn Sie die Injektion von Hefiya vergessen haben**

Wenn Sie einmal eine Injektion vergessen haben, sollten Sie die nächste Hefiya-Dosis spritzen, sobald Ihnen dies auffällt. Spritzen Sie die darauffolgende Dosis Ihres Kindes an dem ursprünglich vorgesehenen Tag, wie Sie es getan hätten, wenn Sie die Injektion nicht vergessen hätten.

**Wenn Sie die Anwendung von Hefiya abbrechen**

Die Entscheidung, die Anwendung von Hefiya abzubrechen, müssen Sie mit dem Arzt Ihres Kindes besprechen. Die Anzeichen der Erkrankung können nach Abbruch der Behandlung zurückkehren.

Sollten Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

## 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die meisten Nebenwirkungen sind leicht bis mäßig ausgeprägt. Einige können jedoch auch schwerwiegend sein und müssen behandelt werden. Nebenwirkungen können bis zu vier Monate oder länger nach der letzten Injektion von Hefiya auftreten.

**Wenden Sie sich sofort an einen Arzt**, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen von allergischen Reaktionen oder Herzschwäche bemerken:
- starker Hautausschlag, Nesselsucht;
- Schwellung im Gesicht, an Händen oder Füßen;
- Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken;
- Kurzatmigkeit bei körperlicher Aktivität oder im Liegen oder Schwellung der Füße.

**Benachrichtigen Sie bitte so bald wie möglich Ihren Arzt**, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen bemerken:
- Anzeichen und Symptome einer Infektion wie Fieber, Krankheitsgefühl, Wunden, Zahnprobleme, Brennen beim Wasserlassen, Gefühl der Schwäche oder Müdigkeit oder Husten;
- Symptome für Nervenprobleme wie Kribbeln, Taubheitsgefühl, Doppeltsehen oder Schwäche in Armen oder Beinen;
- Anzeichen für Hautkrebs wie eine Beule oder offene Stelle, die nicht abheilt;
- Anzeichen und Krankheitserscheinungen, die auf eine mögliche Erkrankung des blutbildenden Systems hinweisen, wie anhaltendes Fieber, Blutergüsse, Blutungen, Blässe.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden mit Adalimumab beobachtet:

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Schmerz, Schwellung, Rötung oder Juckreiz);
- Infektionen der Atemwege (einschließlich Erkältung, Fließschnupfen, Infektion der Nasennebenhöhlen, Lungenentzündung);
- Kopfschmerzen;
- Bauchschmerzen;
- Übelkeit und Erbrechen;
- Hautausschlag;
- Schmerzen in den Muskeln.

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Schwere Infektionen (einschließlich Blutvergiftung und Virusgrippe);
- Darminfektionen (einschließlich Magen-Darm-Grippe);
- Infektionen der Haut (einschließlich Entzündung des Unterhautzellgewebes und Gürtelrose);

- Infektionen des Ohres;
- Infektionen des Mundes (einschließlich Zahninfektionen und Fieberbläschen);
- Infektionen der Fortpflanzungsorgane;
- Harnwegsinfektion;
- Pilzinfektionen;
- Gelenkinfektionen;
- Gutartige Tumoren;
- Hautkrebs;
- Allergische Reaktionen (einschließlich durch Jahreszeiten bedingte Allergie);
- Flüssigkeitsverlust (Dehydratation);
- Stimmungsschwankungen (einschließlich Depression);
- Angstgefühl;
- Schlafstörungen;
- Empfindungsstörungen (einschließlich Kribbeln, Prickeln oder Taubheitsgefühl);
- Migräne;
- Symptome einer Nervenwurzelkompression (Hexenschuss, einschließlich Rückenschmerzen und Beinschmerzen);
- Sehstörungen;
- Augenentzündung;
- Entzündung des Augenlides und Anschwellen des Auges;
- Schwindelgefühl;
- Herzrasen;
- Hoher Blutdruck;
- Hitzegefühl;
- Blutergüsse;
- Husten;
- Asthma;
- Kurzatmigkeit;
- Magen-Darm-Blutungen;
- Verdauungsstörung (Magenverstimmung, Blähungen, Sodbrennen);
- Saures Aufstoßen;
- Sicca-Syndrom (einschließlich trockener Augen und trockenem Mund);
- Juckreiz;
- Juckender Hautausschlag;
- Blaue Flecken;
- Entzündung der Haut (wie z. B. Ekzeme);
- Brüchige Finger- und Fußnägel;
- Vermehrtes Schwitzen;
- Haarausfall;
- Neuer Ausbruch oder Verschlechterung von Schuppenflechte (Psoriasis);
- Muskelkrämpfe;
- Blut im Urin;
- Nierenprobleme;
- Schmerzen im Brustraum;
- Ödeme (Wasseransammlungen im Körper, die zu Hautschwellungen an den betroffenen Stellen führen);
- Fieber;
- Verringerung der Blutplättchen, dadurch erhöhtes Risiko für Blutungen oder blaue Flecken;
- Verzögerte Wundheilung.

**Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Ungewöhnliche Infektionen (Tuberkulose und andere Infektionen), die auftreten, wenn die Widerstandskraft gegenüber Krankheiten vermindert ist (opportunistische Infektionen);

- Neurologische Infekte (einschließlich viraler Hirnhautentzündung);
- Augeninfektionen;
- Bakterielle Infektionen;
- Entzündung und Infektion des Dickdarms (Divertikulitis);
- Krebs, darunter Krebs, der das Lymphsystem betrifft (Lymphom) und Melanom (eine Hautkrebsart);
- Immunstörungen, welche die Lunge, Haut und Lymphknoten betreffen können (kommen am häufigsten als Erkrankung namens Sarkoidose vor);
- Vaskulitis (Entzündung der Blutgefäße);
- Zittern (Tremor);
- Neuropathie (Nervenschädigung);
- Schlaganfall;
- Hörverlust, Ohrensausen;
- Unregelmäßiger Herzschlag, wie z. B. übersprungene Schläge;
- Herzprobleme, die zu Kurzatmigkeit und Anschwellen der Fußknöchel führen können;
- Herzinfarkt;
- Eine Ausbuchtung in der Wand einer Hauptarterie, Entzündung und Blutgerinnsel in einer Vene, Verstopfung eines Blutgefäßes;
- Lungenerkrankungen, die sich in Kurzatmigkeit äußern (einschließlich Entzündung);
- Lungenembolie (Verschluss in einer Lungenarterie);
- Nicht normale Ansammlung von Flüssigkeit in der Umgebung der Lunge (Pleuraerguss);
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse, die starke Schmerzen im Bauchraum und Rücken verursacht;
- Schluckstörungen;
- Gesichtsschwellung (Ödem);
- Gallenblasenentzündung, Gallensteine;
- Fettleber (Ansammlung von Fett in den Leberzellen);
- Nächtliches Schwitzen;
- Narbenbildung;
- Abnormaler Muskelabbau;
- Systemischer Lupus erythematodes (eine Immunerkrankung mit Entzündung von Haut, Herz, Lunge, Gelenken und anderen Organsystemen);
- Schlafstörungen;
- Impotenz;
- Entzündungen.

**Selten** (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen)

- Leukämie (Krebs, der das Blut und das Knochenmark betrifft);
- Schwere allergische Reaktionen mit Schock;
- Multiple Sklerose;
- Nervenerkrankungen (z. B. Entzündung des Sehnervs und Guillain-Barré-Syndrom, eine Erkrankung, die zu Muskelschwäche, gestörten Sinnesempfindungen, Kribbeln in Armen und Oberkörper führen kann);
- Herzstillstand;
- Lungenfibrose (Narbenbildung in der Lunge);
- Darmperforation (Darmwanddurchbruch);
- Hepatitis (Leberentzündung);
- Erneuter Ausbruch von Hepatitis-B-Infektion;
- Entzündung der Leber, die durch das körpereigene Abwehrsystem ausgelöst wird (Autoimmunhepatitis);
- Entzündung der Blutgefäße der Haut (kutane Vaskulitis);
- Stevens-Johnson-Syndrom (lebensbedrohliche Reaktion mit grippeähnlichen Anzeichen und Hautausschlag mit Blasenbildung);
- Gesichtsschwellung (Ödem) in Verbindung mit allergischen Reaktionen;
- Entzündlicher Hautausschlag (Erythema multiforme);

- Lupusähnliches Syndrom;
- Angioödem (lokalisierte Schwellung der Haut);
- Lichenoide Hautreaktion (juckender, rötlicher bis violetter Hautausschlag).

**Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Hepatosplenales T-Zell-Lymphom (ein selten auftretender Blutkrebs, der oft tödlich ist);
- Merkelzellkarzinom (eine Art von Hautkrebs);
- Kaposi-Sarkom, eine seltene Krebserkrankung, die mit einer Infektion mit dem humanen Herpesvirus 8 assoziiert ist. Das Kaposi-Sarkom tritt am häufigsten in Form von violetten Hautläsionen auf;
- Leberversagen;
- Verschlechterung einer sogenannten Dermatomyositis (tritt als Hautausschlag in Verbindung mit Muskelschwäche in Erscheinung);
- Gewichtszunahme (bei den meisten Patienten war die Gewichtszunahme gering).

Mit Adalimumab wurden einige Nebenwirkungen beobachtet, die keine Anzeichen haben und nur durch Bluttests erkannt werden können. Dazu gehören:

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Verringerte Anzahl weißer Blutkörperchen;
- Verringerte Anzahl roter Blutkörperchen;
- Erhöhte Blutfettwerte;
- Erhöhte Werte für Leberenzyme.

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Erhöhte Anzahl weißer Blutkörperchen;
- Verringerte Anzahl von Blutplättchen;
- Erhöhte Harnsäurewerte;
- Abnormale Blutwerte für Natrium;
- Niedrige Blutwerte für Kalzium;
- Niedrige Blutwerte für Phosphat;
- Hohe Blutzuckerwerte;
- Hohe Blutwerte für Lactatdehydrogenase;
- Nachweis von Autoantikörpern im Blut;
- Hypokaliämie (Kaliummangel im Blut).

**Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Erhöhte Bilirubin-Konzentration im Blut (Leberwerte).

**Selten** (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen)

- Verringerte Anzahl weißer und roter Blutkörperchen und geringe Zahl an Blutplättchen.

**Meldung von Nebenwirkungen**
Wenn Sie bei Ihrem Kind Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## 5. Wie ist Hefiya aufzubewahren?

Für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf Etikett/Blister/Faltschachtel nach „EXP“ bzw. „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Alternative Lagerung:

Wenn erforderlich (zum Beispiel, wenn Sie verreisen), darf Hefiya für nicht länger als 42 Tage bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) und vor Licht geschützt aufbewahrt werden. Sobald die Fertigspritze dem Kühlschrank entnommen wurde, um sie bei Raumtemperatur zu lagern, **muss sie innerhalb dieser 42 Tage verbraucht oder weggeworfen werden**, auch wenn sie später in den Kühlschrank zurückgelegt wird.
Sie sollten das Datum der Erstentnahme der Fertigspritze aus dem Kühlschrank und das Wegwerfdatum notieren.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Hefiya enthält

- Der Wirkstoff ist: Adalimumab. Jede Fertigspritze enthält 20 mg Adalimumab in 0,2 ml Lösung.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Adipinsäure, Mannitol (Ph.Eur.) (E 421), Polysorbat 80 (E 433), Salzsäure (E 507), Natriumhydroxid (E 524) und Wasser für Injektionszwecke (siehe Abschnitt 2 „Hefiya enthält Natrium“).

### Wie Hefiya aussieht und Inhalt der Packung

Hefiya 20 mg Injektionslösung (Injektion) in einer Fertigspritze zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen wird als 0,2 ml klare bis leicht opaleszierende, farblose oder leicht gelbliche Lösung geliefert.

Hefiya wird als transparente Einweg-Glasspritze (Glastyp I) mit einer 29-Gauge-Edelstahlnadel mit Fingerauflage, Schutzkappe aus Gummi (thermoplastisches Elastomer) und einem Kolben aus Kunststoff geliefert. Die Spritze ist mit 0,2 ml Lösung befüllt.

Die Bündelpackung enthält 2 (2 Packungen à 1 Spritze) Fertigspritzen Hefiya.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.
Hefiya ist als Fertigspritze und als Fertigpen erhältlich.

**Pharmazeutischer Unternehmer**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Österreich

**Hersteller**

Sandoz GmbH Schaftenau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Österreich

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
Österreich

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**
Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

**България**
Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

**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

**Lietuva**
Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

**Luxembourg/Luxemburg**
Sandoz nv/sa (Belgique/Belgien)
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

**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

**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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

## 7. Anweisung für die Anwendung

Um möglichen Infektionen vorzubeugen und um sicherzustellen, dass Sie das Arzneimittel richtig anwenden, müssen Sie unbedingt diesen Anweisungen folgen.

Lesen Sie die folgenden Anweisungen vor Injektion von Hefiya sorgfältig durch und stellen Sie sicher, dass Sie sie verstanden haben und befolgen können. Ihre medizinische Fachkraft sollte Ihnen vor der ersten Anwendung zeigen, wie Sie Hefiya richtig vorbereiten und mit der Einzeldosis-Fertigspritze injizieren. Sprechen Sie mit Ihrer medizinischen Fachkraft, wenn Sie Fragen haben.

**Hefiya-Fertigspritze für den Einmalgebrauch**

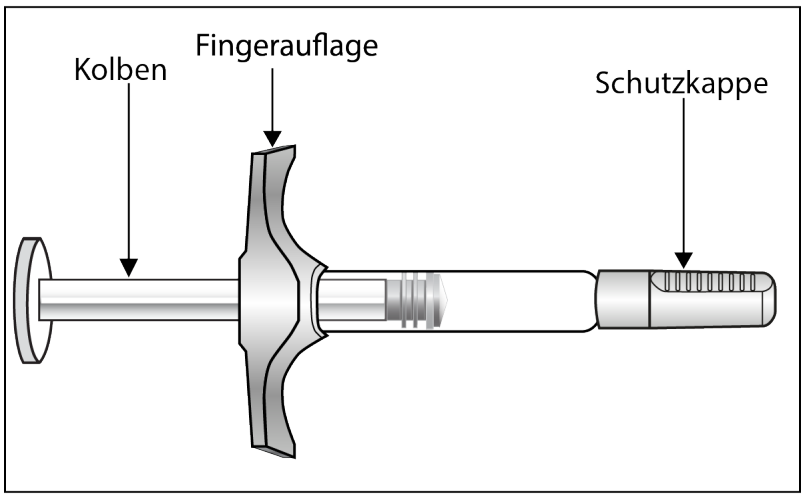



***Abbildung A:*** Hefiya-Fertigspritze

| **Halten Sie sich unbedingt an Folgendes:** |
|---|
| • Die Fertigspritze **nicht verwenden**, wenn der Umkarton beschädigt ist. Eine sichere Verwendung ist ggf. nicht mehr gewährleistet.<br>• Den Innenkarton **erst öffnen**, wenn Sie alles für die Verwendung der Fertigspritze vorbereitet haben.<br>• Die Fertigspritze **nie unbeaufsichtigt** lassen, wenn andere Personen Zugang haben könnten.<br>• Eine fallengelassene Spritze **nicht verwenden**, wenn sie beschädigt aussieht oder wenn sie mit entfernter Schutzkappe fallengelassen wurde.<br>• Die Schutzkappe **erst entfernen**, wenn die Injektion unmittelbar verabreicht werden soll.<br>• **Hefiya** 15–30 Minuten nach Entnahme aus dem Kühlschrank **injizieren**, damit die Injektion angenehmer ist.<br>• Die gebrauchte Spritze sofort nach Verwendung entsorgen. Die **Spritze nicht wiederverwenden**. Siehe Abschnitt „**4. Entsorgen gebrauchter Spritzen**“ am Ende dieser Anweisung für die Anwendung.<br>• Wenn Sie untergewichtig sind oder die Spritze einem Kind verabreichen, lassen Sie sich von Ihrer medizinischen Fachkraft oder dem medizinischen Fachpersonal geeignete Injektionsstellen und Injektionstechniken zeigen. |

| **Wie ist die Hefiya-Einzeldosis-Fertigspritze aufzubewahren?** |
|---|
| • Die **Hefiya**-Fertigspritze im Originalkarton belassen, um sie vor Licht zu schützen.<br>• Den Umkarton mit den Fertigspritzen im Kühlschrank bei einer Temperatur von 2 °C bis 8 °C aufbewahren.<br>• Bei Bedarf (zum Beispiel auf Reisen) kann die Fertigspritze bis zu 42 Tage lang bei einer Raumtemperatur von bis zu 25 °C aufbewahrt werden.<br>• Die Fertigspritze entsorgen, wenn sie länger als 42 Tage bei Raumtemperatur aufbewahrt wurde.<br>• Sie sollten das Datum vermerken, an dem Ihre Fertigspritze erstmalig aus dem Kühlschrank genommen wird, sowie das Datum, an dem sie entsorgt werden sollte.<br>• Die Fertigspritzen **nicht** in extremer Wärme oder Kälte aufbewahren.<br>• Die Fertigspritzen **nicht** einfrieren.<br>• Die Fertigspritze nach dem auf dem Umkarton oder dem Etikett der Fertigspritze angegebenen Verfalldatum **nicht** mehr verwenden. Ist das Verfalldatum überschritten, die gesamte Packung in der Apotheke abgeben.<br><br>**Bewahren Sie Hefiya und alle Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.** |

**Was benötigen Sie für die Injektion?**

Legen Sie folgende Teile auf eine saubere, ebene Fläche.
Der Karton mit der Fertigspritze enthält Folgendes:

- Hefiya-Fertigspritze (siehe ***Abbildung A***). Jede Fertigspritze enthält 20 mg/0,2 ml Adalimumab.

Im Karton mit der Hefiya-Fertigspritze nicht enthalten (siehe ***Abbildung B***):

- Alkoholtupfer
- Wattebausch oder Gaze
- Entsorgungsbehälter für scharfe/spitze Instrumente. Siehe „**4. Entsorgen gebrauchter Spritzen**“ am Ende dieser Anweisung für die Anwendung.
- Pflaster

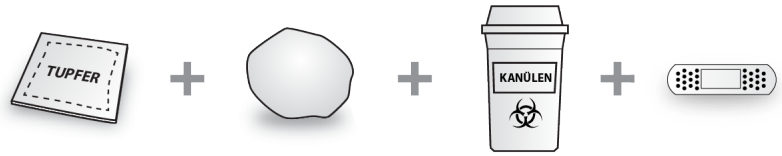



***Abbildung B:*** Nicht im Karton enthaltene Teile

**Vorbereiten der Fertigspritze**

- Für eine angenehmere Injektion die Packung mit der Fertigspritze aus dem Kühlschrank nehmen und sie **ungeöffnet** 15 bis 30 Minuten auf der Arbeitsfläche liegen lassen, damit sie Raumtemperatur erreicht.
- Die Fertigspritze aus der Packung nehmen und überprüfen. Die Lösung sollte farblos oder leicht gelblich sowie klar bis leicht opaleszierend sein. **Nicht verwenden**, wenn Partikel und/oder Verfärbungen zu sehen sind. Wenn Sie Bedenken bezüglich des Aussehens der Lösung haben, wenden Sie sich an Ihren Apotheker.
- Die Fertigspritze **nicht** verwenden, wenn sie beschädigt ist. Die gesamte Produktpackung an die Apotheke zurückgeben.
- Auf das Verfalldatum („EXP“ bzw. „verwendbar bis“) der Fertigspritze achten. Die Fertigspritze nicht verwenden, wenn das Verfalldatum abgelaufen ist.

**Wenden Sie sich an Ihren Apotheker, wenn die Fertigspritze bei Überprüfung eines der vorgenannten Kriterien nicht erfüllt.**

**1. Auswahl der Injektionsstelle:**

Die Injektionsstelle ist die Stelle am Körper, an der Sie die **Hefiya**-Fertigspritze injizieren werden.

- Als Injektionsstelle wird die Vorderseite der Oberschenkel empfohlen. Sie können auch im unteren Bauchbereich injizieren, aber nicht in einem Bereich von 5 cm um den Nabel (siehe ***Abbildung C***).
- Wählen Sie für jede Injektion eine andere Stelle.
- **Injizieren Sie nicht** an Stellen, an denen die Haut druckempfindlich ist, blaue Flecken hat bzw. gerötet, schuppig oder hart ist. Vermeiden Sie Bereiche mit Narben oder Dehnungsstreifen. Wenn Sie an Psoriasis leiden, sollten Sie **nicht** direkt an Stellen mit Psoriasis-Plaques injizieren.

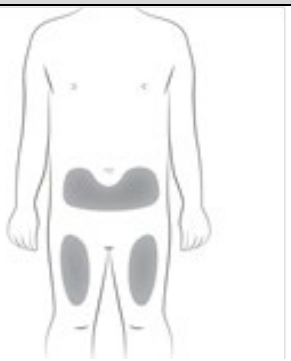


***Abbildung C:*** Auswahl der Injektionsstelle

**2. Reinigung der Injektionsstelle**

- Wenn Sie alles für die Verwendung der Fertigspritze vorbereitet haben, waschen Sie Ihre Hände gründlich mit Wasser und Seife.
- Säubern Sie die Stelle mit einem Alkoholtupfer mit kreisenden Bewegungen. Lassen Sie die Stelle vor dem Injizieren trocknen (siehe ***Abbildung D***).
- Berühren Sie diesen Bereich vor Verabreichung der Injektion **nicht mehr**. Lassen Sie die Haut vor dem Injizieren trocknen. Fächeln oder blasen Sie nicht auf den gesäuberten Bereich.

***Abbildung D*:** Reinigung der Injektionsstelle

**3. Verabreichen der Injektion:**

- Ziehen Sie die Schutzkappe vorsichtig gerade von der Spritze ab (siehe ***Abbildung E***).
- Werfen Sie die Schutzkappe weg (entsorgen Sie sie).
- Am Ende der Nadel tritt ggf. ein Tropfen Flüssigkeit aus. Das ist normal.

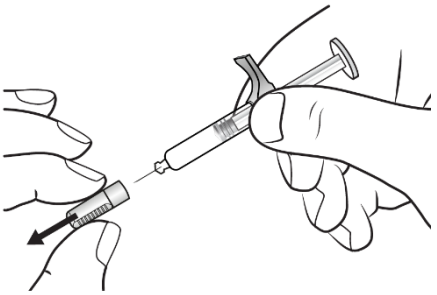


***Abbildung E:*** Abziehen der Schutzkappe

- Drücken Sie die Haut an der Injektionsstelle vorsichtig mit den Fingern zusammen (siehe ***Abbildung F***).
- Führen Sie die Nadel in einem **Winkel von 45 Grad** wie abgebildet in die Haut ein (siehe ***Abbildung F***).

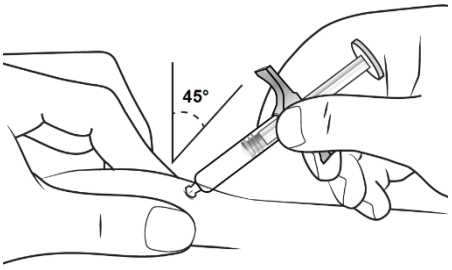



***Abbildung F:*** Einführen der Nadel

- Halten Sie die Einzeldosis-Fertigpritze wie abgebildet (siehe ***Abbildung G***).
- Drücken Sie den Kolben **langsam bis zum Anschlag hinunter**.
- Halten Sie den Kolben vollständig heruntergedrückt, während Sie die Spritze 5 Sekunden lang in Position halten.
- Ziehen Sie die Nadel vorsichtig gerade aus der Injektionsstelle heraus und lassen Sie die Haut los. An der Injektionsstelle kann eine geringfügige Menge Blut austreten. Drücken Sie 10 Sekunden lang einen Wattebausch oder Gaze auf die Injektionsstelle. Die Injektionsstelle **nicht** reiben. Sie können die Injektionsstelle bei Bedarf mit einem kleinen Pflaster abkleben.

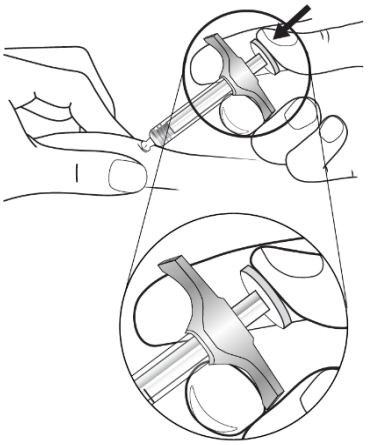


***Abbildung G:*** Halten der Spritze

| **4. Entsorgen gebrauchter Fertigspritzen:** | |
|---|---|
| • Entsorgen Sie gebrauchte Spritzen in einem Behälter für scharfe/spitze Instrumente (verschließbarer, stichfester Behälter). Aus Gründen Ihrer eigenen Sicherheit und Gesundheit und der anderer dürfen Nadeln und Spritzen niemals wiederverwendet werden.<br>• Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen | <br>***Abbildung H****:* Entsorgen der gebrauchten Fertigspritze |

**Wenn Sie Fragen haben, wenden Sie sich bitte an einen Arzt, Apotheker oder medizinisches Fachpersonal, die mit Hefiya vertraut sind.**

**Gebrauchsinformation: Information für Patienten**

**Hefiya 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze**
Adalimumab
**40 mg/0,8 ml**

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Ihr Arzt wird Ihnen auch einen Patientenpass aushändigen, der wichtige Informationen zur Sicherheit enthält, die Sie vor und während der Behandlung mit Hefiya beachten sollten. Führen Sie diesen Patientenpass während der Behandlung und vier Monate, nachdem Sie (oder Ihr Kind) die letzte Hefiya-Injektion erhalten haben, mit sich.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

**Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Hefiya und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Hefiya beachten?
3. Wie ist Hefiya anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Hefiya aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen
7. Anweisung für die Anwendung


## 1. Was ist Hefiya und wofür wird es angewendet?

Hefiya enthält den Wirkstoff Adalimumab, der sich auf das Immunsystem (Abwehrsystem) Ihres Körpers auswirkt.

Hefiya ist für die Behandlung folgender entzündlicher Erkrankungen vorgesehen:
- rheumatoide Arthritis,
- polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis,
- Enthesitis-assoziierte Arthritis,
- ankylosierende Spondylitis,
- axiale Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist,
- Psoriasis-Arthritis,
- Psoriasis,
- Hidradenitis suppurativa (Acne inversa),
- Morbus Crohn,
- Colitis ulcerosa und
- nicht infektiöse Uveitis.

Der Wirkstoff von Hefiya, Adalimumab, ist ein monoklonaler Antikörper. Monoklonale Antikörper sind Eiweiße, die sich an ein bestimmtes Zielmolekül im Körper binden.

Das Zielmolekül von Adalimumab ist das Eiweiß Tumornekrosefaktor-alpha (TNFα). Dieses wird bei den oben genannten entzündlichen Erkrankungen in erhöhten Konzentrationen gebildet. Durch die Bindung an TNFα blockiert Hefiya dessen Wirkung und verringert den Entzündungsprozess bei den genannten Erkrankungen.

Rheumatoide Arthritis

Die rheumatoide Arthritis ist eine entzündliche Erkrankung der Gelenke.

Hefiya wird angewendet, um die rheumatoide Arthritis bei Erwachsenen zu behandeln. Wenn Sie eine mäßige bis schwere aktive rheumatoide Arthritis haben, werden Ihnen möglicherweise zunächst andere Arzneimittel (Basistherapeutika wie Methotrexat) verabreicht. Wenn diese Arzneimittel nicht gut genug wirken, erhalten Sie Hefiya, um Ihre rheumatoide Arthritis zu behandeln.

Hefiya kann auch zur Behandlung einer schweren aktiven und fortschreitenden (progressiven) rheumatoiden Arthritis ohne vorherige Methotrexat-Behandlung eingesetzt werden.

Hefiya kann das Fortschreiten der durch die Erkrankung verursachten Knorpel- und Knochenschädigungen der Gelenke verlangsamen und die körperliche Funktionsfähigkeit verbessern.

Hefiya wird üblicherweise mit Methotrexat verwendet. Sollte Ihr Arzt die Gabe von Methotrexat als nicht geeignet erachten, kann Hefiya auch alleine angewendet werden.

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis und Enthesitis-assoziierte Arthritis

Die polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis und die Enthesitis-assoziierte Arthritis sind entzündliche Gelenkserkrankungen, die in der Regel erstmals in der Kindheit auftreten.

Hefiya wird angewendet, um die polyartikuläre idiopathische Arthritis bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 17 Jahren bzw. die Enthesitis-assoziierte Arthritis bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren zu behandeln. Den Patienten werden möglicherweise zunächst andere Arzneimittel (Basistherapeutika wie Methotrexat) verabreicht. Wenn diese Arzneimittel nicht gut genug wirken, erhalten Patienten Hefiya, um ihre polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis oder Enthesitis-assoziierte Arthritis zu behandeln.

Ankylosierende Spondylitis und axiale Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist

Die ankylosierende Spondylitis und axiale Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist, sind entzündliche Erkrankungen der Wirbelsäule.

Hefiya wird angewendet, um diese Erkrankungen bei Erwachsenen zu behandeln. Wenn Sie eine ankylosierende Spondylitis oder axiale Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist, haben, werden Sie zunächst mit anderen Arzneimitteln behandelt. Wenn diese Arzneimittel nicht gut genug wirken, erhalten Sie Hefiya, um die Anzeichen und Beschwerden Ihrer Erkrankung zu vermindern.

Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen

Plaque-Psoriasis (Schuppenflechte mit klar abgegrenzten Hautstellen) ist ein entzündlicher Hautzustand, der rote, schuppige, verkrustete Stellen auf der Haut verursacht, die mit silbrigen Schuppen bedeckt sind. Plaque-Psoriasis kann auch die Nägel befallen, sodass diese spröde werden, sich verdicken und sich vom Nagelbett abheben, was schmerzhaft sein kann. Es wird angenommen, dass die Schuppenflechte durch ein Problem mit dem körpereigenen Abwehrsystem verursacht wird. Dadurch kommt es zu einer vermehrten Produktion von Hautzellen.

Hefiya wird angewendet, um die mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen zu behandeln. Hefiya wird auch angewendet, um schwere Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen 4 und 17 Jahren zu behandeln, bei denen eine äußerliche Behandlung der Haut mit Arzneimitteln und eine Behandlung mit UV-Licht nicht sehr gut gewirkt haben oder nicht geeignet sind.

Psoriasis-Arthritis

Die Psoriasis-Arthritis ist eine entzündliche Erkrankung der Gelenke, die in Verbindung mit Schuppenflechte (Psoriasis) auftritt.

Hefiya wird angewendet, um die Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen zu behandeln. Hefiya kann das Fortschreiten der durch die Erkrankung verursachten Knorpel- und Knochenschädigungen der Gelenke verlangsamen und die körperliche Funktionsfähigkeit verbessern.

Hidradenitis suppurativa (Acne inversa) bei Erwachsenen und Jugendlichen

Hidradenitis suppurativa ist eine langfristige und oft schmerzhafte entzündliche Hauterkrankung. Zu den Beschwerden gehören unter anderem druckempfindliche Knötchen und Eiteransammlungen (Abszesse), aus denen Eiter austreten kann. Am häufigsten sind bestimmte Bereiche der Haut betroffen, wie z. B. unter den Brüsten, unter den Achseln, an den Innenseiten der Oberschenkel, in der Leistengegend und am Gesäß. An den betroffenen Stellen kann es auch zu Vernarbungen kommen.

Hefiya wird zur Behandlung der Hidradenitis suppurativa bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren angewendet. Hefiya kann die Anzahl Ihrer Knötchen und Eiteransammlungen verringern und kann die Schmerzen, die oft mit dieser Erkrankung einhergehen, lindern. Möglicherweise bekommen Sie zunächst andere Arzneimittel. Wenn diese Arzneimittel nicht gut genug wirken, erhalten Sie Hefiya.

Morbus Crohn bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen

Morbus Crohn ist eine entzündliche Erkrankung des Darmes.

Hefiya wird angewendet zur Behandlung von Morbus Crohn bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren. Wenn Sie an Morbus Crohn erkrankt sind, werden Sie zunächst mit anderen Arzneimitteln behandelt. Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, erhalten Sie Hefiya, um die Anzeichen und Beschwerden von Morbus Crohn zu vermindern.

Colitis ulcerosa bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen

Colitis ulcerosa ist eine entzündliche Erkrankung des Dickdarms.

Hefiya wird angewendet, um mittelschwere bis schwere Colitis ulcerosa bei Erwachsenen und bei Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 17 Jahren zu behandeln. Wenn Sie an Colitis ulcerosa erkrankt sind, erhalten Sie möglicherweise zuerst andere Arzneimittel. Wenn diese Arzneimittel nicht gut genug wirken, erhalten Sie Hefiya, um die Anzeichen und Beschwerden Ihrer Erkrankung zu vermindern.

Nicht infektiöse Uveitis bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen

Die nicht infektiöse Uveitis ist eine entzündliche Erkrankung, die bestimmte Teile des Auges betrifft. Diese Entzündung führt dazu, dass man schlechter sieht und/oder dass man Schwebeteile sieht (schwarze Punkte oder Schlieren, die sich durch das Blickfeld bewegen). Hefiya wirkt, indem es die Entzündung verringert.

Hefiya wird angewendet zur Behandlung von
- Erwachsenen mit nicht infektiöser Uveitis mit einer Entzündung im hinteren Bereich des Auges
- Kindern ab einem Alter von 2 Jahren mit chronischer nicht infektiöser Uveitis mit einer Entzündung im vorderen Bereich des Auges.

## 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Hefiya beachten?

**Hefiya darf nicht angewendet werden**

- wenn Sie allergisch gegenüber dem Wirkstoff Adalimumab oder einem der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind (aufgelistet in Abschnitt 6).

- wenn Sie an einer schweren Infektion wie aktiver Tuberkulose, Sepsis (Blutvergiftung) oder einer anderen opportunistischen Infektion (ungewöhnliche Infektion, die im Zusammenhang mit einer Schwächung des Immunsystems auftritt) erkrankt sind. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei Ihnen Anzeichen von Infektionen, z. B. Fieber, Wunden, Abgeschlagenheit, Zahnprobleme, vorliegen (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

- wenn Sie an mäßiger bis schwerer Herzschwäche (Herzinsuffizienz) erkrankt sind. Es ist wichtig, dass Sie Ihrem Arzt über zurückliegende oder bestehende ernsthafte Herzbeschwerden berichten (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

**Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Hefiya anwenden.

Allergische Reaktion

- Sollten bei Ihnen allergische Reaktionen auftreten mit Anzeichen wie Engegefühl in der Brust, pfeifende Atemgeräusche, Benommenheit/Schwindel, Schwellungen oder Hautausschlag, sollten Sie Hefiya nicht weiter anwenden und sich unverzüglich mit Ihrem Arzt in Verbindung setzen, da diese Reaktionen in seltenen Fällen lebensbedrohlich sein können.

Infektion

- Wenn Sie an einer Infektion erkrankt sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie mit der Hefiya-Behandlung beginnen. Auch dann, wenn Sie die Infektion schon länger haben, oder die Infektion örtlich begrenzt ist (z. B. ein Unterschenkelgeschwür). Wenn Sie unsicher sind, fragen Sie Ihren Arzt.

- Während der Behandlung mit Hefiya können Sie leichter an Infektionen erkranken. Das Risiko kann sich zusätzlich erhöhen, wenn Ihre Lungenfunktion verringert ist. Diese Infektionen können schwer sein und umfassen Tuberkulose, Infektionen, die durch Viren, Pilze, Parasiten oder Bakterien oder andere ungewöhnliche Infektionserreger verursacht werden, sowie Sepsis (Blutvergiftung).

- Diese Infektionen können in seltenen Fällen lebensbedrohlich sein. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei Ihnen Anzeichen wie Fieber, Wunden, Abgeschlagenheit oder Zahnprobleme auftreten. Ihr Arzt kann ein kurzzeitiges Absetzen der Hefiya-Behandlung empfehlen.

Tuberkulose (TB)

- Ihr Arzt wird Sie vor Beginn der Behandlung mit Hefiya auf Anzeichen und Krankheitserscheinungen einer Tuberkulose untersuchen, da bei mit Adalimumab behandelten Patienten von Tuberkulosefällen berichtet wurde. Zu dieser gründlichen Untersuchung gehören die Aufnahme einer umfassenden medizinischen Vorgeschichte und geeignete Tests (z. B. eine Röntgen-Aufnahme des Brustkorbs und ein Tuberkulintest). Die Durchführung und Ergebnisse dieser Tests sollten in Ihrem Patientenpass dokumentiert werden. Es ist sehr wichtig, dass Sie Ihrem Arzt mitteilen, wenn Sie jemals Tuberkulose hatten oder wenn Sie in engem Kontakt zu jemandem standen, der Tuberkulose hatte. Tuberkulose kann sich während der Behandlung entwickeln, sogar wenn Sie eine vorbeugende Behandlung gegen Tuberkulose bekommen

haben. Sollten Anzeichen einer Tuberkulose (anhaltender Husten, Gewichtsverlust, Teilnahmslosigkeit, leichtes Fieber) oder einer anderen Infektion während oder nach der Behandlung auftreten, benachrichtigen Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt.

Reisen/wiederkehrende Infektionen

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie sich in Regionen aufgehalten haben oder in Regionen gereist sind, in denen Pilzinfektionen häufig vorkommen (z. B. Histoplasmose, Kokzidioidomykose oder Blastomykose).

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie in der Vergangenheit unter wiederkehrenden Infektionen oder anderen Krankheiten litten, die das Risiko einer Infektion erhöhen.

Hepatitis-B-Virus

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Träger des Hepatitis-B-Virus (HBV) sind, wenn Sie eine aktive HBV-Infektion haben oder wenn Sie ein erhöhtes Risiko für eine HBV-Infektion aufweisen. Ihr Arzt sollte Sie auf HBV untersuchen. Adalimumab kann zu einem erneuten Ausbruch einer HBV-Infektion bei Personen führen, die dieses Virus tragen. In einigen seltenen Fällen, besonders bei der zusätzlichen Anwendung von weiteren Arzneimitteln, die das körpereigene Abwehrsystem unterdrücken, kann der erneute Ausbruch einer HBV-Infektion lebensbedrohend sein.

Personen über 65 Jahre

- Wenn Sie über 65 Jahre alt sind, können Sie für Infektionen anfälliger sein, während Sie Hefiya nehmen. Sie und Ihr Arzt sollten besonders auf Anzeichen einer Infektion achten, während Sie mit Hefiya behandelt werden. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie Anzeichen von Infektionen wie Fieber, Wunden, Gefühl der Müdigkeit oder Zahnprobleme bekommen.

Chirurgische oder zahnmedizinische Eingriffe

- Vor einer Operation oder einer Zahnbehandlung informieren Sie bitte Ihren Arzt über Ihre Behandlung mit Hefiya. Ihr Arzt kann ein kurzzeitiges Absetzen der Hefiya-Behandlung empfehlen.

Demyelinisierende Erkrankungen

- Wenn Sie eine demyelinisierende Erkrankung (eine Erkrankung, die die Schutzschicht um die Nerven beeinträchtigt) wie z. B. multiple Sklerose haben oder entwickeln, wird Ihr Arzt entscheiden, ob Sie Hefiya erhalten bzw. weiter anwenden sollten. Informieren Sie bitte umgehend Ihren Arzt, wenn es bei Ihnen zu Anzeichen wie verändertem Sehvermögen oder Kraftlosigkeit in den Armen oder Beinen kommt oder wenn sich Körperteile taub oder kribbelig anfühlen.

Impfungen

- Gewisse Impfstoffe enthalten lebende, jedoch abgeschwächte Formen von krankheitserregenden Bakterien und Viren und sollten während der Behandlung mit Hefiya nicht verwendet werden, da sie Infektionen verursachen können. Besprechen Sie jede Impfung vorher mit Ihrem Arzt. Bei Kindern wird empfohlen, nach Möglichkeit vor Behandlungsbeginn mit Hefiya alle anstehenden Impfungen zu verabreichen. Wenn Sie Hefiya während der Schwangerschaft erhalten haben, hat Ihr Säugling eventuell ein erhöhtes Risiko, während ungefähr der ersten 5 Monate nach der letzten Hefiya-Dosis, die Sie während der Schwangerschaft erhalten hatten, eine Infektion zu bekommen. Es ist wichtig, dass Sie den Ärzten des Kindes und anderem Fachpersonal im Gesundheitswesen mitteilen, dass Sie Hefiya während der

Schwangerschaft angewendet haben, so dass diese darüber entscheiden können, ob Ihr Säugling eine Impfung erhalten sollte.

Herzschwäche

- Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt darüber informieren, wenn Sie schwerwiegende Herzprobleme haben oder gehabt haben. Wenn Sie eine leichte Herzschwäche (Herzinsuffizienz) haben und mit Hefiya behandelt werden, muss Ihre Herzschwäche sorgfältig durch Ihren Arzt überwacht werden. Entwickeln Sie neue oder sich verschlechternde Symptome einer Herzschwäche (z. B. Kurzatmigkeit oder Anschwellen der Füße), müssen Sie sofort mit Ihrem Arzt sprechen.

Fieber, blaue Flecken, Bluten oder Blässe

- Die körpereigene Produktion von Blutzellen, die Infektionen bekämpfen oder beim Stoppen von Blutungen helfen, kann bei einigen Patienten vermindert sein. Wenn Sie anhaltendes Fieber bekommen, sehr leicht blaue Flecken entwickeln oder bluten oder sehr blass aussehen, benachrichtigen Sie umgehend Ihren Arzt. Ihr Arzt wird möglicherweise entscheiden, die Behandlung zu beenden.

Krebs

- Es gab sehr selten Fälle bestimmter Krebsarten bei Kindern und Erwachsenen, die Adalimumab oder andere TNFα-Hemmer erhielten. Patienten mit schwereren Verlaufsformen der rheumatoiden Arthritis und langjährig bestehender Erkrankung können ein im Vergleich zum Durchschnitt erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Lymphoms und von Leukämie (Krebsarten, die die Blutzellen und das Knochenmark betreffen) aufweisen. Wenn Sie Hefiya anwenden, kann sich Ihr Risiko, Lymphome, Leukämie oder andere Krebsformen zu entwickeln, möglicherweise erhöhen. In seltenen Fällen wurde bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, eine besondere und schwere Form des Lymphoms beobachtet. Einige dieser Patienten wurden gleichzeitig mit den Arzneimitteln Azathioprin oder Mercaptopurin behandelt. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie Azathioprin oder Mercaptopurin zusammen mit Hefiya einnehmen.

- Es wurden außerdem bei Patienten unter Adalimumab-Therapie Fälle von Hauttumoren, die keine Melanome waren, beobachtet. Falls während oder nach der Behandlung neue geschädigte Hautstellen auftreten oder vorhandene Male oder geschädigte Stellen ihr Erscheinungsbild verändern, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

- Bei Patienten mit einer besonderen Art von Lungenerkrankung, der chronischen obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), sind unter Behandlung mit einem anderen TNFα-Hemmer Krebsarten aufgetreten, die keine Lymphome waren. Wenn Sie COPD haben oder wenn Sie stark rauchen, sollten Sie mit Ihrem Arzt besprechen, ob die Behandlung mit einem TNFα-Hemmer für Sie geeignet ist.

Autoimmunerkrankungen

- In seltenen Fällen kann die Behandlung mit Hefiya ein lupusähnliches Syndrom auslösen. Kontaktieren Sie Ihren Arzt, falls Symptome wie ein anhaltender, nicht erklärbarer Hautausschlag, Fieber, Gelenkschmerzen oder Müdigkeit auftreten.

**Kinder und Jugendliche**

- Impfungen: Wenn möglich, sollten Kinder und Jugendliche vor Anwendung von Hefiya auf dem neuesten Stand mit allen Impfungen sein.
- Wenden Sie Hefiya nicht bei Kleinkindern mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis an, die jünger als 2 Jahre sind.

**Anwendung von Hefiya zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder Sie beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Hefiya kann zusammen mit Basistherapeutika (wie Methotrexat, Sulfasalazin, Hydroxychloroquin, Leflunomid und injizierbaren Goldzubereitungen) und mit Kortikosteroiden oder Schmerzmitteln, einschließlich nicht steroidhaltiger entzündungshemmender Antirheumatika (NSAR), verwendet werden.

Sie dürfen Hefiya nicht zusammen mit Arzneimitteln verwenden, die als Wirkstoffe Anakinra oder Abatacept enthalten, da ein erhöhtes Risiko einer schwerwiegenden Infektion besteht. Die Kombination von Adalimumab oder anderen TNF-Antagonisten mit Anakinra oder Abatacept wird nicht empfohlen, da ein mögliches erhöhtes Risiko für Infektionen, inklusive schwerer Infektionen, und für andere mögliche Arzneimittelwechselwirkungen besteht. Sollten Sie Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

**Schwangerschaft und Stillzeit**

- Sie sollten eine geeignete Verhütungsmethode in Erwägung ziehen, um nicht schwanger zu werden, und bis mindestens 5 Monate nach der letzten Dosis von Hefiya verhüten.

- Wenn Sie schwanger sind, vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie Ihren Arzt vor Anwendung dieses Arzneimittels um Rat.

- Hefiya sollte während einer Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies erforderlich ist.

- Laut einer Studie mit Schwangeren bestand bei Kindern von Müttern, die während der Schwangerschaft mit Adalimumab behandelt wurden, kein höheres Risiko für Geburtsfehler als bei Kindern von Müttern mit der gleichen Erkrankung, die nicht mit Adalimumab behandelt wurden.

- Hefiya kann während der Stillzeit angewendet werden.

- Wenn Sie Hefiya während einer Schwangerschaft erhalten, hat Ihr Säugling eventuell ein erhöhtes Risiko, eine Infektion zu bekommen.

- Es ist wichtig, dass Sie vor einer Impfung Ihres Säuglings die Ärzte des Kindes und anderes Fachpersonal im Gesundheitswesen darüber informieren, dass Sie Hefiya während der Schwangerschaft angewendet haben. Weitere Information siehe im Abschnitt zu Impfungen unter „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“.

**Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Hefiya kann einen geringen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen haben. Bei der Anwendung von Hefiya kann das Sehvermögen beeinträchtigt sein und es kann das Gefühl auftreten, dass sich der Raum dreht (Schwindel).

**Hefiya enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 0,8 ml Dosis, das heißt es ist nahezu „natriumfrei“.

## 3. Wie ist Hefiya anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Hefiya ist als Pen mit 40 mg sowie als Fertigspritzen mit 20 mg und 40 mg verfügbar, mit denen Patienten eine volle 20-mg- oder 40-mg-Dosis verabreichen können.

| **Rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis, ankylosierende Spondylitis oder axiale Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist** | | |
|---|---|---|
| **Alter und Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Erwachsene | 40 mg jede zweite Woche als Einzeldosis | Während Sie Hefiya bei rheumatoider Arthritis anwenden, wird die Gabe von Methotrexat fortgesetzt. Sollte Ihr Arzt die Gabe von Methotrexat als nicht geeignet erachten, kann Hefiya auch alleine angewendet werden.<br><br>Falls Sie an rheumatoider Arthritis erkrankt sind und kein Methotrexat begleitend zu Ihrer Behandlung mit Hefiya erhalten, kann Ihr Arzt sich für eine Hefiya-Gabe von 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche entscheiden. |

| **Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis** | | |
|---|---|---|
| **Alter und Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Kinder ab 2 Jahren, Jugendliche und Erwachsene mit einem Gewicht von 30 kg oder mehr | 40 mg jede zweite Woche | Entfällt |
| Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit einem Gewicht zwischen 10 kg und unter 30 kg | 20 mg jede zweite Woche | Entfällt |

| **Enthesitis-assoziierte Arthritis** | | |
|---|---|---|
| **Alter und Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Kinder ab 6 Jahren, Jugendliche und Erwachsene mit einem Gewicht von 30 kg oder mehr | 40 mg jede zweite Woche | Entfällt |
| Kinder ab 6 Jahren und Jugendliche mit einem Gewicht zwischen 15 kg und unter 30 kg | 20 mg jede zweite Woche | Entfällt |

| **Psoriasis** | | |
|---|---|---|
| **Alter und Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Erwachsene | Anfangsdosis von 80 mg (als zwei Injektionen à 40 mg an einem Tag), gefolgt von 40 mg jede zweite Woche, beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis. | Sie sollten Hefiya so lange spritzen, wie Sie dies mit Ihrem Arzt besprochen haben. Wenn diese Dosis nicht gut genug wirkt, kann Ihr Arzt die Dosis auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen. |

| **Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen** | | |
|---|---|---|
| **Alter und Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Kinder und Jugendliche zwischen 4 und 17 Jahren mit einem Körpergewicht von 30 kg oder mehr | Anfangsdosis von 40 mg, gefolgt von 40 mg eine Woche später.<br><br>Danach beträgt die übliche Dosierung 40 mg jede zweite Woche. | Entfällt |
| Kinder und Jugendliche zwischen 4 und 17 Jahren mit einem Körpergewicht von 15 kg bis unter 30 kg | Anfangsdosis von 20 mg, gefolgt von 20 mg eine Woche später.<br><br>Danach beträgt die übliche Dosierung 20 mg jede zweite Woche. | Entfällt |

| **Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)** | | |
|---|---|---|
| **Alter und Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Erwachsene | Anfangsdosis von 160 mg (als vier Injektionen à 40 mg an einem Tag oder als zwei Injektionen à 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen), gefolgt von einer Dosis von 80 mg (als zwei Injektionen à 40 mg an einem Tag) zwei Wochen später.<br><br>Nach zwei weiteren Wochen wird die Behandlung mit einer Dosis von 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche nach Anweisung Ihres Arztes fortgesetzt. | Es wird empfohlen, dass Sie an den betroffenen Stellen täglich eine antiseptische Waschlösung anwenden. |

| **Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)** | | |
|---|---|---|
| **Alter und Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Jugendliche zwischen 12 und 17 Jahren mit einem Körpergewicht von 30 kg oder mehr | Anfangsdosis von 80 mg (als zwei Injektionen à 40 mg an einem Tag), gefolgt von 40 mg jede zweite Woche, beginnend eine Woche später. | Wenn diese Dosis nicht gut genug wirkt, kann Ihr Arzt die Dosis auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen.<br><br>Es wird empfohlen, dass Sie an den betroffenen Stellen täglich eine antiseptische Waschlösung anwenden. |

| **Morbus Crohn** | | |
|---|---|---|
| **Alter und Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Erwachsene | Anfangsdosis von 80 mg (als zwei Injektionen à 40 mg an einem Tag), gefolgt von 40 mg jede zweite Woche, beginnend zwei Wochen später.<br><br>Wenn ein schnelleres Ansprechen erforderlich ist, kann Ihr Arzt eine Anfangsdosis von 160 mg (als vier Injektionen à 40 mg an einem Tag oder als zwei Injektionen à 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) verschreiben, gefolgt von 80 mg (als zwei Injektionen à 40 mg an einem Tag) zwei Wochen später.<br><br>Danach beträgt die übliche Dosierung 40 mg jede zweite Woche. | Wenn diese Dosis nicht gut genug wirkt, kann Ihr Arzt die Dosis auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen. |

| **Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen** | | |
|---|---|---|
| **Alter und Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Kinder und Jugendliche zwischen 6 und 17 Jahren mit einem Körpergewicht von 40 kg oder mehr | Anfangsdosis von 80 mg (als zwei Injektionen à 40 mg an einem Tag), gefolgt von 40 mg jede zweite Woche, beginnend zwei Wochen später.<br><br>Wenn ein schnelleres Ansprechen erforderlich ist, kann Ihr Arzt eine Anfangsdosis von 160 mg (als vier Injektionen à 40 mg an einem Tag oder als zwei Injektionen à 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) verschreiben, gefolgt von 80 mg (als zwei Injektionen à 40 mg an einem Tag) zwei Wochen später.<br><br>Danach beträgt die übliche Dosierung 40 mg jede zweite Woche. | Wenn diese Dosis nicht gut genug wirkt, kann der Arzt die Dosis auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen. |
| Kinder und Jugendliche zwischen 6 und 17 Jahren mit einem Körpergewicht unter 40 kg | Anfangsdosis von 40 mg, gefolgt von 20 mg jede zweite Woche, beginnend zwei Wochen später.<br><br>Wenn ein schnelleres Ansprechen erforderlich ist, kann Ihr Arzt eine Anfangsdosis von 80 mg (als zwei Injektionen à 40 mg an einem Tag) verschreiben, gefolgt von 40 mg zwei Wochen später.<br><br>Danach beträgt die übliche Dosierung 20 mg jede zweite Woche. | Wenn diese Dosis nicht gut genug wirkt, kann der Arzt die Dosishäufigkeit auf 20 mg jede Woche erhöhen. |

| **Colitis ulcerosa** | | |
|---|---|---|
| **Alter und Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Erwachsene | Anfangsdosis von 160 mg (als vier Injektionen à 40 mg an einem Tag oder als zwei Injektionen à 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen), gefolgt von 80 mg (als zwei Injektionen à 40 mg an einem Tag) zwei Wochen später.<br><br>Danach beträgt die übliche Dosierung 40 mg jede zweite Woche. | Wenn diese Dosis nicht gut genug wirkt, kann Ihr Arzt die Dosis auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen. |

| **Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen** | | |
|---|---|---|
| **Alter oder Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von 40 kg oder mehr | 160 mg als Anfangsdosis (entweder als vier Injektionen von 40 mg an einem Tag oder als zwei Injektionen von 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen), danach eine Dosis von 80 mg zwei Wochen später (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag).<br><br>Danach ist die übliche Dosis 80 mg jede zweite Woche (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag). | Auch wenn Sie während der Behandlung 18 Jahre alt werden, sollten Sie Hefiya weiterhin mit der üblichen Dosis spritzen. |
| Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht unter 40 kg | 80 mg als Anfangsdosis (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag), danach eine Dosis von 40 mg zwei Wochen später (als eine Injektion von 40 mg).<br><br>Danach ist die übliche Dosis 40 mg jede zweite Woche. | Auch wenn Sie während der Behandlung 18 Jahre alt werden, sollten Sie Hefiya weiterhin mit der üblichen Dosis spritzen. |

| Nicht infektiöse Uveitis | | |
|---|---|---|
| **Alter und Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Erwachsene | Anfangsdosis von 80 mg (als zwei Injektionen à 40 mg), gefolgt von 40 mg jede zweite Woche, beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis. | Bei nicht infektiöser Uveitis können Kortikosteroide oder andere Arzneimittel, die das körpereigene Abwehrsystem beeinflussen, während der Behandlung mit Hefiya weiter genommen werden. Hefiya kann auch alleine angewendet werden.<br><br>Sie sollten Hefiya so lange spritzen, wie Sie dies mit Ihrem Arzt besprochen haben. |
| Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit einem Gewicht von 30 kg oder mehr | 40 mg jede zweite Woche gemeinsam mit Methotrexat. | Der Arzt kann auch eine Anfangsdosis von 80 mg verschreiben, die eine Woche vor Beginn der üblichen Dosis verabreicht werden kann. |
| Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit einem Gewicht unter 30 kg | 20 mg jede zweite Woche gemeinsam mit Methotrexat. | Der Arzt kann auch eine Anfangsdosis von 40 mg verschreiben, die eine Woche vor Beginn der üblichen Dosis verabreicht werden kann. |

**Art der Anwendung**

Hefiya wird unter die Haut gespritzt (subkutane Injektion).

**Eine genaue Anleitung zur Injektion von Hefiya finden Sie in Abschnitt 7, „Anweisung für die Anwendung“**.

**Wenn Sie eine größere Menge von Hefiya angewendet haben, als Sie sollten**

Falls Sie Hefiya versehentlich häufiger gespritzt haben, als Sie sollten, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker und erläutern Sie ihm, dass Sie mehr als erforderlich gespritzt haben. Nehmen Sie immer die Faltschachtel des Arzneimittels mit, auch wenn sie leer ist.

**Wenn Sie die Injektion von Hefiya vergessen haben**

Wenn Sie einmal eine Injektion vergessen haben, sollten Sie die nächste Hefiya-Dosis spritzen, sobald Ihnen dies auffällt. Spritzen Sie Ihre darauffolgende Dosis an dem ursprünglich vorgesehenen Tag, wie Sie es getan hätten, wenn Sie die Injektion nicht vergessen hätten.

**Wenn Sie die Anwendung von Hefiya abbrechen**

Die Entscheidung, die Anwendung von Hefiya abzubrechen, müssen Sie mit Ihrem Arzt besprechen. Die Anzeichen Ihrer Erkrankung können nach Abbruch der Behandlung zurückkehren.

Sollten Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

## 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die meisten Nebenwirkungen sind leicht bis mäßig ausgeprägt. Einige können jedoch auch schwerwiegend sein und müssen behandelt werden. Nebenwirkungen können bis zu vier Monate oder länger nach der letzten Injektion von Hefiya auftreten.

**Wenden Sie sich sofort an einen Arzt**, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen von allergischen Reaktionen oder Herzschwäche bemerken:

- starker Hautausschlag, Nesselsucht;
- Schwellung im Gesicht, an Händen oder Füßen;
- Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken;
- Kurzatmigkeit bei Belastung oder im Liegen oder Schwellung der Füße.

Benachrichtigen Sie bitte so bald wie möglich Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen bemerken:
- Anzeichen und Symptome einer Infektion wie Fieber, Krankheitsgefühl, Wunden, Zahnprobleme, Brennen beim Wasserlassen, Gefühl der Schwäche oder Müdigkeit oder Husten;
- Symptome für Nervenprobleme wie Kribbeln, Taubheitsgefühl, Doppeltsehen oder Schwäche in Armen oder Beinen;
- Anzeichen für Hautkrebs wie eine Beule oder offene Stelle, die nicht abheilt;
- Anzeichen und Krankheitserscheinungen, die auf eine mögliche Erkrankung des blutbildenden Systems hinweisen, wie anhaltendes Fieber, Blutergüsse, Blutungen, Blässe.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden mit Adalimumab beobachtet:

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Schmerz, Schwellung, Rötung oder Juckreiz);
- Infektionen der Atemwege (einschließlich Erkältung, Fließschnupfen, Infektion der Nasennebenhöhlen, Lungenentzündung);
- Kopfschmerzen;
- Bauchschmerzen;
- Übelkeit und Erbrechen;
- Hautausschlag;
- Schmerzen in den Muskeln.

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Schwere Infektionen (einschließlich Blutvergiftung und Virusgrippe);
- Darminfektionen (einschließlich Magen-Darm-Grippe);
- Infektionen der Haut (einschließlich Entzündung des Unterhautgewebes und Gürtelrose);
- Infektionen des Ohres;
- Infektionen des Mundes (einschließlich Zahninfektionen und Fieberbläschen);
- Infektionen der Fortpflanzungsorgane;
- Harnwegsinfektion;
- Pilzinfektionen;
- Gelenkinfektionen;
- Gutartige Tumoren;
- Hautkrebs;
- Allergische Reaktionen (einschließlich durch Jahreszeiten bedingte Allergie);
- Flüssigkeitsverlust (Dehydratation);
- Stimmungsschwankungen (einschließlich Depression);
- Angstgefühl;
- Schlafstörungen;

- Empfindungsstörungen (einschließlich Kribbeln, Prickeln oder Taubheitsgefühl);
- Migräne;
- Symptome einer Nervenwurzelkompression (Hexenschuss, einschließlich Rückenschmerzen und Beinschmerzen);
- Sehstörungen;
- Augenentzündung;
- Entzündung des Augenlides und Anschwellen des Auges;
- Schwindelgefühl;
- Herzrasen;
- Hoher Blutdruck;
- Hitzegefühl;
- Blutergüsse;
- Husten;
- Asthma;
- Kurzatmigkeit;
- Magen-Darm-Blutungen;
- Verdauungsstörung (Magenverstimmung, Blähungen, Sodbrennen);
- Saures Aufstoßen;
- Sicca-Syndrom (einschließlich trockener Augen und trockenem Mund);
- Juckreiz;
- Juckender Hautausschlag;
- Blaue Flecken;
- Entzündung der Haut (wie z. B. Ekzeme);
- Brüchige Finger- und Fußnägel;
- Vermehrtes Schwitzen;
- Haarausfall;
- Neuer Ausbruch oder Verschlechterung von Schuppenflechte (Psoriasis);
- Muskelkrämpfe;
- Blut im Urin;
- Nierenprobleme;
- Schmerzen im Brustraum;
- Ödeme (Wasseransammlungen im Körper, die zu Hautschwellungen an den betroffenen Stellen führen);
- Fieber;
- Verringerung der Blutplättchen, dadurch erhöhtes Risiko für Blutungen oder blaue Flecken;
- Verzögerte Wundheilung.

**Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Ungewöhnliche Infektionen (Tuberkulose und andere Infektionen), die auftreten, wenn die Widerstandskraft gegenüber Krankheiten vermindert ist (opportunistische Infektionen);
- Neurologische Infekte (einschließlich viraler Hirnhautentzündung);
- Augeninfektionen;
- Bakterielle Infektionen;
- Entzündung und Infektion des Dickdarms (Divertikulitis);
- Krebs, darunter Krebs, der das Lymphsystem betrifft (Lymphom) und Melanom (eine Hautkrebsart);
- Immunstörungen, welche die Lunge, Haut und Lymphknoten betreffen können (kommen am häufigsten als Erkrankung namens Sarkoidose vor);
- Vaskulitis (Entzündung der Blutgefäße);
- Zittern (Tremor);
- Neuropathie (Nervenschädigung);
- Schlaganfall;
- Doppeltsehen;
- Hörverlust, Ohrensausen;

- Unregelmäßiger Herzschlag, wie z. B. übersprungene Schläge;
- Herzprobleme, die zu Kurzatmigkeit und Anschwellen der Fußknöchel führen können;
- Herzinfarkt;
- Eine Ausbuchtung in der Wand einer Hauptarterie, Entzündung und Blutgerinnsel in einer Vene, Verstopfung eines Blutgefäßes;
- Lungenerkrankungen, die sich in Kurzatmigkeit äußern (einschließlich Entzündung);
- Lungenembolie (Verschluss in einer Lungenarterie);
- Nicht normale Ansammlung von Flüssigkeit in der Umgebung der Lunge (Pleuraerguss);
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse, die starke Schmerzen im Bauchraum und Rücken verursacht;
- Schluckstörungen;
- Gesichtsschwellung (Ödem);
- Gallenblasenentzündung, Gallensteine;
- Fettleber (Ansammlung von Fett in den Leberzellen);
- Nächtliches Schwitzen;
- Narbenbildung;
- Abnormaler Muskelabbau;
- Systemischer Lupus erythematodes (eine Immunerkrankung mit Entzündung von Haut, Herz, Lunge, Gelenken und anderen Organsystemen);
- Schlafstörungen;
- Impotenz;
- Entzündungen.

**Selten** (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen)

- Leukämie (Krebs, der das Blut und das Knochenmark betrifft);
- Schwere allergische Reaktionen mit Schock;
- Multiple Sklerose;
- Nervenerkrankungen (z. B. Entzündung des Sehnervs und Guillain-Barré-Syndrom, eine Erkrankung, die zu Muskelschwäche, gestörten Sinnesempfindungen, Kribbeln in Armen und Oberkörper führen kann);
- Herzstillstand;
- Lungenfibrose (Narbenbildung in der Lunge);
- Darmperforation (Darmwanddurchbruch);
- Hepatitis (Leberentzündung);
- Erneuter Ausbruch von Hepatitis-B-Infektion;
- Entzündung der Leber, die durch das körpereigene Abwehrsystem ausgelöst wird (Autoimmunhepatitis);
- Entzündung der Blutgefäße der Haut (kutane Vaskulitis);
- Stevens-Johnson-Syndrom (lebensbedrohliche Reaktion mit grippeähnlichen Anzeichen und Hautausschlag mit Blasenbildung);
- Gesichtsschwellung (Ödem) in Verbindung mit allergischen Reaktionen;
- Entzündlicher Hautausschlag (Erythema multiforme);
- Lupusähnliches Syndrom;
- Angioödem (lokalisierte Schwellung der Haut);
- Lichenoide Hautreaktion (juckender, rötlicher bis violetter Hautausschlag).

**Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Hepatosplenales T-Zell-Lymphom (ein selten auftretender Blutkrebs, der oft tödlich ist);
- Merkelzellkarzinom (eine Art von Hautkrebs);
- Kaposi-Sarkom, eine seltene Krebserkrankung, die mit einer Infektion mit dem humanen Herpesvirus 8 assoziiert ist. Das Kaposi-Sarkom tritt am häufigsten in Form von violetten Hautläsionen auf;
- Leberversagen;

- Verschlechterung einer sogenannten Dermatomyositis (tritt als Hautausschlag in Verbindung mit Muskelschwäche in Erscheinung);
- Gewichtszunahme (bei den meisten Patienten war die Gewichtszunahme gering).

Mit Adalimumab wurden einige Nebenwirkungen beobachtet, die keine Anzeichen haben und nur durch Bluttests erkannt werden können. Dazu gehören:

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Verringerte Anzahl weißer Blutkörperchen;
- Verringerte Anzahl roter Blutkörperchen;
- Erhöhte Blutfettwerte;
- Erhöhte Werte für Leberenzyme.

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Erhöhte Anzahl weißer Blutkörperchen;
- Verringerte Anzahl von Blutplättchen;
- Erhöhte Harnsäurewerte;
- Abnormale Blutwerte für Natrium;
- Niedrige Blutwerte für Kalzium;
- Niedrige Blutwerte für Phosphat;
- Hohe Blutzuckerwerte;
- Hohe Blutwerte für Lactatdehydrogenase;
- Nachweis von Autoantikörpern im Blut;
- Hypokaliämie (Kaliummangel im Blut).

**Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Erhöhte Bilirubin-Konzentration im Blut (Leberwerte).

**Selten** (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen)

- Verringerte Anzahl weißer und roter Blutkörperchen und geringe Zahl an Blutplättchen.

**Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## 5. Wie ist Hefiya aufzubewahren?

Für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf Etikett/Blister/Faltschachtel nach „EXP“ bzw. „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Alternative Lagerung:

Wenn erforderlich (zum Beispiel, wenn Sie verreisen), darf Hefiya für nicht länger als 21 Tage bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) und vor Licht geschützt aufbewahrt werden. Sobald die Fertigspritze dem Kühlschrank entnommen wurde, um sie bei Raumtemperatur zu lagern, **muss sie innerhalb dieser 21 Tage verbraucht oder weggeworfen werden**, auch wenn sie später in den Kühlschrank zurückgelegt wird.
Sie sollten das Datum der Erstentnahme der Fertigspritze aus dem Kühlschrank und das Wegwerfdatum notieren.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Hefiya enthält

- Der Wirkstoff ist: Adalimumab. Jede Fertigspritze enthält 40 mg Adalimumab in 0,8 ml Lösung.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Adipinsäure, Citronensäure-Monohydrat, Natriumchlorid, Mannitol (Ph.Eur.) (E 421), Polysorbat 80 (E 433), Salzsäure (E 507), Natriumhydroxid (E 524) und Wasser für Injektionszwecke (siehe Abschnitt 2 „Hefiya enthält Natrium“).

### Wie Hefiya aussieht und Inhalt der Packung

Hefiya 40 mg Injektionslösung (Injektion) in einer Fertigspritze wird als 0,8 ml klare bis leicht opaleszierende, farblose oder leicht gelbliche Lösung geliefert.

Hefiya wird als transparente Einweg-Glasspritze (Glastyp I) mit einer 29-Gauge-Edelstahlnadel mit Stichschutz und Fingerauflage, Schutzkappe aus Gummi (thermoplastisches Elastomer) und einem Kolben aus Kunststoff geliefert. Die Spritze ist mit 0,8 ml Lösung befüllt.

Jede Packung enthält 1 oder 2 Fertigspritzen Hefiya.
Die Bündelpackung enthält 6 Fertigspritzen Hefiya (3 Packungen à 2 Spritzen).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.
Hefiya ist als Fertigspritze und als Fertigpen erhältlich.

### Pharmazeutischer Unternehmer

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Österreich

### Hersteller

Sandoz GmbH Schaftenau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Österreich

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
Österreich

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**
Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

**България**
Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

**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

**Lietuva**
Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

**Luxembourg/Luxemburg**
Sandoz nv/sa (Belgique/Belgien)
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

**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

**Κύπρος**
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
(Ελλάδα)
Τηλ: +30 216 600 5000

**Latvija**
Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

**United Kingdom (Northern Ireland)**
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

## 7. Anweisung für die Anwendung

Um möglichen Infektionen vorzubeugen und um sicherzustellen, dass Sie das Arzneimittel richtig anwenden, müssen Sie unbedingt diesen Anweisungen folgen.

Lesen Sie die folgenden Anweisungen vor Injektion von Hefiya sorgfältig durch und stellen Sie sicher, dass Sie sie verstanden haben und befolgen können. Ihre medizinische Fachkraft sollte Ihnen vor der ersten Anwendung zeigen, wie Sie Hefiya richtig vorbereiten und mit der Fertigspritze injizieren. Sprechen Sie mit Ihrer medizinischen Fachkraft, wenn Sie Fragen haben.

**Hefiya-Fertigspritze für den Einmalgebrauch mit Stichschutz und zusätzlicher Fingerauflage**

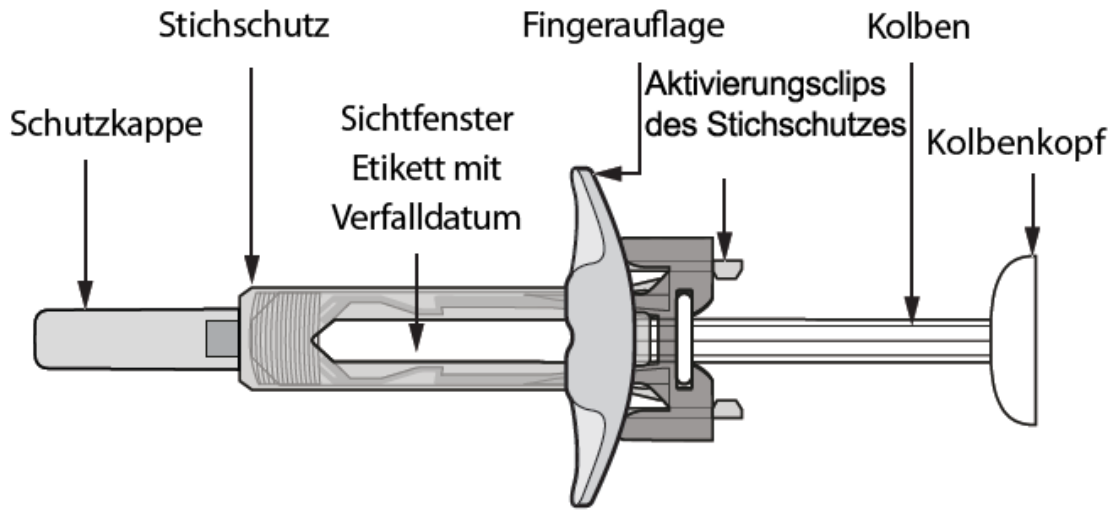



*Abbildung A: Hefiya-Fertigspritze mit Stichschutz und Fingerauflage*

**Halten Sie sich unbedingt an Folgendes:**
- Den Umkarton **erst öffnen**, wenn Sie alles für die Verwendung der Spritze vorbereitet haben.
- Die Spritze **nicht verwenden**, wenn die Blisterpackung beschädigt ist. Eine sichere Verwendung ist ggf. nicht mehr gewährleistet.
- Die Spritze **nie unbeaufsichtigt** lassen, wenn andere Personen Zugang haben könnten.
- Eine fallengelassene Spritze **nicht verwenden**, wenn sie beschädigt aussieht oder wenn sie mit entfernter Schutzkappe fallengelassen wurde.
- Die Schutzkappe **erst entfernen**, wenn die Injektion unmittelbar verabreicht werden soll.

- Die Aktivierungsclips des Stichschutzes **nicht berühren**, bevor die Spritze verwendet wird. Durch Berühren kann der Stichschutz zu früh aktiviert werden. Die Fingerauflage vor der Injektion **nicht entfernen**.
- Hefiya 15–30 Minuten nach Entnahme aus dem Kühlschrank injizieren, damit die Injektion angenehmer ist.
- Die gebrauchte Spritze sofort nach Verwendung entsorgen. Die **Spritze nicht wiederverwenden**. Siehe Abschnitt „**4. Entsorgen gebrauchter Spritzen**“ am Ende dieser Anweisung für die Anwendung.

**Wie ist Hefiya aufzubewahren?**
- Den Umkarton mit den Spritzen im Kühlschrank bei einer Temperatur von 2 °C bis 8 °C aufbewahren. Bei Bedarf (zum Beispiel auf Reisen) kann Hefiya bis höchstens 21 Tage lang bei Raumtemperatur (bis 25 °C) aufbewahrt werden – unbedingt vor Licht schützen.
- Wenn Sie Ihre Fertigspritze aus dem Kühlschrank nehmen und bei Zimmertemperatur lagern, **muss die Fertigspritze innerhalb von 21 Tagen verbraucht werden oder sie muss entsorgt werden**, auch wenn sie später in den Kühlschrank zurückgelegt wurde. Sie sollten das Datum vermerken, an dem Ihre Fertigspritze erstmalig aus dem Kühlschrank genommen wird, sowie das Datum, an dem sie entsorgt werden sollte.
- Die Spritzen bis zur Verwendung im Originalkarton belassen, um sie vor Licht zu schützen.
- Die Spritzen nicht in extremer Wärme oder Kälte aufbewahren.
- Die Spritzen nicht einfrieren.

**Bewahren Sie Hefiya und alle Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.**

**Was benötigen Sie für die Injektion?**

Legen Sie folgende Teile auf eine saubere, ebene Fläche.

Der Karton enthält Folgendes:

- Hefiya-Fertigspritze(n) (siehe *Abbildung A*). Jede Spritze enthält 40 mg/0,8 ml Hefiya.

Im Karton nicht enthalten (siehe *Abbildung B*):

- Alkoholtupfer
- Wattebausch oder Gaze
- Entsorgungsbehälter für scharfe/spitze Instrumente

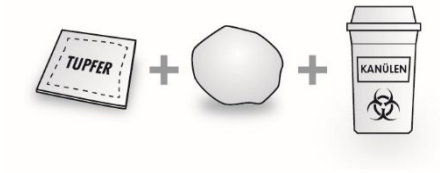



*Abbildung B: Nicht im Karton enthaltene Teile*

Siehe „**4. Entsorgen gebrauchter Spritzen**“ am Ende dieser Anweisung.

**Vor der Injektion**

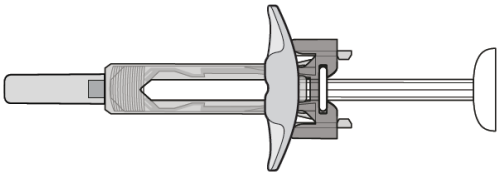


*Abbildung C: Stichschutz ist nicht aktiviert – die Spritze ist einsatzbereit*

- In dieser Konfiguration ist der Stichschutz **NICHT AKTIVIERT**.
- Die Spritze ist einsatzbereit (siehe *Abbildung C*).

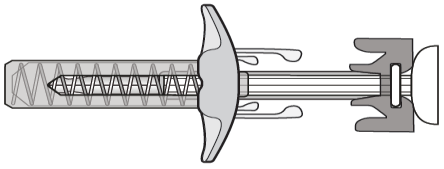


*Abbildung D: Stichschutz ist aktiviert – nicht verwenden*

- In dieser Konfiguration ist der Stichschutz **AKTIVIERT**.
- Die Spritze **NICHT VERWENDEN** (siehe *Abbildung D)*.

**Vorbereiten der Spritze**

- Für eine angenehmere Injektion die Blisterpackung mit der Spritze aus dem Kühlschrank nehmen und sie ungeöffnet 15 bis 30 Minuten auf der Arbeitsfläche liegen lassen, damit sie Raumtemperatur erreicht.
- Die Spritze aus der Blisterpackung entnehmen.
- Durch das Sichtfenster schauen. Die Lösung sollte **farblos oder leicht gelblich sowie klar bis leicht opaleszierend** sein. Nicht verwenden, wenn Partikel und/oder Verfärbungen zu sehen sind. Wenn Sie Bedenken bezüglich des Aussehens der Lösung haben, wenden Sie sich an Ihren Apotheker.
- Die Spritze nicht verwenden, wenn sie beschädigt ist oder der Stichschutz aktiviert wurde. Die Spritze und die Originalverpackung an die Apotheke zurückgeben.
- Auf das Verfalldatum („EXP“ bzw. „verwendbar bis“) der Spritze achten. Die Spritze nicht verwenden, wenn das Verfalldatum abgelaufen ist.

**Wenden Sie sich an Ihren Apotheker, wenn die Spritze bei Überprüfung eines der vorgenannten Kriterien nicht erfüllt.**

**1. Auswahl der Injektionsstelle:**

- Als Injektionsstelle wird die Vorderseite der Oberschenkel empfohlen. Sie können auch im unteren Bauchbereich injizieren, aber nicht in einem Bereich von 5 cm um den Nabel (siehe *Abbildung E*).

- Wählen Sie für jede Injektion eine andere Stelle.

- Injizieren Sie nicht an Stellen, an denen die Haut druckempfindlich ist, blaue Flecken hat bzw. gerötet, schuppig oder hart ist. Vermeiden Sie Bereiche mit Narben oder Dehnungsstreifen. Wenn Sie an Psoriasis leiden, sollten Sie NICHT direkt an Stellen mit Psoriasis-Plaques injizieren.

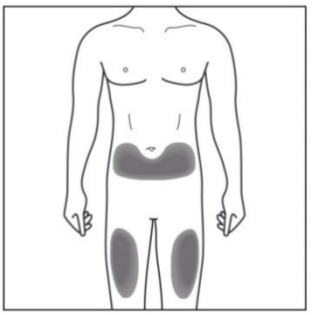


*Abbildung E: Auswahl der Injektionsstelle*

**2. Reinigung der Injektionsstelle:**

- Waschen Sie Ihre Hände gründlich mit Wasser und Seife.
- Säubern Sie die Stelle mit einem Alkoholtupfer mit kreisenden Bewegungen. Lassen Sie die Stelle vor dem Injizieren trocknen (siehe *Abbildung F*).
- Berühren Sie den gesäuberten Bereich vor der Injektion nicht mehr.

*Abbildung F: Reinigung der Injektionsstelle*

**3. Verabreichen der Injektion:**

- Ziehen Sie die Schutzkappe vorsichtig gerade von der Spritze ab (siehe *Abbildung G*).
- Entsorgen Sie die Schutzkappe.
- Am Ende der Nadel tritt ggf. ein Tropfen Flüssigkeit aus. Das ist normal.

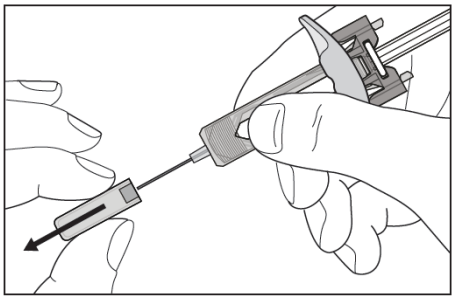


*Abbildung G: Abziehen der Schutzkappe*

- Drücken Sie die Haut an der Injektionsstelle vorsichtig mit den Fingern zusammen (siehe *Abbildung H*).
- Führen Sie die Nadel wie abgebildet in die Haut ein.
- Schieben Sie die gesamte Nadel in die Haut, damit das Arzneimittel vollständig verabreicht werden kann.

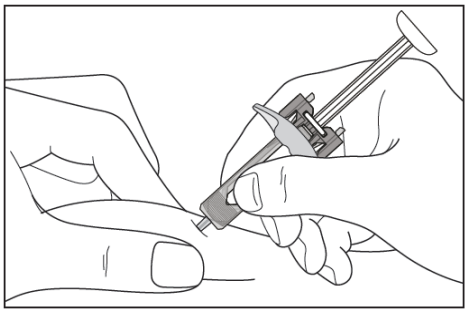


*Abbildung H: Einführen der Nadel*

- Halten Sie die Spritze wie abgebildet (siehe *Abbildung I*).

- Drücken Sie den Kolben langsam bis zum Anschlag hinunter, sodass der Kolbenkopf sich vollständig zwischen den Aktivierungsclips des Stichschutzes befindet.

- Halten Sie den Kolben vollständig heruntergedrückt, während Sie die Spritze 5 Sekunden lang in Position halten.

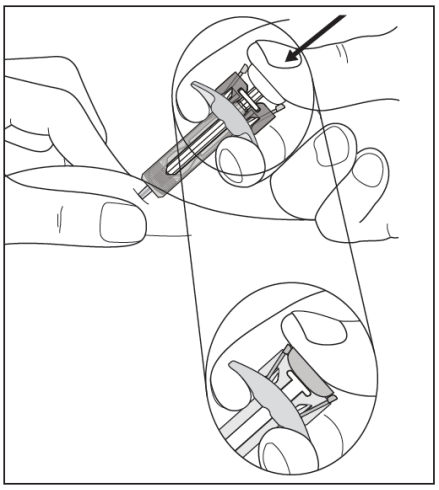


*Abbildung I: Halten der Spritze*

- **Halten Sie den Kolben vollständig heruntergedrückt**, während Sie die Nadel gerade aus der Injektionsstelle ziehen und die Haut loslassen (siehe *Abbildung J*).

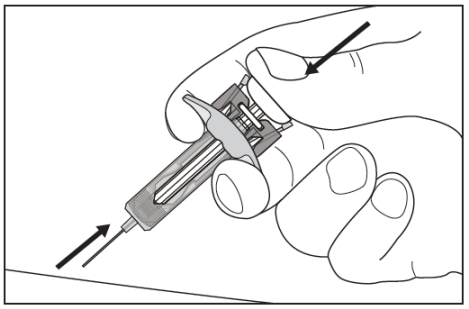


*Abbildung J: Gerades Herausziehen der Nadel*

- Lassen Sie den Kolben langsam los, sodass sich der Stichschutz automatisch über die freiliegende Nadel schieben kann (siehe *Abbildung K*).

- An der Injektionsstelle kann eine geringfügige Menge Blut austreten. Drücken Sie 10 Sekunden lang einen Wattebausch oder Gaze auf die Injektionsstelle. Die Injektionsstelle nicht reiben. Sie können die Injektionsstelle bei Bedarf mit einem kleinen Pflaster abkleben.

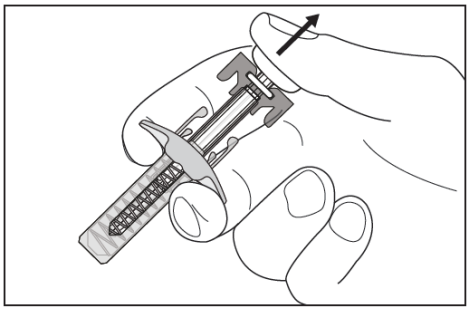


*Abbildung K: Langsames Loslassen des Kolbens*

**4. Entsorgen gebrauchter Spritzen:**

- Entsorgen Sie gebrauchte Spritzen in einem Behälter für scharfe/spitze Instrumente (verschließbarer, stichfester Behälter). Aus Gründen Ihrer eigenen Sicherheit und Gesundheit und der anderer dürfen Nadeln und Spritzen niemals wiederverwendet werden.

- Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**Wenn Sie Fragen haben, wenden Sie sich bitte an einen Arzt, Apotheker oder medizinisches Fachpersonal, die mit Hefiya vertraut sind.**

**Gebrauchsinformation: Information für Patienten**

**Hefiya 40 mg Injektionslösung im Fertigpen**
Adalimumab
**40 mg/0,8 ml**

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Ihr Arzt wird Ihnen auch einen Patientenpass aushändigen, der wichtige Informationen zur Sicherheit enthält, die Sie vor und während der Behandlung mit Hefiya beachten sollten. Führen Sie diesen Patientenpass während der Behandlung und vier Monate, nachdem Sie (oder Ihr Kind) die letzte Hefiya-Injektion erhalten haben, mit sich.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

**Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Hefiya und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Hefiya beachten?
3. Wie ist Hefiya anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Hefiya aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen
7. Anweisung für die Anwendung


## 1. Was ist Hefiya und wofür wird es angewendet?

Hefiya enthält den Wirkstoff Adalimumab, der sich auf das Immunsystem (Abwehrsystem) Ihres Körpers auswirkt.

Hefiya ist für die Behandlung folgender entzündlicher Erkrankungen vorgesehen:
- rheumatoide Arthritis,
- polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis,
- Enthesitis-assoziierte Arthritis,
- ankylosierende Spondylitis,
- axiale Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist,
- Psoriasis-Arthritis,
- Psoriasis,
- Hidradenitis suppurativa (Acne inversa),
- Morbus Crohn,
- Colitis ulcerosa und
- nicht infektiöse Uveitis.

Der Wirkstoff von Hefiya, Adalimumab, ist ein monoklonaler Antikörper. Monoklonale Antikörper sind Eiweiße, die sich an ein bestimmtes Zielmolekül im Körper binden.

Das Zielmolekül von Adalimumab ist das Eiweiß Tumornekrosefaktor-alpha (TNFα). Dieses wird bei den oben genannten entzündlichen Erkrankungen in erhöhten Konzentrationen gebildet. Durch die Bindung an TNFα blockiert Hefiya dessen Wirkung und verringert den Entzündungsprozess bei den genannten Erkrankungen.

Rheumatoide Arthritis

Die rheumatoide Arthritis ist eine entzündliche Erkrankung der Gelenke.

Hefiya wird angewendet, um die rheumatoide Arthritis bei Erwachsenen zu behandeln. Wenn Sie eine mäßige bis schwere aktive rheumatoide Arthritis haben, werden Ihnen möglicherweise zunächst andere Arzneimittel (Basistherapeutika wie Methotrexat) verabreicht. Wenn diese Arzneimittel nicht gut genug wirken, erhalten Sie Hefiya, um Ihre rheumatoide Arthritis zu behandeln.

Hefiya kann auch zur Behandlung einer schweren aktiven und fortschreitenden (progressiven) rheumatoiden Arthritis ohne vorherige Methotrexat-Behandlung eingesetzt werden.

Hefiya kann das Fortschreiten der durch die Erkrankung verursachten Knorpel- und Knochenschädigungen der Gelenke verlangsamen und die körperliche Funktionsfähigkeit verbessern.

Hefiya wird üblicherweise mit Methotrexat verwendet. Sollte Ihr Arzt die Gabe von Methotrexat als nicht geeignet erachten, kann Hefiya auch alleine angewendet werden.

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis und Enthesitis-assoziierte Arthritis

Die polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis und die Enthesitis-assoziierte Arthritis sind entzündliche Gelenkserkrankungen, die in der Regel erstmals in der Kindheit auftreten.

Hefiya wird angewendet, um die polyartikuläre idiopathische Arthritis bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 17 Jahren bzw. die Enthesitis-assoziierte Arthritis bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren zu behandeln. Den Patienten werden möglicherweise zunächst andere Arzneimittel (Basistherapeutika wie Methotrexat) verabreicht. Wenn diese Arzneimittel nicht gut genug wirken, erhalten Patienten Hefiya, um ihre polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis oder Enthesitis-assoziierte Arthritis zu behandeln.

Ankylosierende Spondylitis und axiale Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist

Die ankylosierende Spondylitis und axiale Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist, sind entzündliche Erkrankungen der Wirbelsäule.

Hefiya wird angewendet, um diese Erkrankungen bei Erwachsenen zu behandeln. Wenn Sie eine ankylosierende Spondylitis oder axiale Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist, haben, werden Sie zunächst mit anderen Arzneimitteln behandelt. Wenn diese Arzneimittel nicht gut genug wirken, erhalten Sie Hefiya, um die Anzeichen und Beschwerden Ihrer Erkrankung zu vermindern.

Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen

Plaque-Psoriasis (Schuppenflechte mit klar abgegrenzten Hautstellen) ist ein entzündlicher Hautzustand, der rote, schuppige, verkrustete Stellen auf der Haut verursacht, die mit silbrigen Schuppen bedeckt sind.
Plaque-Psoriasis kann auch die Nägel befallen, sodass diese spröde werden, sich verdicken und sich vom Nagelbett abheben, was schmerzhaft sein kann. Es wird angenommen, dass die Schuppenflechte durch ein Problem mit dem körpereigenen Abwehrsystem verursacht wird. Dadurch kommt es zu einer vermehrten Produktion von Hautzellen.

Hefiya wird angewendet, um die mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen zu behandeln. Hefiya wird auch angewendet, um schwere Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen 4 und 17 Jahren zu behandeln, bei denen eine äußerliche Behandlung der Haut mit Arzneimitteln und Behandlung mit UV-Licht nicht sehr gut gewirkt haben oder nicht geeignet sind.

Psoriasis-Arthritis

Die Psoriasis-Arthritis ist eine entzündliche Erkrankung der Gelenke, die in Verbindung mit Schuppenflechte (Psoriasis) auftritt.

Hefiya wird angewendet, um die Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen zu behandeln. Hefiya kann das Fortschreiten der durch die Erkrankung verursachten Knorpel- und Knochenschädigungen der Gelenke verlangsamen und die körperliche Funktionsfähigkeit verbessern.

Hidradenitis suppurativa (Acne inversa) bei Erwachsenen und Jugendlichen

Hidradenitis suppurativa ist eine langfristige und oft schmerzhafte entzündliche Hauterkrankung. Zu den Beschwerden gehören unter anderem druckempfindliche Knötchen und Eiteransammlungen (Abszesse), aus denen Eiter austreten kann. Am häufigsten sind bestimmte Bereiche der Haut betroffen, wie z. B. unter den Brüsten, unter den Achseln, an den Innenseiten der Oberschenkel, in der Leistengegend und am Gesäß. An den betroffenen Stellen kann es auch zu Vernarbungen kommen.

Hefiya wird zur Behandlung der Hidradenitis suppurativa bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren angewendet. Hefiya kann die Anzahl Ihrer Knötchen und Eiteransammlungen verringern und kann die Schmerzen, die oft mit dieser Erkrankung einhergehen, lindern. Möglicherweise bekommen Sie zunächst andere Arzneimittel. Wenn diese Arzneimittel nicht gut genug wirken, erhalten Sie Hefiya.

Morbus Crohn bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen

Morbus Crohn ist eine entzündliche Erkrankung des Darmes.

Hefiya wird angewendet zur Behandlung von Morbus Crohn bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren. Wenn Sie an Morbus Crohn erkrankt sind, werden Sie zunächst mit anderen Arzneimitteln behandelt. Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, erhalten Sie Hefiya, um die Anzeichen und Beschwerden von Morbus Crohn zu vermindern.

Colitis ulcerosa bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen

Colitis ulcerosa ist eine entzündliche Erkrankung des Dickdarms.

Hefiya wird angewendet, um mittelschwere bis schwere Colitis ulcerosa bei Erwachsenen und bei Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 17 Jahren zu behandeln. Wenn Sie an Colitis ulcerosa erkrankt sind, erhalten Sie möglicherweise zuerst andere Arzneimittel. Wenn diese Arzneimittel nicht gut genug wirken, erhalten Sie Hefiya, um die Anzeichen und Beschwerden Ihrer Erkrankung zu vermindern.

Nicht infektiöse Uveitis bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen

Die nicht infektiöse Uveitis ist eine entzündliche Erkrankung, die bestimmte Teile des Auges betrifft. Diese Entzündung führt dazu, dass man schlechter sieht und/oder dass man Schwebeteile sieht (schwarze Punkte oder Schlieren, die sich durch das Blickfeld bewegen). Hefiya wirkt, indem es die Entzündung verringert.

Hefiya wird angewendet zur Behandlung von
- Erwachsenen mit nicht infektiöser Uveitis mit einer Entzündung im hinteren Bereich des Auges
- Kindern ab einem Alter von 2 Jahren mit chronischer nicht infektiöser Uveitis mit einer Entzündung im vorderen Bereich des Auges.

## 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Hefiya beachten?

**Hefiya darf nicht angewendet werden**

- wenn Sie allergisch gegenüber dem Wirkstoff Adalimumab oder einem der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind (aufgelistet in Abschnitt 6).

- wenn Sie an einer schweren Infektion wie aktiver Tuberkulose, Sepsis (Blutvergiftung) oder einer anderen opportunistischen Infektion (ungewöhnliche Infektion, die im Zusammenhang mit einer Schwächung des Immunsystems auftritt) erkrankt sind. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei Ihnen Anzeichen von Infektionen, z. B. Fieber, Wunden, Abgeschlagenheit, Zahnprobleme, vorliegen (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

- wenn Sie an mäßiger bis schwerer Herzschwäche (Herzinsuffizienz) erkrankt sind. Es ist wichtig, dass Sie Ihrem Arzt über zurückliegende oder bestehende ernsthafte Herzbeschwerden berichten (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

**Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Hefiya anwenden.

Allergische Reaktion

- Sollten bei Ihnen allergische Reaktionen auftreten mit Anzeichen, wie Engegefühl in der Brust, pfeifende Atemgeräusche, Benommenheit/Schwindel, Schwellungen oder Hautausschlag, sollten Sie Hefiya nicht weiter anwenden und sich unverzüglich mit Ihrem Arzt in Verbindung setzen, da diese Reaktionen in seltenen Fällen lebensbedrohlich sein können.

Infektion

- Wenn Sie an einer Infektion erkrankt sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie mit der Hefiya-Behandlung beginnen. Auch dann, wenn Sie die Infektion schon länger haben, oder die Infektion örtlich begrenzt ist (z. B. ein Unterschenkelgeschwür). Wenn Sie unsicher sind, fragen Sie Ihren Arzt.

- Während der Behandlung mit Hefiya können Sie leichter an Infektionen erkranken. Das Risiko kann sich zusätzlich erhöhen, wenn Ihre Lungenfunktion verringert ist. Diese Infektionen können schwer sein und umfassen Tuberkulose, Infektionen, die durch Viren, Pilze, Parasiten oder Bakterien oder andere ungewöhnliche Infektionserreger verursacht werden, sowie Sepsis (Blutvergiftung).

- Diese Infektionen können in seltenen Fällen lebensbedrohlich sein. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei Ihnen Anzeichen wie Fieber, Wunden, Abgeschlagenheit oder Zahnprobleme auftreten. Ihr Arzt kann ein kurzzeitiges Absetzen der Hefiya-Behandlung empfehlen.

Tuberkulose (TB)

- Ihr Arzt wird Sie vor Beginn der Behandlung mit Hefiya auf Anzeichen und Krankheitserscheinungen einer Tuberkulose untersuchen, da bei mit Adalimumab behandelten Patienten von Tuberkulosefällen berichtet wurde. Zu dieser gründlichen Untersuchung gehören die Aufnahme einer umfassenden medizinischen Vorgeschichte und geeignete Tests (z. B. eine Röntgen-Aufnahme des Brustkorbs und ein Tuberkulintest). Die Durchführung und Ergebnisse dieser Tests sollten in Ihrem Patientenpass dokumentiert werden. Es ist sehr wichtig, dass Sie Ihrem Arzt mitteilen, wenn Sie jemals Tuberkulose hatten oder wenn Sie in engem Kontakt zu jemandem standen, der Tuberkulose hatte. Tuberkulose kann sich während der Behandlung entwickeln, sogar wenn Sie eine vorbeugende Behandlung gegen Tuberkulose bekommen

haben. Sollten Anzeichen einer Tuberkulose (anhaltender Husten, Gewichtsverlust, Teilnahmslosigkeit, leichtes Fieber) oder einer anderen Infektion während oder nach der Behandlung auftreten, benachrichtigen Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt.

Reisen/wiederkehrende Infektionen

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie sich in Regionen aufgehalten haben oder in Regionen gereist sind, in denen Pilzinfektionen häufig vorkommen (z. B. Histoplasmose, Kokzidioidomykose oder Blastomykose).

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie in der Vergangenheit unter wiederkehrenden Infektionen oder anderen Krankheiten litten, die das Risiko einer Infektion erhöhen.

Hepatitis-B-Virus

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Träger des Hepatitis-B-Virus (HBV) sind, wenn Sie eine aktive HBV-Infektion haben oder wenn Sie ein erhöhtes Risiko für eine HBV-Infektion aufweisen. Ihr Arzt sollte Sie auf HBV untersuchen. Adalimumab kann zu einem erneuten Ausbruch einer HBV-Infektion bei Personen führen, die dieses Virus tragen. In einigen seltenen Fällen, besonders bei der zusätzlichen Anwendung von weiteren Arzneimitteln, die das körpereigene Abwehrsystem unterdrücken, kann der erneute Ausbruch einer HBV-Infektion lebensbedrohend sein.

Personen über 65 Jahre

- Wenn Sie über 65 Jahre alt sind, können Sie für Infektionen anfälliger sein, während Sie Hefiya nehmen. Sie und Ihr Arzt sollten besonders auf Anzeichen einer Infektion achten, während Sie mit Hefiya behandelt werden. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie Anzeichen von Infektionen wie Fieber, Wunden, Gefühl der Müdigkeit oder Zahnprobleme bekommen.

Chirurgische oder zahnmedizinische Eingriffe

- Vor einer Operation oder einer Zahnbehandlung informieren Sie bitte Ihren Arzt über Ihre Behandlung mit Hefiya. Ihr Arzt kann ein kurzzeitiges Absetzen der Hefiya-Behandlung empfehlen.

Demyelinisierende Erkrankungen

- Wenn Sie eine demyelinisierende Erkrankung (eine Erkrankung, die die Schutzschicht um die Nerven beeinträchtigt) wie z. B. multiple Sklerose haben oder entwickeln, wird Ihr Arzt entscheiden, ob Sie Hefiya erhalten bzw. weiter anwenden sollten. Informieren Sie bitte umgehend Ihren Arzt, wenn es bei Ihnen zu Anzeichen wie verändertem Sehvermögen oder Kraftlosigkeit in den Armen oder Beinen kommt oder wenn sich Körperteile taub oder kribbelig anfühlen.

Impfungen

- Gewisse Impfstoffe enthalten lebende, jedoch abgeschwächte Formen krankheitserregender Bakterien und Viren und sollten während der Behandlung mit Hefiya nicht verwendet werden, da sie Infektionen verursachen können. Besprechen Sie jede Impfung vorher mit Ihrem Arzt. Bei Kindern wird empfohlen, nach Möglichkeit vor Behandlungsbeginn mit Hefiya alle anstehenden Impfungen zu verabreichen. Wenn Sie Hefiya während der Schwangerschaft erhalten haben, hat Ihr Säugling eventuell ein erhöhtes Risiko, während ungefähr der ersten 5 Monate nach der letzten Hefiya-Dosis, die Sie während der Schwangerschaft erhalten hatten, eine Infektion zu bekommen. Es ist wichtig, dass Sie den Ärzten des Kindes und anderem Fachpersonal im Gesundheitswesen mitteilen, dass Sie Hefiya während der

Schwangerschaft angewendet haben, so dass diese darüber entscheiden können, ob Ihr Säugling eine Impfung erhalten sollte.

Herzschwäche

- Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt darüber informieren, wenn Sie schwerwiegende Herzprobleme haben oder gehabt haben. Wenn Sie eine leichte Herzschwäche (Herzinsuffizienz) haben und mit Hefiya behandelt werden, muss Ihre Herzschwäche sorgfältig durch Ihren Arzt überwacht werden. Entwickeln Sie neue oder sich verschlechternde Symptome einer Herzschwäche (z. B. Kurzatmigkeit oder Anschwellen der Füße), müssen Sie sofort mit Ihrem Arzt sprechen.

Fieber, blaue Flecken, Bluten oder Blässe

- Die körpereigene Produktion von Blutzellen, die Infektionen bekämpfen oder beim Stoppen von Blutungen helfen, kann bei einigen Patienten vermindert sein. Wenn Sie anhaltendes Fieber bekommen, sehr leicht blaue Flecken entwickeln oder bluten oder sehr blass aussehen, benachrichtigen Sie umgehend Ihren Arzt. Ihr Arzt wird möglicherweise entscheiden, die Behandlung zu beenden.

Krebs

- Es gab sehr selten Fälle bestimmter Krebsarten bei Kindern und Erwachsenen, die Adalimumab oder andere TNFα-Hemmer erhielten. Patienten mit schwereren Verlaufsformen der rheumatoiden Arthritis und langjährig bestehender Erkrankung können ein im Vergleich zum Durchschnitt erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Lymphoms und von Leukämie (Krebsarten, die die Blutzellen und das Knochenmark betreffen) aufweisen. Wenn Sie Hefiya anwenden, kann sich Ihr Risiko, Lymphome, Leukämie oder andere Krebsformen zu entwickeln, möglicherweise erhöhen. In seltenen Fällen wurde bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, eine besondere und schwere Form des Lymphoms beobachtet. Einige dieser Patienten wurden gleichzeitig mit den Arzneimitteln Azathioprin oder Mercaptopurin behandelt. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie Azathioprin oder Mercaptopurin zusammen mit Hefiya einnehmen.

- Es wurden außerdem bei Patienten unter Adalimumab-Therapie Fälle von Hauttumoren, die keine Melanome waren, beobachtet. Falls während oder nach der Behandlung neue geschädigte Hautstellen auftreten oder vorhandene Male oder geschädigte Stellen ihr Erscheinungsbild verändern, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

- Bei Patienten mit einer besonderen Art von Lungenerkrankung, der chronischen obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), sind unter Behandlung mit einem anderen TNFα-Hemmer Krebsarten aufgetreten, die keine Lymphome waren. Wenn Sie COPD haben oder wenn Sie stark rauchen, sollten Sie mit Ihrem Arzt besprechen, ob die Behandlung mit einem TNFα-Hemmer für Sie geeignet ist.

Autoimmunerkrankungen

- In seltenen Fällen kann die Behandlung mit Hefiya ein lupusähnliches Syndrom auslösen. Kontaktieren Sie Ihren Arzt, falls Symptome wie ein anhaltender, nicht erklärbarer Hautausschlag, Fieber, Gelenkschmerzen oder Müdigkeit auftreten.

**Kinder und Jugendliche**

- Impfungen: Wenn möglich, sollten Kinder und Jugendliche vor Anwendung von Hefiya auf dem neuesten Stand mit allen Impfungen sein.
- Wenden Sie Hefiya nicht bei Kleinkindern mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis an, die jünger als 2 Jahre sind.

**Anwendung von Hefiya zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder Sie beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Hefiya kann zusammen mit Basistherapeutika (wie Methotrexat, Sulfasalazin, Hydroxychloroquin, Leflunomid und injizierbaren Goldzubereitungen) und mit Kortikosteroiden oder Schmerzmitteln, einschließlich nicht steroidhaltiger entzündungshemmender Antirheumatika (NSAR), verwendet werden.

Sie dürfen Hefiya nicht zusammen mit Arzneimitteln verwenden, die als Wirkstoffe Anakinra oder Abatacept enthalten, da ein erhöhtes Risiko einer schwerwiegenden Infektion besteht. Die Kombination von Adalimumab oder anderen TNF-Antagonisten mit Anakinra oder Abatacept wird nicht empfohlen, da ein mögliches erhöhtes Risiko für Infektionen, inklusive schwerer Infektionen, und für andere mögliche Arzneimittelwechselwirkungen besteht. Sollten Sie Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

**Schwangerschaft und Stillzeit**

- Sie sollten eine geeignete Verhütungsmethode in Erwägung ziehen, um nicht schwanger zu werden, und bis mindestens 5 Monate nach der letzten Dosis von Hefiya verhüten.
- Wenn Sie schwanger sind, vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie Ihren Arzt vor Anwendung dieses Arzneimittels um Rat.
- Hefiya sollte während einer Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies erforderlich ist.
- Laut einer Studie mit Schwangeren bestand bei Kindern von Müttern, die während der Schwangerschaft mit Adalimumab behandelt wurden, kein höheres Risiko für Geburtsfehler als bei Kindern von Müttern mit der gleichen Erkrankung, die nicht mit Adalimumab behandelt wurden.
- Hefiya kann während der Stillzeit angewendet werden.
- Wenn Sie Hefiya während einer Schwangerschaft erhalten, hat Ihr Säugling eventuell ein erhöhtes Risiko, eine Infektion zu bekommen.
- Es ist wichtig, dass Sie vor einer Impfung Ihres Säuglings die Ärzte des Kindes und anderes Fachpersonal im Gesundheitswesen darüber informieren, dass Sie Hefiya während der Schwangerschaft angewendet haben. Weitere Information siehe im Abschnitt zu Impfungen unter „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“.

**Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Hefiya kann einen geringen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen haben. Bei der Anwendung von Hefiya kann das Sehvermögen beeinträchtigt sein und es kann das Gefühl auftreten, dass sich der Raum dreht (Schwindel).

**Hefiya enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 0,8 ml Dosis, das heißt es ist nahezu „natriumfrei“.

## 3. Wie ist Hefiya anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Hefiya ist als Pen mit 40 mg sowie als Fertigspritzen mit 20 mg und 40 mg verfügbar, mit denen Patienten eine volle 20-mg- oder 40-mg-Dosis verabreichen können.

| **Rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis, ankylosierende Spondylitis oder axiale Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist** | | |
|---|---|---|
| **Alter und Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Erwachsene | 40 mg jede zweite Woche als Einzeldosis | Während Sie Hefiya bei rheumatoider Arthritis anwenden, wird die Gabe von Methotrexat fortgesetzt. Sollte Ihr Arzt die Gabe von Methotrexat als nicht geeignet erachten, kann Hefiya auch alleine angewendet werden.<br><br>Falls Sie an rheumatoider Arthritis erkrankt sind und kein Methotrexat begleitend zu Ihrer Behandlung mit Hefiya erhalten, kann Ihr Arzt sich für eine Hefiya-Gabe von 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche entscheiden. |

| **Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis** | | |
|---|---|---|
| **Alter und Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Kinder ab 2 Jahren, Jugendliche und Erwachsene mit einem Gewicht von 30 kg oder mehr | 40 mg jede zweite Woche | Entfällt |
| Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit einem Gewicht zwischen 10 kg und unter 30 kg | 20 mg jede zweite Woche | Entfällt |

| **Enthesitis-assoziierte Arthritis** | | |
|---|---|---|
| **Alter und Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Kinder ab 6 Jahren, Jugendliche und Erwachsene mit einem Gewicht von 30 kg oder mehr | 40 mg jede zweite Woche | Entfällt |
| Kinder ab 6 Jahren und Jugendliche mit einem Gewicht zwischen 15 kg und unter 30 kg | 20 mg jede zweite Woche | Entfällt |

| **Psoriasis** | | |
|---|---|---|
| **Alter und Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Erwachsene | Anfangsdosis von 80 mg (als zwei Injektionen à 40 mg an einem Tag), gefolgt von 40 mg jede zweite Woche, beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis. | Sie sollten Hefiya so lange spritzen, wie Sie dies mit Ihrem Arzt besprochen haben. Wenn diese Dosis nicht gut genug wirkt, kann Ihr Arzt die Dosis auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen. |

| **Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen** | | |
|---|---|---|
| **Alter und Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Kinder und Jugendliche zwischen 4 und 17 Jahren mit einem Körpergewicht von 30 kg oder mehr | Anfangsdosis von 40 mg, gefolgt von 40 mg eine Woche später.<br><br>Danach beträgt die übliche Dosierung 40 mg jede zweite Woche. | Entfällt |
| Kinder und Jugendliche zwischen 4 und 17 Jahren mit einem Körpergewicht von 15 kg bis unter 30 kg | Anfangsdosis von 20 mg, gefolgt von 20 mg eine Woche später.<br><br>Danach beträgt die übliche Dosierung 20 mg jede zweite Woche. | Entfällt |

| **Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)** | | |
|---|---|---|
| **Alter und Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Erwachsene | Anfangsdosis von 160 mg (als vier Injektionen à 40 mg an einem Tag oder als zwei Injektionen à 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen), gefolgt von einer Dosis von 80 mg (als zwei Injektionen à 40 mg an einem Tag) zwei Wochen später.<br><br>Nach zwei weiteren Wochen wird die Behandlung mit einer Dosis von 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche nach Anweisung Ihres Arztes fortgesetzt. | Es wird empfohlen, dass Sie an den betroffenen Stellen täglich eine antiseptische Waschlösung anwenden. |

| **Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)** | | |
|---|---|---|
| **Alter und Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Jugendliche zwischen 12 und 17 Jahren mit einem Körpergewicht von 30 kg oder mehr | Anfangsdosis von 80 mg (als zwei Injektionen à 40 mg an einem Tag), gefolgt von 40 mg jede zweite Woche, beginnend eine Woche später. | Wenn diese Dosis nicht gut genug wirkt, kann Ihr Arzt die Dosis auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen.<br><br>Es wird empfohlen, dass Sie an den betroffenen Stellen täglich eine antiseptische Waschlösung anwenden. |

| **Morbus Crohn** | | |
|---|---|---|
| **Alter und Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Erwachsene | Anfangsdosis von 80 mg (als zwei Injektionen à 40 mg an einem Tag), gefolgt von 40 mg jede zweite Woche, beginnend zwei Wochen später.<br><br>Wenn ein schnelleres Ansprechen erforderlich ist, kann Ihr Arzt eine Anfangsdosis von 160 mg (als vier Injektionen à 40 mg an einem Tag oder als zwei Injektionen à 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) verschreiben, gefolgt von 80 mg (als zwei Injektionen à 40 mg an einem Tag) zwei Wochen später.<br><br>Danach beträgt die übliche Dosierung 40 mg jede zweite Woche. | Wenn diese Dosis nicht gut genug wirkt, kann Ihr Arzt die Dosis auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen. |

| **Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen** | | |
|---|---|---|
| **Alter und Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Kinder und Jugendliche zwischen 6 und 17 Jahren mit einem Körpergewicht von 40 kg oder mehr | Anfangsdosis von 80 mg (als zwei Injektionen à 40 mg an einem Tag), gefolgt von 40 mg jede zweite Woche, beginnend zwei Wochen später.<br><br>Wenn ein schnelleres Ansprechen erforderlich ist, kann Ihr Arzt eine Anfangsdosis von 160 mg (als vier Injektionen à 40 mg an einem Tag oder als zwei Injektionen à 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) verschreiben, gefolgt von 80 mg (als zwei Injektionen à 40 mg an einem Tag) zwei Wochen später.<br><br>Danach beträgt die übliche Dosierung 40 mg jede zweite Woche. | Wenn diese Dosis nicht gut genug wirkt, kann der Arzt die Dosis auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen. |
| Kinder und Jugendliche zwischen 6 und 17 Jahren mit einem Körpergewicht unter 40 kg | Anfangsdosis von 40 mg, gefolgt von 20 mg jede zweite Woche, beginnend zwei Wochen später.<br><br>Wenn ein schnelleres Ansprechen erforderlich ist, kann Ihr Arzt eine Anfangsdosis von 80 mg (als zwei Injektionen à 40 mg an einem Tag) verschreiben, gefolgt von 40 mg zwei Wochen später.<br><br>Danach beträgt die übliche Dosierung 20 mg jede zweite Woche. | Wenn diese Dosis nicht gut genug wirkt, kann der Arzt die Dosishäufigkeit auf 20 mg jede Woche erhöhen. |

| **Colitis ulcerosa** | | |
|---|---|---|
| **Alter und Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Erwachsene | Anfangsdosis von 160 mg (als vier Injektionen à 40 mg an einem Tag oder als zwei Injektionen à 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen), gefolgt von 80 mg (als zwei Injektionen à 40 mg an einem Tag) zwei Wochen später.<br><br>Danach beträgt die übliche Dosierung 40 mg jede zweite Woche. | Wenn diese Dosis nicht gut genug wirkt, kann Ihr Arzt die Dosis auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen. |

| **Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen** | | |
|---|---|---|
| **Alter oder Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von 40 kg oder mehr | 160 mg als Anfangsdosis (entweder als vier Injektionen von 40 mg an einem Tag oder als zwei Injektionen von 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen), danach eine Dosis von 80 mg zwei Wochen später (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag).<br><br>Danach ist die übliche Dosis 80 mg jede zweite Woche (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag). | Auch wenn Sie während der Behandlung 18 Jahre alt werden, sollten Sie Hefiya weiterhin mit der üblichen Dosis spritzen. |
| Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht unter 40 kg | 80 mg als Anfangsdosis (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag), danach eine Dosis von 40 mg zwei Wochen später (als eine Injektion von 40 mg).<br><br>Danach ist die übliche Dosis 40 mg jede zweite Woche. | Auch wenn Sie während der Behandlung 18 Jahre alt werden, sollten Sie Hefiya weiterhin mit der üblichen Dosis spritzen. |

| **Nicht infektiöse Uveitis** | | |
|---|---|---|
| **Alter und Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Erwachsene | Anfangsdosis von 80 mg (als zwei Injektionen à 40 mg), gefolgt von 40 mg jede zweite Woche, beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis. | Bei nicht infektiöser Uveitis können Kortikosteroide oder andere Arzneimittel, die das körpereigene Abwehrsystem beeinflussen, während der Behandlung mit Hefiya weiter genommen werden. Hefiya kann auch alleine angewendet werden.<br><br>Sie sollten Hefiya so lange spritzen, wie Sie dies mit Ihrem Arzt besprochen haben. |
| Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit einem Gewicht von 30 kg oder mehr | 40 mg jede zweite Woche gemeinsam mit Methotrexat. | Der Arzt kann auch eine Anfangsdosis von 80 mg verschreiben, die eine Woche vor Beginn der üblichen Dosis verabreicht werden kann. |
| Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit einem Gewicht unter 30 kg | 20 mg jede zweite Woche gemeinsam mit Methotrexat. | Der Arzt kann auch eine Anfangsdosis von 40 mg verschreiben, die eine Woche vor Beginn der üblichen Dosis verabreicht werden kann. |

**Art der Anwendung**

Hefiya wird unter die Haut gespritzt (subkutane Injektion).

Eine genaue Anleitung zur Injektion von Hefiya finden Sie in Abschnitt 7, **„Anweisung für die Anwendung“.**

**Wenn Sie eine größere Menge von Hefiya angewendet haben, als Sie sollten**

Falls Sie Hefiya versehentlich häufiger gespritzt haben, als Sie sollten, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker und erläutern Sie ihm, dass Sie mehr als erforderlich gespritzt haben. Nehmen Sie immer die Faltschachtel des Arzneimittels mit, auch wenn sie leer ist.

**Wenn Sie die Injektion von Hefiya vergessen haben**

Wenn Sie einmal eine Injektion vergessen haben, sollten Sie die nächste Hefiya-Dosis spritzen, sobald Ihnen dies auffällt. Spritzen Sie Ihre darauffolgende Dosis an dem ursprünglich vorgesehenen Tag, wie Sie es getan hätten, wenn Sie die Injektion nicht vergessen hätten.

**Wenn Sie die Anwendung von Hefiya abbrechen**

Die Entscheidung, die Anwendung von Hefiya abzubrechen, müssen Sie mit Ihrem Arzt besprechen. Die Anzeichen Ihrer Erkrankung können nach Abbruch der Behandlung zurückkehren.

Sollten Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

## 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die meisten Nebenwirkungen sind leicht bis mäßig ausgeprägt. Einige können jedoch auch schwerwiegend sein und müssen behandelt werden. Nebenwirkungen können bis zu vier Monate oder länger nach der letzten Injektion von Hefiya auftreten.

**Wenden Sie sich sofort an einen Arzt**, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen von allergischen Reaktionen oder Herzschwäche bemerken:
- starker Hautausschlag, Nesselsucht;
- Schwellung im Gesicht, an Händen oder Füßen;
- Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken;
- Kurzatmigkeit bei Belastung oder im Liegen oder Schwellung der Füße.

**Benachrichtigen Sie bitte so bald wie möglich Ihren Arzt**, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen bemerken:
- Anzeichen und Symptome einer Infektion wie Fieber, Krankheitsgefühl, Wunden, Zahnprobleme, Brennen beim Wasserlassen, Gefühl der Schwäche oder Müdigkeit oder Husten;
- Symptome für Nervenprobleme wie Kribbeln, Taubheitsgefühl, Doppeltsehen oder Schwäche in Armen oder Beinen;
- Anzeichen für Hautkrebs wie eine Beule oder offene Stelle, die nicht abheilt;
- Anzeichen und Krankheitserscheinungen, die auf eine mögliche Erkrankung des blutbildenden Systems hinweisen, wie anhaltendes Fieber, Blutergüsse, Blutungen, Blässe.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden mit Adalimumab beobachtet:

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Schmerz, Schwellung, Rötung oder Juckreiz);
- Infektionen der Atemwege (einschließlich Erkältung, Fließschnupfen, Infektion der Nasennebenhöhlen, Lungenentzündung);
- Kopfschmerzen;
- Bauchschmerzen;
- Übelkeit und Erbrechen;
- Hautausschlag;
- Schmerzen in den Muskeln.

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Schwere Infektionen (einschließlich Blutvergiftung und Virusgrippe);
- Darminfektionen (einschließlich Magen-Darm-Grippe);
- Infektionen der Haut (einschließlich Entzündung des Unterhautgewebes und Gürtelrose);
- Infektionen des Ohres;
- Infektionen des Mundes (einschließlich Zahninfektionen und Fieberbläschen);
- Infektionen der Fortpflanzungsorgane;
- Harnwegsinfektion;
- Pilzinfektionen;
- Gelenkinfektionen;
- Gutartige Tumoren;
- Hautkrebs;
- Allergische Reaktionen (einschließlich durch Jahreszeiten bedingte Allergie);
- Flüssigkeitsverlust (Dehydratation);
- Stimmungsschwankungen (einschließlich Depression);
- Angstgefühl;
- Schlafstörungen;

- Empfindungsstörungen (einschließlich Kribbeln, Prickeln oder Taubheitsgefühl);
- Migräne;
- Symptome einer Nervenwurzelkompression (Hexenschuss, einschließlich Rückenschmerzen und Beinschmerzen);
- Sehstörungen;
- Augenentzündung;
- Entzündung des Augenlides und Anschwellen des Auges;
- Schwindelgefühl;
- Herzrasen;
- Hoher Blutdruck;
- Hitzegefühl;
- Blutergüsse;
- Husten;
- Asthma;
- Kurzatmigkeit;
- Magen-Darm-Blutungen;
- Verdauungsstörung (Magenverstimmung, Blähungen, Sodbrennen);
- Saures Aufstoßen;
- Sicca-Syndrom (einschließlich trockener Augen und trockenem Mund);
- Juckreiz;
- Juckender Hautausschlag;
- Blaue Flecken;
- Entzündung der Haut (wie z. B. Ekzeme);
- Brüchige Finger- und Fußnägel;
- Vermehrtes Schwitzen;
- Haarausfall;
- Neuer Ausbruch oder Verschlechterung von Schuppenflechte (Psoriasis);
- Muskelkrämpfe;
- Blut im Urin;
- Nierenprobleme;
- Schmerzen im Brustraum;
- Ödeme (Wasseransammlungen im Körper, die zu Hautschwellungen an den betroffenen Stellen führen);
- Fieber;
- Verringerung der Blutplättchen, dadurch erhöhtes Risiko für Blutungen oder blaue Flecken;
- Verzögerte Wundheilung.

**Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Ungewöhnliche Infektionen (Tuberkulose und andere Infektionen), die auftreten, wenn die Widerstandskraft gegenüber Krankheiten vermindert ist (opportunistische Infektionen);
- Neurologische Infekte (einschließlich viraler Hirnhautentzündung);
- Augeninfektionen;
- Bakterielle Infektionen;
- Entzündung und Infektion des Dickdarms (Divertikulitis);
- Krebs, darunter Krebs, der das Lymphsystem betrifft (Lymphom) und Melanom (eine Hautkrebsart);
- Immunstörungen, welche die Lunge, Haut und Lymphknoten betreffen können (kommen am häufigsten als Erkrankung namens Sarkoidose vor);
- Vaskulitis (Entzündung der Blutgefäße);
- Zittern (Tremor);
- Neuropathie (Nervenschädigung);
- Schlaganfall;
- Doppeltsehen;

- Hörverlust, Ohrensausen;
- Unregelmäßiger Herzschlag, wie z. B. übersprungene Schläge;
- Herzprobleme, die zu Kurzatmigkeit und Anschwellen der Fußknöchel führen können;
- Herzinfarkt;
- Eine Ausbuchtung in der Wand einer Hauptarterie, Entzündung und Blutgerinnsel in einer Vene, Verstopfung eines Blutgefäßes;
- Lungenerkrankungen, die sich in Kurzatmigkeit äußern (einschließlich Entzündung);
- Lungenembolie (Verschluss in einer Lungenarterie);
- Nicht normale Ansammlung von Flüssigkeit in der Umgebung der Lunge (Pleuraerguss);
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse, die starke Schmerzen im Bauchraum und Rücken verursacht;
- Schluckstörungen;
- Gesichtsschwellung (Ödem);
- Gallenblasenentzündung, Gallensteine;
- Fettleber (Ansammlung von Fett in den Leberzellen);
- Nächtliches Schwitzen;
- Narbenbildung;
- Abnormaler Muskelabbau;
- Systemischer Lupus erythematodes (eine Immunerkrankung mit Entzündung von Haut, Herz, Lunge, Gelenken und anderen Organsystemen);
- Schlafstörungen;
- Impotenz;
- Entzündungen.

**Selten** (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen)

- Leukämie (Krebs, der das Blut und das Knochenmark betrifft);
- Schwere allergische Reaktionen mit Schock;
- Multiple Sklerose;
- Nervenerkrankungen (z. B. Entzündung des Sehnervs und Guillain-Barré-Syndrom, eine Erkrankung, die zu Muskelschwäche, gestörten Sinnesempfindungen, Kribbeln in Armen und Oberkörper führen kann);
- Herzstillstand;
- Lungenfibrose (Narbenbildung in der Lunge);
- Darmperforation (Darmwanddurchbruch);
- Hepatitis (Leberentzündung);
- Erneuter Ausbruch von Hepatitis-B-Infektion;
- Entzündung der Leber, die durch das körpereigene Abwehrsystem ausgelöst wird (Autoimmunhepatitis);
- Entzündung der Blutgefäße der Haut (kutane Vaskulitis);
- Stevens-Johnson-Syndrom (lebensbedrohliche Reaktion mit grippeähnlichen Anzeichen und Hautausschlag mit Blasenbildung);
- Gesichtsschwellung (Ödem) in Verbindung mit allergischen Reaktionen;
- Entzündlicher Hautausschlag (Erythema multiforme);
- Lupusähnliches Syndrom;
- Angioödem (lokalisierte Schwellung der Haut);
- Lichenoide Hautreaktion (juckender, rötlicher bis violetter Hautausschlag).

**Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Hepatosplenales T-Zell-Lymphom (ein selten auftretender Blutkrebs, der oft tödlich ist);
- Merkelzellkarzinom (eine Art von Hautkrebs);
- Kaposi-Sarkom, eine seltene Krebserkrankung, die mit einer Infektion mit dem humanen Herpesvirus 8 assoziiert ist. Das Kaposi-Sarkom tritt am häufigsten in Form von violetten Hautläsionen auf;

- Leberversagen;
- Verschlechterung einer sogenannten Dermatomyositis (tritt als Hautausschlag in Verbindung mit Muskelschwäche in Erscheinung);
- Gewichtszunahme (bei den meisten Patienten war die Gewichtszunahme gering).

Mit Adalimumab wurden einige Nebenwirkungen beobachtet, die keine Anzeichen haben und nur durch Bluttests erkannt werden können. Dazu gehören:

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Verringerte Anzahl weißer Blutkörperchen;
- Verringerte Anzahl roter Blutkörperchen;
- Erhöhte Blutfettwerte;
- Erhöhte Werte für Leberenzyme.

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Erhöhte Anzahl weißer Blutkörperchen;
- Verringerte Anzahl von Blutplättchen;
- Erhöhte Harnsäurewerte;
- Abnormale Blutwerte für Natrium;
- Niedrige Blutwerte für Kalzium;
- Niedrige Blutwerte für Phosphat;
- Hohe Blutzuckerwerte;
- Hohe Blutwerte für Lactatdehydrogenase;
- Nachweis von Autoantikörpern im Blut;
- Hypokaliämie (Kaliummangel im Blut).

**Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Erhöhte Bilirubin-Konzentration im Blut (Leberwerte).

**Selten** (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen)

- Verringerte Anzahl weißer und roter Blutkörperchen und geringe Zahl an Blutplättchen.

**Meldung von Nebenwirkungen**
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## 5. Wie ist Hefiya aufzubewahren?

Für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf Etikett/Faltschachtel nach „EXP“ bzw. „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

Den Fertigpen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Alternative Lagerung:

Wenn erforderlich (zum Beispiel, wenn Sie verreisen), darf Hefiya für nicht länger als 21 Tage bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) und vor Licht geschützt aufbewahrt werden. Sobald der Fertigpen dem Kühlschrank entnommen wurde, um ihn bei Raumtemperatur zu lagern, **muss er innerhalb dieser 21 Tage verbraucht oder weggeworfen werden**, auch wenn er später in den Kühlschrank zurückgelegt wird. Sie sollten das Datum der Erstentnahme des Fertigpens aus dem Kühlschrank und das Wegwerfdatum notieren.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Hefiya enthält

- Der Wirkstoff ist: Adalimumab. Jeder Fertigpen enthält 40 mg Adalimumab in 0,8 ml Lösung.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Adipinsäure, Citronensäure-Monohydrat, Natriumchlorid, Mannitol (Ph.Eur.) (E 421), Polysorbat 80 (E 433), Salzsäure (E 507), Natriumhydroxid (E 524) und Wasser für Injektionszwecke (siehe Abschnitt 2 „Hefiya enthält Natrium“).

### Wie Hefiya aussieht und Inhalt der Packung

Hefiya 40 mg Injektionslösung (Injektion) im Fertigpen wird als 0,8 ml klare bis leicht opaleszierende, farblose oder leicht gelbliche Lösung geliefert.

Hefiya wird als Einweg-Fertigspritze in einem dreieckigen Pen mit Sichtfenster und Etikett geliefert. Die Spritze im Pen besteht aus Glas (Glastyp I) und hat eine 29-Gauge-Edelstahlnadel sowie eine innere Schutzkappe aus Gummi (thermoplastisches Elastomer) und ist mit 0,8 ml Lösung befüllt.

Jede Packung enthält 1 oder 2 Hefiya-Fertigpens.
Die Bündelpackung enthält 6 Hefiya-Fertigpens (3 Packungen à 2 Pens).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Hefiya ist als Fertigspritze und als Fertigpen erhältlich.

### Pharmazeutischer Unternehmer

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Österreich

### Hersteller

Sandoz GmbH Schaftenau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Österreich

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
Österreich

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**
Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

**България**
Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

**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

**Lietuva**
Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

**Luxembourg/Luxemburg**
Sandoz nv/sa (Belgique/Belgien)
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

**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

**Κύπρος**
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
(Ελλάδα
Τηλ: +30 216 600 5000

**Latvija**
Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

**United Kingdom (Northern Ireland)**
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

## 7. Anweisung für die Anwendung

Um möglichen Infektionen vorzubeugen und um sicherzustellen, dass Sie das Arzneimittel richtig anwenden, müssen Sie unbedingt diesen Anweisungen folgen.

Lesen Sie die folgenden Anweisungen vor der Injektion von Hefiya sorgfältig durch und stellen Sie sicher, dass Sie sie verstanden haben und befolgen können. Ihre medizinische Fachkraft sollte Ihnen vor der ersten Anwendung zeigen, wie Sie Hefiya richtig vorbereiten und mit dem Fertigpen injizieren. Sprechen Sie mit Ihrer medizinischen Fachkraft, wenn Sie Fragen haben.

**Hefiya-Fertigpen für den Einmalgebrauch**

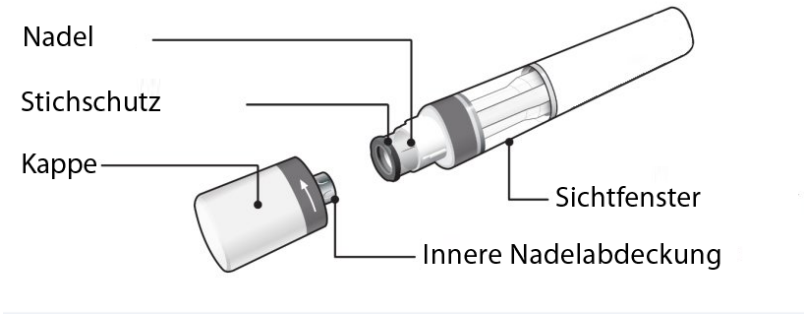



*Abbildung A: Teile des Hefiya-Pens*

In *Abbildung A* ist der Pen mit abgezogener Kappe dargestellt. Entfernen Sie die Kappe **erst unmittelbar vor der Injektion**.

**Halten Sie sich unbedingt an Folgendes:**
- Den Umkarton **erst öffnen**, wenn Sie alles für die Verwendung des Pens vorbereitet haben.
- Den Pen **nicht verwenden**, wenn das Siegel des Außenkartons oder das Sicherheitssiegel des Pens beschädigt ist.
- Den Pen **nie unbeaufsichtigt** lassen, wenn andere Personen Zugang haben könnten.
- Einen fallengelassenen Pen **nicht verwenden**, wenn er beschädigt aussieht oder wenn er mit entfernter Schutzkappe fallengelassen wurde.
- Hefiya 15–30 Minuten nach Entnahme aus dem Kühlschrank injizieren, damit die Injektion angenehmer ist.

- Den gebrauchten Pen sofort nach Verwendung entsorgen. Den **Pen nicht wiederverwenden**. Siehe Abschnitt „**8. Entsorgen gebrauchter Pens**“ am Ende dieser Anweisung für die Anwendung.

**Wie ist der Pen aufzubewahren?**
- Den Pen im Umkarton im Kühlschrank bei einer Temperatur von 2 °C bis 8 °C aufbewahren. Bei Bedarf (zum Beispiel auf Reisen) kann Hefiya bis höchstens 21 Tage lang bei Raumtemperatur (bis 25 °C) aufbewahrt werden – unbedingt vor Licht schützen.
- Wenn Sie Ihren Fertigpen aus dem Kühlschrank nehmen und bei Zimmertemperatur lagern, muss der Fertigpen **innerhalb von 21 Tagen verbraucht werden oder er muss entsorgt werden**, auch wenn er später in den Kühlschrank zurückgelegt wurde. Sie sollten das Datum vermerken, an dem Ihr Fertigpen erstmalig aus dem Kühlschrank genommen wird, sowie das Datum, an dem er entsorgt werden sollte.
- Den Pen bis zur Verwendung im Originalkarton belassen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
- Den Pen nicht in extremer Wärme oder Kälte aufbewahren.
- Den Pen nicht einfrieren.

**Bewahren Sie Hefiya und alle Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.**

**Was benötigen Sie für die Injektion?**

Legen Sie folgende Teile auf eine saubere, ebene Fläche.

Der Karton enthält Folgendes:

- Hefiya-Fertigpens (siehe *Abbildung A*). Jeder Pen enthält 40 mg/0,8 ml Hefiya.

Im Karton nicht enthalten (siehe *Abbildung B*):

- Alkoholtupfer
- Wattebausch oder Gaze
- Entsorgungsbehälter für scharfe/spitze Instrumente

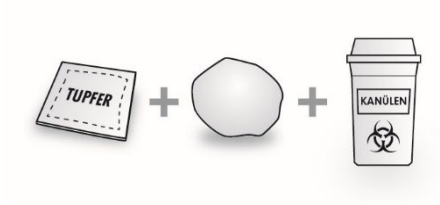



*Abbildung B: Nicht im Karton enthaltene Teile*

Siehe „**8. Entsorgen gebrauchter Pens**“ am Ende dieser Anweisung für die Anwendung.

**Vor der Injektion**

**Vorbereiten des Pens**

- Für eine angenehmere Injektion den Pen aus dem Kühlschrank nehmen und ihn ungeöffnet 15 bis 30 Minuten auf der Arbeitsfläche liegen lassen, damit er Raumtemperatur erreicht.

- Durch das Sichtfenster schauen. Die Lösung sollte farblos oder leicht gelblich sowie klar bis leicht opaleszierend sein. **Nicht verwenden**, wenn Partikel und/oder Verfärbungen zu sehen sind. Wenn Sie Bedenken bezüglich des Aussehens der Lösung haben, wenden Sie sich an Ihren Apotheker.

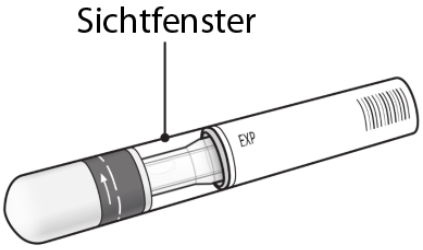



*Abbildung C: Sicherheitsprüfungen vor der Injektion*

- Auf das Verfalldatum („EXP“ bzw. „verwendbar bis“) des Pens achten. Den Pen nicht verwenden, wenn das Verfalldatum abgelaufen ist.
- Nicht verwenden, wenn das Sicherheitssiegel beschädigt ist.

**Wenden Sie sich an Ihren Apotheker, wenn der Pen bei Überprüfung eines der vorgenannten Kriterien nicht erfüllt.**

**1. Auswahl der Injektionsstelle:**

- Als Injektionsstelle wird die Vorderseite der Oberschenkel empfohlen. Sie können auch im unteren Bauchbereich injizieren, aber nicht in einem Bereich von 5 cm um den Nabel (siehe *Abbildung D*).
- Wählen Sie für jede Injektion eine andere Stelle.
- Injizieren Sie nicht an Stellen, an denen die Haut druckempfindlich ist, blaue Flecken hat bzw. gerötet, schuppig oder hart ist. Vermeiden Sie Bereiche mit Narben oder Dehnungsstreifen. Wenn Sie an Psoriasis leiden, sollten Sie NICHT direkt an Stellen mit Psoriasis-Plaques injizieren.

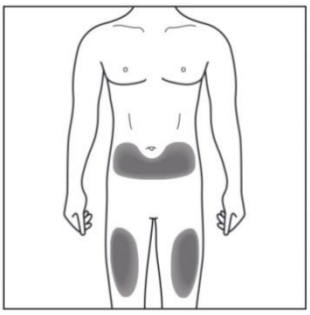


*Abbildung D: Auswahl der Injektionsstelle*

**2. Reinigung der Injektionsstelle:**

- Waschen Sie Ihre Hände gründlich mit Wasser und Seife.
- Säubern Sie die Stelle mit einem Alkoholtupfer mit kreisenden Bewegungen. Lassen Sie die Stelle vor dem Injizieren trocknen (siehe *Abbildung E*).
- Berühren Sie den gesäuberten Bereich vor der Injektion nicht mehr.

*Abbildung E: Reinigung der Injektionsstelle*

**3. Entfernen der Kappe vom Pen:**

- Entfernen Sie die Kappe erst unmittelbar vor der Verwendung des Pens.
- Die Kappe in Richtung der Pfeile abdrehen (siehe *Abbildung F*).
- Die Kappe nach Entfernen entsorgen. **Die Kappe nicht wieder aufsetzen**.
- Verwenden Sie den Pen innerhalb von 5 Minuten nach Entfernen der Kappe.
- An der Nadel treten ggf. einige Tropfen Flüssigkeit aus. Das ist normal.

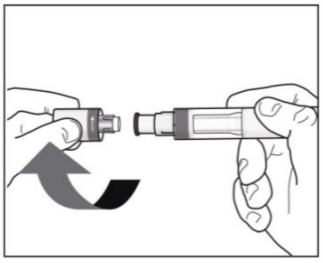
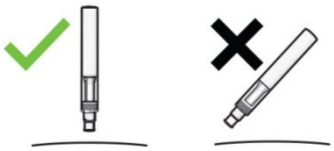


*Abbildung F: Abziehen der Kappe*

**4. Halten des Pens:**

- Halten Sie den Pen in einem Winkel von 90 Grad zur gesäuberten Injektionsstelle (siehe *Abbildung G*).



**Richtig** **Falsch**

*Abbildung G: Halten des Pens*

**Die Injektion**

**Sie müssen nachstehende Informationen vor der Injektion lesen.**
Während der Injektion hören Sie **2 laute Klicks**:

- Der **1. Klick** bedeutet, dass die Injektion gestartet wurde.
- Einige Sekunden später zeigt ein **2. Klick** an, dass die Injektion fast beendet ist.

Sie müssen den Pen weiterhin fest gegen die Haut drücken, bis eine **grüne Anzeige** im Fenster erscheint und sich nicht mehr bewegt.

**5. Beginn der Injektion:**

- Drücken Sie den Pen fest gegen die Haut, um die Injektion zu starten (siehe *Abbildung H*).
- Der **1. Klick** bedeutet, dass die Injektion gestartet wurde.
- **Halten** Sie den Pen fest gegen die Haut **gedrückt.**
- Die **grüne Anzeige** zeigt den Fortschritt der Injektion.

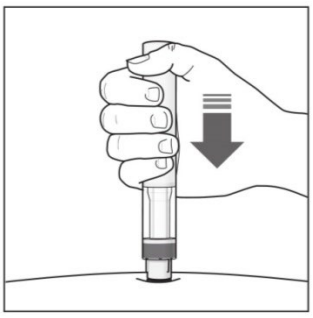


*Abbildung H: Beginn der Injektion*

**6. Abschließen der Injektion:**

- Achten Sie auf den **2. Klick**. Er bedeutet, dass die Injektion **fast** beendet ist.
- Warten Sie, bis die **grüne Anzeige** das Sichtfenster vollständig ausfüllt und sich nicht mehr bewegt (siehe *Abbildung I*).
- Der Pen kann nun entfernt werden.

*Abbildung I: Abschließen der Injektion*

**Nach der Injektion**

**7. Prüfen Sie, dass die grüne Anzeige das Sichtfenster ausfüllt** (siehe *Abbildung J*)**:**

- Dies bedeutet, dass das Arzneimittel verabreicht wurde. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn die grüne Anzeige nicht zu sehen ist.
- An der Injektionsstelle kann eine geringfügige Menge Blut austreten. Drücken Sie 10 Sekunden lang einen Wattebausch oder Gaze auf die Injektionsstelle. Die Injektionsstelle nicht reiben. Sie können die Injektionsstelle bei Bedarf mit einem kleinen Pflaster abkleben.

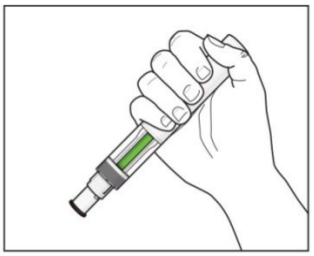
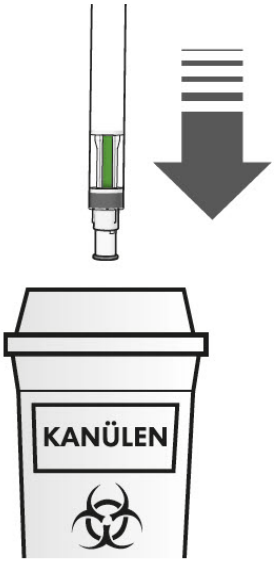


*Abbildung J: Prüfen der grünen Anzeige*

**8. Entsorgen gebrauchter Pens:**

- Entsorgen Sie gebrauchte Pens in einem Behälter für scharfe/spitze Instrumente (verschließbarer, stichfester Behälter). Aus Gründen Ihrer eigenen Sicherheit und Gesundheit und der anderer dürfen Pens niemals wiederverwendet werden.

- Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.




**Wenn Sie Fragen haben, wenden Sie sich bitte an einen Arzt, Apotheker oder medizinisches Fachpersonal, die mit Hefiya vertraut sind.**

**Gebrauchsinformation: Information für Patienten**

**Hefiya 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze**
Adalimumab
**40 mg/0,4 ml**

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Ihr Arzt wird Ihnen auch einen **Patientenpass** aushändigen, der wichtige Informationen zur Sicherheit enthält, die Sie vor und während der Behandlung mit Hefiya beachten sollten. Führen Sie diesen **Patientenpass** während der Behandlung und vier Monate, nachdem Sie (oder Ihr Kind) die letzte Hefiya-Injektion erhalten haben, mit sich.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

**Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Hefiya und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Hefiya beachten?
3. Wie ist Hefiya anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Hefiya aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen
7. Anweisung für die Anwendung


## 1. Was ist Hefiya und wofür wird es angewendet?

Hefiya enthält den Wirkstoff Adalimumab, der sich auf das Immunsystem (Abwehrsystem) Ihres Körpers auswirkt.

Hefiya ist für die Behandlung folgender entzündlicher Erkrankungen vorgesehen:
- rheumatoide Arthritis,
- polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis,
- Enthesitis-assoziierte Arthritis,
- ankylosierende Spondylitis,
- axiale Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist,
- Psoriasis-Arthritis,
- Plaque-Psoriasis,
- Hidradenitis suppurativa (Acne inversa),
- Morbus Crohn,
- Colitis ulcerosa,
- nicht infektiöse Uveitis.

Der Wirkstoff von Hefiya, Adalimumab, ist ein monoklonaler Antikörper. Monoklonale Antikörper sind Eiweiße, die sich an ein bestimmtes Zielmolekül im Körper binden.

Das Zielmolekül von Adalimumab ist das Eiweiß Tumornekrosefaktor-alpha (TNFα). Dieses wird bei den oben genannten entzündlichen Erkrankungen in erhöhten Konzentrationen gebildet. Durch die Bindung an TNFα blockiert Hefiya dessen Wirkung und verringert den Entzündungsprozess bei den genannten Erkrankungen.

Rheumatoide Arthritis

Die rheumatoide Arthritis ist eine entzündliche Erkrankung der Gelenke.

Hefiya wird angewendet, um die rheumatoide Arthritis bei Erwachsenen zu behandeln. Wenn Sie eine mäßige bis schwere aktive rheumatoide Arthritis haben, werden Ihnen möglicherweise zunächst andere Arzneimittel (Basistherapeutika wie Methotrexat) verabreicht. Wenn diese Arzneimittel nicht gut genug wirken, erhalten Sie Hefiya, um Ihre rheumatoide Arthritis zu behandeln.

Hefiya kann auch zur Behandlung einer schweren aktiven und fortschreitenden (progressiven) rheumatoiden Arthritis ohne vorherige Methotrexat-Behandlung eingesetzt werden.

Hefiya kann das Fortschreiten der durch die Erkrankung verursachten Knorpel- und Knochenschädigungen der Gelenke verlangsamen und die körperliche Funktionsfähigkeit verbessern.

Hefiya wird üblicherweise mit Methotrexat verwendet. Sollte Ihr Arzt die Gabe von Methotrexat als nicht geeignet erachten, kann Hefiya auch alleine angewendet werden.

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis

Die polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis ist eine entzündliche Gelenkserkrankung.

Hefiya wird angewendet, um die polyartikuläre idiopathische Arthritis bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 17 Jahren zu behandeln. Den Patienten werden möglicherweise zunächst andere Arzneimittel (Basistherapeutika wie Methotrexat) verabreicht. Wenn diese Arzneimittel nicht gut genug wirken, erhalten Patienten Hefiya, um ihre polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis zu behandeln.

Enthesitis-assoziierte Arthritis

Die Enthesitis-assoziierte Arthritis ist eine entzündliche Erkrankung der Gelenke und der Übergänge von Sehnen auf Knochen.
Hefiya wird angewendet, um die Enthesitis-assoziierte Arthritis bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren zu behandeln.
Den Patienten werden möglicherweise zunächst andere Arzneimittel (Basistherapeutika wie Methotrexat) verabreicht.
Wenn diese Arzneimittel nicht gut genug wirken, erhalten Patienten Hefiya.

Ankylosierende Spondylitis und axiale Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist

Die ankylosierende Spondylitis und axiale Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist, sind entzündliche Erkrankungen der Wirbelsäule.

Hefiya wird angewendet, um diese Erkrankungen bei Erwachsenen zu behandeln. Wenn Sie eine ankylosierende Spondylitis oder axiale Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist, haben, werden Sie zunächst mit anderen Arzneimitteln behandelt. Wenn diese Arzneimittel nicht gut genug wirken, erhalten Sie Hefiya, um die Anzeichen und Beschwerden Ihrer Erkrankung zu vermindern.

Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen

Plaque-Psoriasis (Schuppenflechte mit klar abgegrenzten Hautstellen) ist ein entzündlicher Hautzustand, der rote, schuppige, verkrustete Stellen auf der Haut verursacht, die mit silbrigen Schuppen bedeckt sind. Plaque-Psoriasis kann auch die Nägel befallen, sodass diese spröde werden, sich verdicken und sich vom Nagelbett abheben, was schmerzhaft sein kann. Es wird angenommen,

dass die Schuppenflechte durch ein Problem mit dem körpereigenen Abwehrsystem verursacht wird. Dadurch kommt es zu einer vermehrten Produktion von Hautzellen.

Hefiya wird angewendet, um die mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen zu behandeln. Hefiya wird auch angewendet, um schwere Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen 4 und 17 Jahren zu behandeln, bei denen eine äußerliche Behandlung der Haut mit Arzneimitteln und eine Behandlung mit UV-Licht nicht sehr gut gewirkt haben oder nicht geeignet sind.

Psoriasis-Arthritis

Die Psoriasis-Arthritis ist eine entzündliche Erkrankung der Gelenke, die in Verbindung mit Schuppenflechte (Psoriasis) auftritt.

Hefiya wird angewendet, um die Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen zu behandeln. Hefiya kann das Fortschreiten der durch die Erkrankung verursachten Knorpel- und Knochenschädigungen der Gelenke verlangsamen und die körperliche Funktionsfähigkeit verbessern.

Hidradenitis suppurativa (Acne inversa) bei Erwachsenen und Jugendlichen

Hidradenitis suppurativa ist eine langfristige und oft schmerzhafte entzündliche Hauterkrankung. Zu den Beschwerden gehören unter anderem druckempfindliche Knötchen und Eiteransammlungen (Abszesse), aus denen Eiter austreten kann. Am häufigsten sind bestimmte Bereiche der Haut betroffen, wie z. B. unter den Brüsten, unter den Achseln, an den Innenseiten der Oberschenkel, in der Leistengegend und am Gesäß. An den betroffenen Stellen kann es auch zu Vernarbungen kommen.

Hefiya wird angewendet zur Behandlung
- der mittelschweren bis schweren Hidradenitis Suppurativa bei Erwachsenen und
- der mittelschweren bis schweren Hidradenitis Suppurativa bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren

Hefiya kann die Anzahl Ihrer Knötchen und Eiteransammlungen verringern und kann die Schmerzen, die oft mit dieser Erkrankung einhergehen, lindern. Möglicherweise bekommen Sie zunächst andere Arzneimittel. Wenn diese Arzneimittel nicht gut genug wirken, erhalten Sie Hefiya.

Morbus Crohn bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen

Morbus Crohn ist eine entzündliche Erkrankung des Darmes.

Hefiya wird angewendet zur Behandlung
- von mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn bei Erwachsenen und
- von mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren

Wenn Sie an Morbus Crohn erkrankt sind, werden Sie zunächst mit anderen Arzneimitteln behandelt. Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, erhalten Sie Hefiya, um die Anzeichen und Beschwerden von Morbus Crohn zu vermindern.

Colitis ulcerosa bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen

Colitis ulcerosa ist eine entzündliche Erkrankung des Dickdarms.

Hefiya wird angewendet zur Behandlung
- von mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa bei Erwachsenen und
- von mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren.

Wenn Sie an Colitis ulcerosa erkrankt sind, erhalten Sie möglicherweise zuerst andere Arzneimittel. Wenn diese Arzneimittel nicht gut genug wirken, erhalten Sie Hefiya, um die Anzeichen und Beschwerden Ihrer Colitis ulcerosa zu vermindern.

Nicht infektiöse Uveitis bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen

Die nicht infektiöse Uveitis ist eine entzündliche Erkrankung, die bestimmte Teile des Auges betrifft. Diese Entzündung führt dazu, dass man schlechter sieht und/oder dass man Schwebeteile sieht (schwarze Punkte oder Schlieren, die sich durch das Blickfeld bewegen). Hefiya wirkt, indem es die Entzündung verringert.

Hefiya wird angewendet zur Behandlung von
- Erwachsenen mit nicht infektiöser Uveitis mit einer Entzündung im hinteren Bereich des Auges
- Kindern ab einem Alter von 2 Jahren mit chronischer nicht infektiöser Uveitis mit einer Entzündung im vorderen Bereich des Auges.

Möglicherweise bekommen Sie zunächst andere Arzneimittel. Wenn diese Arzneimittel nicht gut genug wirken, erhalten Sie Hefiya.

## 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Hefiya beachten?

### Hefiya darf nicht angewendet werden

- wenn Sie allergisch gegenüber dem Wirkstoff Adalimumab oder einem der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind (aufgelistet in Abschnitt 6).

- wenn Sie an einer schweren Infektion wie aktiver Tuberkulose, Sepsis (Blutvergiftung) oder einer anderen opportunistischen Infektion (ungewöhnliche Infektion, die im Zusammenhang mit einer Schwächung des Immunsystems auftritt) erkrankt sind. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei Ihnen Anzeichen von Infektionen, z. B. Fieber, Wunden, Abgeschlagenheit, Zahnprobleme, vorliegen (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

- wenn Sie an mäßiger bis schwerer Herzschwäche (Herzinsuffizienz) erkrankt sind. Es ist wichtig, dass Sie Ihrem Arzt über zurückliegende oder bestehende ernsthafte Herzbeschwerden berichten (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Hefiya anwenden.

Allergische Reaktion

- Sollten bei Ihnen allergische Reaktionen auftreten mit Anzeichen wie Engegefühl in der Brust, pfeifende Atemgeräusche, Benommenheit/Schwindel, Schwellungen oder Hautausschlag, sollten Sie Hefiya nicht weiter anwenden und sich unverzüglich mit Ihrem Arzt in Verbindung setzen, da diese Reaktionen in seltenen Fällen lebensbedrohlich sein können.

Infektionen

- Wenn Sie an einer Infektion erkrankt sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie mit der Hefiya-Behandlung beginnen. Auch dann, wenn Sie die Infektion schon länger haben, oder die Infektion örtlich begrenzt ist (z. B. ein Unterschenkelgeschwür). Wenn Sie unsicher sind, fragen Sie Ihren Arzt.

- Während der Behandlung mit Hefiya können Sie leichter an Infektionen erkranken. Das Risiko kann sich zusätzlich erhöhen, wenn Ihre Lungenfunktion verringert ist. Diese Infektionen können schwer sein und umfassen Tuberkulose, Infektionen, die durch Viren, Pilze, Parasiten

oder Bakterien oder andere ungewöhnliche Infektionserreger verursacht werden, sowie Sepsis (Blutvergiftung).

- Diese Infektionen können in seltenen Fällen lebensbedrohlich sein. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei Ihnen Anzeichen wie Fieber, Wunden, Abgeschlagenheit oder Zahnprobleme auftreten. Ihr Arzt kann ein kurzzeitiges Absetzen der Hefiya-Behandlung empfehlen.

Tuberkulose (TB)

- Ihr Arzt wird Sie vor Beginn der Behandlung mit Hefiya auf Anzeichen und Krankheitserscheinungen einer Tuberkulose untersuchen, da bei mit Adalimumab behandelten Patienten von Tuberkulosefällen berichtet wurde. Zu dieser gründlichen Untersuchung gehören die Aufnahme einer umfassenden medizinischen Vorgeschichte und geeignete Tests (z. B. eine Röntgen-Aufnahme des Brustkorbs und ein Tuberkulintest). Die Durchführung und Ergebnisse dieser Tests sollten in Ihrem **Patientenpass** dokumentiert werden. Es ist sehr wichtig, dass Sie Ihrem Arzt mitteilen, wenn Sie jemals Tuberkulose hatten oder wenn Sie in engem Kontakt zu jemandem standen, der Tuberkulose hatte. Tuberkulose kann sich während der Behandlung entwickeln, sogar wenn Sie eine vorbeugende Behandlung gegen Tuberkulose bekommen haben. Sollten Anzeichen einer Tuberkulose (anhaltender Husten, Gewichtsverlust, das Gefühl keine Energie zu haben, leichtes Fieber) oder einer anderen Infektion während oder nach der Behandlung auftreten, benachrichtigen Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt.

Reisen/wiederkehrende Infektionen

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie sich in Regionen aufgehalten haben oder in Regionen gereist sind, in denen Pilzinfektionen sehr häufig vorkommen (z. B. Histoplasmose, Kokzidioidomykose oder Blastomykose).

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie in der Vergangenheit unter wiederkehrenden Infektionen oder anderen Krankheiten litten, die das Risiko einer Infektion erhöhen.

Hepatitis-B-Virus

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Träger des Hepatitis-B-Virus (HBV) sind, wenn Sie eine aktive HBV-Infektion haben oder wenn Sie glauben, dass Sie ein erhöhtes Risiko für eine HBV-Infektion haben. Ihr Arzt sollte Sie auf HBV untersuchen. Adalimumab kann zu einem erneuten Ausbruch einer HBV-Infektion bei Personen führen, die dieses Virus tragen. In einigen seltenen Fällen, besonders bei der zusätzlichen Anwendung von weiteren Arzneimitteln, die das körpereigene Abwehrsystem unterdrücken, kann der erneute Ausbruch einer HBV-Infektion lebensbedrohend sein.

Personen über 65 Jahre

- Wenn Sie über 65 Jahre alt sind, können Sie für Infektionen anfälliger sein, während Sie Hefiya nehmen. Sie und Ihr Arzt sollten besonders auf Anzeichen einer Infektion achten, während Sie mit Hefiya behandelt werden. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie Anzeichen von Infektionen wie Fieber, Wunden, Gefühl der Müdigkeit oder Zahnprobleme bekommen.

Chirurgische oder zahnmedizinische Eingriffe

- Vor einer Operation oder einer Zahnbehandlung informieren Sie bitte Ihren Arzt über Ihre Behandlung mit Hefiya. Ihr Arzt kann ein kurzzeitiges Absetzen der Hefiya-Behandlung empfehlen.

Demyelinisierende Erkrankungen

- Wenn Sie eine demyelinisierende Erkrankung (eine Erkrankung, die die Schutzschicht um die Nerven beeinträchtigt) wie z. B. multiple Sklerose haben oder entwickeln, wird Ihr Arzt entscheiden, ob Sie Hefiya erhalten bzw. weiter anwenden sollten. Informieren Sie bitte umgehend Ihren Arzt, wenn es bei Ihnen zu Anzeichen wie verändertem Sehvermögen oder Kraftlosigkeit in den Armen oder Beinen kommt oder wenn sich Körperteile taub oder kribbelig anfühlen.

Impfungen

- Gewisse Impfstoffe enthalten lebende, jedoch abgeschwächte Formen von krankheitserregenden Bakterien und Viren und sollten während der Behandlung mit Hefiya nicht verwendet werden, da sie Infektionen verursachen können. Besprechen Sie jede Impfung vorher mit Ihrem Arzt. Bei Kindern wird empfohlen, nach Möglichkeit vor Behandlungsbeginn mit Hefiya alle anstehenden Impfungen zu verabreichen. Wenn Sie Hefiya während der Schwangerschaft erhalten haben, hat Ihr Säugling eventuell ein erhöhtes Risiko, während ungefähr der ersten 5 Monate nach der letzten Hefiya-Dosis, die Sie während der Schwangerschaft erhalten hatten, eine Infektion zu bekommen. Es ist wichtig, dass Sie den Ärzten des Kindes und anderem Fachpersonal im Gesundheitswesen mitteilen, dass Sie Hefiya während der Schwangerschaft angewendet haben, so dass diese darüber entscheiden können, ob Ihr Säugling eine Impfung erhalten sollte.

Herzschwäche

- Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt darüber informieren, wenn Sie schwerwiegende Herzprobleme haben oder gehabt haben. Wenn Sie eine leichte Herzschwäche (Herzinsuffizienz) haben und mit Hefiya behandelt werden, muss Ihre Herzschwäche sorgfältig durch Ihren Arzt überwacht werden. Entwickeln Sie neue oder sich verschlechternde Symptome einer Herzschwäche (z. B. Kurzatmigkeit oder Anschwellen der Füße), müssen Sie sofort mit Ihrem Arzt sprechen.

Fieber, blaue Flecken, Bluten oder Blässe

- Die körpereigene Produktion von Blutzellen, die Infektionen bekämpfen oder beim Stoppen von Blutungen helfen, kann bei einigen Patienten vermindert sein. Wenn Sie anhaltendes Fieber bekommen, sehr leicht blaue Flecken entwickeln oder bluten oder sehr blass aussehen, benachrichtigen Sie umgehend Ihren Arzt. Ihr Arzt wird möglicherweise entscheiden, die Behandlung zu beenden.

Krebs

- Es gab sehr selten Fälle bestimmter Krebsarten bei Kindern und Erwachsenen, die Adalimumab oder andere TNFα-Hemmer erhielten. Patienten mit schwereren Verlaufsformen der rheumatoiden Arthritis und langjährig bestehender Erkrankung können ein im Vergleich zum Durchschnitt erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Lymphoms und von Leukämie (Krebsarten, die die Blutzellen und das Knochenmark betreffen) aufweisen. Wenn Sie Hefiya anwenden, kann sich Ihr Risiko, Lymphome, Leukämie oder andere Krebsformen zu entwickeln, möglicherweise erhöhen. In seltenen Fällen wurde bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, eine besondere und schwere Form des Lymphoms beobachtet. Einige dieser Patienten wurden gleichzeitig mit den Arzneimitteln Azathioprin oder Mercaptopurin behandelt. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie Azathioprin oder Mercaptopurin zusammen mit Hefiya einnehmen.

- Es wurden außerdem bei Patienten unter Adalimumab-Therapie Fälle von Hauttumoren, die keine Melanome waren, beobachtet. Falls während oder nach der Behandlung neue geschädigte

Hautstellen auftreten oder vorhandene Male oder geschädigte Stellen ihr Erscheinungsbild verändern, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

- Bei Patienten mit einer besonderen Art von Lungenerkrankung, der chronischen obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), sind unter Behandlung mit einem anderen TNFα-Hemmer Krebsarten aufgetreten, die keine Lymphome waren. Wenn Sie COPD haben oder wenn Sie stark rauchen, sollten Sie mit Ihrem Arzt besprechen, ob die Behandlung mit einem TNFα-Hemmer für Sie geeignet ist.

Autoimmunerkrankungen

- In seltenen Fällen kann die Behandlung mit Hefiya ein lupusähnliches Syndrom auslösen. Kontaktieren Sie Ihren Arzt, falls Symptome wie ein anhaltender, nicht erklärbarer Hautausschlag, Fieber, Gelenkschmerzen oder Müdigkeit auftreten.

**Kinder und Jugendliche**

- Impfungen: Wenn möglich, sollten Kinder und Jugendliche vor Anwendung von Hefiya auf dem neuesten Stand mit allen Impfungen sein.

**Anwendung von Hefiya zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder Sie beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Hefiya kann zusammen mit Basistherapeutika (wie Methotrexat, Sulfasalazin, Hydroxychloroquin, Leflunomid und injizierbaren Goldzubereitungen) und mit Kortikosteroiden oder Schmerzmitteln, einschließlich nicht steroidhaltiger entzündungshemmender Antirheumatika (NSAR), verwendet werden.

Sie dürfen Hefiya nicht zusammen mit Arzneimitteln verwenden, die als Wirkstoffe Anakinra oder Abatacept enthalten, da ein erhöhtes Risiko einer schwerwiegenden Infektion besteht. Die Kombination von Adalimumab oder anderen TNF-Antagonisten mit Anakinra oder Abatacept wird nicht empfohlen, da ein mögliches erhöhtes Risiko für Infektionen, inklusive schwerer Infektionen, und für andere mögliche Arzneimittelwechselwirkungen besteht. Sollten Sie Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

**Schwangerschaft und Stillzeit**

- Sie sollten eine geeignete Verhütungsmethode in Erwägung ziehen, um nicht schwanger zu werden, und bis mindestens 5 Monate nach der letzten Dosis von Hefiya verhüten.

- Wenn Sie schwanger sind, vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie Ihren Arzt vor Anwendung dieses Arzneimittels um Rat.

- Hefiya sollte während einer Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies erforderlich ist.

- Laut einer Studie mit Schwangeren bestand bei Kindern von Müttern, die während der Schwangerschaft mit Adalimumab behandelt wurden, kein höheres Risiko für Geburtsfehler als bei Kindern von Müttern mit der gleichen Erkrankung, die nicht mit Adalimumab behandelt wurden.

- Hefiya kann während der Stillzeit angewendet werden.

- Wenn Sie Hefiya während einer Schwangerschaft erhalten, hat Ihr Säugling eventuell ein erhöhtes Risiko, eine Infektion zu bekommen.

- Es ist wichtig, dass Sie vor einer Impfung Ihres Säuglings die Ärzte des Kindes und anderes Fachpersonal im Gesundheitswesen darüber informieren, dass Sie Hefiya während der Schwangerschaft angewendet haben. Weitere Information siehe im Abschnitt zu Impfungen unter „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“.

**Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Hefiya kann einen geringen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen haben. Bei der Anwendung von Hefiya kann das Sehvermögen beeinträchtigt sein und es kann das Gefühl auftreten, dass sich der Raum dreht (Schwindel).

**Hefiya enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 0,4 ml Dosis, das heißt es ist nahezu „natriumfrei“.

## 3. Wie ist Hefiya anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die empfohlenen Dosen von Hefiya in den genehmigten Anwendungen. Ihr Arzt kann Hefiya in einer anderen Stärke verschreiben, wenn Sie eine andere Dosis benötigen.

| **Rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis, ankylosierende Spondylitis oder axiale Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist** | | |
|---|---|---|
| **Alter oder Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Erwachsene | 40 mg jede zweite Woche als Einzeldosis | Während Sie Hefiya bei rheumatoider Arthritis anwenden, wird die Gabe von Methotrexat fortgesetzt. Sollte Ihr Arzt die Gabe von Methotrexat als nicht geeignet erachten, kann Hefiya auch alleine angewendet werden.<br><br>Falls Sie an rheumatoider Arthritis erkrankt sind und kein Methotrexat begleitend zu Ihrer Behandlung mit Hefiya erhalten, kann Ihr Arzt sich für eine Hefiya-Gabe von 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche entscheiden. |

| **Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis** | | |
|---|---|---|
| **Alter oder Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Kinder ab 2 Jahren, Jugendliche und Erwachsene mit einem Gewicht von 30 kg oder mehr | 40 mg jede zweite Woche | Entfällt |
| Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit einem Gewicht zwischen 10 kg und unter 30 kg | 20 mg jede zweite Woche | Entfällt |

| **Enthesitis-assoziierte Arthritis** | | |
|---|---|---|
| **Alter oder Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Kinder ab 6 Jahren, Jugendliche und Erwachsene mit einem Gewicht von 30 kg oder mehr | 40 mg jede zweite Woche | Entfällt |
| Kinder ab 6 Jahren und Jugendliche mit einem Gewicht zwischen 15 kg und unter 30 kg | 20 mg jede zweite Woche | Entfällt |

| **Plaque-Psoriasis** | | |
|---|---|---|
| **Alter oder Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Erwachsene | Anfangsdosis von 80 mg (als zwei Injektionen à 40 mg an einem Tag), gefolgt von 40 mg jede zweite Woche, beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis. | Sie sollten Hefiya so lange spritzen, wie Sie dies mit Ihrem Arzt besprochen haben. Wenn diese Dosis nicht gut genug wirkt, kann Ihr Arzt die Dosis auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen. |

| **Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen** | | |
|---|---|---|
| **Alter oder Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Kinder und Jugendliche zwischen 4 und 17 Jahren mit einem Körpergewicht von 30 kg oder mehr | Anfangsdosis von 40 mg, gefolgt von 40 mg eine Woche später.<br><br>Danach beträgt die übliche Dosierung 40 mg jede zweite Woche. | Entfällt |
| Kinder und Jugendliche zwischen 4 und 17 Jahren mit einem Körpergewicht von 15 kg bis unter 30 kg | Anfangsdosis von 20 mg, gefolgt von 20 mg eine Woche später.<br><br>Danach beträgt die übliche Dosierung 20 mg jede zweite Woche. | Entfällt |

| **Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)** | | |
|---|---|---|
| **Alter oder Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Erwachsene | Anfangsdosis von 160 mg (als vier Injektionen à 40 mg an einem Tag oder als zwei Injektionen à 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen), gefolgt von einer Dosis von 80 mg (als zwei Injektionen à 40 mg an einem Tag) zwei Wochen später.<br><br>Nach zwei weiteren Wochen wird die Behandlung mit einer Dosis von 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche nach Anweisung Ihres Arztes fortgesetzt. | Es wird empfohlen, dass Sie an den betroffenen Stellen täglich eine antiseptische Waschlösung anwenden. |
| Jugendliche zwischen 12 und 17 Jahren mit einem Körpergewicht von 30 kg oder mehr | Anfangsdosis von 80 mg (als zwei Injektionen à 40 mg an einem Tag), gefolgt von 40 mg jede zweite Woche, beginnend eine Woche später. | Wenn diese Dosis nicht gut genug wirkt, kann Ihr Arzt die Dosis auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen.<br><br>Es wird empfohlen, dass Sie an den betroffenen Stellen täglich eine antiseptische Waschlösung anwenden. |

| **Morbus Crohn** | | |
|---|---|---|
| **Alter oder Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Erwachsene | Anfangsdosis von 80 mg (als zwei Injektionen à 40 mg an einem Tag), gefolgt von 40 mg jede zweite Woche, beginnend zwei Wochen später.<br><br>Wenn ein schnelleres Ansprechen erforderlich ist, kann Ihr Arzt eine Anfangsdosis von 160 mg (als vier Injektionen à 40 mg an einem Tag oder als zwei Injektionen à 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) verschreiben, gefolgt von 80 mg (als zwei Injektionen à 40 mg an einem Tag) zwei Wochen später.<br><br>Danach beträgt die übliche Dosierung 40 mg jede zweite Woche. | Wenn diese Dosis nicht gut genug wirkt, kann Ihr Arzt die Dosis auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen. |

| **Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen** | | |
|---|---|---|
| **Alter oder Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Kinder und Jugendliche zwischen 6 und 17 Jahren mit einem Körpergewicht von 40 kg oder mehr | Anfangsdosis von 80 mg (als zwei Injektionen à 40 mg an einem Tag), gefolgt von 40 mg jede zweite Woche, beginnend zwei Wochen später.<br><br>Wenn ein schnelleres Ansprechen erforderlich ist, kann Ihr Arzt eine Anfangsdosis von 160 mg (als vier Injektionen à 40 mg an einem Tag oder als zwei Injektionen à 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) verschreiben, gefolgt von 80 mg (als zwei Injektionen à 40 mg an einem Tag) zwei Wochen später.<br><br>Danach beträgt die übliche Dosierung 40 mg jede zweite Woche. | Wenn diese Dosis nicht gut genug wirkt, kann der Arzt die Dosis auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen. |
| Kinder und Jugendliche zwischen 6 und 17 Jahren mit einem Körpergewicht unter 40 kg | Anfangsdosis von 40 mg, gefolgt von 20 mg jede zweite Woche, beginnend zwei Wochen später.<br><br>Wenn ein schnelleres Ansprechen erforderlich ist, kann Ihr Arzt eine Anfangsdosis von 80 mg (als zwei Injektionen à 40 mg an einem Tag) verschreiben, gefolgt von 40 mg zwei Wochen später.<br><br>Danach beträgt die übliche Dosierung 20 mg jede zweite Woche. | Wenn diese Dosis nicht gut genug wirkt, kann der Arzt die Dosishäufigkeit auf 20 mg jede Woche erhöhen. |

| **Colitis ulcerosa** | | |
|---|---|---|
| **Alter oder Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Erwachsene | Anfangsdosis von 160 mg (als vier Injektionen à 40 mg an einem Tag oder als zwei Injektionen à 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen), gefolgt von 80 mg (als zwei Injektionen à 40 mg an einem Tag) zwei Wochen später.<br><br>Danach beträgt die übliche Dosierung 40 mg jede zweite Woche. | Wenn diese Dosis nicht gut genug wirkt, kann Ihr Arzt die Dosis auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen. |

| **Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen** | | |
|---|---|---|
| **Alter oder Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von 40 kg oder mehr | 160 mg als Anfangsdosis (entweder als vier Injektionen von 40 mg an einem Tag oder als zwei Injektionen von 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen), danach eine Dosis von 80 mg zwei Wochen später (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag).<br><br>Danach ist die übliche Dosis 80 mg jede zweite Woche. | Auch wenn Sie während der Behandlung 18 Jahre alt werden, sollten Sie Hefiya weiterhin mit der üblichen Dosis spritzen. |
| Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht unter 40 kg | 80 mg als Anfangsdosis (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag), danach eine Dosis von 40 mg zwei Wochen später (als eine Injektion von 40 mg).<br><br>Danach ist die übliche Dosis 40 mg jede zweite Woche. | Auch wenn Sie während der Behandlung 18 Jahre alt werden, sollten Sie Hefiya weiterhin mit der üblichen Dosis spritzen. |

| **Nicht infektiöse Uveitis** | | |
|---|---|---|
| **Alter oder Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Erwachsene | Anfangsdosis von 80 mg (als zwei Injektionen à 40 mg), gefolgt von 40 mg jede zweite Woche, beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis. | Bei nicht infektiöser Uveitis können Kortikosteroide oder andere Arzneimittel, die das körpereigene Abwehrsystem beeinflussen, während der Behandlung mit Hefiya weiter genommen werden. Hefiya kann auch alleine angewendet werden.<br><br>Sie sollten Hefiya so lange spritzen, wie Sie dies mit Ihrem Arzt besprochen haben. |
| Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit einem Gewicht von 30 kg oder mehr | 40 mg jede zweite Woche. | Der Arzt kann auch eine Anfangsdosis von 80 mg verschreiben, die eine Woche vor Beginn der üblichen Dosis von 40 mg jede zweite Woche verabreicht werden kann. Es wird empfohlen, Hefiya gemeinsam mit Methotrexat anzuwenden. |
| Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit einem Gewicht unter 30 kg | 20 mg jede zweite Woche. | Der Arzt kann auch eine Anfangsdosis von 40 mg verschreiben, die eine Woche vor Beginn der üblichen Dosis von 20 mg jede zweite Woche verabreicht werden kann. Es wird empfohlen, Hefiya gemeinsam mit Methotrexat anzuwenden. |

**Art der Anwendung**

Hefiya wird unter die Haut gespritzt (subkutane Injektion).

Eine genaue Anleitung zur Injektion von Hefiya finden Sie in Abschnitt 7, **„Anweisung für die Anwendung“**.

**Wenn Sie eine größere Menge von Hefiya angewendet haben, als Sie sollten**

Falls Sie Hefiya versehentlich häufiger gespritzt haben, als Sie sollten, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker und erläutern Sie ihm, dass Sie mehr als erforderlich gespritzt haben. Nehmen Sie immer die Faltschachtel des Arzneimittels mit, auch wenn sie leer ist.

**Wenn Sie die Injektion von Hefiya vergessen haben**

Wenn Sie einmal eine Injektion vergessen haben, sollten Sie die nächste Hefiya-Dosis spritzen, sobald Ihnen dies auffällt. Spritzen Sie Ihre darauffolgende Dosis an dem ursprünglich vorgesehenen Tag, wie Sie es getan hätten, wenn Sie die Injektion nicht vergessen hätten.

**Wenn Sie die Anwendung von Hefiya abbrechen**

Die Entscheidung, die Anwendung von Hefiya abzubrechen, müssen Sie mit Ihrem Arzt besprechen. Die Anzeichen Ihrer Erkrankung können nach Abbruch der Behandlung zurückkehren.

Sollten Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

## 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die meisten Nebenwirkungen sind leicht bis mäßig ausgeprägt. Einige können jedoch auch schwerwiegend sein und müssen behandelt werden. Nebenwirkungen können bis zu vier Monate oder länger nach der letzten Injektion von Hefiya auftreten.

**Wenden Sie sich sofort an einen Arzt**, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen von allergischen Reaktionen oder Herzschwäche bemerken:

- starker Hautausschlag, Nesselsucht;
- Schwellung im Gesicht, an Händen oder Füßen;
- Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken;
- Kurzatmigkeit bei körperlicher Aktivität oder im Liegen oder Schwellung der Füße.

**Benachrichtigen Sie bitte so bald wie möglich Ihren Arzt**, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen bemerken:

- Anzeichen und Symptome einer Infektion wie Fieber, Krankheitsgefühl, Wunden, Zahnprobleme, Brennen beim Wasserlassen, Gefühl der Schwäche oder Müdigkeit oder Husten;
- Symptome für Nervenprobleme wie Kribbeln, Taubheitsgefühl, Doppeltsehen oder Schwäche in Armen oder Beinen;
- Anzeichen für Hautkrebs wie eine Beule oder offene Stelle, die nicht abheilt;
- Anzeichen und Krankheitserscheinungen, die auf eine mögliche Erkrankung des blutbildenden Systems hinweisen, wie anhaltendes Fieber, Blutergüsse, Blutungen, Blässe.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden mit Adalimumab beobachtet:

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Schmerz, Schwellung, Rötung oder Juckreiz);
- Infektionen der Atemwege (einschließlich Erkältung, Fließschnupfen, Infektion der Nasennebenhöhlen, Lungenentzündung);
- Kopfschmerzen;
- Bauchschmerzen;
- Übelkeit und Erbrechen;
- Hautausschlag;
- Schmerzen in den Muskeln.

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Schwere Infektionen (einschließlich Blutvergiftung und Virusgrippe);
- Darminfektionen (einschließlich Magen-Darm-Grippe);
- Infektionen der Haut (einschließlich Entzündung des Unterhautzellgewebes und Gürtelrose);
- Infektionen des Ohres;
- Infektionen des Mundes (einschließlich Zahninfektionen und Fieberbläschen);
- Infektionen der Fortpflanzungsorgane;
- Harnwegsinfektion;

- Pilzinfektionen;
- Gelenkinfektionen;
- Gutartige Tumoren;
- Hautkrebs;
- Allergische Reaktionen (einschließlich durch Jahreszeiten bedingte Allergie);
- Flüssigkeitsverlust (Dehydratation);
- Stimmungsschwankungen (einschließlich Depression);
- Angstgefühl;
- Schlafstörungen;
- Empfindungsstörungen (einschließlich Kribbeln, Prickeln oder Taubheitsgefühl);
- Migräne;
- Symptome einer Nervenwurzelkompression (Hexenschuss, einschließlich Rückenschmerzen und Beinschmerzen);
- Sehstörungen;
- Augenentzündung;
- Entzündung des Augenlides und Anschwellen des Auges;
- Schwindelgefühl;
- Herzrasen;
- Hoher Blutdruck;
- Hitzegefühl;
- Blutergüsse;
- Husten;
- Asthma;
- Kurzatmigkeit;
- Magen-Darm-Blutungen;
- Verdauungsstörung (Magenverstimmung, Blähungen, Sodbrennen);
- Saures Aufstoßen;
- Sicca-Syndrom (einschließlich trockener Augen und trockenem Mund);
- Juckreiz;
- Juckender Hautausschlag;
- Blaue Flecken;
- Entzündung der Haut (wie z. B. Ekzeme);
- Brüchige Finger- und Fußnägel;
- Vermehrtes Schwitzen;
- Haarausfall;
- Neuer Ausbruch oder Verschlechterung von Schuppenflechte (Psoriasis);
- Muskelkrämpfe;
- Blut im Urin;
- Nierenprobleme;
- Schmerzen im Brustraum;
- Ödeme (Wasseransammlungen im Körper, die zu Hautschwellungen an den betroffenen Stellen führen);
- Fieber;
- Verringerung der Blutplättchen, dadurch erhöhtes Risiko für Blutungen oder blaue Flecken;
- Verzögerte Wundheilung.

**Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Ungewöhnliche Infektionen (Tuberkulose und andere Infektionen), die auftreten, wenn die Widerstandskraft gegenüber Krankheiten vermindert ist (opportunistische Infektionen);
- Neurologische Infekte (einschließlich viraler Hirnhautentzündung);
- Augeninfektionen;
- Bakterielle Infektionen;
- Entzündung und Infektion des Dickdarms (Divertikulitis);

- Krebs, darunter Krebs, der das Lymphsystem betrifft (Lymphom) und Melanom (eine Hautkrebsart);
- Immunstörungen, welche die Lunge, Haut und Lymphknoten betreffen können (kommen am häufigsten als Erkrankung namens Sarkoidose vor);
- Vaskulitis (Entzündung der Blutgefäße);
- Zittern (Tremor);
- Neuropathie (Nervenschädigung);
- Schlaganfall;
- Hörverlust, Ohrensausen;
- Unregelmäßiger Herzschlag, wie z. B. übersprungene Schläge;
- Herzprobleme, die zu Kurzatmigkeit und Anschwellen der Fußknöchel führen können;
- Herzinfarkt;
- Eine Ausbuchtung in der Wand einer Hauptarterie, Entzündung und Blutgerinnsel in einer Vene, Verstopfung eines Blutgefäßes;
- Lungenerkrankungen, die sich in Kurzatmigkeit äußern (einschließlich Entzündung);
- Lungenembolie (Verschluss in einer Lungenarterie);
- Nicht normale Ansammlung von Flüssigkeit in der Umgebung der Lunge (Pleuraerguss);
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse, die starke Schmerzen im Bauchraum und Rücken verursacht;
- Schluckstörungen;
- Gesichtsschwellung (Ödem);
- Gallenblasenentzündung, Gallensteine;
- Fettleber (Ansammlung von Fett in den Leberzellen);
- Nächtliches Schwitzen;
- Narbenbildung;
- Abnormaler Muskelabbau;
- Systemischer Lupus erythematodes (eine Immunerkrankung mit Entzündung von Haut, Herz, Lunge, Gelenken und anderen Organsystemen);
- Schlafstörungen;
- Impotenz;
- Entzündungen.

**Selten** (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen)

- Leukämie (Krebs, der das Blut und das Knochenmark betrifft);
- Schwere allergische Reaktionen mit Schock;
- Multiple Sklerose;
- Nervenerkrankungen (z. B. Entzündung des Sehnervs und Guillain-Barré-Syndrom, eine Erkrankung, die zu Muskelschwäche, gestörten Sinnesempfindungen, Kribbeln in Armen und Oberkörper führen kann);
- Herzstillstand;
- Lungenfibrose (Narbenbildung in der Lunge);
- Darmperforation (Darmwanddurchbruch);
- Hepatitis (Leberentzündung);
- Erneuter Ausbruch von Hepatitis-B-Infektion;
- Entzündung der Leber, die durch das körpereigene Abwehrsystem ausgelöst wird (Autoimmunhepatitis);
- Entzündung der Blutgefäße der Haut (kutane Vaskulitis);
- Stevens-Johnson-Syndrom (lebensbedrohliche Reaktion mit grippeähnlichen Anzeichen und Hautausschlag mit Blasenbildung);
- Gesichtsschwellung (Ödem) in Verbindung mit allergischen Reaktionen;
- Entzündlicher Hautausschlag (Erythema multiforme);
- Lupusähnliches Syndrom;
- Angioödem (lokalisierte Schwellung der Haut);
- Lichenoide Hautreaktion (juckender, rötlicher bis violetter Hautausschlag).

**Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Hepatosplenales T-Zell-Lymphom (ein selten auftretender Blutkrebs, der oft tödlich ist);
- Merkelzellkarzinom (eine Art von Hautkrebs);
- Kaposi-Sarkom, eine seltene Krebserkrankung, die mit einer Infektion mit dem humanen Herpesvirus 8 assoziiert ist. Das Kaposi-Sarkom tritt am häufigsten in Form von violetten Hautläsionen auf;
- Leberversagen;
- Verschlechterung einer sogenannten Dermatomyositis (tritt als Hautausschlag in Verbindung mit Muskelschwäche in Erscheinung);
- Gewichtszunahme (bei den meisten Patienten war die Gewichtszunahme gering).

Mit Adalimumab wurden einige Nebenwirkungen beobachtet, die keine Anzeichen haben und nur durch Bluttests erkannt werden können. Dazu gehören:

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Verringerte Anzahl weißer Blutkörperchen;
- Verringerte Anzahl roter Blutkörperchen;
- Erhöhte Blutfettwerte;
- Erhöhte Werte für Leberenzyme.

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Erhöhte Anzahl weißer Blutkörperchen;
- Verringerte Anzahl von Blutplättchen;
- Erhöhte Harnsäurewerte;
- Abnormale Blutwerte für Natrium;
- Niedrige Blutwerte für Kalzium;
- Niedrige Blutwerte für Phosphat;
- Hohe Blutzuckerwerte;
- Hohe Blutwerte für Lactatdehydrogenase;
- Nachweis von Autoantikörpern im Blut;
- Hypokaliämie (Kaliummangel im Blut).

**Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Erhöhte Bilirubin-Konzentration im Blut (Leberwerte).

**Selten** (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen)

- Verringerte Anzahl weißer und roter Blutkörperchen und geringe Zahl an Blutplättchen.

**Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## 5. Wie ist Hefiya aufzubewahren?

Für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf Etikett/Blister/Faltschachtel nach „EXP“ bzw. „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Alternative Lagerung:

Wenn erforderlich (zum Beispiel, wenn Sie verreisen), darf Hefiya für nicht länger als 42 Tage bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) und vor Licht geschützt aufbewahrt werden. Sobald die Fertigspritze dem Kühlschrank entnommen wurde, um sie bei Raumtemperatur zu lagern, **muss sie innerhalb dieser 42 Tage verbraucht oder weggeworfen werden**, auch wenn sie später in den Kühlschrank zurückgelegt wird.
Sie sollten das Datum der Erstentnahme der Fertigspritze aus dem Kühlschrank und das Wegwerfdatum notieren.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Hefiya enthält

- Der Wirkstoff ist: Adalimumab. Jede Fertigspritze enthält 40 mg Adalimumab in 0,4 ml Lösung.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Adipinsäure, Mannitol (Ph.Eur.) (E 421), Polysorbat 80 (E 433), Salzsäure (E 507), Natriumhydroxid (E 524) und Wasser für Injektionszwecke (siehe Abschnitt 2 „Hefiya enthält Natrium“).

### Wie Hefiya aussieht und Inhalt der Packung

Hefiya 40 mg Injektionslösung (Injektion) in einer Fertigspritze wird als 0,4 ml klare bis leicht opaleszierende, farblose oder leicht gelbliche Lösung geliefert.

Hefiya wird als transparente Einweg-Glasspritze (Glastyp I) mit einer 29-Gauge-Edelstahlnadel mit Stichschutz und Fingerauflage, Schutzkappe aus Gummi (thermoplastisches Elastomer) und einem Kolben aus Kunststoff geliefert. Die Spritze ist mit 0,4 ml Lösung befüllt.

Jede Packung enthält 1 oder 2 Fertigspritzen Hefiya.
Die Bündelpackung enthält 6 Fertigspritzen Hefiya (3 Packungen à 2 Spritzen).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.
Hefiya ist als Fertigspritze und als Fertigpen erhältlich.

**Pharmazeutischer Unternehmer**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Österreich

**Hersteller**

Sandoz GmbH Schaftenau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Österreich

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
Österreich

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**
Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

**България**
Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

**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

**Lietuva**
Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

**Luxembourg/Luxemburg**
Sandoz nv/sa (Belgique/Belgien)
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

**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

**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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

## 7. Anweisung für die Anwendung

Um möglichen Infektionen vorzubeugen und um sicherzustellen, dass Sie das Arzneimittel richtig anwenden, müssen Sie unbedingt diesen Anweisungen folgen.

Lesen Sie die folgenden Anweisungen vor Injektion von Hefiya sorgfältig durch und stellen Sie sicher, dass Sie sie verstanden haben und befolgen können. Ihre medizinische Fachkraft sollte Ihnen vor der ersten Anwendung zeigen, wie Sie die Hefiya-Einzeldosis-Fertigspritze richtig vorbereiten und mit der Fertigspritze injizieren. Sprechen Sie mit Ihrer medizinischen Fachkraft, wenn Sie Fragen haben.

**Hefiya-Fertigspritze für den Einmalgebrauch mit Stichschutz und zusätzlicher Fingerauflage**

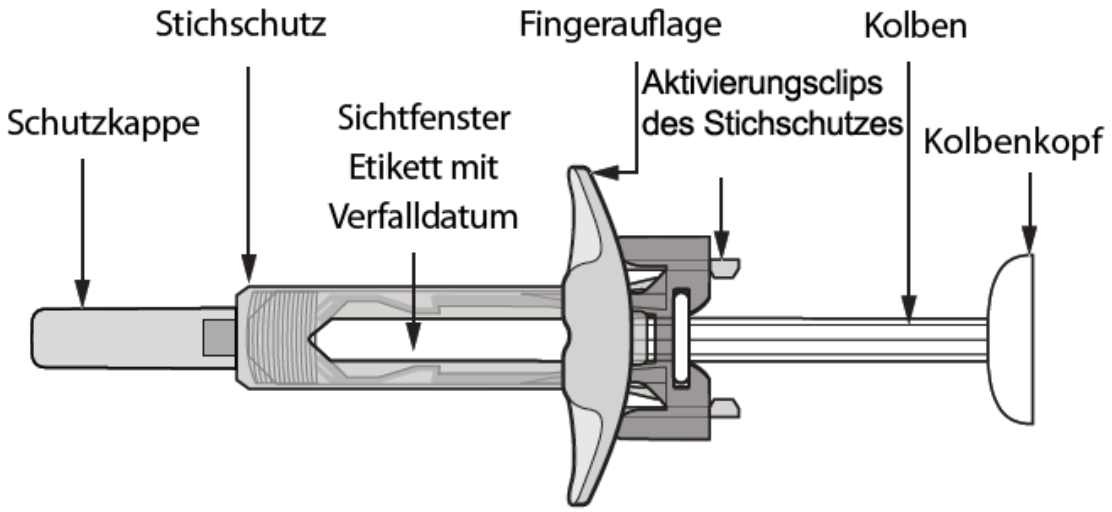



***Abbildung A:*** Hefiya-Fertigspritze mit Stichschutz und Fingerauflage

| **Halten Sie sich unbedingt an Folgendes:** |
|---|
| • Die Fertigspritze **nicht verwenden**, wenn die Blisterpackung beschädigt ist. Eine sichere Verwendung ist ggf. nicht mehr gewährleistet.<br>• Den Umkarton **erst öffnen**, wenn Sie alles für die Verwendung der Fertigspritze vorbereitet haben.<br>• Die Fertigspritze **nie unbeaufsichtigt** lassen, wenn andere Personen Zugang haben könnten.<br>• Eine fallengelassene Spritze **nicht verwenden**, wenn sie beschädigt aussieht oder wenn sie mit entfernter Schutzkappe fallengelassen wurde.<br>• Die Schutzkappe **erst entfernen**, wenn die Injektion unmittelbar verabreicht werden soll.<br>• **Die Aktivierungsclips des Stichschutzes nicht berühren**, bevor die Spritze verwendet wird. Durch Berühren kann der Stichschutz zu früh aktiviert werden.<br>• Die Fingerauflage vor der Injektion **nicht entfernen**.<br>• Hefiya 15–30 Minuten nach Entnahme aus dem Kühlschrank **injizieren**, damit die Injektion angenehmer ist.<br>• Die gebrauchte Spritze sofort nach Verwendung entsorgen. Die **Fertigspritze nicht wiederverwenden**. Siehe Abschnitt „**4. Entsorgen gebrauchter Fertigpritzen**“ am Ende dieser Anweisung für die Anwendung. |

| **Wie ist die Hefiya-Einzeldosis-Fertigspritze aufzubewahren?** |
|---|
| • Den Umkarton mit den Fertigspritzen im Kühlschrank bei einer Temperatur von 2 °C bis 8 °C aufbewahren. Bei Bedarf (zum Beispiel auf Reisen) kann Hefiya bis höchstens 42 Tage lang bei Raumtemperatur (bis 25 °C) aufbewahrt werden – unbedingt vor Licht schützen.<br>• Wenn Sie Ihre Fertigspritze aus dem Kühlschrank nehmen und bei Zimmertemperatur lagern, **muss die Fertigspritze innerhalb von 42 Tagen verbraucht werden oder sie muss entsorgt werden**, auch wenn sie später in den Kühlschrank zurückgelegt wurde. Sie sollten das Datum vermerken, an dem Ihre Fertigspritze erstmalig aus dem Kühlschrank genommen wird, sowie das Datum, an dem sie entsorgt werden sollte.<br>• Die Fertigspritzen bis zur Verwendung im Originalkarton belassen, um sie vor Licht zu schützen.<br>• Die Fertigspritzen nicht in extremer Wärme oder Kälte aufbewahren.<br>• Die Fertigspritzen nicht einfrieren<br>**Bewahren Sie Hefiya und alle Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.** |

**Was benötigen Sie für die Injektion?**

Legen Sie folgende Teile auf eine saubere, ebene Fläche.

Der Karton mit der Fertigspritze enthält Folgendes:

- Hefiya-Fertigspritze(n) (siehe ***Abbildung A***). Jede Fertigspritze enthält 40 mg/0,4 ml Adalimumab.

Im Karton mit der Hefiya-Fertigspritze nicht enthalten (siehe ***Abbildung B***):

- Alkoholtupfer
- Wattebausch oder Gaze
- Entsorgungsbehälter für scharfe/spitze Instrumente. Siehe "4. Entsorgen gebrauchter Spritzen" am Ende dieser Anweisung für die Anwendung.
- Pflaster

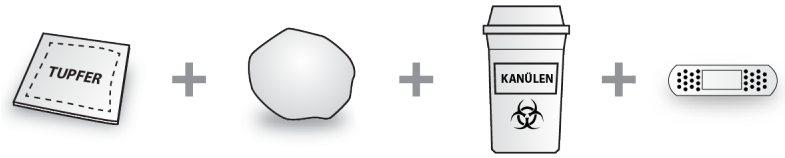



***Abbildung B:*** **Nicht** im Karton enthaltene Teile

**Vor der Injektion**

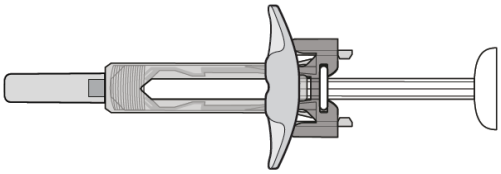


***Abbildung C:*** Stichschutz ist nicht aktiviert – die Spritze ist einsatzbereit

- In dieser Konfiguration ist der Stichschutz **NICHT AKTIVIERT**
- Die Spritze ist einsatzbereit (siehe ***Abbildung C***).

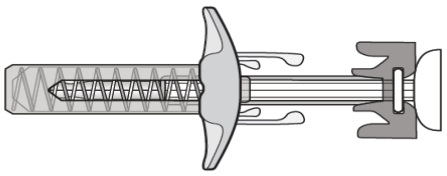


***Abbildung D:*** Stichschutz ist aktiviert – nicht verwenden

- In dieser Konfiguration ist der Stichschutz **AKTIVIERT**.
- **Die Spritze NICHT VERWENDEN (siehe *Abbildung D*).**

**Vorbereiten der Spritze**

- Für eine angenehmere Injektion den Karton mit der Fertigspritze aus dem Kühlschrank nehmen und ihn **ungeöffnet** 15 bis 30 Minuten auf der Arbeitsfläche liegen lassen, damit er Raumtemperatur erreichen kann.
- Die Fertigspritze aus der Blisterpackung entnehmen.
- Durch das Sichtfenster schauen. Die Lösung sollte farblos oder leicht gelblich sowie klar bis leicht opaleszierend sein. Nicht verwenden, wenn Partikel und/oder Verfärbungen zu sehen sind. Wenn Sie Bedenken bezüglich des Aussehens der Lösung haben, wenden Sie sich an Ihren Apotheker.
- Die Fertigspritze **nicht verwenden**, wenn sie beschädigt ist oder der Stichschutz aktiviert wurde. Die Fertigspritze und die Originalverpackung an die Apotheke zurückgeben.
- Auf das Verfalldatum („EXP“ bzw. „verwendbar bis“) der Fertigspritze achten. Die Fertigspritze nicht verwenden, wenn das Verfalldatum abgelaufen ist.

**Wenden Sie sich an Ihren Apotheker,** wenn die Spritze bei Überprüfung eines der vorgenannten Kriterien nicht erfüllt.

**1. Auswahl der Injektionsstelle:**

- Als Injektionsstelle wird die Vorderseite der Oberschenkel empfohlen. Sie können auch im unteren Bauchbereich injizieren, aber nicht in einem Bereich von 5 cm um den Nabel (siehe ***Abbildung E***).
- Wählen Sie für jede Injektion eine andere Stelle.
- Injizieren Sie **nicht** an Stellen, an denen die Haut druckempfindlich ist, blaue Flecken hat bzw. gerötet, schuppig oder hart ist. Vermeiden Sie Bereiche mit Narben oder Dehnungsstreifen. Wenn Sie an Psoriasis leiden, sollten Sie NICHT direkt an Stellen mit Psoriasis-Plaques injizieren.

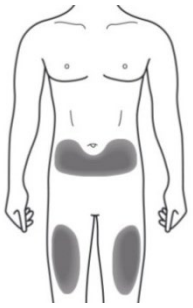


***Abbildung E****:* Auswahl der Injektionsstelle

**2. Reinigung der Injektionsstelle:**

- Waschen Sie Ihre Hände gründlich mit Wasser und Seife.
- Säubern Sie die Stelle mit einem Alkoholtupfer mit kreisenden Bewegungen. Lassen Sie die Stelle vor dem Injizieren trocknen (siehe ***Abbildung F***).
- Berühren Sie den gesäuberten Bereich vor der Injektion **nicht** mehr.

***Abbildung F:*** Reinigung der Injektionsstelle

**3. Verabreichen der Injektion:**

- Ziehen Sie die Schutzkappe vorsichtig gerade von der Fertigspritze ab (siehe ***Abbildung G***).
- Entsorgen Sie die Schutzkappe.
- Am Ende der Nadel tritt ggf. ein Tropfen Flüssigkeit aus. Das ist normal.

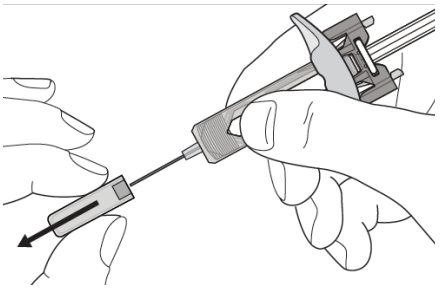


***Abbildung G:*** Abziehen der Schutzkappe

- Drücken Sie die Haut an der Injektionsstelle vorsichtig mit den Fingern zusammen (siehe ***Abbildung H***).
- Führen Sie die Nadel wie abgebildet in die Haut ein.
- Schieben Sie die gesamte Nadel in die Haut, damit das Medikament vollständig verabreicht werden kann.
- Verwenden Sie die Fertigspritze innerhalb von 5 Minuten nach dem Abziehen der Schutzkappe.

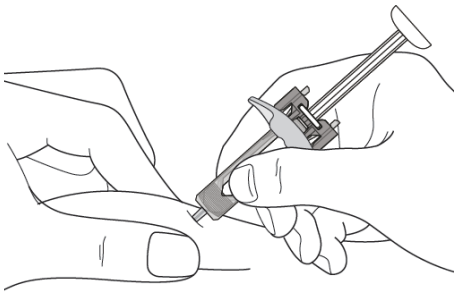


***Abbildung H:*** Einführen der Nadel

- Halten Sie die Fertigspritze wie abgebildet (siehe ***Abbildung I***).
- Drücken Sie den Kolben langsam bis zum Anschlag hinunter, sodass der Kolbenkopf sich vollständig zwischen den Aktivierungsclips des Stichschutzes befindet.
- Halten Sie den Kolben vollständig heruntergedrückt, während Sie die Spritze 5 Sekunden lang in Position halten.

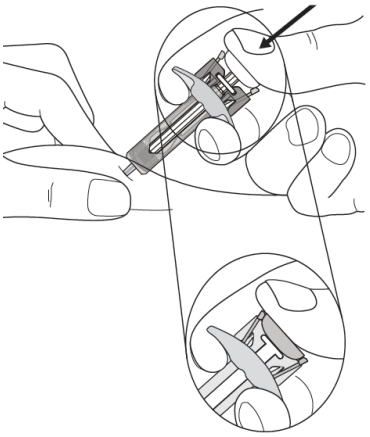


***Abbildung I:*** Halten der Spritze

- **Halten Sie den Kolben vollständig heruntergedrückt,** während Sie die Nadel gerade aus der Injektionsstelle ziehen und die Haut loslassen (siehe ***Abbildung J***).

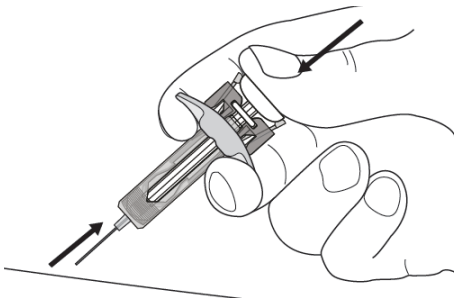


***Abbildung J:*** Gerades Herausziehen der Nadel

- Lassen Sie den Kolben langsam los, sodass sich der Stichschutz automatisch über die freiliegende Nadel schieben kann (siehe ***Abbildung K***).
- An der Injektionsstelle kann eine geringfügige Menge Blut austreten. Drücken Sie 10 Sekunden lang einen Wattebausch oder Gaze auf die Injektionsstelle. Die Injektionsstelle nicht reiben. Sie können die Injektionsstelle bei Bedarf mit einem kleinen Pflaster abkleben.

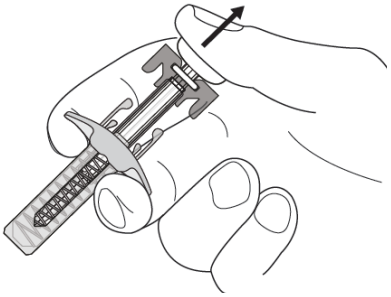


***Abbildung K:*** Langsames Loslassen des Kolbens

**4. Entsorgen gebrauchter Spritzen:**

- Entsorgen Sie gebrauchte Spritzen in einem Behälter für scharfe/spitze Instrumente (verschließbarer, stichfester Behälter, siehe ***Abbildung L***). Aus Gründen Ihrer eigenen Sicherheit und Gesundheit und der anderer dürfen Nadeln und Spritzen niemals wiederverwendet werden.
- Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

***Abbildung L:*** Entsorgen der gebrauchten Spritzen

**Wenn Sie Fragen haben, wenden Sie sich bitte an einen Arzt, Apotheker oder medizinisches Fachpersonal, die mit Hefiya vertraut sind.**

**Gebrauchsinformation: Information für Patienten**

**Hefiya 40 mg Injektionslösung im Fertigpen**
Adalimumab
**40 mg/0,4 ml**

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Ihr Arzt wird Ihnen auch einen **Patientenpass** aushändigen, der wichtige Informationen zur Sicherheit enthält, die Sie vor und während der Behandlung mit Hefiya beachten sollten. Führen Sie diesen **Patientenpass** während der Behandlung und vier Monate, nachdem Sie (oder Ihr Kind) die letzte Hefiya-Injektion erhalten haben, mit sich.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

**Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Hefiya und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Hefiya beachten?
3. Wie ist Hefiya anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Hefiya aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen
7. Anweisung für die Anwendung


## 1. Was ist Hefiya und wofür wird es angewendet?

Hefiya enthält den Wirkstoff Adalimumab, der sich auf das Immunsystem (Abwehrsystem) Ihres Körpers auswirkt.

Hefiya ist für die Behandlung folgender entzündlicher Erkrankungen vorgesehen:
- rheumatoide Arthritis,
- polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis,
- Enthesitis-assoziierte Arthritis,
- ankylosierende Spondylitis,
- axiale Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist,
- Psoriasis-Arthritis,
- Plaque-Psoriasis,
- Hidradenitis suppurativa (Acne inversa),
- Morbus Crohn,
- Colitis ulcerosa,
- nicht infektiöse Uveitis.

Der Wirkstoff von Hefiya, Adalimumab, ist ein monoklonaler Antikörper. Monoklonale Antikörper sind Eiweiße, die sich an ein bestimmtes Zielmolekül im Körper binden.

Das Zielmolekül von Adalimumab ist das Eiweiß Tumornekrosefaktor-alpha (TNFα). Dieses wird bei den oben genannten entzündlichen Erkrankungen in erhöhten Konzentrationen gebildet. Durch die Bindung an TNFα blockiert Hefiya dessen Wirkung und verringert den Entzündungsprozess bei den genannten Erkrankungen.

Rheumatoide Arthritis

Die rheumatoide Arthritis ist eine entzündliche Erkrankung der Gelenke.

Hefiya wird angewendet, um die rheumatoide Arthritis bei Erwachsenen zu behandeln. Wenn Sie eine mäßige bis schwere aktive rheumatoide Arthritis haben, werden Ihnen möglicherweise zunächst andere Arzneimittel (Basistherapeutika wie Methotrexat) verabreicht. Wenn diese Arzneimittel nicht gut genug wirken, erhalten Sie Hefiya, um Ihre rheumatoide Arthritis zu behandeln.

Hefiya kann auch zur Behandlung einer schweren aktiven und fortschreitenden (progressiven) rheumatoiden Arthritis ohne vorherige Methotrexat-Behandlung eingesetzt werden.

Hefiya kann das Fortschreiten der durch die Erkrankung verursachten Knorpel- und Knochenschädigungen der Gelenke verlangsamen und die körperliche Funktionsfähigkeit verbessern.

Hefiya wird üblicherweise mit Methotrexat verwendet. Sollte Ihr Arzt die Gabe von Methotrexat als nicht geeignet erachten, kann Hefiya auch alleine angewendet werden.

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis

Die polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis ist eine entzündliche Gelenkserkrankung, die in der Regel erstmals in der Kindheit auftritt.

Hefiya wird angewendet, um die polyartikuläre idiopathische Arthritis bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 17 Jahren zu behandeln. Den Patienten werden möglicherweise zunächst andere Arzneimittel (Basistherapeutika wie Methotrexat) verabreicht. Wenn diese Arzneimittel nicht gut genug wirken, erhalten Patienten Hefiya.

Enthesitis-assoziierte Arthritis

Die Enthesitis-assoziierte Arthritis ist eine entzündliche Erkrankung der Gelenke und der Übergänge von Sehnen auf Knochen. Hefiya wird angewendet, um die Enthesitis-assoziierte Arthritis bei Patienten ab 6 Jahren zu behandeln.
Den Patienten werden möglicherweise zunächst andere Arzneimittel (Basistherapeutika wie Methotrexat) verabreicht.
Wenn diese Arzneimittel nicht gut genug wirken, erhalten Patienten Hefiya.

Ankylosierende Spondylitis und axiale Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist

Die ankylosierende Spondylitis und axiale Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist, sind entzündliche Erkrankungen der Wirbelsäule.

Hefiya wird angewendet, um diese Erkrankungen bei Erwachsenen zu behandeln. Wenn Sie eine ankylosierende Spondylitis oder axiale Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist, haben, werden Sie zunächst mit anderen Arzneimitteln behandelt. Wenn diese Arzneimittel nicht gut genug wirken, erhalten Sie Hefiya, um die Anzeichen und Beschwerden Ihrer Erkrankung zu vermindern.

Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen

Plaque-Psoriasis (Schuppenflechte mit klar abgegrenzten Hautstellen) ist ein entzündlicher Hautzustand, der rote, schuppige, verkrustete Stellen auf der Haut verursacht, die mit silbrigen Schuppen bedeckt sind.
Plaque-Psoriasis kann auch die Nägel befallen, sodass diese spröde werden, sich verdicken und sich vom Nagelbett abheben, was schmerzhaft sein kann. Es wird angenommen, dass die Schuppenflechte

durch ein Problem mit dem körpereigenen Abwehrsystem verursacht wird. Dadurch kommt es zu einer vermehrten Produktion von Hautzellen.

Hefiya wird angewendet, um die mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen zu behandeln. Hefiya wird auch angewendet, um schwere Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen 4 und 17 Jahren zu behandeln, bei denen eine äußerliche Behandlung der Haut mit Arzneimitteln und Behandlung mit UV-Licht nicht sehr gut gewirkt haben oder nicht geeignet sind.

Psoriasis-Arthritis

Die Psoriasis-Arthritis ist eine entzündliche Erkrankung der Gelenke, die in Verbindung mit Schuppenflechte (Psoriasis) auftritt.

Hefiya wird angewendet, um die Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen zu behandeln. Hefiya kann das Fortschreiten der durch die Erkrankung verursachten Knorpel- und Knochenschädigungen der Gelenke verlangsamen und die körperliche Funktionsfähigkeit verbessern.

Hidradenitis suppurativa (Acne inversa) bei Erwachsenen und Jugendlichen

Hidradenitis suppurativa ist eine langfristige und oft schmerzhafte entzündliche Hauterkrankung. Zu den Beschwerden gehören unter anderem druckempfindliche Knötchen und Eiteransammlungen (Abszesse), aus denen Eiter austreten kann. Am häufigsten sind bestimmte Bereiche der Haut betroffen, wie z. B. unter den Brüsten, unter den Achseln, an den Innenseiten der Oberschenkel, in der Leistengegend und am Gesäß. An den betroffenen Stellen kann es auch zu Vernarbungen kommen.

Hefiya wird angewendet zur Behandlung
- der mittelschweren bis schweren Hidradenitis Suppurativa bei Erwachsenen und
- der mittelschweren bis schweren Hidradenitis Suppurativa bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren

Hefiya kann die Anzahl Ihrer Knötchen und Eiteransammlungen verringern und kann die Schmerzen, die oft mit dieser Erkrankung einhergehen, lindern. Möglicherweise bekommen Sie zunächst andere Arzneimittel. Wenn diese Arzneimittel nicht gut genug wirken, erhalten Sie Hefiya.

Morbus Crohn bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen

Morbus Crohn ist eine entzündliche Erkrankung des Darmes.

Hefiya wird angewendet zur Behandlung
- von mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn bei Erwachsenen und
- von mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren

Wenn Sie an Morbus Crohn erkrankt sind, werden Sie zunächst mit anderen Arzneimitteln behandelt. Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, erhalten Sie Hefiya, um die Anzeichen und Beschwerden von Morbus Crohn zu vermindern.

Colitis ulcerosa bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen

Colitis ulcerosa ist eine entzündliche Erkrankung des Dickdarms.

Hefiya wird angewendet zur Behandlung
- von mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa bei Erwachsenen und
- von mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren.

Wenn Sie an Colitis ulcerosa erkrankt sind, erhalten Sie möglicherweise zuerst andere Arzneimittel. Wenn diese Arzneimittel nicht gut genug wirken, erhalten Sie Hefiya, um die Anzeichen und Beschwerden Ihrer Colitis ulcerosa zu vermindern.

Nicht infektiöse Uveitis bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen

Die nicht infektiöse Uveitis ist eine entzündliche Erkrankung, die bestimmte Teile des Auges betrifft. Diese Entzündung führt dazu, dass man schlechter sieht und/oder dass man Schwebeteile sieht (schwarze Punkte oder Schlieren, die sich durch das Blickfeld bewegen). Hefiya wirkt, indem es die Entzündung verringert.

Hefiya wird angewendet zur Behandlung von
- Erwachsenen mit nicht infektiöser Uveitis mit einer Entzündung im hinteren Bereich des Auges
- Kindern ab einem Alter von 2 Jahren mit chronischer nicht infektiöser Uveitis mit einer Entzündung im vorderen Bereich des Auges.

Möglicherweise bekommen Sie zunächst andere Arzneimittel. Wenn diese Arzneimittel nicht gut genug wirken, erhalten Sie Hefiya.

## 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Hefiya beachten?

### Hefiya darf nicht angewendet werden

- wenn Sie allergisch gegenüber dem Wirkstoff Adalimumab oder einem der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind (aufgelistet in Abschnitt 6).

- wenn Sie an einer schweren Infektion wie aktiver Tuberkulose, Sepsis (Blutvergiftung) oder einer anderen opportunistischen Infektion (ungewöhnliche Infektion, die im Zusammenhang mit einer Schwächung des Immunsystems auftritt) erkrankt sind. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei Ihnen Anzeichen von Infektionen, z. B. Fieber, Wunden, Abgeschlagenheit, Zahnprobleme, vorliegen (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

- wenn Sie an mäßiger bis schwerer Herzschwäche (Herzinsuffizienz) erkrankt sind. Es ist wichtig, dass Sie Ihrem Arzt über zurückliegende oder bestehende ernsthafte Herzbeschwerden berichten (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Hefiya anwenden.

Allergische Reaktion

- Sollten bei Ihnen allergische Reaktionen auftreten mit Anzeichen, wie Engegefühl in der Brust, pfeifende Atemgeräusche, Benommenheit/Schwindel, Schwellungen oder Hautausschlag, sollten Sie Hefiya nicht weiter anwenden und sich unverzüglich mit Ihrem Arzt in Verbindung setzen, da diese Reaktionen in seltenen Fällen lebensbedrohlich sein können.

Infektionen

- Wenn Sie an einer Infektion erkrankt sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie mit der Hefiya-Behandlung beginnen. Auch dann, wenn Sie die Infektion schon länger haben, oder die Infektion örtlich begrenzt ist (z. B. ein Unterschenkelgeschwür). Wenn Sie unsicher sind, fragen Sie Ihren Arzt.

- Während der Behandlung mit Hefiya können Sie leichter an Infektionen erkranken. Das Risiko kann sich zusätzlich erhöhen, wenn Ihre Lungenfunktion verringert ist. Diese Infektionen

können schwer sein und umfassen Tuberkulose, Infektionen, die durch Viren, Pilze, Parasiten oder Bakterien oder andere ungewöhnliche Infektionserreger verursacht werden, sowie Sepsis (Blutvergiftung).

- Diese Infektionen können in seltenen Fällen lebensbedrohlich sein. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei Ihnen Anzeichen wie Fieber, Wunden, Abgeschlagenheit oder Zahnprobleme auftreten. Ihr Arzt kann ein kurzzeitiges Absetzen der Hefiya-Behandlung empfehlen.

Tuberkulose (TB)

- Ihr Arzt wird Sie vor Beginn der Behandlung mit Hefiya auf Anzeichen und Krankheitserscheinungen einer Tuberkulose untersuchen, da bei mit Adalimumab behandelten Patienten von Tuberkulosefällen berichtet wurde. Zu dieser gründlichen Untersuchung gehören die Aufnahme einer umfassenden medizinischen Vorgeschichte und geeignete Tests (z. B. eine Röntgen-Aufnahme des Brustkorbs und ein Tuberkulintest). Die Durchführung und Ergebnisse dieser Tests sollten in Ihrem Patientenpass dokumentiert werden. Es ist sehr wichtig, dass Sie Ihrem Arzt mitteilen, wenn Sie jemals Tuberkulose hatten oder wenn Sie in engem Kontakt zu jemandem standen, der Tuberkulose hatte. Tuberkulose kann sich während der Behandlung entwickeln, sogar wenn Sie eine vorbeugende Behandlung gegen Tuberkulose bekommen haben. Sollten Anzeichen einer Tuberkulose (anhaltender Husten, Gewichtsverlust, das Gefühl keine Energie zu haben, leichtes Fieber) oder einer anderen Infektion während oder nach der Behandlung auftreten, benachrichtigen Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt.

Reisen/wiederkehrende Infektionen

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie sich in Regionen aufgehalten haben oder in Regionen gereist sind, in denen Pilzinfektionen sehr häufig vorkommen (z. B. Histoplasmose, Kokzidioidomykose oder Blastomykose).

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie in der Vergangenheit unter wiederkehrenden Infektionen oder anderen Krankheiten litten, die das Risiko einer Infektion erhöhen.

Hepatitis-B-Virus

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Träger des Hepatitis-B-Virus (HBV) sind, wenn Sie eine aktive HBV-Infektion haben oder wenn Sie glauben, dass Sie ein erhöhtes Risiko für eine HBV-Infektion haben. Ihr Arzt sollte Sie auf HBV untersuchen. Adalimumab kann zu einem erneuten Ausbruch einer HBV-Infektion bei Personen führen, die dieses Virus tragen. In einigen seltenen Fällen, besonders bei der zusätzlichen Anwendung von weiteren Arzneimitteln, die das körpereigene Abwehrsystem unterdrücken, kann der erneute Ausbruch einer HBV-Infektion lebensbedrohend sein.

Personen über 65 Jahre

- Wenn Sie über 65 Jahre alt sind, können Sie für Infektionen anfälliger sein, während Sie Hefiya nehmen. Sie und Ihr Arzt sollten besonders auf Anzeichen einer Infektion achten, während Sie mit Hefiya behandelt werden. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie Anzeichen von Infektionen wie Fieber, Wunden, Gefühl der Müdigkeit oder Zahnprobleme bekommen.

Chirurgische oder zahnmedizinische Eingriffe

- Vor einer Operation oder einer Zahnbehandlung informieren Sie bitte Ihren Arzt über Ihre Behandlung mit Hefiya. Ihr Arzt kann ein kurzzeitiges Absetzen der Hefiya-Behandlung empfehlen.

Demyelinisierende Erkrankungen

- Wenn Sie eine demyelinisierende Erkrankung (eine Erkrankung, die die Schutzschicht um die Nerven beeinträchtigt) wie z. B. multiple Sklerose haben oder entwickeln, wird Ihr Arzt entscheiden, ob Sie Hefiya erhalten bzw. weiter anwenden sollten. Informieren Sie bitte umgehend Ihren Arzt, wenn es bei Ihnen zu Anzeichen wie verändertem Sehvermögen oder Kraftlosigkeit in den Armen oder Beinen kommt oder wenn sich Körperteile taub oder kribbelig anfühlen.

Impfungen

- Gewisse Impfstoffe enthalten lebende, jedoch abgeschwächte Formen krankheitserregender Bakterien und Viren und sollten während der Behandlung mit Hefiya nicht verwendet werden, da sie Infektionen verursachen können. Besprechen Sie jede Impfung vorher mit Ihrem Arzt. Bei Kindern wird empfohlen, nach Möglichkeit vor Behandlungsbeginn mit Hefiya alle anstehenden Impfungen zu verabreichen. Wenn Sie Hefiya während der Schwangerschaft erhalten haben, hat Ihr Säugling eventuell ein erhöhtes Risiko, während ungefähr der ersten 5 Monate nach der letzten Hefiya-Dosis, die Sie während der Schwangerschaft erhalten hatten, eine Infektion zu bekommen. Es ist wichtig, dass Sie den Ärzten des Kindes und anderem Fachpersonal im Gesundheitswesen mitteilen, dass Sie Hefiya während der Schwangerschaft angewendet haben, so dass diese darüber entscheiden können, ob Ihr Säugling eine Impfung erhalten sollte.

Herzschwäche

- Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt darüber informieren, wenn Sie schwerwiegende Herzprobleme haben oder gehabt haben. Wenn Sie eine leichte Herzschwäche (Herzinsuffizienz) haben und mit Hefiya behandelt werden, muss Ihre Herzschwäche sorgfältig durch Ihren Arzt überwacht werden. Entwickeln Sie neue oder sich verschlechternde Symptome einer Herzschwäche (z. B. Kurzatmigkeit oder Anschwellen der Füße), müssen Sie sofort mit Ihrem Arzt sprechen.

Fieber, blaue Flecken, Bluten oder Blässe

- Die körpereigene Produktion von Blutzellen, die Infektionen bekämpfen oder beim Stoppen von Blutungen helfen, kann bei einigen Patienten vermindert sein. Wenn Sie anhaltendes Fieber bekommen, sehr leicht blaue Flecken entwickeln oder bluten oder sehr blass aussehen, benachrichtigen Sie umgehend Ihren Arzt. Ihr Arzt wird möglicherweise entscheiden, die Behandlung zu beenden.

Krebs

- Es gab sehr selten Fälle bestimmter Krebsarten bei Kindern und Erwachsenen, die Adalimumab oder andere TNFα-Hemmer erhielten. Patienten mit schwereren Verlaufsformen der rheumatoiden Arthritis und langjährig bestehender Erkrankung können ein im Vergleich zum Durchschnitt erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Lymphoms und von Leukämie (Krebsarten, die die Blutzellen und das Knochenmark betreffen) aufweisen. Wenn Sie Hefiya anwenden, kann sich Ihr Risiko, Lymphome, Leukämie oder andere Krebsformen zu entwickeln, möglicherweise erhöhen. In seltenen Fällen wurde bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, eine besondere und schwere Form des Lymphoms beobachtet. Einige dieser Patienten wurden gleichzeitig mit den Arzneimitteln Azathioprin oder Mercaptopurin behandelt. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie Azathioprin oder Mercaptopurin zusammen mit Hefiya einnehmen.

- Es wurden außerdem bei Patienten unter Adalimumab-Therapie Fälle von Hauttumoren, die keine Melanome waren, beobachtet. Falls während oder nach der Behandlung neue geschädigte Hautstellen auftreten oder vorhandene Male oder geschädigte Stellen ihr Erscheinungsbild verändern, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

- Bei Patienten mit einer besonderen Art von Lungenerkrankung, der chronischen obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), sind unter Behandlung mit einem anderen TNFα-Hemmer Krebsarten aufgetreten, die keine Lymphome waren. Wenn Sie COPD haben oder wenn Sie stark rauchen, sollten Sie mit Ihrem Arzt besprechen, ob die Behandlung mit einem TNFα-Hemmer für Sie geeignet ist.

Autoimmunerkrankungen

- In seltenen Fällen kann die Behandlung mit Hefiya ein lupusähnliches Syndrom auslösen. Kontaktieren Sie Ihren Arzt, falls Symptome wie ein anhaltender, nicht erklärbarer Hautausschlag, Fieber, Gelenkschmerzen oder Müdigkeit auftreten.

**Kinder und Jugendliche**

- Impfungen: Wenn möglich, sollten Kinder und Jugendliche vor Anwendung von Hefiya auf dem neuesten Stand mit allen Impfungen sein.

**Anwendung von Hefiya zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder Sie beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Hefiya kann zusammen mit Basistherapeutika (wie Methotrexat, Sulfasalazin, Hydroxychloroquin, Leflunomid und injizierbaren Goldzubereitungen) und mit Kortikosteroiden oder Schmerzmitteln, einschließlich nicht steroidhaltiger entzündungshemmender Antirheumatika (NSAR), verwendet werden.

Sie dürfen Hefiya nicht zusammen mit Arzneimitteln verwenden, die als Wirkstoffe Anakinra oder Abatacept enthalten, da ein erhöhtes Risiko einer schwerwiegenden Infektion besteht. Die Kombination von Adalimumab oder anderen TNF-Antagonisten mit Anakinra oder Abatacept wird nicht empfohlen, da ein mögliches erhöhtes Risiko für Infektionen, inklusive schwerer Infektionen, und für andere mögliche Arzneimittelwechselwirkungen besteht. Sollten Sie Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

**Schwangerschaft und Stillzeit**

- Sie sollten eine geeignete Verhütungsmethode in Erwägung ziehen, um nicht schwanger zu werden, und bis mindestens 5 Monate nach der letzten Dosis von Hefiya verhüten.

- Wenn Sie schwanger sind, vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie Ihren Arzt vor Anwendung dieses Arzneimittels um Rat.

- Hefiya sollte während einer Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies erforderlich ist.

- Laut einer Studie mit Schwangeren bestand bei Kindern von Müttern, die während der Schwangerschaft mit Adalimumab behandelt wurden, kein höheres Risiko für Geburtsfehler als bei Kindern von Müttern mit der gleichen Erkrankung, die nicht mit Adalimumab behandelt wurden.

- Hefiya kann während der Stillzeit angewendet werden.

- Wenn Sie Hefiya während einer Schwangerschaft erhalten, hat Ihr Säugling eventuell ein erhöhtes Risiko, eine Infektion zu bekommen.

- Es ist wichtig, dass Sie vor einer Impfung Ihres Säuglings die Ärzte des Kindes und anderes Fachpersonal im Gesundheitswesen darüber informieren, dass Sie Hefiya während der

Schwangerschaft angewendet haben. Weitere Information siehe im Abschnitt zu Impfungen unter „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“.

**Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Hefiya kann einen geringen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen haben. Bei der Anwendung von Hefiya kann das Sehvermögen beeinträchtigt sein und es kann das Gefühl auftreten, dass sich der Raum dreht (Schwindel).

**Hefiya enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 0,4 ml Dosis, das heißt es ist nahezu „natriumfrei“.

## 3. Wie ist Hefiya anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die empohlenen Dosen von Hefiya in den genehmigten Anwendungen. Ihr Arzt kann Hefiya in einer anderen Stärke verschreiben, wenn Sie eine andere Dosierung benötigen.

| **Rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis, ankylosierende Spondylitis oder axiale Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist** | | |
|---|---|---|
| **Alter oder Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Erwachsene | 40 mg jede zweite Woche als Einzeldosis. | Während Sie Hefiya bei rheumatoider Arthritis anwenden, wird die Gabe von Methotrexat fortgesetzt. Sollte Ihr Arzt die Gabe von Methotrexat als nicht geeignet erachten, kann Hefiya auch alleine angewendet werden.<br><br>Falls Sie an rheumatoider Arthritis erkrankt sind und kein Methotrexat begleitend zu Ihrer Behandlung mit Hefiya erhalten, kann Ihr Arzt sich für eine Hefiya-Gabe von 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche entscheiden. |

| **Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis** | | |
|---|---|---|
| **Alter oder Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Kinder ab 2 Jahren, Jugendliche und Erwachsene mit einem Gewicht von 30 kg oder mehr | 40 mg jede zweite Woche | Entfällt |
| Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit einem Gewicht zwischen 10 kg und unter 30 kg | 20 mg jede zweite Woche | Entfällt |

| **Enthesitis-assoziierte Arthritis** | | |
|---|---|---|
| **Alter oder Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Kinder ab 6 Jahren, Jugendliche und Erwachsene mit einem Gewicht von 30 kg oder mehr | 40 mg jede zweite Woche | Entfällt |
| Kinder ab 6 Jahren und Jugendliche mit einem Gewicht zwischen 15 kg und unter 30 kg | 20 mg jede zweite Woche | Entfällt |

| **Plaque-Psoriasis** | | |
|---|---|---|
| **Alter oder Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Erwachsene | Anfangsdosis von 80 mg (als zwei Injektionen à 40 mg an einem Tag), gefolgt von 40 mg jede zweite Woche, beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis. | Sie sollten Hefiya so lange spritzen, wie Sie dies mit Ihrem Arzt besprochen haben. Wenn diese Dosis nicht gut genug wirkt, kann Ihr Arzt die Dosis auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen. |

| **Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen** | | |
|---|---|---|
| **Alter oder Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Kinder und Jugendliche zwischen 4 und 17 Jahren mit einem Körpergewicht von 30 kg oder mehr | Anfangsdosis von 40 mg, gefolgt von 40 mg eine Woche später.<br><br>Danach beträgt die übliche Dosierung 40 mg jede zweite Woche. | Entfällt |
| Kinder und Jugendliche zwischen 4 und 17 Jahren mit einem Körpergewicht von 15 kg bis unter 30 kg | Anfangsdosis von 20 mg, gefolgt von 20 mg eine Woche später.<br><br>Danach beträgt die übliche Dosierung 20 mg jede zweite Woche. | Entfällt |

| **Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)** | | |
|---|---|---|
| **Alter oder Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Erwachsene | Anfangsdosis von 160 mg (als vier Injektionen à 40 mg an einem Tag oder als zwei Injektionen à 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen), gefolgt von einer Dosis von 80 mg (als zwei Injektionen à 40 mg an einem Tag) zwei Wochen später.<br><br>Nach zwei weiteren Wochen wird die Behandlung mit einer Dosis von 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche nach Anweisung Ihres Arztes fortgesetzt. | Es wird empfohlen, dass Sie an den betroffenen Stellen täglich eine antiseptische Waschlösung anwenden. |
| Jugendliche zwischen 12 und 17 Jahren mit einem Körpergewicht von 30 kg oder mehr | Anfangsdosis von 80 mg (als zwei Injektionen à 40 mg an einem Tag), gefolgt von 40 mg jede zweite Woche, beginnend eine Woche später. | Wenn diese Dosis nicht gut genug wirkt, kann Ihr Arzt die Dosis auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen.<br><br>Es wird empfohlen, dass Sie an den betroffenen Stellen täglich eine antiseptische Waschlösung anwenden. |

| **Morbus Crohn** | | |
|---|---|---|
| **Alter oder Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Erwachsene | Anfangsdosis von 80 mg (als zwei Injektionen à 40 mg an einem Tag), gefolgt von 40 mg jede zweite Woche, beginnend zwei Wochen später.<br><br>Wenn ein schnelleres Ansprechen erforderlich ist, kann Ihr Arzt eine Anfangsdosis von 160 mg (als vier Injektionen à 40 mg an einem Tag oder als zwei Injektionen à 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) verschreiben, gefolgt von 80 mg (als zwei Injektionen à 40 mg an einem Tag) zwei Wochen später.<br><br>Danach beträgt die übliche Dosierung 40 mg jede zweite Woche. | Wenn diese Dosis nicht gut genug wirkt, kann Ihr Arzt die Dosis auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen. |

| **Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen** | | |
|---|---|---|
| **Alter oder Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Kinder und Jugendliche zwischen 6 und 17 Jahren mit einem Körpergewicht von 40 kg oder mehr | Anfangsdosis von 80 mg (als zwei Injektionen à 40 mg an einem Tag), gefolgt von 40 mg jede zweite Woche, beginnend zwei Wochen später.<br><br>Wenn ein schnelleres Ansprechen erforderlich ist, kann Ihr Arzt eine Anfangsdosis von 160 mg (als vier Injektionen à 40 mg an einem Tag oder als zwei Injektionen à 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) verschreiben, gefolgt von 80 mg (als zwei Injektionen à 40 mg an einem Tag) zwei Wochen später.<br><br>Danach beträgt die übliche Dosierung 40 mg jede zweite Woche. | Wenn diese Dosis nicht gut genug wirkt, kann der Arzt die Dosis auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen. |
| Kinder und Jugendliche zwischen 6 und 17 Jahren mit einem Körpergewicht unter 40 kg | Anfangsdosis von 40 mg, gefolgt von 20 mg jede zweite Woche, beginnend zwei Wochen später.<br><br>Wenn ein schnelleres Ansprechen erforderlich ist, kann Ihr Arzt eine Anfangsdosis von 80 mg (als zwei Injektionen à 40 mg an einem Tag) verschreiben, gefolgt von 40 mg zwei Wochen später.<br><br>Danach beträgt die übliche Dosierung 20 mg jede zweite Woche. | Wenn diese Dosis nicht gut genug wirkt, kann der Arzt die Dosishäufigkeit auf 20 mg jede Woche erhöhen. |

| **Colitis ulcerosa** | | |
|---|---|---|
| **Alter oder Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Erwachsene | Anfangsdosis von 160 mg (als vier Injektionen à 40 mg an einem Tag oder als zwei Injektionen à 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen), gefolgt von 80 mg (als zwei Injektionen à 40 mg an einem Tag) zwei Wochen später.<br><br>Danach beträgt die übliche Dosierung 40 mg jede zweite Woche. | Wenn diese Dosis nicht gut genug wirkt, kann Ihr Arzt die Dosis auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen. |

| **Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen** | | |
|---|---|---|
| **Alter oder Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von 40 kg oder mehr | 160 mg als Anfangsdosis (entweder als vier Injektionen von 40 mg an einem Tag oder als zwei Injektionen von 40 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen), danach eine Dosis von 80 mg zwei Wochen später (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag).<br><br>Danach ist die übliche Dosis 80 mg jede zweite Woche. | Auch wenn Sie während der Behandlung 18 Jahre alt werden, sollten Sie Hefiya weiterhin mit der üblichen Dosis spritzen. |
| Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht unter 40 kg | 80 mg als Anfangsdosis (als zwei Injektionen von 40 mg an einem Tag), danach eine Dosis von 40 mg zwei Wochen später (als eine Injektion von 40 mg).<br><br>Danach ist die übliche Dosis 40 mg jede zweite Woche. | Auch wenn Sie während der Behandlung 18 Jahre alt werden, sollten Sie Hefiya weiterhin mit der üblichen Dosis spritzen. |

| Nicht infektiöse Uveitis | | |
|---|---|---|
| **Alter oder Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Erwachsene | Anfangsdosis von 80 mg (als zwei Injektionen à 40 mg), gefolgt von 40 mg jede zweite Woche, beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis. | Bei nicht infektiöser Uveitis können Kortikosteroide oder andere Arzneimittel, die das körpereigene Abwehrsystem beeinflussen, während der Behandlung mit Hefiya weiter genommen werden. Hefiya kann auch alleine angewendet werden.<br><br>Sie sollten Hefiya so lange spritzen, wie Sie dies mit Ihrem Arzt besprochen haben. |
| Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit einem Gewicht von 30 kg oder mehr | 40 mg jede zweite Woche. | Der Arzt kann auch eine Anfangsdosis von 80 mg verschreiben, die eine Woche vor Beginn der üblichen Dosis von 40 mg jede zweite Woche verabreicht werden kann. Es wird empfohlen, Hefiya gemeinsam mit Methotrexat anzuwenden. |
| Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit einem Gewicht unter 30 kg | 20 mg jede zweite Woche. | Der Arzt kann auch eine Anfangsdosis von 40 mg verschreiben, die eine Woche vor Beginn der üblichen Dosis von 20 mg jede zweite Woche verabreicht werden kann. Es wird empfohlen, Hefiya gemeinsam mit Methotrexat anzuwenden. |

**Art der Anwendung**

Hefiya wird unter die Haut gespritzt (subkutane Injektion).

Eine genaue Anleitung zur Injektion von Hefiya finden Sie in Abschnitt 7, **„Anweisung für die Anwendung“.**

**Wenn Sie eine größere Menge von Hefiya angewendet haben, als Sie sollten**

Falls Sie Hefiya versehentlich häufiger gespritzt haben, als Sie sollten, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker und erläutern Sie ihm, dass Sie mehr als erforderlich gespritzt haben. Nehmen Sie immer die Faltschachtel des Arzneimittels mit, auch wenn sie leer ist.

**Wenn Sie die Injektion von Hefiya vergessen haben**

Wenn Sie einmal eine Injektion vergessen haben, sollten Sie die nächste Hefiya-Dosis spritzen, sobald Ihnen dies auffällt. Spritzen Sie Ihre darauffolgende Dosis an dem ursprünglich vorgesehenen Tag, wie Sie es getan hätten, wenn Sie die Injektion nicht vergessen hätten.

**Wenn Sie die Anwendung von Hefiya abbrechen**

Die Entscheidung, die Anwendung von Hefiya abzubrechen, müssen Sie mit Ihrem Arzt besprechen. Die Anzeichen Ihrer Erkrankung können nach Abbruch der Behandlung zurückkehren.

Sollten Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

## 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die meisten Nebenwirkungen sind leicht bis mäßig ausgeprägt. Einige können jedoch auch schwerwiegend sein und müssen behandelt werden. Nebenwirkungen können bis zu vier Monate oder länger nach der letzten Injektion von Hefiya auftreten.

**Wenden Sie sich sofort an einen Arzt**, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen von allergischen Reaktionen oder Herzschwäche bemerken:

- starker Hautausschlag, Nesselsucht;
- Schwellung im Gesicht, an Händen oder Füßen;
- Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken;
- Kurzatmigkeit bei körperlicher Aktivität oder im Liegen oder Schwellung der Füße.

**Benachrichtigen Sie bitte so bald wie möglich Ihren Arzt**, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen bemerken:

- Anzeichen und Symptome einer Infektion wie Fieber, Krankheitsgefühl, Wunden, Zahnprobleme, Brennen beim Wasserlassen, Gefühl der Schwäche oder Müdigkeit oder Husten;
- Symptome für Nervenprobleme wie Kribbeln, Taubheitsgefühl, Doppeltsehen oder Schwäche in Armen oder Beinen;
- Anzeichen für Hautkrebs wie eine Beule oder offene Stelle, die nicht abheilt;
- Anzeichen und Krankheitserscheinungen, die auf eine mögliche Erkrankung des blutbildenden Systems hinweisen, wie anhaltendes Fieber, Blutergüsse, Blutungen, Blässe.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden mit Adalimumab beobachtet:

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Schmerz, Schwellung, Rötung oder Juckreiz);
- Infektionen der Atemwege (einschließlich Erkältung, Fließschnupfen, Infektion der Nasennebenhöhlen, Lungenentzündung);
- Kopfschmerzen;
- Bauchschmerzen;
- Übelkeit und Erbrechen;
- Hautausschlag;
- Schmerzen in den Muskeln.

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Schwere Infektionen (einschließlich Blutvergiftung und Virusgrippe);
- Darminfektionen (einschließlich Magen-Darm-Grippe);
- Infektionen der Haut (einschließlich Entzündung des Unterhautzellgewebes und Gürtelrose);
- Infektionen des Ohres;
- Infektionen des Mundes (einschließlich Zahninfektionen und Fieberbläschen);
- Infektionen der Fortpflanzungsorgane;

- Harnwegsinfektion;
- Pilzinfektionen;
- Gelenkinfektionen;
- Gutartige Tumoren;
- Hautkrebs;
- Allergische Reaktionen (einschließlich durch Jahreszeiten bedingte Allergie);
- Flüssigkeitsverlust (Dehydratation);
- Stimmungsschwankungen (einschließlich Depression);
- Angstgefühl;
- Schlafstörungen;
- Empfindungsstörungen (einschließlich Kribbeln, Prickeln oder Taubheitsgefühl);
- Migräne;
- Symptome einer Nervenwurzelkompression (Hexenschuss, einschließlich Rückenschmerzen und Beinschmerzen);
- Sehstörungen;
- Augenentzündung;
- Entzündung des Augenlides und Anschwellen des Auges;
- Schwindelgefühl;
- Herzrasen;
- Hoher Blutdruck;
- Hitzegefühl;
- Blutergüsse;
- Husten;
- Asthma;
- Kurzatmigkeit;
- Magen-Darm-Blutungen;
- Verdauungsstörung (Magenverstimmung, Blähungen, Sodbrennen);
- Saures Aufstoßen;
- Sicca-Syndrom (einschließlich trockener Augen und trockenem Mund);
- Juckreiz;
- Juckender Hautausschlag;
- Blaue Flecken;
- Entzündung der Haut (wie z. B. Ekzeme);
- Brüchige Finger- und Fußnägel;
- Vermehrtes Schwitzen;
- Haarausfall;
- Neuer Ausbruch oder Verschlechterung von Schuppenflechte (Psoriasis);
- Muskelkrämpfe;
- Blut im Urin;
- Nierenprobleme;
- Schmerzen im Brustraum;
- Ödeme (Wasseransammlungen im Körper, die zu Hautschwellungen an den betroffenen Stellen führen);
- Fieber;
- Verringerung der Blutplättchen, dadurch erhöhtes Risiko für Blutungen oder blaue Flecken;
- Verzögerte Wundheilung.

**Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Ungewöhnliche Infektionen (Tuberkulose und andere Infektionen), die auftreten, wenn die Widerstandskraft gegenüber Krankheiten vermindert ist (opportunistische Infektionen);
- Neurologische Infekte (einschließlich viraler Hirnhautentzündung);
- Augeninfektionen;
- Bakterielle Infektionen;

- Entzündung und Infektion des Dickdarms (Divertikulitis);
- Krebs, darunter Krebs, der das Lymphsystem betrifft (Lymphom) und Melanom (eine Hautkrebsart);
- Immunstörungen, welche die Lunge, Haut und Lymphknoten betreffen können (kommen am häufigsten als Erkrankung namens Sarkoidose vor);
- Vaskulitis (Entzündung der Blutgefäße);
- Zittern (Tremor);
- Neuropathie (Nervenschädigung);
- Schlaganfall;
- Hörverlust, Ohrensausen;
- Unregelmäßiger Herzschlag, wie z. B. übersprungene Schläge;
- Herzprobleme, die zu Kurzatmigkeit und Anschwellen der Fußknöchel führen können;
- Herzinfarkt;
- Eine Ausbuchtung in der Wand einer Hauptarterie, Entzündung und Blutgerinnsel in einer Vene, Verstopfung eines Blutgefäßes;
- Lungenerkrankungen, die sich in Kurzatmigkeit äußern (einschließlich Entzündung);
- Lungenembolie (Verschluss in einer Lungenarterie);
- Nicht normale Ansammlung von Flüssigkeit in der Umgebung der Lunge (Pleuraerguss);
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse, die starke Schmerzen im Bauchraum und Rücken verursacht;
- Schluckstörungen;
- Gesichtsschwellung (Ödem);
- Gallenblasenentzündung, Gallensteine;
- Fettleber (Ansammlung von Fett in den Leberzellen);
- Nächtliches Schwitzen;
- Narbenbildung;
- Abnormaler Muskelabbau;
- Systemischer Lupus erythematodes (eine Immunerkrankung mit Entzündung von Haut, Herz, Lunge, Gelenken und anderen Organsystemen);
- Schlafstörungen;
- Impotenz;
- Entzündungen.

**Selten** (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen)

- Leukämie (Krebs, der das Blut und das Knochenmark betrifft);
- Schwere allergische Reaktionen mit Schock;
- Multiple Sklerose;
- Nervenerkrankungen (z. B. Entzündung des Sehnervs und Guillain-Barré-Syndrom, eine Erkrankung, die zu Muskelschwäche, gestörten Sinnesempfindungen, Kribbeln in Armen und Oberkörper führen kann);
- Herzstillstand;
- Lungenfibrose (Narbenbildung in der Lunge);
- Darmperforation (Darmwanddurchbruch);
- Hepatitis (Leberentzündung);
- Erneuter Ausbruch von Hepatitis-B-Infektion;
- Entzündung der Leber, die durch das körpereigene Abwehrsystem ausgelöst wird (Autoimmunhepatitis);
- Entzündung der Blutgefäße der Haut (kutane Vaskulitis);
- Stevens-Johnson-Syndrom (lebensbedrohliche Reaktion mit grippeähnlichen Anzeichen und Hautausschlag mit Blasenbildung);
- Gesichtsschwellung (Ödem) in Verbindung mit allergischen Reaktionen;
- Entzündlicher Hautausschlag (Erythema multiforme);
- Lupusähnliches Syndrom;

- Angioödem (lokalisierte Schwellung der Haut);
- Lichenoide Hautreaktion (juckender, rötlicher bis violetter Hautausschlag).

**Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Hepatosplenales T-Zell-Lymphom (ein selten auftretender Blutkrebs, der oft tödlich ist);
- Merkelzellkarzinom (eine Art von Hautkrebs);
- Kaposi-Sarkom, eine seltene Krebserkrankung, die mit einer Infektion mit dem humanen Herpesvirus 8 assoziiert ist. Das Kaposi-Sarkom tritt am häufigsten in Form von violetten Hautläsionen auf;
- Leberversagen;
- Verschlechterung einer sogenannten Dermatomyositis (tritt als Hautausschlag in Verbindung mit Muskelschwäche in Erscheinung);
- Gewichtszunahme (bei den meisten Patienten war die Gewichtszunahme gering).

Mit Adalimumab wurden einige Nebenwirkungen beobachtet, die keine Anzeichen haben und nur durch Bluttests erkannt werden können. Dazu gehören:

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Verringerte Anzahl weißer Blutkörperchen;
- Verringerte Anzahl roter Blutkörperchen;
- Erhöhte Blutfettwerte;
- Erhöhte Werte für Leberenzyme.

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Erhöhte Anzahl weißer Blutkörperchen;
- Verringerte Anzahl von Blutplättchen;
- Erhöhte Harnsäurewerte;
- Abnormale Blutwerte für Natrium;
- Niedrige Blutwerte für Kalzium;
- Niedrige Blutwerte für Phosphat;
- Hohe Blutzuckerwerte;
- Hohe Blutwerte für Lactatdehydrogenase;
- Nachweis von Autoantikörpern im Blut;
- Hypokaliämie (Kaliummangel im Blut).

**Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Erhöhte Bilirubin-Konzentration im Blut (Leberwerte).

**Selten** (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen)

- Verringerte Anzahl weißer und roter Blutkörperchen und geringe Zahl an Blutplättchen.

**Meldung von Nebenwirkungen**
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## 5. Wie ist Hefiya aufzubewahren?

Für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf Etikett/Faltschachtel nach „EXP“ bzw. „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

Den Fertigpen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Alternative Lagerung:

Wenn erforderlich (zum Beispiel, wenn Sie verreisen), darf Hefiya für nicht länger als 42 Tage bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) und vor Licht geschützt aufbewahrt werden. Sobald der Fertigpen dem Kühlschrank entnommen wurde, um ihn bei Raumtemperatur zu lagern, **muss er innerhalb dieser 42 Tage verbraucht oder weggeworfen werden**, auch wenn er später in den Kühlschrank zurückgelegt wird. Sie sollten das Datum der Erstentnahme des Fertigpens aus dem Kühlschrank und das Wegwerfdatum notieren.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Hefiya enthält

- Der Wirkstoff ist: Adalimumab. Jeder Fertigpen enthält 40 mg Adalimumab in 0,4 ml Lösung.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Adipinsäure, Mannitol (Ph.Eur.) (E 421), Polysorbat 80 (E 433), Salzsäure (E 507), Natriumhydroxid (E 524) und Wasser für Injektionszwecke (siehe Abschnitt 2 „Hefiya enthält Natrium“).

### Wie Hefiya aussieht und Inhalt der Packung

Hefiya 40 mg Injektionslösung (Injektion) im Fertigpen wird als 0,4 ml klare bis leicht opaleszierende, farblose oder leicht gelbliche Lösung geliefert.

Hefiya wird als Einweg-Fertigspritze in einem dreieckigen Pen mit Sichtfenster und Etikett geliefert. Die Spritze im Pen besteht aus Glas (Glastyp I) und hat eine 29-Gauge-Edelstahlnadel sowie eine innere Schutzkappe aus Gummi (thermoplastisches Elastomer) und ist mit 0,4 ml Lösung befüllt.

Jede Packung enthält 1, 2 und 4 Hefiya-Fertigpens.
Die Bündelpackung enthält 6 Hefiya-Fertigpens (3 Packungen à 2 Pens).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Hefiya ist als Fertigspritze und als Fertigpen erhältlich.

### Pharmazeutischer Unternehmer

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Österreich

**Hersteller**

Sandoz GmbH Schaftenau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Österreich

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
Österreich

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**
Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

**България**
Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

**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

**Lietuva**
Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

**Luxembourg/Luxemburg**
Sandoz nv/sa (Belgique/Belgien)
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

**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**
Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

**Slovenija**
Sandoz farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 29 02

**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

**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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

## 7. Anweisung für die Anwendung

Um möglichen Infektionen vorzubeugen und um sicherzustellen, dass Sie Hefiya richtig anwenden, müssen Sie unbedingt diesen Anweisungen folgen.

Lesen Sie die folgenden Anweisungen vor der Injektion von Hefiya sorgfältig durch und stellen Sie sicher, dass Sie sie verstanden haben und befolgen können. Ihre medizinische Fachkraft sollte Ihnen vor der ersten Anwendung zeigen, wie Sie Hefiya richtig vorbereiten und mit dem Hefiya-Einzeldosis-Fertigpen injizieren. Sprechen Sie mit Ihrer medizinischen Fachkraft, wenn Sie Fragen haben.

**Hefiya-Fertigpen für den Einmalgebrauch**

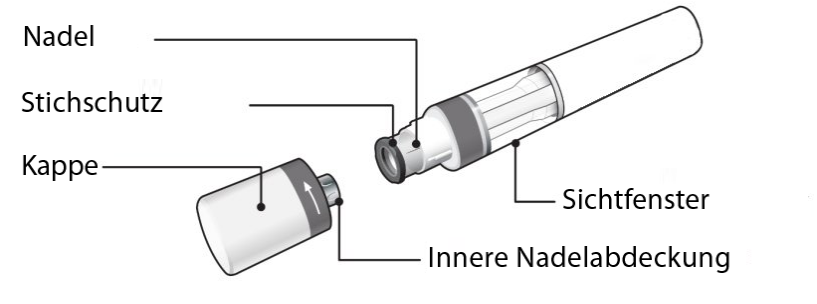



***Abbildung A**:* Teile des Hefiya-Pens

In ***Abbildung A*** ist der Pen mit abgezogener Kappe dargestellt. Entfernen Sie die Kappe **erst unmittelbar vor der Injektion**.

**Halten Sie sich unbedingt an Folgendes:**

- Den Pen **nicht verwenden**, wenn das Siegel des Außenkartons oder das Sicherheitssiegel des Pens beschädigt ist.
- Den Pen im versiegelten Außenkarton aufbewahren, bis Sie alles für die Verwendung des Pens vorbereitet haben.
- Den Pen **nie unbeaufsichtigt** lassen, wenn andere Personen Zugang haben könnten.
- Den Pen **nicht verwenden**, wenn er fallengelassen wurde, beschädigt aussieht oder wenn er mit entfernter Schutzkappe fallengelassen wurde.
- Hefiya 15–30 Minuten nach Entnahme aus dem Kühlschrank **injizieren**, damit die Injektion angenehmer ist.
- Den gebrauchten Pen sofort nach Verwendung entsorgen. Den **Pen nicht wiederverwenden**. Siehe Abschnitt „**8. Entsorgen gebrauchter Pens**“ am Ende dieser Anweisung für die Anwendung.

**Wie ist der Pen aufzubewahren?**

- Den Pen-Karton im Kühlschrank bei einer Temperatur von 2 °C bis 8 °C aufbewahren. Bei Bedarf, zum Beispiel auf Reisen, kann Hefiya bis höchstens 42 Tage lang bei Raumtemperatur (bis 25 °C) aufbewahrt werden – unbedingt vor Licht schützen. Wenn Sie Ihren Fertigpen aus dem Kühlschrank nehmen und bei Zimmertemperatur lagern, muss der Fertigpen **innerhalb von 42 Tagen verbraucht werden oder er muss entsorgt werden**, auch wenn er später in den Kühlschrank zurückgelegt wurde.
- Sie sollten das Datum vermerken, an dem Ihr Fertigpen erstmalig aus dem Kühlschrank genommen wird, sowie das Datum, an dem er entsorgt werden sollte.
- Den Pen bis zur Verwendung im Originalkarton belassen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
- Den Pen nicht in extremer Wärme oder Kälte aufbewahren.
- Den Pen nicht einfrieren.

**Bewahren Sie Hefiya und alle Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.**

**Was benötigen Sie für die Injektion?**

Legen Sie folgende Teile auf eine saubere, ebene Fläche.
Der Karton enthält Folgendes:

- Hefiya-Fertigpens (siehe ***Abbildung A***). Jeder Pen enthält 40 mg/0,4 ml Adalimumab

Im Pen-Karton nicht enthalten (siehe ***Abbildung B***):

- Alkoholtupfer
- Wattebausch oder Gaze
- Entsorgungsbehälter für scharfe/spitze Instrumente. Siehe „**8. Entsorgen gebrauchter Pens**“ am Ende dieser Anweisung für die Anwendung.
- Pflaster

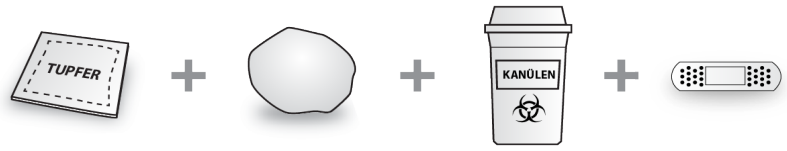
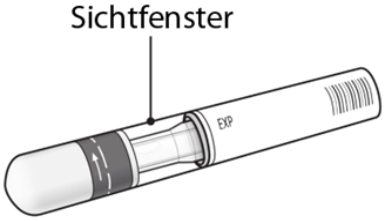
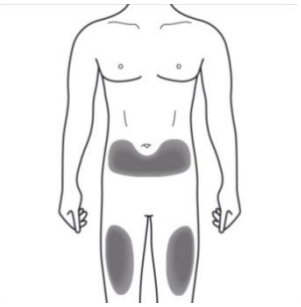
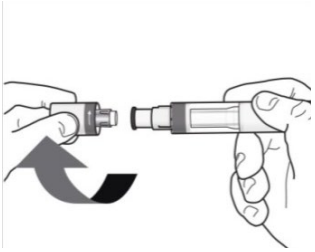


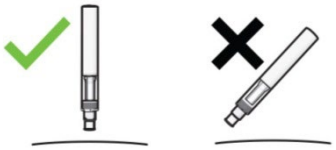

***Abbildung B****:* Nicht im Karton enthaltene Teile

| **Vor der Injektion**<br><br>**Vorbereiten des Pens** | |
|---|---|
| • Für eine angenehmere Injektion den Pen aus dem Kühlschrank nehmen und ihn ungeöffnet 15 bis 30 Minuten auf der Arbeitsfläche liegen lassen, damit er Raumtemperatur erreicht.<br>• Durch das Sichtfenster schauen. Die Lösung sollte farblos oder leicht gelblich sowie klar bis leicht opaleszierend sein. **Nicht verwenden**, wenn Partikel und/oder Verfärbungen zu sehen sind. Möglicherweise sind Luftbläschen zu sehen. Das ist normal. Wenn Sie Bedenken bezüglich des Aussehens der Lösung haben, wenden Sie sich an Ihren Apotheker.<br>• Auf das Verfalldatum („EXP“ bzw. „verwendbar bis“) des Pens (siehe ***Abbildung C***) achten. Den Pen nicht verwenden, wenn das Verfalldatum abgelaufen ist.<br>• Nicht verwenden, wenn das Sicherheitssiegel beschädigt ist.<br><br>**Wenden Sie sich an Ihren Apotheker, wenn der Pen bei Überprüfung eines der vorgenannten Kriterien nicht erfüllt.** |  <br>***Abbildung C:*** Sicherheitsprüfungen vor der Injektion |

| **1. Auswahl der Injektionsstelle:** | |
|---|---|
| • Als Injektionsstelle wird die Vorderseite der Oberschenkel empfohlen. Sie können auch im unteren Bauchbereich injizieren, aber nicht in einem Bereich von 5 cm um den Nabel (siehe ***Abbildung D***).<br>• Wählen Sie für jede Injektion eine andere Stelle.<br>• Injizieren Sie **nicht** an Stellen, an denen die Haut druckempfindlich ist, blaue Flecken hat bzw. gerötet, schuppig oder hart ist. Vermeiden Sie Bereiche mit Narben oder Dehnungsstreifen.<br>• Wenn Sie an Psoriasis leiden, sollten Sie **NICHT** direkt an Stellen mit Psoriasis-Plaques injizieren. |  <br>***Abbildung D:*** Auswahl der Injektionsstelle |

| **2. Reinigung der Injektionsstelle:** | |
|---|---|
| • Waschen Sie Ihre Hände gründlich mit Wasser und Seife.<br>• Säubern Sie die Stelle mit einem Alkoholtupfer mit kreisenden Bewegungen. Lassen Sie die Stelle vor dem Injizieren trocknen (siehe ***Abbildung E***).<br>• Berühren Sie den gesäuberten Bereich vor der Injektion **nicht mehr**. | <br>***Abbildung E:*** Reinigung der Injektionsstelle |

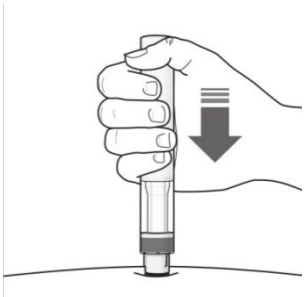
| **3. Entfernen der Kappe vom Pen:** | |
|---|---|
| • Entfernen Sie die Kappe erst unmittelbar vor der Verwendung des Pens.<br>• Die Kappe in Richtung der Pfeile abdrehen (siehe ***Abbildung F***).<br>• Die Kappe nach Entfernen entsorgen. Die Kappe **nicht** wieder aufsetzen.<br>• Verwenden Sie den Pen innerhalb von 5 Minuten nach Entfernen der Kappe.<br>• An der Nadel treten ggf. einige Tropfen Flüssigkeit aus. Das ist normal. |  <br>***Abbildung F:*** Abziehen der Kappe |

| **4. Halten des Pens:** | |
|---|---|
| • Halten Sie den Pen in einem Winkel von 90 Grad zur gesäuberten Injektionsstelle (siehe ***Abbildung G***).<br>  <br>**Richtig** **Falsch** | <br>***Abbildung G:*** Halten des Pens |

**Die Injektion**

**Sie müssen nachstehende Informationen vor der Injektion lesen.**
Während der Injektion hören Sie **2 laute Klicks**:
- Der **erste Klick** bedeutet, dass die Injektion gestartet wurde.
- Einige Sekunden später zeigt ein **zweiter Klick** an, dass die Injektion **fast** beendet ist.

Sie **müssen** den Pen weiterhin fest gegen die Haut drücken, bis eine **grüne Anzeige** im Fenster erscheint und sich nicht mehr bewegt.

| **5. Beginn der Injektion:** | |
|---|---|
| • Drücken Sie den Pen fest gegen die Haut, um die Injektion zu starten (siehe ***Abbildung H***).<br>• Der erste Klick bedeutet, dass die Injektion gestartet wurde.<br>• **Halten** Sie den Pen fest gegen die Haut **gedrückt.**<br>• Die grüne Anzeige zeigt den Fortschritt der Injektion. |  <br>***Abbildung H:*** Beginn der Injektion |

**6. Abschließen der Injektion:**

- Achten Sie auf den zweiten Klick. Er bedeutet, dass die Injektion fast beendet ist.
- Warten Sie, bis die grüne Anzeige das Sichtfenster vollständig ausfüllt und sich nicht mehr bewegt (siehe ***Abbildung I***).
- Der Pen kann nun entfernt werden.

***Abbildung I:*** Abschließen der Injektion

**Nach der Injektion**

**7. Prüfen Sie, dass die grüne Anzeige das Sichtfenster ausfüllt** (*siehe* ***Abbildung J***)**:**

- Dies bedeutet, dass das Arzneimittel verabreicht wurde. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn die grüne Anzeige nicht zu sehen ist.
- An der Injektionsstelle kann eine geringfügige Menge Blut austreten. Drücken Sie 10 Sekunden lang einen Wattebausch oder Gaze auf die Injektionsstelle. Die Injektionsstelle nicht reiben. Sie können die Injektionsstelle bei Bedarf mit einem kleinen Pflaster abkleben.

***Abbildung J:*** Prüfen der grünen Anzeige

**8. Entsorgen gebrauchter Pens:**

- Entsorgen Sie gebrauchte Pens in einem Behälter für scharfe/spitze Instrumente (verschließbarer, stichfester Behälter, siehe ***Abbildung K***). Aus Gründen Ihrer eigenen Sicherheit und Gesundheit und der anderer dürfen Pens niemals wiederverwendet werden.
- Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

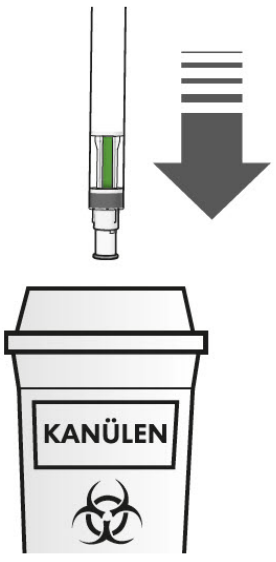



***Abbildung K:*** Entsorgen des gebrauchten Pens

**Wenn Sie Fragen haben, wenden Sie sich bitte an einen Arzt, Apotheker oder medizinisches Fachpersonal, die mit Hefiya vertraut sind.**

**Gebrauchsinformation: Information für Patienten**

**Hefiya 80 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze**
Adalimumab

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Ihr Arzt wird Ihnen auch einen **Patientenpass** aushändigen, der wichtige Informationen zur Sicherheit enthält, die Sie vor und während der Behandlung mit Hefiya beachten sollten. Führen Sie diesen **Patientenpass** während der Behandlung und vier Monate, nachdem Sie (oder Ihr Kind) die letzte Hefiya-Injektion erhalten haben, mit sich.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

**Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Hefiya und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Hefiya beachten?
3. Wie ist Hefiya anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Hefiya aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen
7. Anweisung für die Anwendung


## 1. Was ist Hefiya und wofür wird es angewendet?

Hefiya enthält den Wirkstoff Adalimumab, der sich auf das Immunsystem (Abwehrsystem) Ihres Körpers auswirkt.

Hefiya ist für die Behandlung folgender entzündlicher Erkrankungen vorgesehen:
- rheumatoide Arthritis,
- Plaque-Psoriasis,
- Hidradenitis suppurativa (Acne inversa),
- Morbus Crohn,
- Colitis ulcerosa und
- nicht infektiöse Uveitis.

Der Wirkstoff von Hefiya, Adalimumab, ist ein monoklonaler Antikörper. Monoklonale Antikörper sind Eiweiße, die sich an ein bestimmtes Zielmolekül im Körper binden.

Das Zielmolekül von Adalimumab ist das Eiweiß Tumornekrosefaktor-alpha (TNFα). Dieses wird bei den oben genannten entzündlichen Erkrankungen in erhöhten Konzentrationen gebildet. Durch die Bindung an TNFα blockiert Hefiya dessen Wirkung und verringert den Entzündungsprozess bei den genannten Erkrankungen.

<u>Rheumatoide Arthritis</u>

Die rheumatoide Arthritis ist eine entzündliche Erkrankung der Gelenke.

Hefiya wird angewendet, um die rheumatoide Arthritis bei Erwachsenen zu behandeln. Wenn Sie eine mäßige bis schwere aktive rheumatoide Arthritis haben, werden Ihnen möglicherweise zunächst andere Arzneimittel (Basistherapeutika wie Methotrexat) verabreicht. Wenn diese Arzneimittel nicht gut genug wirken, erhalten Sie Hefiya, um Ihre rheumatoide Arthritis zu behandeln.

Hefiya kann auch zur Behandlung einer schweren aktiven und fortschreitenden (progressiven) rheumatoiden Arthritis ohne vorherige Methotrexat-Behandlung eingesetzt werden.

Hefiya kann das Fortschreiten der durch die Erkrankung verursachten Knorpel- und Knochenschädigungen der Gelenke verlangsamen und die körperliche Funktionsfähigkeit verbessern.

Hefiya wird üblicherweise mit Methotrexat verwendet. Sollte Ihr Arzt die Gabe von Methotrexat als nicht geeignet erachten, kann Hefiya auch alleine angewendet werden.

Plaque-Psoriasis

Plaque-Psoriasis (Schuppenflechte mit klar abgegrenzten Hautstellen) ist ein entzündlicher Hautzustand, der rote, schuppige, verkrustete Stellen auf der Haut verursacht, die mit silbrigen Schuppen bedeckt sind. Plaque-Psoriasis kann auch die Nägel befallen, sodass diese spröde werden, sich verdicken und sich vom Nagelbett abheben, was schmerzhaft sein kann. Es wird angenommen, dass die Schuppenflechte durch ein Problem mit dem körpereigenen Abwehrsystem verursacht wird. Dadurch kommt es zu einer vermehrten Produktion von Hautzellen.

Hefiya wird angewendet, um die mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen zu behandeln.

Hidradenitis suppurativa (Acne inversa) bei Erwachsenen und Jugendlichen

Hidradenitis suppurativa ist eine langfristige und oft schmerzhafte entzündliche Hauterkrankung. Zu den Beschwerden gehören unter anderem druckempfindliche Knötchen und Eiteransammlungen (Abszesse), aus denen Eiter austreten kann. Am häufigsten sind bestimmte Bereiche der Haut betroffen, wie z. B. unter den Brüsten, unter den Achseln, an den Innenseiten der Oberschenkel, in der Leistengegend und am Gesäß. An den betroffenen Stellen kann es auch zu Vernarbungen kommen.

Hefiya wird angewendet zur Behandlung
- der mittelschweren bis schweren Hidradenitis Suppurativa bei Erwachsenen und
- der mittelschweren bis schweren Hidradenitis Suppurativa bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren

Hefiya kann die Anzahl Ihrer Knötchen und Eiteransammlungen verringern und kann die Schmerzen, die oft mit dieser Erkrankung einhergehen, lindern. Möglicherweise bekommen Sie zunächst andere Arzneimittel. Wenn diese Arzneimittel nicht gut genug wirken, erhalten Sie Hefiya.

Morbus Crohn bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen

Morbus Crohn ist eine entzündliche Erkrankung des Darmes.

Hefiya wird angewendet zur Behandlung
- von mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn bei Erwachsenen und
- von mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren.

Wenn Sie an Morbus Crohn erkrankt sind, werden Sie zunächst mit anderen Arzneimitteln behandelt. Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, erhalten Sie Hefiya, um die Anzeichen und Beschwerden von Morbus Crohn zu vermindern.

Colitis ulcerosa bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen

Colitis ulcerosa ist eine entzündliche Erkrankung des Dickdarms.

Hefiya wird angewendet zur Behandlung
- von mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa bei Erwachsenen und
- von mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren.

Wenn Sie an Colitis ulcerosa erkrankt sind, erhalten Sie möglicherweise zuerst andere Arzneimittel. Wenn diese Arzneimittel nicht gut genug wirken, erhalten Sie Hefiya, um die Anzeichen und Beschwerden Ihrer Colitis ulcerosa zu vermindern.

Nicht infektiöse Uveitis bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen

Die nicht infektiöse Uveitis ist eine entzündliche Erkrankung, die bestimmte Teile des Auges betrifft. Diese Entzündung führt dazu, dass man schlechter sieht und/oder dass man Schwebeteile sieht (schwarze Punkte oder Schlieren, die sich durch das Blickfeld bewegen). Hefiya wirkt, indem es die Entzündung verringert.

Hefiya wird angewendet zur Behandlung von
- Erwachsenen mit nicht infektiöser Uveitis mit einer Entzündung im hinteren Bereich des Auges
- Kindern ab einem Alter von 2 Jahren mit chronischer nicht infektiöser Uveitis mit einer Entzündung im vorderen Bereich des Auges.

Möglicherweise bekommen Sie zunächst andere Arzneimittel. Wenn diese Arzneimittel nicht gut genug wirken, erhalten Sie Hefiya.

## 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Hefiya beachten?

### Hefiya darf nicht angewendet werden

- wenn Sie allergisch gegenüber dem Wirkstoff Adalimumab oder einem der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind (aufgelistet in Abschnitt 6).

- wenn Sie an einer schweren Infektion wie aktiver Tuberkulose, Sepsis (Blutvergiftung) oder einer anderen opportunistischen Infektion (ungewöhnliche Infektion, die im Zusammenhang mit einer Schwächung des Immunsystems auftritt) erkrankt sind. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei Ihnen Anzeichen von Infektionen, z. B. Fieber, Wunden, Abgeschlagenheit, Zahnprobleme, vorliegen (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

- wenn Sie an mäßiger bis schwerer Herzschwäche (Herzinsuffizienz) erkrankt sind. Es ist wichtig, dass Sie Ihrem Arzt über zurückliegende oder bestehende ernsthafte Herzbeschwerden berichten (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Hefiya anwenden.

Allergische Reaktion

- Sollten bei Ihnen allergische Reaktionen auftreten mit Anzeichen wie Engegefühl in der Brust, pfeifende Atemgeräusche, Benommenheit/Schwindel, Schwellungen oder Hautausschlag, sollten Sie Hefiya nicht weiter anwenden und sich unverzüglich mit Ihrem Arzt in Verbindung setzen, da diese Reaktionen in seltenen Fällen lebensbedrohlich sein können.

Infektionen

- Wenn Sie an einer Infektion erkrankt sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie mit der Hefiya-Behandlung beginnen. Auch dann, wenn Sie die Infektion schon länger haben, oder die

Infektion örtlich begrenzt ist (z. B. ein Unterschenkelgeschwür). Wenn Sie unsicher sind, fragen Sie Ihren Arzt.

- Während der Behandlung mit Hefiya können Sie leichter an Infektionen erkranken. Das Risiko kann sich zusätzlich erhöhen, wenn Ihre Lungenfunktion verringert ist. Diese Infektionen können schwer sein und umfassen Tuberkulose, Infektionen, die durch Viren, Pilze, Parasiten oder Bakterien oder andere ungewöhnliche Infektionserreger verursacht werden, sowie Sepsis (Blutvergiftung).

- Diese Infektionen können in seltenen Fällen lebensbedrohlich sein. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei Ihnen Anzeichen wie Fieber, Wunden, Abgeschlagenheit oder Zahnprobleme auftreten. Ihr Arzt kann ein kurzzeitiges Absetzen der Hefiya-Behandlung empfehlen.

Tuberkulose (TB)

- Ihr Arzt wird Sie vor Beginn der Behandlung mit Hefiya auf Anzeichen und Krankheitserscheinungen einer Tuberkulose untersuchen, da bei mit Adalimumab behandelten Patienten von Tuberkulosefällen berichtet wurde. Zu dieser gründlichen Untersuchung gehören die Aufnahme einer umfassenden medizinischen Vorgeschichte und geeignete Tests (z. B. eine Röntgen-Aufnahme des Brustkorbs und ein Tuberkulintest). Die Durchführung und Ergebnisse dieser Tests sollten in Ihrem **Patientenpass** dokumentiert werden. Es ist sehr wichtig, dass Sie Ihrem Arzt mitteilen, wenn Sie jemals Tuberkulose hatten oder wenn Sie in engem Kontakt zu jemandem standen, der Tuberkulose hatte. Tuberkulose kann sich während der Behandlung entwickeln, sogar wenn Sie eine vorbeugende Behandlung gegen Tuberkulose bekommen haben. Sollten Anzeichen einer Tuberkulose (anhaltender Husten, Gewichtsverlust, das Gefühl keine Energie zu haben, leichtes Fieber) oder einer anderen Infektion während oder nach der Behandlung auftreten, benachrichtigen Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt.

Reisen/wiederkehrende Infektionen

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie sich in Regionen aufgehalten haben oder in Regionen gereist sind, in denen Pilzinfektionen sehr häufig vorkommen (z. B. Histoplasmose, Kokzidioidomykose oder Blastomykose).

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie in der Vergangenheit unter wiederkehrenden Infektionen oder anderen Krankheiten litten, die das Risiko einer Infektion erhöhen.

Hepatitis-B-Virus

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Träger des Hepatitis-B-Virus (HBV) sind, wenn Sie eine aktive HBV-Infektion haben oder wenn Sie glauben, dass Sie ein erhöhtes Risiko für eine HBV-Infektion haben. Ihr Arzt sollte Sie auf HBV untersuchen. Adalimumab kann zu einem erneuten Ausbruch einer HBV-Infektion bei Personen führen, die dieses Virus tragen. In einigen seltenen Fällen, besonders bei der zusätzlichen Anwendung von weiteren Arzneimitteln, die das körpereigene Abwehrsystem unterdrücken, kann der erneute Ausbruch einer HBV-Infektion lebensbedrohend sein.

Personen über 65 Jahre

- Wenn Sie über 65 Jahre alt sind, können Sie für Infektionen anfälliger sein, während Sie Hefiya nehmen. Sie und Ihr Arzt sollten besonders auf Anzeichen einer Infektion achten, während Sie mit Hefiya behandelt werden. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie Anzeichen von Infektionen wie Fieber, Wunden, Gefühl der Müdigkeit oder Zahnprobleme bekommen.

Chirurgische oder zahnmedizinische Eingriffe

- Vor einer Operation oder einer Zahnbehandlung informieren Sie bitte Ihren Arzt über Ihre Behandlung mit Hefiya. Ihr Arzt kann ein kurzzeitiges Absetzen der Hefiya-Behandlung empfehlen.

Demyelinisierende Erkrankungen

- Wenn Sie eine demyelinisierende Erkrankung (eine Erkrankung, die die Schutzschicht um die Nerven beeinträchtigt) wie z. B. multiple Sklerose haben oder entwickeln, wird Ihr Arzt entscheiden, ob Sie Hefiya erhalten bzw. weiter anwenden sollten. Informieren Sie bitte umgehend Ihren Arzt, wenn es bei Ihnen zu Anzeichen wie verändertem Sehvermögen oder Kraftlosigkeit in den Armen oder Beinen kommt oder wenn sich Körperteile taub oder kribbelig anfühlen.

Impfungen

- Gewisse Impfstoffe enthalten lebende, jedoch abgeschwächte Formen von krankheitserregenden Bakterien und Viren und sollten während der Behandlung mit Hefiya nicht verwendet werden, da sie Infektionen verursachen können. Besprechen Sie jede Impfung vorher mit Ihrem Arzt. Bei Kindern wird empfohlen, nach Möglichkeit vor Behandlungsbeginn mit Hefiya alle anstehenden Impfungen zu verabreichen. Wenn Sie Hefiya während der Schwangerschaft erhalten haben, hat Ihr Säugling eventuell ein erhöhtes Risiko, während ungefähr der ersten 5 Monate nach der letzten Hefiya-Dosis, die Sie während der Schwangerschaft erhalten hatten, eine Infektion zu bekommen. Es ist wichtig, dass Sie den Ärzten des Kindes und anderem Fachpersonal im Gesundheitswesen mitteilen, dass Sie Hefiya während der Schwangerschaft angewendet haben, so dass diese darüber entscheiden können, ob Ihr Säugling eine Impfung erhalten sollte.

Herzschwäche

- Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt darüber informieren, wenn Sie schwerwiegende Herzprobleme haben oder gehabt haben. Wenn Sie eine leichte Herzschwäche (Herzinsuffizienz) haben und mit Hefiya behandelt werden, muss Ihre Herzschwäche sorgfältig durch Ihren Arzt überwacht werden. Entwickeln Sie neue oder sich verschlechternde Symptome einer Herzschwäche (z. B. Kurzatmigkeit oder Anschwellen der Füße), müssen Sie sofort mit Ihrem Arzt sprechen.

Fieber, blaue Flecken, Bluten oder Blässe

- Die körpereigene Produktion von Blutzellen, die Infektionen bekämpfen oder beim Stoppen von Blutungen helfen, kann bei einigen Patienten vermindert sein. Wenn Sie anhaltendes Fieber bekommen, sehr leicht blaue Flecken entwickeln oder bluten oder sehr blass aussehen, benachrichtigen Sie umgehend Ihren Arzt. Ihr Arzt wird möglicherweise entscheiden, die Behandlung zu beenden.

Krebs

- Es gab sehr selten Fälle bestimmter Krebsarten bei Kindern und Erwachsenen, die Adalimumab oder andere TNFα-Hemmer erhielten. Patienten mit schwereren Verlaufsformen der rheumatoiden Arthritis und langjährig bestehender Erkrankung können ein im Vergleich zum Durchschnitt erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Lymphoms und von Leukämie (Krebsarten, die die Blutzellen und das Knochenmark betreffen) aufweisen. Wenn Sie Hefiya anwenden, kann sich Ihr Risiko, Lymphome, Leukämie oder andere Krebsformen zu entwickeln, möglicherweise erhöhen. In seltenen Fällen wurde bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, eine besondere und schwere Form des Lymphoms beobachtet. Einige dieser Patienten wurden gleichzeitig mit den Arzneimitteln Azathioprin

oder Mercaptopurin behandelt. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie Azathioprin oder Mercaptopurin zusammen mit Hefiya einnehmen.

- Es wurden außerdem bei Patienten unter Adalimumab-Therapie Fälle von Hauttumoren, die keine Melanome waren, beobachtet. Falls während oder nach der Behandlung neue geschädigte Hautstellen auftreten oder vorhandene Male oder geschädigte Stellen ihr Erscheinungsbild verändern, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

- Bei Patienten mit einer besonderen Art von Lungenerkrankung, der chronischen obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), sind unter Behandlung mit einem anderen TNFα-Hemmer Krebsarten aufgetreten, die keine Lymphome waren. Wenn Sie COPD haben oder wenn Sie stark rauchen, sollten Sie mit Ihrem Arzt besprechen, ob die Behandlung mit einem TNFα-Hemmer für Sie geeignet ist.

Autoimmunerkrankungen

- In seltenen Fällen kann die Behandlung mit Hefiya ein lupusähnliches Syndrom auslösen. Kontaktieren Sie Ihren Arzt, falls Symptome wie ein anhaltender, nicht erklärbarer Hautausschlag, Fieber, Gelenkschmerzen oder Müdigkeit auftreten.

**Kinder und Jugendliche**

- Impfungen: Wenn möglich, sollten Kinder und Jugendliche vor Anwendung von Hefiya auf dem neuesten Stand mit allen Impfungen sein.

**Anwendung von Hefiya zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder Sie beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Hefiya kann zusammen mit Basistherapeutika (wie Methotrexat, Sulfasalazin, Hydroxychloroquin, Leflunomid und injizierbaren Goldzubereitungen) und mit Kortikosteroiden oder Schmerzmitteln, einschließlich nicht steroidhaltiger entzündungshemmender Antirheumatika (NSAR), verwendet werden.

Sie dürfen Hefiya nicht zusammen mit Arzneimitteln verwenden, die als Wirkstoffe Anakinra oder Abatacept enthalten, da ein erhöhtes Risiko einer schwerwiegenden Infektion besteht. Die Kombination von Adalimumab oder anderen TNF-Antagonisten mit Anakinra oder Abatacept wird nicht empfohlen, da ein mögliches erhöhtes Risiko für Infektionen, inklusive schwerer Infektionen, und für andere mögliche Arzneimittelwechselwirkungen besteht. Sollten Sie Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

**Schwangerschaft und Stillzeit**

- Sie sollten eine geeignete Verhütungsmethode in Erwägung ziehen, um nicht schwanger zu werden, und bis mindestens 5 Monate nach der letzten Dosis von Hefiya verhüten.

- Wenn Sie schwanger sind, vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie Ihren Arzt vor Anwendung dieses Arzneimittels um Rat.

- Hefiya sollte während einer Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies erforderlich ist.

- Laut einer Studie mit Schwangeren bestand bei Kindern von Müttern, die während der Schwangerschaft mit Adalimumab behandelt wurden, kein höheres Risiko für Geburtsfehler als bei Kindern von Müttern mit der gleichen Erkrankung, die nicht mit Adalimumab behandelt wurden.

- Hefiya kann während der Stillzeit angewendet werden.

- Wenn Sie Hefiya während einer Schwangerschaft erhalten, hat Ihr Säugling eventuell ein erhöhtes Risiko, eine Infektion zu bekommen.

- Es ist wichtig, dass Sie vor einer Impfung Ihres Säuglings die Ärzte des Kindes und anderes Fachpersonal im Gesundheitswesen darüber informieren, dass Sie Hefiya während der Schwangerschaft angewendet haben. Weitere Information siehe im Abschnitt zu Impfungen unter „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“.

**Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Hefiya kann einen geringen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen haben. Bei der Anwendung von Hefiya kann das Sehvermögen beeinträchtigt sein und es kann das Gefühl auftreten, dass sich der Raum dreht (Schwindel).

**Hefiya enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 0,8 ml Dosis, das heißt es ist nahezu „natriumfrei“.

## 3. Wie ist Hefiya anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die empfohlenen Dosen von Hefiya in den genehmigten Anwendungen. Ihr Arzt kann Hefiya in einer anderen Stärke verschreiben, wenn Sie eine andere Dosis benötigen.

| **Rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis, ankylosierende Spondylitis oder axiale Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist** | | |
|---|---|---|
| **Alter oder Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Erwachsene | 40 mg jede zweite Woche als Einzeldosis. | Während Sie Hefiya bei rheumatoider Arthritis anwenden, wird die Gabe von Methotrexat fortgesetzt. Sollte Ihr Arzt die Gabe von Methotrexat als nicht geeignet erachten, kann Hefiya auch alleine angewendet werden.<br><br>Falls Sie an rheumatoider Arthritis erkrankt sind und kein Methotrexat begleitend zu Ihrer Behandlung mit Hefiya erhalten, kann Ihr Arzt sich für eine Hefiya-Gabe von 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche entscheiden. |

| **Plaque-Psoriasis** | | |
|---|---|---|
| **Alter oder Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Erwachsene | Anfangsdosis von 80 mg (eine Injektion von 80 mg), gefolgt von 40 mg jede zweite Woche, beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis. | Sie sollten Hefiya so lange spritzen, wie Sie dies mit Ihrem Arzt besprochen haben. Wenn diese Dosis nicht gut genug wirkt, kann Ihr Arzt die Dosis auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen. |

| **Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)** | | |
|---|---|---|
| **Alter oder Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Erwachsene | Anfangsdosis von 160 mg (zwei Injektionen von 80 mg an einem Tag oder eine Injektion von 80 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen), gefolgt von einer Dosis von 80 mg (eine Injektion von 80 mg) zwei Wochen später.<br><br>Nach zwei weiteren Wochen wird die Behandlung mit einer Dosis von 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche nach Anweisung Ihres Arztes fortgesetzt. | Es wird empfohlen, dass Sie an den betroffenen Stellen täglich eine antiseptische Waschlösung anwenden. |
| Jugendliche zwischen 12 und 17 Jahren mit einem Körpergewicht von 30 kg oder mehr | Anfangsdosis von 80 mg ( eine Injektion von 80 mg), gefolgt von 40 mg jede zweite Woche, beginnend eine Woche später. | Wenn diese Dosis nicht gut genug wirkt, kann Ihr Arzt die Dosis auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen.<br><br>Es wird empfohlen, dass Sie an den betroffenen Stellen täglich eine antiseptische Waschlösung anwenden. |

| **Morbus Crohn** | | |
|---|---|---|
| **Alter oder Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit einem Körpergewicht von 40 kg oder mehr | Anfangsdosis von 80 mg ( eine Injektion von 80 mg), gefolgt von 40 mg jede zweite Woche, beginnend zwei Wochen später.<br><br>Wenn ein schnelleres Ansprechen erforderlich ist, kann Ihr Arzt eine Anfangsdosis von 160 mg ( zwei Injektionen à 80 mg an einem Tag oder eine Injektion von 80 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) verschreiben, gefolgt von 80 mg (eine Injektion von 80 mg) zwei Wochen später.<br><br>Danach beträgt die übliche Dosierung 40 mg jede zweite Woche. | Wenn diese Dosis nicht gut genug wirkt, kann Ihr Arzt die Dosis auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen. |

| **Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen** | | |
|---|---|---|
| **Alter oder Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Kinder und Jugendliche zwischen 6 und 17 Jahren mit einem Körpergewicht unter 40 kg | Anfangsdosis von 40 mg, gefolgt von 20 mg jede zweite Woche, beginnend zwei Wochen später.<br><br>Wenn ein schnelleres Ansprechen erforderlich ist, kann Ihr Arzt eine Anfangsdosis von 80 mg ( eine Injektion von 80 mg) verschreiben, gefolgt von 40 mg zwei Wochen später.<br><br>Danach beträgt die übliche Dosierung 20 mg jede zweite Woche. | Wenn diese Dosis nicht gut genug wirkt, kann der Arzt die Dosishäufigkeit auf 20 mg jede Woche erhöhen. |

| **Colitis ulcerosa** | | |
|---|---|---|
| **Alter oder Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Erwachsene | Anfangsdosis von 160 mg ( zwei Injektionen à 80 mg an einem Tag oder eine Injektion von 80 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen), gefolgt von 80 mg (eine Injektion von 80 mg) zwei Wochen später.<br><br>Danach beträgt die übliche Dosierung 40 mg jede zweite Woche. | Wenn diese Dosis nicht gut genug wirkt, kann Ihr Arzt die Dosis auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen. |

| **Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen** | | |
|---|---|---|
| **Alter und Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von 40 kg oder mehr | 160 mg als Anfangsdosis (zwei Injektionen von 80 mg an einem Tag oder eine Injektion von 80 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen), danach eine Dosis von 80 mg zwei Wochen später eine Injektion von 80 mg).<br><br>Danach ist die übliche Dosis 80 mg jede zweite Woche. | Auch wenn Sie während der Behandlung 18 Jahre alt werden, sollten Sie Hefiya weiterhin mit der üblichen Dosis spritzen. |
| Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht unter 40 kg | 80 mg als Anfangsdosis ( eine Injektion von 80 mg), danach eine Dosis von 40 mg zwei Wochen später (als eine Injektion von 40 mg).<br><br>Danach ist die übliche Dosis 40 mg jede zweite Woche. | Auch wenn Sie während der Behandlung 18 Jahre alt werden, sollten Sie Hefiya weiterhin mit der üblichen Dosis spritzen. |

| **Nicht infektiöse Uveitis** | | |
|---|---|---|
| **Alter oder Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Erwachsene | Anfangsdosis von 80 mg ( eine Injektion von 80 mg), gefolgt von 40 mg jede zweite Woche, beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis. | Bei nicht infektiöser Uveitis können Kortikosteroide oder andere Arzneimittel, die das körpereigene Abwehrsystem beeinflussen, während der Behandlung mit Hefiya weiter genommen werden. Hefiya kann auch alleine angewendet werden.<br><br>Sie sollten Hefiya so lange spritzen, wie Sie dies mit Ihrem Arzt besprochen haben. |
| Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit einem Gewicht von 30 kg oder mehr | 40 mg jede zweite Woche. | Der Arzt kann auch eine Anfangsdosis von 80 mg verschreiben, die eine Woche vor Beginn der üblichen Dosis von 40 mg jede zweite Woche verabreicht werden kann. Es wird empfohlen, Hefiya gemeinsam mit Methotrexat anzuwenden. |

| Nicht infektiöse Uveitis | | |
|---|---|---|
| **Alter oder Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit einem Gewicht unter 30 kg | 20 mg jede zweite Woche. | Der Arzt kann auch eine Anfangsdosis von 40 mg verschreiben, die eine Woche vor Beginn der üblichen Dosis von 20 mg jede zweite Woche verabreicht werden kann. Es wird empfohlen, Hefiya gemeinsam mit Methotrexat anzuwenden. |

**Art der Anwendung**

Hefiya wird unter die Haut gespritzt (subkutane Injektion).

Eine genaue Anleitung zur Injektion von Hefiya finden Sie in Abschnitt 7, **„Anweisung für die Anwendung“**.

**Wenn Sie eine größere Menge von Hefiya angewendet haben, als Sie sollten**

Falls Sie Hefiya versehentlich häufiger gespritzt haben, als Sie sollten, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker und erläutern Sie ihm, dass Sie mehr als erforderlich gespritzt haben. Nehmen Sie immer die Faltschachtel des Arzneimittels mit, auch wenn sie leer ist.

**Wenn Sie die Injektion von Hefiya vergessen haben**

Wenn Sie einmal eine Injektion vergessen haben, sollten Sie die nächste Hefiya-Dosis spritzen, sobald Ihnen dies auffällt. Spritzen Sie Ihre darauffolgende Dosis an dem ursprünglich vorgesehenen Tag, wie Sie es getan hätten, wenn Sie die Injektion nicht vergessen hätten.

**Wenn Sie die Anwendung von Hefiya abbrechen**

Die Entscheidung, die Anwendung von Hefiya abzubrechen, müssen Sie mit Ihrem Arzt besprechen. Die Anzeichen Ihrer Erkrankung können nach Abbruch der Behandlung zurückkehren.

Sollten Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

## 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die meisten Nebenwirkungen sind leicht bis mäßig ausgeprägt. Einige können jedoch auch schwerwiegend sein und müssen behandelt werden. Nebenwirkungen können bis zu vier Monate oder länger nach der letzten Injektion von Hefiya auftreten.

**Wenden Sie sich sofort an einen Arzt**, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen von allergischen Reaktionen oder Herzschwäche bemerken:

- starker Hautausschlag, Nesselsucht;
- Schwellung im Gesicht, an Händen oder Füßen;
- Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken;
- Kurzatmigkeit bei körperlicher Aktivität oder im Liegen oder Schwellung der Füße.

**Benachrichtigen Sie bitte so bald wie möglich Ihren Arzt**, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen bemerken:

- Anzeichen und Symptome einer Infektion wie Fieber, Krankheitsgefühl, Wunden, Zahnprobleme, Brennen beim Wasserlassen, Gefühl der Schwäche oder Müdigkeit oder Husten;
- Symptome für Nervenprobleme wie Kribbeln, Taubheitsgefühl, Doppeltsehen oder Schwäche in Armen oder Beinen;
- Anzeichen für Hautkrebs wie eine Beule oder offene Stelle, die nicht abheilt;
- Anzeichen und Krankheitserscheinungen, die auf eine mögliche Erkrankung des blutbildenden Systems hinweisen, wie anhaltendes Fieber, Blutergüsse, Blutungen, Blässe.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden mit Adalimumab beobachtet:

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Schmerz, Schwellung, Rötung oder Juckreiz);
- Infektionen der Atemwege (einschließlich Erkältung, Fließschnupfen, Infektion der Nasennebenhöhlen, Lungenentzündung);
- Kopfschmerzen;
- Bauchschmerzen;
- Übelkeit und Erbrechen;
- Hautausschlag;
- Schmerzen in den Muskeln.

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Schwere Infektionen (einschließlich Blutvergiftung und Virusgrippe);
- Darminfektionen (einschließlich Magen-Darm-Grippe);
- Infektionen der Haut (einschließlich Entzündung des Unterhautzellgewebes und Gürtelrose);
- Infektionen des Ohres;
- Infektionen des Mundes (einschließlich Zahninfektionen und Fieberbläschen);
- Infektionen der Fortpflanzungsorgane;
- Harnwegsinfektion;
- Pilzinfektionen;
- Gelenkinfektionen;
- Gutartige Tumoren;
- Hautkrebs;
- Allergische Reaktionen (einschließlich durch Jahreszeiten bedingte Allergie);
- Flüssigkeitsverlust (Dehydratation);
- Stimmungsschwankungen (einschließlich Depression);
- Angstgefühl;
- Schlafstörungen;
- Empfindungsstörungen (einschließlich Kribbeln, Prickeln oder Taubheitsgefühl);
- Migräne;
- Symptome einer Nervenwurzelkompression (Hexenschuss, einschließlich Rückenschmerzen und Beinschmerzen);
- Sehstörungen;
- Augenentzündung;
- Entzündung des Augenlides und Anschwellen des Auges;
- Schwindelgefühl;
- Herzrasen;
- Hoher Blutdruck;
- Hitzegefühl;
- Blutergüsse;
- Husten;

- Asthma;
- Kurzatmigkeit;
- Magen-Darm-Blutungen;
- Verdauungsstörung (Magenverstimmung, Blähungen, Sodbrennen);
- Saures Aufstoßen;
- Sicca-Syndrom (einschließlich trockener Augen und trockenem Mund);
- Juckreiz;
- Juckender Hautausschlag;
- Blaue Flecken;
- Entzündung der Haut (wie z. B. Ekzeme);
- Brüchige Finger- und Fußnägel;
- Vermehrtes Schwitzen;
- Haarausfall;
- Neuer Ausbruch oder Verschlechterung von Schuppenflechte (Psoriasis);
- Muskelkrämpfe;
- Blut im Urin;
- Nierenprobleme;
- Schmerzen im Brustraum;
- Ödeme (Wasseransammlungen im Körper, die zu Hautschwellungen an den betroffenen Stellen führen);
- Fieber;
- Verringerung der Blutplättchen, dadurch erhöhtes Risiko für Blutungen oder blaue Flecken;
- Verzögerte Wundheilung.

**Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Ungewöhnliche Infektionen (Tuberkulose und andere Infektionen), die auftreten, wenn die Widerstandskraft gegenüber Krankheiten vermindert ist (opportunistische Infektionen);
- Neurologische Infekte (einschließlich viraler Hirnhautentzündung);
- Augeninfektionen;
- Bakterielle Infektionen;
- Entzündung und Infektion des Dickdarms (Divertikulitis);
- Krebs, darunter Krebs, der das Lymphsystem betrifft (Lymphom) und Melanom (eine Hautkrebsart);
- Immunstörungen, welche die Lunge, Haut und Lymphknoten betreffen können (kommen am häufigsten als Erkrankung namens Sarkoidose vor);
- Vaskulitis (Entzündung der Blutgefäße);
- Zittern (Tremor);
- Neuropathie (Nervenschädigung);
- Schlaganfall;
- Hörverlust, Ohrensausen;
- Unregelmäßiger Herzschlag, wie z. B. übersprungene Schläge;
- Herzprobleme, die zu Kurzatmigkeit und Anschwellen der Fußknöchel führen können;
- Herzinfarkt;
- Eine Ausbuchtung in der Wand einer Hauptarterie, Entzündung und Blutgerinnsel in einer Vene, Verstopfung eines Blutgefäßes;
- Lungenerkrankungen, die sich in Kurzatmigkeit äußern (einschließlich Entzündung);
- Lungenembolie (Verschluss in einer Lungenarterie);
- Nicht normale Ansammlung von Flüssigkeit in der Umgebung der Lunge (Pleuraerguss);
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse, die starke Schmerzen im Bauchraum und Rücken verursacht;
- Schluckstörungen;
- Gesichtsschwellung (Ödem);
- Gallenblasenentzündung, Gallensteine;
- Fettleber (Ansammlung von Fett in den Leberzellen);
- Nächtliches Schwitzen;

- Narbenbildung;
- Abnormaler Muskelabbau;
- Systemischer Lupus erythematodes (eine Immunerkrankung mit Entzündung von Haut, Herz, Lunge, Gelenken und anderen Organsystemen);
- Schlafstörungen;
- Impotenz;
- Entzündungen.

**Selten** (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen)

- Leukämie (Krebs, der das Blut und das Knochenmark betrifft);
- Schwere allergische Reaktionen mit Schock;
- Multiple Sklerose;
- Nervenerkrankungen (z. B. Entzündung des Sehnervs und Guillain-Barré-Syndrom, eine Erkrankung, die zu Muskelschwäche, gestörten Sinnesempfindungen, Kribbeln in Armen und Oberkörper führen kann);
- Herzstillstand;
- Lungenfibrose (Narbenbildung in der Lunge);
- Darmperforation (Darmwanddurchbruch);
- Hepatitis (Leberentzündung);
- Erneuter Ausbruch von Hepatitis-B-Infektion;
- Entzündung der Leber, die durch das körpereigene Abwehrsystem ausgelöst wird (Autoimmunhepatitis);
- Entzündung der Blutgefäße der Haut (kutane Vaskulitis);
- Stevens-Johnson-Syndrom (lebensbedrohliche Reaktion mit grippeähnlichen Anzeichen und Hautausschlag mit Blasenbildung);
- Gesichtsschwellung (Ödem) in Verbindung mit allergischen Reaktionen;
- Entzündlicher Hautausschlag (Erythema multiforme);
- Lupusähnliches Syndrom;
- Angioödem (lokalisierte Schwellung der Haut);
- Lichenoide Hautreaktion (juckender, rötlicher bis violetter Hautausschlag).

**Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Hepatosplenales T-Zell-Lymphom (ein selten auftretender Blutkrebs, der oft tödlich ist);
- Merkelzellkarzinom (eine Art von Hautkrebs);
- Kaposi-Sarkom, eine seltene Krebserkrankung, die mit einer Infektion mit dem humanen Herpesvirus 8 assoziiert ist. Das Kaposi-Sarkom tritt am häufigsten in Form von violetten Hautläsionen auf;
- Leberversagen;
- Verschlechterung einer sogenannten Dermatomyositis (tritt als Hautausschlag in Verbindung mit Muskelschwäche in Erscheinung);
- Gewichtszunahme (bei den meisten Patienten war die Gewichtszunahme gering).

Mit Adalimumab wurden einige Nebenwirkungen beobachtet, die keine Anzeichen haben und nur durch Bluttests erkannt werden können. Dazu gehören:

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Verringerte Anzahl weißer Blutkörperchen;
- Verringerte Anzahl roter Blutkörperchen;
- Erhöhte Blutfettwerte;
- Erhöhte Werte für Leberenzyme.

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Erhöhte Anzahl weißer Blutkörperchen;
- Verringerte Anzahl von Blutplättchen;
- Erhöhte Harnsäurewerte;
- Abnormale Blutwerte für Natrium;
- Niedrige Blutwerte für Kalzium;
- Niedrige Blutwerte für Phosphat;
- Hohe Blutzuckerwerte;
- Hohe Blutwerte für Lactatdehydrogenase;
- Nachweis von Autoantikörpern im Blut;
- Hypokaliämie (Kaliummangel im Blut).

**Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Erhöhte Bilirubin-Konzentration im Blut (Leberwerte).

**Selten** (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen)

- Verringerte Anzahl weißer und roter Blutkörperchen und geringe Zahl an Blutplättchen.

**Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## 5. Wie ist Hefiya aufzubewahren?

Für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf Etikett/Blister/Faltschachtel nach „EXP“ bzw. „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Alternative Lagerung:

Wenn erforderlich (zum Beispiel, wenn Sie verreisen), darf Hefiya für nicht länger als 42 Tage bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) und vor Licht geschützt aufbewahrt werden. Sobald die Fertigspritze dem Kühlschrank entnommen wurde, um sie bei Raumtemperatur zu lagern, **muss sie innerhalb dieser 42 Tage verbraucht oder weggeworfen werden**, auch wenn sie später in den Kühlschrank zurückgelegt wird.
Sie sollten das Datum der Erstentnahme der Fertigspritze aus dem Kühlschrank und das Wegwerfdatum notieren.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Hefiya enthält

- Der Wirkstoff ist: Adalimumab. Jede Fertigspritze enthält 80 mg Adalimumab in 0,8 ml Lösung.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Adipinsäure, Mannitol (Ph.Eur.) (E 421), Polysorbat 80 (E 433), Salzsäure (E 507), Natriumhydroxid (E 524) und Wasser für Injektionszwecke (siehe Abschnitt 2 „Hefiya enthält Natrium“).

### Wie Hefiya aussieht und Inhalt der Packung

Hefiya 80 mg Injektionslösung (Injektion) in einer Fertigspritze wird als 0,8 ml klare bis leicht opaleszierende, farblose oder leicht gelbliche Lösung geliefert.

Hefiya wird als transparente Einweg-Glasspritze (Glastyp I) mit einer 29-Gauge-Edelstahlnadel mit Stichschutz und Fingerauflage, Schutzkappe aus Gummi (thermoplastisches Elastomer) und einem Kolben aus Kunststoff geliefert. Die Spritze ist mit 0,8 ml Lösung befüllt.

Jede Packung enthält 1 oder 2 Fertigspritzen Hefiya.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.
Hefiya ist als Fertigspritze und als Fertigpen erhältlich.

### Pharmazeutischer Unternehmer

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Österreich

### Hersteller

Sandoz GmbH Schaftenau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Österreich

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
Österreich

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**
Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

**България**
Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

**Lietuva**
Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

**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. Latvia 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**
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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

## 7. Anweisung für die Anwendung

Um möglichen Infektionen vorzubeugen und um sicherzustellen, dass Sie das Arzneimittel richtig anwenden, müssen Sie unbedingt diesen Anweisungen folgen.

Lesen Sie die folgenden Anweisungen vor Injektion von Hefiya sorgfältig durch und stellen Sie sicher, dass Sie sie verstanden haben und befolgen können. Ihre medizinische Fachkraft sollte Ihnen vor der ersten Anwendung zeigen, wie Sie Hefiya richtig vorbereiten und mit der Fertigspritze injizieren. Sprechen Sie mit Ihrer medizinischen Fachkraft, wenn Sie Fragen haben.

**Hefiya-Fertigspritze für den Einmalgebrauch mit Stichschutz und zusätzlicher Fingerauflage**

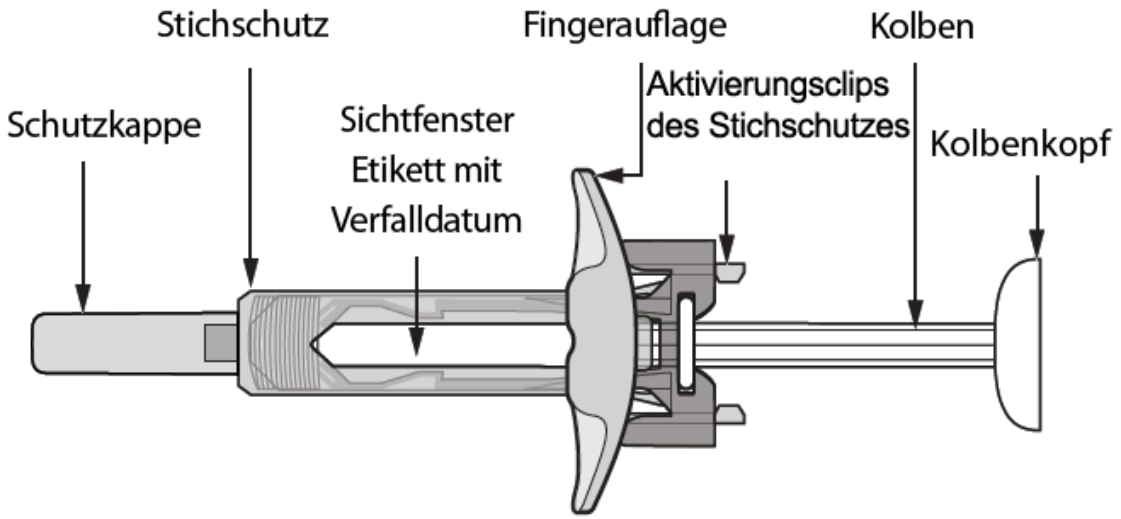



***Abbildung A:*** *Hefiya-Fertigspritze mit Stichschutz und Fingerauflage*

| **Halten Sie sich unbedingt an Folgendes:** |
|---|
| • Die Fertigspritze **nicht verwenden**, wenn die Blisterpackung beschädigt ist. Eine sichere Verwendung ist ggf. nicht mehr gewährleistet.<br>• Den Umkarton **erst öffnen**, wenn Sie alles für die Verwendung der Fertigspritze vorbereitet haben.<br>• Die Fertigspritze **nie unbeaufsichtigt** lassen, wenn andere Personen Zugang haben könnten.<br>• Eine fallengelassene Spritze **nicht verwenden**, wenn sie beschädigt aussieht oder wenn sie mit entfernter Schutzkappe fallengelassen wurde.<br>• Die Schutzkappe **erst entfernen**, wenn die Injektion unmittelbar verabreicht werden soll.<br>• **Die Aktivierungsclips des Stichschutzes nicht berühren**, bevor die Spritze verwendet wird. Durch Berühren kann der Stichschutz zu früh aktiviert werden.<br>• Die Fingerauflage vor der Injektion **nicht entfernen**.<br>• Hefiya 15–30 Minuten nach Entnahme aus dem Kühlschrank **injizieren**, damit die Injektion angenehmer ist.<br>• Die gebrauchte Fertigspritze sofort nach Verwendung entsorgen. Die **Fertigspritze nicht wiederverwenden**. Siehe Abschnitt „**4. Entsorgen gebrauchter Fertigpritzen**“ am Ende dieser Anweisung für die Anwendung. |

**Wie ist die Hefiya-Einzeldosis-Fertigspritze aufzubewahren?**

- Den Umkarton mit den Fertigspritzen im Kühlschrank bei einer Temperatur von 2 °C bis 8 °C aufbewahren. Bei Bedarf (zum Beispiel auf Reisen) kann Hefiya bis höchstens 42 Tage lang bei Raumtemperatur (bis 25 °C) aufbewahrt werden – unbedingt vor Licht schützen.
- Wenn Sie Ihre Fertigspritze aus dem Kühlschrank nehmen und bei Zimmertemperatur lagern, **muss die Fertigspritze innerhalb von 42 Tagen verbraucht werden oder sie muss entsorgt werden**, auch wenn sie später in den Kühlschrank zurückgelegt wurde. Sie sollten das Datum vermerken, an dem Ihre Fertigspritze erstmalig aus dem Kühlschrank genommen wird, sowie das Datum, an dem sie entsorgt werden sollte.
- Die Fertigspritzen bis zur Verwendung im Originalkarton belassen, um sie vor Licht zu schützen.
- Die Fertigspritzen nicht in extremer Wärme oder Kälte aufbewahren.
- Die Fertigspritzen nicht einfrieren

**Bewahren Sie Hefiya und alle Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.**

**Was benötigen Sie für die Injektion?**

Legen Sie folgende Teile auf eine saubere, ebene Fläche.

Der Karton mit der Fertigspritze enthält Folgendes:

- Hefiya-Fertigspritze(n) (siehe ***Abbildung A***). Jede Fertigspritze enthält 80 mg/0,8 ml Adalimumab.

Im Karton mit der Hefiya-Fertigspritze nicht enthalten (siehe ***Abbildung B***):

- Alkoholtupfer
- Wattebausch oder Gaze
- Entsorgungsbehälter für scharfe/spitze Instrumente. Siehe „4. Entsorgen gebrauchter Spritzen" am Ende dieser Anweisung für die Anwendung.
- Pflaster

***Abbildung B:*** **Nicht** im Karton enthaltene Teile

**Vor der Injektion**

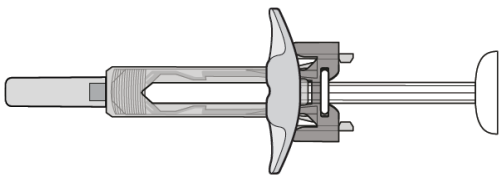


***Abbildung C****:* Stichschutz ist nicht aktiviert – die Einzeldosis-Fertigspritze ist einsatzbereit

- In dieser Konfiguration ist der Stichschutz **nicht aktiviert**
- Die Spritze ist einsatzbereit (siehe ***Abbildung C***).

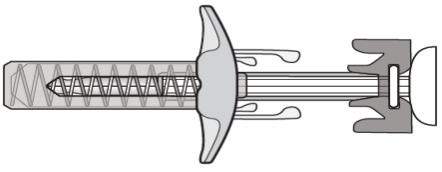


***Abbildung D****:* Stichschutz ist aktiviert – nicht verwenden

- In dieser Konfiguration ist der Stichschutz der Fertigspritze **aktiviert**.
- Die Spritze **nicht verwenden (**siehe ***Abbildung D*****).**

**Vorbereiten der Spritze**

- Für eine angenehmere Injektion die Packung mit der Fertigspritze aus dem Kühlschrank nehmen und sie **ungeöffnet** 15 bis 30 Minuten auf der Arbeitsfläche liegen lassen, damit sie Raumtemperatur erreichen kann.
- Die Fertigspritze aus der Blisterpackung entnehmen.
- Durch das Sichtfenster schauen. Die Lösung sollte farblos oder leicht gelblich sowie klar bis leicht opaleszierend sein. Nicht verwenden, wenn Partikel und/oder Verfärbungen zu sehen sind. Wenn Sie Bedenken bezüglich des Aussehens der Lösung haben, wenden Sie sich an Ihren Apotheker.
- Die Fertigspritze **nicht verwenden**, wenn sie beschädigt ist oder der Stichschutz aktiviert wurde. Die Fertigspritze und die Originalverpackung an die Apotheke zurückgeben.
- Auf das Verfalldatum („EXP“ bzw. „verwendbar bis“) der Spritze achten. Die Fertigspritze nicht verwenden, wenn das Verfalldatum abgelaufen ist.

**Wenden Sie sich an Ihren Apotheker, wenn die Spritze bei Überprüfung eines der vorgenannten Kriterien nicht erfüllt.**

**1. Auswahl der Injektionsstelle:**

- Als Injektionsstelle wird die Vorderseite der Oberschenkel empfohlen. Sie können auch im unteren Bauchbereich injizieren, aber nicht in einem Bereich von 5 cm um den Nabel (siehe ***Abbildung E***).
- Wählen Sie für jede Injektion eine andere Stelle.
- Injizieren Sie **nicht** an Stellen, an denen die Haut druckempfindlich ist, blaue Flecken hat bzw. gerötet, schuppig oder hart ist. Vermeiden Sie Bereiche mit Narben oder Dehnungsstreifen. Wenn Sie an Psoriasis leiden, sollten Sie NICHT direkt an Stellen mit Psoriasis-Plaques injizieren.

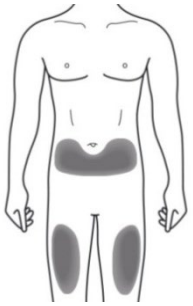


***Abbildung E**:* Auswahl der Injektionsstelle

**2. Reinigung der Injektionsstelle:**

- Waschen Sie Ihre Hände gründlich mit Wasser und Seife.
- Säubern Sie die Stelle mit einem Alkoholtupfer mit kreisenden Bewegungen. Lassen Sie die Stelle vor dem Injizieren trocknen (siehe ***Abbildung F***).
- Berühren Sie den gesäuberten Bereich vor der Injektion **nicht** mehr.

***Abbildung F:*** Reinigung der Injektionsstelle

**3. Verabreichen der Injektion:**

- Ziehen Sie die Schutzkappe vorsichtig gerade von der Fertigspritze ab (siehe ***Abbildung G***).
- Entsorgen Sie die Schutzkappe.
- Am Ende der Nadel tritt ggf. ein Tropfen Flüssigkeit aus. Das ist normal.

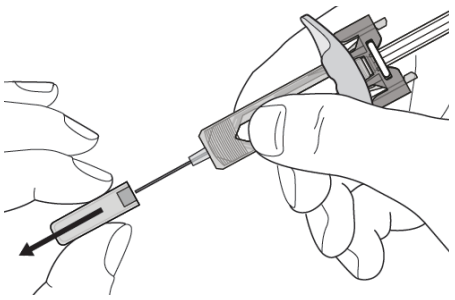


***Abbildung G:*** Abziehen der Schutzkappe

- Drücken Sie die Haut an der Injektionsstelle vorsichtig mit den Fingern zusammen (siehe ***Abbildung H***).
- Führen Sie die Nadel wie abgebildet in die Haut ein.
- Schieben Sie die gesamte Nadel in die Haut, damit das Medikament vollständig verabreicht werden kann.
- Verwenden Sie die Fertigspritze innerhalb von 5 Minuten nach dem Abziehen der Schutzkappe.

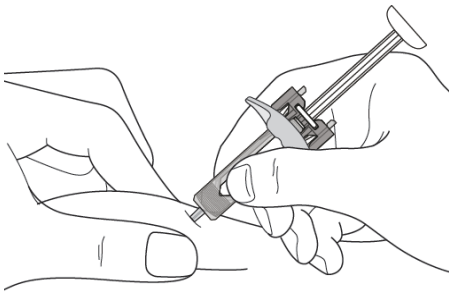


***Abbildung H:*** Einführen der Nadel

- Halten Sie die Fertigspritze wie abgebildet (*siehe* ***Abbildung I***).
- Drücken Sie den Kolben langsam bis zum Anschlag hinunter, sodass der Kolbenkopf sich vollständig zwischen den Aktivierungsclips des Stichschutzes befindet.
- Halten Sie den Kolben vollständig heruntergedrückt, während Sie die Spritze 5 Sekunden lang in Position halten.

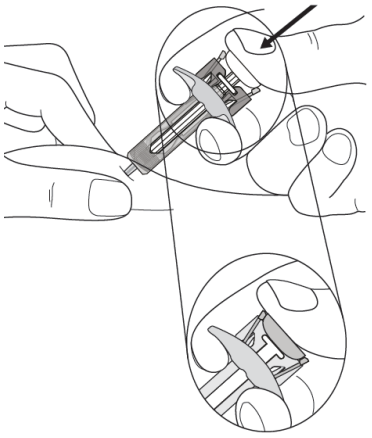


***Abbildung I:*** Halten der Spritze

- **Halten Sie den Kolben vollständig heruntergedrückt,** während Sie die Nadel gerade aus der Injektionsstelle ziehen und die Haut loslassen (siehe ***Abbildung J***).

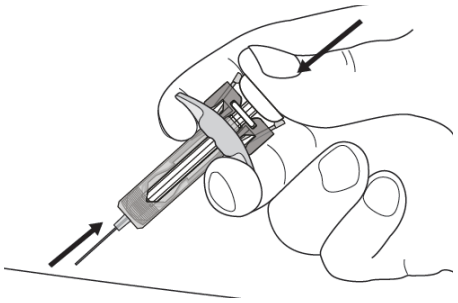


***Abbildung J:*** Gerades Herausziehen der Nadel

- Lassen Sie den Kolben langsam los, sodass sich der Stichschutz automatisch über die freiliegende Nadel schieben kann (siehe ***Abbildung K***).
- An der Injektionsstelle kann eine geringfügige Menge Blut austreten. Drücken Sie 10 Sekunden lang einen Wattebausch oder Gaze auf die Injektionsstelle. Die Injektionsstelle nicht reiben. Sie können die Injektionsstelle bei Bedarf mit einem kleinen Pflaster abkleben.

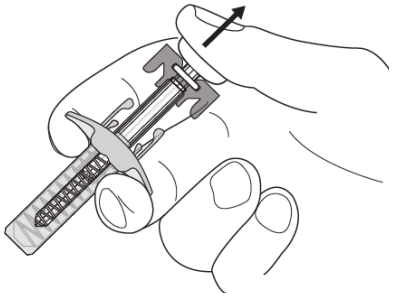


***Abbildung K:*** Langsames Loslassen des Kolbens

**4. Entsorgen gebrauchter Spritzen:**

- Entsorgen Sie gebrauchte Spritzen in einem Behälter für scharfe/spitze Instrumente (verschließbarer, stichfester Behälter, siehe ***Abbildung L***). Aus Gründen Ihrer eigenen Sicherheit und Gesundheit und der anderer dürfen Nadeln und Spritzen niemals wiederverwendet werden.
- Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

***Abbildung L:*** Entsorgen der gebrauchten Spritzen

**Wenn Sie Fragen haben, wenden Sie sich bitte an einen Arzt, Apotheker oder medizinisches Fachpersonal, die mit Hefiya vertraut sind.**

**Gebrauchsinformation: Information für Patienten**

**Hefiya 80 mg Injektionslösung im Fertigpen**
Adalimumab

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Ihr Arzt wird Ihnen auch einen **Patientenpass** aushändigen, der wichtige Informationen zur Sicherheit enthält, die Sie vor und während der Behandlung mit Hefiya beachten sollten. Führen Sie diesen **Patientenpass** während der Behandlung und vier Monate, nachdem Sie (oder Ihr Kind) die letzte Hefiya-Injektion erhalten haben, mit sich.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

**Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Hefiya und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Hefiya beachten?
3. Wie ist Hefiya anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Hefiya aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen
7. Anweisung für die Anwendung


## 1. Was ist Hefiya und wofür wird es angewendet?

Hefiya enthält den Wirkstoff Adalimumab, der sich auf das Immunsystem (Abwehrsystem) Ihres Körpers auswirkt.

Hefiya ist für die Behandlung folgender entzündlicher Erkrankungen vorgesehen:
- rheumatoide Arthritis,
- Plaque-Psoriasis,
- Hidradenitis suppurativa (Acne inversa),
- Morbus Crohn,
- Colitis ulcerosa,
- nicht infektiöse Uveitis.

Der Wirkstoff von Hefiya, Adalimumab, ist ein monoklonaler Antikörper. Monoklonale Antikörper sind Eiweiße, die sich an ein bestimmtes Zielmolekül im Körper binden.

Das Zielmolekül von Adalimumab ist das Eiweiß Tumornekrosefaktor-alpha (TNFα). Dieses wird bei den oben genannten entzündlichen Erkrankungen in erhöhten Konzentrationen gebildet. Durch die Bindung an TNFα blockiert Hefiya dessen Wirkung und verringert den Entzündungsprozess bei den genannten Erkrankungen.

<u>Rheumatoide Arthritis</u>

Die rheumatoide Arthritis ist eine entzündliche Erkrankung der Gelenke.

Hefiya wird angewendet, um die rheumatoide Arthritis bei Erwachsenen zu behandeln. Wenn Sie eine mäßige bis schwere aktive rheumatoide Arthritis haben, werden Ihnen möglicherweise zunächst

andere Arzneimittel (Basistherapeutika wie Methotrexat) verabreicht. Wenn diese Arzneimittel nicht gut genug wirken, erhalten Sie Hefiya, um Ihre rheumatoide Arthritis zu behandeln.

Hefiya kann auch zur Behandlung einer schweren aktiven und fortschreitenden (progressiven) rheumatoiden Arthritis ohne vorherige Methotrexat-Behandlung eingesetzt werden.

Hefiya kann das Fortschreiten der durch die Erkrankung verursachten Knorpel- und Knochenschädigungen der Gelenke verlangsamen und die körperliche Funktionsfähigkeit verbessern.

Hefiya wird üblicherweise mit Methotrexat verwendet. Sollte Ihr Arzt die Gabe von Methotrexat als nicht geeignet erachten, kann Hefiya auch alleine angewendet werden.

Plaque-Psoriasis

Plaque-Psoriasis (Schuppenflechte mit klar abgegrenzten Hautstellen) ist ein entzündlicher Hautzustand, der rote, schuppige, verkrustete Stellen auf der Haut verursacht, die mit silbrigen Schuppen bedeckt sind.
Plaque-Psoriasis kann auch die Nägel befallen, sodass diese spröde werden, sich verdicken und sich vom Nagelbett abheben, was schmerzhaft sein kann. Es wird angenommen, dass die Schuppenflechte durch ein Problem mit dem körpereigenen Abwehrsystem verursacht wird. Dadurch kommt es zu einer vermehrten Produktion von Hautzellen.

Hefiya wird angewendet, um die mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen zu behandeln.

Hidradenitis suppurativa (Acne inversa) bei Erwachsenen und Jugendlichen

Hidradenitis suppurativa ist eine langfristige und oft schmerzhafte entzündliche Hauterkrankung. Zu den Beschwerden gehören unter anderem druckempfindliche Knötchen und Eiteransammlungen (Abszesse), aus denen Eiter austreten kann. Am häufigsten sind bestimmte Bereiche der Haut betroffen, wie z. B. unter den Brüsten, unter den Achseln, an den Innenseiten der Oberschenkel, in der Leistengegend und am Gesäß. An den betroffenen Stellen kann es auch zu Vernarbungen kommen.

Hefiya wird angewendet zur Behandlung
- der mittelschweren bis schweren Hidradenitis Suppurativa bei Erwachsenen und
- der mittelschweren bis schweren Hidradenitis Suppurativa bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren.

Hefiya kann die Anzahl Ihrer Knötchen und Eiteransammlungen verringern und kann die Schmerzen, die oft mit dieser Erkrankung einhergehen, lindern. Möglicherweise bekommen Sie zunächst andere Arzneimittel. Wenn diese Arzneimittel nicht gut genug wirken, erhalten Sie Hefiya.

Morbus Crohn bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen

Morbus Crohn ist eine entzündliche Erkrankung des Darmes.

Hefiya wird angewendet zur Behandlung
- von mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn bei Erwachsenen und
- von mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren.

Wenn Sie an Morbus Crohn erkrankt sind, werden Sie zunächst mit anderen Arzneimitteln behandelt. Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, erhalten Sie Hefiya, um die Anzeichen und Beschwerden von Morbus Crohn zu vermindern.

Colitis ulcerosa bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen

Colitis ulcerosa ist eine entzündliche Erkrankung des Dickdarms.

Hefiya wird angewendet zur Behandlung
- von mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa bei Erwachsenen und
- von mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren.

Wenn Sie an Colitis ulcerosa erkrankt sind, erhalten Sie möglicherweise zuerst andere Arzneimittel. Wenn diese Arzneimittel nicht gut genug wirken, erhalten Sie Hefiya, um die Anzeichen und Beschwerden Ihrer Erkrankung zu vermindern.

Nicht infektiöse Uveitis bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen

Die nicht infektiöse Uveitis ist eine entzündliche Erkrankung, die bestimmte Teile des Auges betrifft. Diese Entzündung führt dazu, dass man schlechter sieht und/oder dass man Schwebeteile sieht (schwarze Punkte oder Schlieren, die sich durch das Blickfeld bewegen). Hefiya wirkt, indem es die Entzündung verringert.

Hefiya wird angewendet zur Behandlung von
- Erwachsenen mit nicht infektiöser Uveitis mit einer Entzündung im hinteren Bereich des Auges
- Kindern ab einem Alter von 2 Jahren mit chronischer nicht infektiöser Uveitis mit einer Entzündung im vorderen Bereich des Auges.

Möglicherweise bekommen Sie zunächst andere Arzneimittel. Wenn diese Arzneimittel nicht gut genug wirken, erhalten Sie Hefiya.

## 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Hefiya beachten?

### Hefiya darf nicht angewendet werden

- wenn Sie allergisch gegenüber dem Wirkstoff Adalimumab oder einem der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind (aufgelistet in Abschnitt 6).

- wenn Sie an einer schweren Infektion wie aktiver Tuberkulose, Sepsis (Blutvergiftung) oder einer anderen opportunistischen Infektion (ungewöhnliche Infektion, die im Zusammenhang mit einer Schwächung des Immunsystems auftritt) erkrankt sind. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei Ihnen Anzeichen von Infektionen, z. B. Fieber, Wunden, Abgeschlagenheit, Zahnprobleme, vorliegen (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

- wenn Sie an mäßiger bis schwerer Herzschwäche (Herzinsuffizienz) erkrankt sind. Es ist wichtig, dass Sie Ihrem Arzt über zurückliegende oder bestehende ernsthafte Herzbeschwerden berichten (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Hefiya anwenden.

Allergische Reaktion

- Sollten bei Ihnen allergische Reaktionen auftreten mit Anzeichen, wie Engegefühl in der Brust, pfeifende Atemgeräusche, Benommenheit/Schwindel, Schwellungen oder Hautausschlag, sollten Sie Hefiya nicht weiter anwenden und sich unverzüglich mit Ihrem Arzt in Verbindung setzen, da diese Reaktionen in seltenen Fällen lebensbedrohlich sein können.

Infektionen

- Wenn Sie an einer Infektion erkrankt sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie mit der Hefiya-Behandlung beginnen. Auch dann, wenn Sie die Infektion schon länger haben, oder die Infektion örtlich begrenzt ist (z. B. ein Unterschenkelgeschwür). Wenn Sie unsicher sind, fragen Sie Ihren Arzt.

- Während der Behandlung mit Hefiya können Sie leichter an Infektionen erkranken. Das Risiko kann sich zusätzlich erhöhen, wenn Ihre Lungenfunktion verringert ist. Diese Infektionen können schwer sein und umfassen Tuberkulose, Infektionen, die durch Viren, Pilze, Parasiten oder Bakterien oder andere ungewöhnliche Infektionserreger verursacht werden, sowie Sepsis (Blutvergiftung).

- Diese Infektionen können in seltenen Fällen lebensbedrohlich sein. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei Ihnen Anzeichen wie Fieber, Wunden, Abgeschlagenheit oder Zahnprobleme auftreten. Ihr Arzt kann ein kurzzeitiges Absetzen der Hefiya-Behandlung empfehlen.

Tuberkulose (TB)

- Ihr Arzt wird Sie vor Beginn der Behandlung mit Hefiya auf Anzeichen und Krankheitserscheinungen einer Tuberkulose untersuchen, da bei mit Adalimumab behandelten Patienten von Tuberkulosefällen berichtet wurde. Zu dieser gründlichen Untersuchung gehören die Aufnahme einer umfassenden medizinischen Vorgeschichte und geeignete Tests (z. B. eine Röntgen-Aufnahme des Brustkorbs und ein Tuberkulintest). Die Durchführung und Ergebnisse dieser Tests sollten in Ihrem **Patientenpass** dokumentiert werden. Es ist sehr wichtig, dass Sie Ihrem Arzt mitteilen, wenn Sie jemals Tuberkulose hatten oder wenn Sie in engem Kontakt zu jemandem standen, der Tuberkulose hatte. Tuberkulose kann sich während der Behandlung entwickeln, sogar wenn Sie eine vorbeugende Behandlung gegen Tuberkulose bekommen haben. Sollten Anzeichen einer Tuberkulose (anhaltender Husten, Gewichtsverlust, das Gefühl keine Energie zu haben, leichtes Fieber) oder einer anderen Infektion während oder nach der Behandlung auftreten, benachrichtigen Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt.

Reisen/wiederkehrende Infektionen

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie sich in Regionen aufgehalten haben oder in Regionen gereist sind, in denen Pilzinfektionen sehr häufig vorkommen (z. B. Histoplasmose, Kokzidioidomykose oder Blastomykose).

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie in der Vergangenheit unter wiederkehrenden Infektionen oder anderen Krankheiten litten, die das Risiko einer Infektion erhöhen.

Hepatitis-B-Virus

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Träger des Hepatitis-B-Virus (HBV) sind, wenn Sie eine aktive HBV-Infektion haben oder wenn Sie glauben, dass Sie ein erhöhtes Risiko für eine HBV-Infektion haben. Ihr Arzt sollte Sie auf HBV untersuchen. Adalimumab kann zu einem erneuten Ausbruch einer HBV-Infektion bei Personen führen, die dieses Virus tragen. In einigen seltenen Fällen, besonders bei der zusätzlichen Anwendung von weiteren Arzneimitteln, die das körpereigene Abwehrsystem unterdrücken, kann der erneute Ausbruch einer HBV-Infektion lebensbedrohend sein.

Personen über 65 Jahre

- Wenn Sie über 65 Jahre alt sind, können Sie für Infektionen anfälliger sein, während Sie Hefiya nehmen. Sie und Ihr Arzt sollten besonders auf Anzeichen einer Infektion achten, während Sie mit Hefiya behandelt werden. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie

Anzeichen von Infektionen wie Fieber, Wunden, Gefühl der Müdigkeit oder Zahnprobleme bekommen.

Chirurgische oder zahnmedizinische Eingriffe

- Vor einer Operation oder einer Zahnbehandlung informieren Sie bitte Ihren Arzt über Ihre Behandlung mit Hefiya. Ihr Arzt kann ein kurzzeitiges Absetzen der Hefiya-Behandlung empfehlen.

Demyelinisierende Erkrankungen

- Wenn Sie eine demyelinisierende Erkrankung (eine Erkrankung, die die Schutzschicht um die Nerven beeinträchtigt) wie z. B. multiple Sklerose haben oder entwickeln, wird Ihr Arzt entscheiden, ob Sie Hefiya erhalten bzw. weiter anwenden sollten. Informieren Sie bitte umgehend Ihren Arzt, wenn es bei Ihnen zu Anzeichen wie verändertem Sehvermögen oder Kraftlosigkeit in den Armen oder Beinen kommt oder wenn sich Körperteile taub oder kribbelig anfühlen.

Impfungen

- Gewisse Impfstoffe enthalten lebende, jedoch abgeschwächte Formen krankheitserregender Bakterien und Viren und sollten während der Behandlung mit Hefiya nicht verwendet werden, da sie Infektionen verursachen können. Besprechen Sie jede Impfung vorher mit Ihrem Arzt. Bei Kindern wird empfohlen, nach Möglichkeit vor Behandlungsbeginn mit Hefiya alle anstehenden Impfungen zu verabreichen. Wenn Sie Hefiya während der Schwangerschaft erhalten haben, hat Ihr Säugling eventuell ein erhöhtes Risiko, während ungefähr der ersten 5 Monate nach der letzten Hefiya-Dosis, die Sie während der Schwangerschaft erhalten hatten, eine Infektion zu bekommen. Es ist wichtig, dass Sie den Ärzten des Kindes und anderem Fachpersonal im Gesundheitswesen mitteilen, dass Sie Hefiya während der Schwangerschaft angewendet haben, so dass diese darüber entscheiden können, ob Ihr Säugling eine Impfung erhalten sollte.

Herzschwäche

- Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt darüber informieren, wenn Sie schwerwiegende Herzprobleme haben oder gehabt haben. Wenn Sie eine leichte Herzschwäche (Herzinsuffizienz) haben und mit Hefiya behandelt werden, muss Ihre Herzschwäche sorgfältig durch Ihren Arzt überwacht werden. Entwickeln Sie neue oder sich verschlechternde Symptome einer Herzschwäche (z. B. Kurzatmigkeit oder Anschwellen der Füße), müssen Sie sofort mit Ihrem Arzt sprechen.

Fieber, blaue Flecken, Bluten oder Blässe

- Die körpereigene Produktion von Blutzellen, die Infektionen bekämpfen oder beim Stoppen von Blutungen helfen, kann bei einigen Patienten vermindert sein. Wenn Sie anhaltendes Fieber bekommen, sehr leicht blaue Flecken entwickeln oder bluten oder sehr blass aussehen, benachrichtigen Sie umgehend Ihren Arzt. Ihr Arzt wird möglicherweise entscheiden, die Behandlung zu beenden.

Krebs

- Es gab sehr selten Fälle bestimmter Krebsarten bei Kindern und Erwachsenen, die Adalimumab oder andere TNFα-Hemmer erhielten. Patienten mit schwereren Verlaufsformen der rheumatoiden Arthritis und langjährig bestehender Erkrankung können ein im Vergleich zum Durchschnitt erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Lymphoms und von Leukämie (Krebsarten, die die Blutzellen und das Knochenmark betreffen) aufweisen. Wenn Sie Hefiya anwenden, kann sich Ihr Risiko, Lymphome, Leukämie oder andere Krebsformen zu entwickeln, möglicherweise erhöhen. In seltenen Fällen wurde bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, eine besondere und schwere Form des Lymphoms beobachtet.

Einige dieser Patienten wurden gleichzeitig mit den Arzneimitteln Azathioprin oder Mercaptopurin behandelt. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie Azathioprin oder Mercaptopurin zusammen mit Hefiya einnehmen.

- Es wurden außerdem bei Patienten unter Adalimumab-Therapie Fälle von Hauttumoren, die keine Melanome waren, beobachtet. Falls während oder nach der Behandlung neue geschädigte Hautstellen auftreten oder vorhandene Male oder geschädigte Stellen ihr Erscheinungsbild verändern, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

- Bei Patienten mit einer besonderen Art von Lungenerkrankung, der chronischen obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), sind unter Behandlung mit einem anderen TNFα-Hemmer Krebsarten aufgetreten, die keine Lymphome waren. Wenn Sie COPD haben oder wenn Sie stark rauchen, sollten Sie mit Ihrem Arzt besprechen, ob die Behandlung mit einem TNFα-Hemmer für Sie geeignet ist.

Autoimmunerkrankungen

- In seltenen Fällen kann die Behandlung mit Hefiya ein lupusähnliches Syndrom auslösen. Kontaktieren Sie Ihren Arzt, falls Symptome wie ein anhaltender, nicht erklärbarer Hautausschlag, Fieber, Gelenkschmerzen oder Müdigkeit auftreten.

**Kinder und Jugendliche**

- Impfungen: Wenn möglich, sollten Kinder und Jugendliche vor Anwendung von Hefiya auf dem neuesten Stand mit allen Impfungen sein.

**Anwendung von Hefiya zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder Sie beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Hefiya kann zusammen mit Basistherapeutika (wie Methotrexat, Sulfasalazin, Hydroxychloroquin, Leflunomid und injizierbaren Goldzubereitungen) und mit Kortikosteroiden oder Schmerzmitteln, einschließlich nicht steroidhaltiger entzündungshemmender Antirheumatika (NSAR), verwendet werden.

Sie dürfen Hefiya nicht zusammen mit Arzneimitteln verwenden, die als Wirkstoffe Anakinra oder Abatacept enthalten, da ein erhöhtes Risiko einer schwerwiegenden Infektion besteht. Die Kombination von Adalimumab oder anderen TNF-Antagonisten mit Anakinra oder Abatacept wird nicht empfohlen, da ein mögliches erhöhtes Risiko für Infektionen, inklusive schwerer Infektionen, und für andere mögliche Arzneimittelwechselwirkungen besteht. Sollten Sie Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

**Schwangerschaft und Stillzeit**

- Sie sollten eine geeignete Verhütungsmethode in Erwägung ziehen, um nicht schwanger zu werden, und bis mindestens 5 Monate nach der letzten Dosis von Hefiya verhüten.

- Wenn Sie schwanger sind, vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie Ihren Arzt vor Anwendung dieses Arzneimittels um Rat.

- Hefiya sollte während einer Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies erforderlich ist.

- Laut einer Studie mit Schwangeren bestand bei Kindern von Müttern, die während der Schwangerschaft mit Adalimumab behandelt wurden, kein höheres Risiko für Geburtsfehler als bei Kindern von Müttern mit der gleichen Erkrankung, die nicht mit Adalimumab behandelt wurden.

- Hefiya kann während der Stillzeit angewendet werden.

- Wenn Sie Hefiya während einer Schwangerschaft erhalten, hat Ihr Säugling eventuell ein erhöhtes Risiko, eine Infektion zu bekommen.

- Es ist wichtig, dass Sie vor einer Impfung Ihres Säuglings die Ärzte des Kindes und anderes Fachpersonal im Gesundheitswesen darüber informieren, dass Sie Hefiya während der Schwangerschaft angewendet haben. Weitere Information siehe im Abschnitt zu Impfungen unter „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“.

**Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Hefiya kann einen geringen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen haben. Bei der Anwendung von Hefiya kann das Sehvermögen beeinträchtigt sein und es kann das Gefühl auftreten, dass sich der Raum dreht (Schwindel).

**Hefiya enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 0,8 ml Dosis, das heißt es ist nahezu „natriumfrei“.

## 3. Wie ist Hefiya anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die empohlenen Dosen von Hefiya in den genehmigten Anwendungen. Ihr Arzt kann Hefiya in einer anderen Stärke verschreiben, wenn Sie eine andere Dosierung benötigen.

| **Rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis, ankylosierende Spondylitis oder axiale Spondyloarthritis, bei der im Röntgenbild noch keine Verknöcherung nachweisbar ist** | | |
|---|---|---|
| **Alter oder Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Erwachsene | 40 mg jede zweite Woche als Einzeldosis. | Während Sie Hefiya bei rheumatoider Arthritis anwenden, wird die Gabe von Methotrexat fortgesetzt. Sollte Ihr Arzt die Gabe von Methotrexat als nicht geeignet erachten, kann Hefiya auch alleine angewendet werden.<br><br>Falls Sie an rheumatoider Arthritis erkrankt sind und kein Methotrexat begleitend zu Ihrer Behandlung mit Hefiya erhalten, kann Ihr Arzt sich für eine Hefiya-Gabe von 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche entscheiden. |

| **Plaque-Psoriasis** | | |
|---|---|---|
| **Alter oder Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Erwachsene | Anfangsdosis von 80 mg ( eine Injektion von 80 mg), gefolgt von 40 mg jede zweite Woche, beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis. | Sie sollten Hefiya so lange spritzen, wie Sie dies mit Ihrem Arzt besprochen haben. Wenn diese Dosis nicht gut genug wirkt, kann Ihr Arzt die Dosis auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen. |

| **Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)** | | |
|---|---|---|
| **Alter oder Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Erwachsene | Anfangsdosis von 160 mg (zwei Injektionen à 80 mg an einem Tag oder eine Injektion von 80 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen), gefolgt von einer Dosis von 80 mg (eine Injektion von 80 mg) zwei Wochen später.<br><br>Nach zwei weiteren Wochen wird die Behandlung mit einer Dosis von 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche nach Anweisung Ihres Arztes fortgesetzt. | Es wird empfohlen, dass Sie an den betroffenen Stellen täglich eine antiseptische Waschlösung anwenden. |
| Jugendliche zwischen 12 und 17 Jahren mit einem Körpergewicht von 30 kg oder mehr | Anfangsdosis von 80 mg (eine Injektion von 80 mg), gefolgt von 40 mg jede zweite Woche, beginnend eine Woche später. | Wenn diese Dosis nicht gut genug wirkt, kann Ihr Arzt die Dosis auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen.<br><br>Es wird empfohlen, dass Sie an den betroffenen Stellen täglich eine antiseptische Waschlösung anwenden. |

| **Morbus Crohn** | | |
|---|---|---|
| **Alter oder Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit einem Körpergewicht von 40 kg oder mehr | Anfangsdosis von 80 mg (eine Injektion von 80 mg), gefolgt von 40 mg jede zweite Woche, beginnend zwei Wochen später.<br><br>Wenn ein schnelleres Ansprechen erforderlich ist, kann Ihr Arzt eine Anfangsdosis von 160 mg (zwei Injektionen à 80 mg an einem Tag oder eine Injektion von 80 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) verschreiben, gefolgt von 80 mg (eine Injektion von 80 mg an einem Tag) zwei Wochen später.<br><br>Danach beträgt die übliche Dosierung 40 mg jede zweite Woche. | Wenn diese Dosis nicht gut genug wirkt, kann Ihr Arzt die Dosis auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen. |

| **Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen** | | |
|---|---|---|
| **Alter oder Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Kinder und Jugendliche zwischen 6 und 17 Jahren mit einem Körpergewicht unter 40 kg | Anfangsdosis von 40 mg, gefolgt von 20 mg jede zweite Woche, beginnend zwei Wochen später.<br><br>Wenn ein schnelleres Ansprechen erforderlich ist, kann Ihr Arzt eine Anfangsdosis von 80 mg (eine Injektion von 80 mg an einem Tag) verschreiben, gefolgt von 40 mg zwei Wochen später.<br><br>Danach beträgt die übliche Dosierung 20 mg jede zweite Woche. | Wenn diese Dosis nicht gut genug wirkt, kann der Arzt die Dosishäufigkeit auf 20 mg jede Woche erhöhen. |

| **Colitis ulcerosa** | | |
|---|---|---|
| **Alter oder Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Erwachsene | Anfangsdosis von 160 mg (zwei Injektionen à 80 mg an einem Tag oder eine Injektion von 80 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen), gefolgt von 80 mg (eine Injektion von 80 mg) zwei Wochen später.<br><br>Danach beträgt die übliche Dosierung 40 mg jede zweite Woche. | Wenn diese Dosis nicht gut genug wirkt, kann Ihr Arzt die Dosis auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede zweite Woche erhöhen. |

| **Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen** | | |
|---|---|---|
| **Alter und Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von 40 kg oder mehr | 160 mg als Anfangsdosis (zwei Injektionen von 80 mg an einem Tag oder eine Injektion von 80 mg pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen), danach eine Dosis von 80 mg zwei Wochen später (eine Injektion von 80 mg an einem Tag).<br><br>Danach ist die übliche Dosis 80 mg jede zweite Woche. | Auch wenn Sie während der Behandlung 18 Jahre alt werden, sollten Sie Hefiya weiterhin mit der üblichen Dosis spritzen. |
| Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht unter 40 kg | 80 mg als Anfangsdosis (eine Injektion von 80 mg), danach eine Dosis von 40 mg zwei Wochen später (als eine Injektion von 40 mg).<br><br>Danach ist die übliche Dosis 40 mg jede zweite Woche. | Auch wenn Sie während der Behandlung 18 Jahre alt werden, sollten Sie Hefiya weiterhin mit der üblichen Dosis spritzen. |

| **Nicht infektiöse Uveitis** | | |
|---|---|---|
| **Alter oder Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Erwachsene | Anfangsdosis von 80 mg (eine Injektion von 80 mg), gefolgt von 40 mg jede zweite Woche, beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis. | Bei nicht infektiöser Uveitis können Kortikosteroide oder andere Arzneimittel, die das körpereigene Abwehrsystem beeinflussen, während der Behandlung mit Hefiya weiter genommen werden. Hefiya kann auch alleine angewendet werden.<br><br>Sie sollten Hefiya so lange spritzen, wie Sie dies mit Ihrem Arzt besprochen haben. |

| Nicht infektiöse Uveitis | | |
|---|---|---|
| **Alter oder Körpergewicht** | **Wie viel und wie häufig zu verabreichen?** | **Hinweise** |
| Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit einem Gewicht von 30 kg oder mehr | 40 mg jede zweite Woche. | Der Arzt kann auch eine Anfangsdosis von 80 mg verschreiben. Diese Anfangsdosis wird eine Woche vor Beginn der Behandlung mit den üblichen 40 mg jede zweite Woche verabreicht. Es wird empfohlen, Hefiya gemeinsam mit Methotrexat anzuwenden. |
| Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit einem Gewicht unter 30 kg | 20 mg jede zweite Woche. | Der Arzt kann auch eine Anfangsdosis von 40 mg verschreiben. Diese Anfangsdosis wird eine Woche vor Beginn der Behandlung mit den üblichen 20 mg jede zweite Woche verabreicht. Es wird empfohlen, Hefiya gemeinsam mit Methotrexat anzuwenden. |

**Art der Anwendung**

Hefiya wird unter die Haut gespritzt (subkutane Injektion).

Eine genaue Anleitung zur Injektion von Hefiya finden Sie in Abschnitt 7, **„Anweisung für die Anwendung“.**

**Wenn Sie eine größere Menge von Hefiya angewendet haben, als Sie sollten**

Falls Sie Hefiya versehentlich häufiger gespritzt haben, als Sie sollten, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker und erläutern Sie ihm, dass Sie mehr als erforderlich gespritzt haben. Nehmen Sie immer die Faltschachtel des Arzneimittels mit, auch wenn sie leer ist.

**Wenn Sie die Injektion von Hefiya vergessen haben**

Wenn Sie einmal eine Injektion vergessen haben, sollten Sie die nächste Hefiya-Dosis spritzen, sobald Ihnen dies auffällt. Spritzen Sie Ihre darauffolgende Dosis an dem ursprünglich vorgesehenen Tag, wie Sie es getan hätten, wenn Sie die Injektion nicht vergessen hätten.

**Wenn Sie die Anwendung von Hefiya abbrechen**

Die Entscheidung, die Anwendung von Hefiya abzubrechen, müssen Sie mit Ihrem Arzt besprechen. Die Anzeichen Ihrer Erkrankung können nach Abbruch der Behandlung zurückkehren.

Sollten Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

## 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die meisten Nebenwirkungen sind leicht bis mäßig ausgeprägt. Einige können jedoch auch schwerwiegend sein und müssen behandelt werden. Nebenwirkungen können bis zu vier Monate oder länger nach der letzten Injektion von Hefiya auftreten.

**Wenden Sie sich sofort an einen Arzt**, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen von allergischen Reaktionen oder Herzschwäche bemerken:

- starker Hautausschlag, Nesselsucht;
- Schwellung im Gesicht, an Händen oder Füßen;
- Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken;
- Kurzatmigkeit bei körperlicher Aktivität oder im Liegen oder Schwellung der Füße.

**Benachrichtigen Sie bitte so bald wie möglich Ihren Arzt**, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen bemerken:

- Anzeichen und Symptome einer Infektion wie Fieber, Krankheitsgefühl, Wunden, Zahnprobleme, Brennen beim Wasserlassen, Gefühl der Schwäche oder Müdigkeit oder Husten;
- Symptome für Nervenprobleme wie Kribbeln, Taubheitsgefühl, Doppeltsehen oder Schwäche in Armen oder Beinen;
- Anzeichen für Hautkrebs wie eine Beule oder offene Stelle, die nicht abheilt;
- Anzeichen und Krankheitserscheinungen, die auf eine mögliche Erkrankung des blutbildenden Systems hinweisen, wie anhaltendes Fieber, Blutergüsse, Blutungen, Blässe.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden mit Adalimumab beobachtet:

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Schmerz, Schwellung, Rötung oder Juckreiz);
- Infektionen der Atemwege (einschließlich Erkältung, Fließschnupfen, Infektion der Nasennebenhöhlen, Lungenentzündung);
- Kopfschmerzen;
- Bauchschmerzen;
- Übelkeit und Erbrechen;
- Hautausschlag;
- Schmerzen in den Muskeln.

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Schwere Infektionen (einschließlich Blutvergiftung und Virusgrippe);
- Darminfektionen (einschließlich Magen-Darm-Grippe);
- Infektionen der Haut (einschließlich Entzündung des Unterhautzellgewebes und Gürtelrose);
- Infektionen des Ohres;
- Infektionen des Mundes (einschließlich Zahninfektionen und Fieberbläschen);
- Infektionen der Fortpflanzungsorgane;
- Harnwegsinfektion;
- Pilzinfektionen;
- Gelenkinfektionen;
- Gutartige Tumoren;
- Hautkrebs;
- Allergische Reaktionen (einschließlich durch Jahreszeiten bedingte Allergie);
- Flüssigkeitsverlust (Dehydratation);
- Stimmungsschwankungen (einschließlich Depression);
- Angstgefühl;
- Schlafstörungen;
- Empfindungsstörungen (einschließlich Kribbeln, Prickeln oder Taubheitsgefühl);
- Migräne;
- Symptome einer Nervenwurzelkompression (Hexenschuss, einschließlich Rückenschmerzen und Beinschmerzen);
- Sehstörungen;

- Augenentzündung;
- Entzündung des Augenlides und Anschwellen des Auges;
- Schwindelgefühl;
- Herzrasen;
- Hoher Blutdruck;
- Hitzegefühl;
- Blutergüsse;
- Husten;
- Asthma;
- Kurzatmigkeit;
- Magen-Darm-Blutungen;
- Verdauungsstörung (Magenverstimmung, Blähungen, Sodbrennen);
- Saures Aufstoßen;
- Sicca-Syndrom (einschließlich trockener Augen und trockenem Mund);
- Juckreiz;
- Juckender Hautausschlag;
- Blaue Flecken;
- Entzündung der Haut (wie z. B. Ekzeme);
- Brüchige Finger- und Fußnägel;
- Vermehrtes Schwitzen;
- Haarausfall;
- Neuer Ausbruch oder Verschlechterung von Schuppenflechte (Psoriasis);
- Muskelkrämpfe;
- Blut im Urin;
- Nierenprobleme;
- Schmerzen im Brustraum;
- Ödeme (Wasseransammlungen im Körper, die zu Hautschwellungen an den betroffenen Stellen führen);
- Fieber;
- Verringerung der Blutplättchen, dadurch erhöhtes Risiko für Blutungen oder blaue Flecken;
- Verzögerte Wundheilung.

**Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Ungewöhnliche Infektionen (Tuberkulose und andere Infektionen), die auftreten, wenn die Widerstandskraft gegenüber Krankheiten vermindert ist (opportunistische Infektionen);
- Neurologische Infekte (einschließlich viraler Hirnhautentzündung);
- Augeninfektionen;
- Bakterielle Infektionen;
- Entzündung und Infektion des Dickdarms (Divertikulitis);
- Krebs, darunter Krebs, der das Lymphsystem betrifft (Lymphom) und Melanom (eine Hautkrebsart);
- Immunstörungen, welche die Lunge, Haut und Lymphknoten betreffen können (kommen am häufigsten als Erkrankung namens Sarkoidose vor);
- Vaskulitis (Entzündung der Blutgefäße);
- Zittern (Tremor);
- Neuropathie (Nervenschädigung);
- Schlaganfall;
- Hörverlust, Ohrensausen;
- Unregelmäßiger Herzschlag, wie z. B. übersprungene Schläge;
- Herzprobleme, die zu Kurzatmigkeit und Anschwellen der Fußknöchel führen können;
- Herzinfarkt;
- Eine Ausbuchtung in der Wand einer Hauptarterie, Entzündung und Blutgerinnsel in einer Vene, Verstopfung eines Blutgefäßes;

- Lungenerkrankungen, die sich in Kurzatmigkeit äußern (einschließlich Entzündung);
- Lungenembolie (Verschluss in einer Lungenarterie);
- Nicht normale Ansammlung von Flüssigkeit in der Umgebung der Lunge (Pleuraerguss);
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse, die starke Schmerzen im Bauchraum und Rücken verursacht;
- Schluckstörungen;
- Gesichtsschwellung (Ödem);
- Gallenblasenentzündung, Gallensteine;
- Fettleber (Ansammlung von Fett in den Leberzellen);
- Nächtliches Schwitzen;
- Narbenbildung;
- Abnormaler Muskelabbau;
- Systemischer Lupus erythematodes (eine Immunerkrankung mit Entzündung von Haut, Herz, Lunge, Gelenken und anderen Organsystemen);
- Schlafstörungen;
- Impotenz;
- Entzündungen.

**Selten** (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen)

- Leukämie (Krebs, der das Blut und das Knochenmark betrifft);
- Schwere allergische Reaktionen mit Schock;
- Multiple Sklerose;
- Nervenerkrankungen (z. B. Entzündung des Sehnervs und Guillain-Barré-Syndrom, eine Erkrankung, die zu Muskelschwäche, gestörten Sinnesempfindungen, Kribbeln in Armen und Oberkörper führen kann);
- Herzstillstand;
- Lungenfibrose (Narbenbildung in der Lunge);
- Darmperforation (Darmwanddurchbruch);
- Hepatitis (Leberentzündung);
- Erneuter Ausbruch von Hepatitis-B-Infektion;
- Entzündung der Leber, die durch das körpereigene Abwehrsystem ausgelöst wird (Autoimmunhepatitis);
- Entzündung der Blutgefäße der Haut (kutane Vaskulitis);
- Stevens-Johnson-Syndrom (lebensbedrohliche Reaktion mit grippeähnlichen Anzeichen und Hautausschlag mit Blasenbildung);
- Gesichtsschwellung (Ödem) in Verbindung mit allergischen Reaktionen;
- Entzündlicher Hautausschlag (Erythema multiforme);
- Lupusähnliches Syndrom;
- Angioödem (lokalisierte Schwellung der Haut);
- Lichenoide Hautreaktion (juckender, rötlicher bis violetter Hautausschlag).

**Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Hepatosplenales T-Zell-Lymphom (ein selten auftretender Blutkrebs, der oft tödlich ist);
- Merkelzellkarzinom (eine Art von Hautkrebs);
- Kaposi-Sarkom, eine seltene Krebserkrankung, die mit einer Infektion mit dem humanen Herpesvirus 8 assoziiert ist. Das Kaposi-Sarkom tritt am häufigsten in Form von violetten Hautläsionen auf;
- Leberversagen;
- Verschlechterung einer sogenannten Dermatomyositis (tritt als Hautausschlag in Verbindung mit Muskelschwäche in Erscheinung);
- Gewichtszunahme (bei den meisten Patienten war die Gewichtszunahme gering).

Mit Adalimumab wurden einige Nebenwirkungen beobachtet, die keine Anzeichen haben und nur durch Bluttests erkannt werden können. Dazu gehören:

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Verringerte Anzahl weißer Blutkörperchen;
- Verringerte Anzahl roter Blutkörperchen;
- Erhöhte Blutfettwerte;
- Erhöhte Werte für Leberenzyme.

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Erhöhte Anzahl weißer Blutkörperchen;
- Verringerte Anzahl von Blutplättchen;
- Erhöhte Harnsäurewerte;
- Abnormale Blutwerte für Natrium;
- Niedrige Blutwerte für Kalzium;
- Niedrige Blutwerte für Phosphat;
- Hohe Blutzuckerwerte;
- Hohe Blutwerte für Lactatdehydrogenase;
- Nachweis von Autoantikörpern im Blut;
- Hypokaliämie (Kaliummangel im Blut).

**Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Erhöhte Bilirubin-Konzentration im Blut (Leberwerte).

**Selten** (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen)

- Verringerte Anzahl weißer und roter Blutkörperchen und geringe Zahl an Blutplättchen.

**Meldung von Nebenwirkungen**
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## 5. Wie ist Hefiya aufzubewahren?

Für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf Etikett/Faltschachtel nach „EXP“ bzw. „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

Den Fertigpen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Alternative Lagerung:

Wenn erforderlich (zum Beispiel, wenn Sie verreisen), darf Hefiya für nicht länger als 42 Tage bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) und vor Licht geschützt aufbewahrt werden. Sobald der Fertigpen dem

Kühlschrank entnommen wurde, um ihn bei Raumtemperatur zu lagern, **muss er innerhalb dieser 42 Tage verbraucht oder weggeworfen werden**, auch wenn er später in den Kühlschrank zurückgelegt wird. Sie sollten das Datum der Erstentnahme des Fertigpens aus dem Kühlschrank und das Wegwerfdatum notieren.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Hefiya enthält

- Der Wirkstoff ist: Adalimumab. Jeder Fertigpen enthält 80 mg Adalimumab in 0,8 ml Lösung.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Adipinsäure, Mannitol (Ph.Eur.) (E 421), Polysorbat 80 (E 433), Salzsäure (E 507), Natriumhydroxid (E 524) und Wasser für Injektionszwecke (siehe Abschnitt 2 „Hefiya enthält Natrium“).

### Wie Hefiya aussieht und Inhalt der Packung

Hefiya 80 mg Injektionslösung (Injektion) im Fertigpen wird als 0,8 ml klare bis leicht opaleszierende, farblose oder leicht gelbliche Lösung geliefert.

Hefiya wird als Einweg-Fertigspritze in einem dreieckigen Pen mit Sichtfenster und Etikett geliefert. Die Spritze im Pen besteht aus Glas (Glastyp I) und hat eine 29-Gauge-Edelstahlnadel sowie eine innere Schutzkappe aus Gummi (thermoplastisches Elastomer) und ist mit 0,8 ml Lösung befüllt.

Jede Packung enthält 1, 2 und 3 Hefiya-Fertigpens.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Hefiya ist als Fertigspritze und als Fertigpen erhältlich.

### Pharmazeutischer Unternehmer

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Österreich

### Hersteller

Sandoz GmbH Schaftenau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Österreich

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
Österreich

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**
Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

**България**
Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

**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

**Lietuva**
Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

**Luxembourg/Luxemburg**
Sandoz nv/sa (Belgique/Belgien)
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

**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**
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

**Latvija**
Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

## 7. Anweisung für die Anwendung

Um möglichen Infektionen vorzubeugen und um sicherzustellen, dass Sie Hefiya richtig anwenden, müssen Sie unbedingt diesen Anweisungen folgen.

Lesen Sie die folgenden Anweisungen vor der Injektion von Hefiya sorgfältig durch und stellen Sie sicher, dass Sie sie verstanden haben und befolgen können. Ihre medizinische Fachkraft sollte Ihnen vor der ersten Anwendung zeigen, wie Sie Hefiya richtig vorbereiten und mit dem Hefiya-Einzeldosis-Fertigpen injizieren. Sprechen Sie mit Ihrer medizinischen Fachkraft, wenn Sie Fragen haben.

**Hefiya-Fertigpen für den Einmalgebrauch**

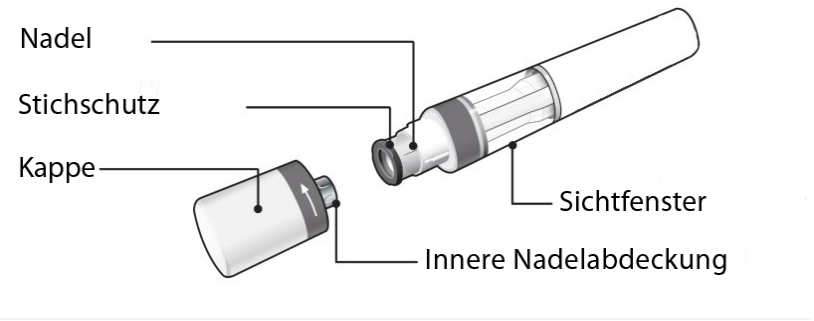



***Abbildung A**:* Teile des Hefiya-Pens

In ***Abbildung A*** ist der Pen mit abgezogener Kappe dargestellt. Entfernen Sie die Kappe **erst unmittelbar vor der Injektion**.

| **Halten Sie sich unbedingt an Folgendes:** |
|---|
| • Den Pen **nicht verwenden**, wenn das Siegel des Außenkartons oder das Sicherheitssiegel des Pens beschädigt ist.<br>• Den Pen im versiegelten Außenkarton aufbewahren, bis Sie alles für die Verwendung des Pens vorbereitet haben.<br>• Den Pen **nie unbeaufsichtigt** lassen, wenn andere Personen Zugang haben könnten.<br>• Den Pen **nicht verwenden**, wenn er fallengelassen wurde, beschädigt aussieht oder wenn er mit entfernter Schutzkappe fallengelassen wurde.<br>• Hefiya 15–30 Minuten nach Entnahme aus dem Kühlschrank **injizieren**, damit die Injektion angenehmer ist.<br>• Den gebrauchten Pen sofort nach Verwendung entsorgen. Den **Pen nicht wiederverwenden**. Siehe Abschnitt „**8. Entsorgen gebrauchter Pens**“ am Ende dieser Anweisung für die Anwendung. |

**Wie ist der Pen aufzubewahren?**

- Den Pen-Karton im Kühlschrank bei einer Temperatur von 2 °C bis 8 °C aufbewahren.
- Bei Bedarf, zum Beispiel auf Reisen, kann Hefiya bis höchstens 42 Tage lang bei Raumtemperatur (bis 25 °C) aufbewahrt werden – unbedingt vor Licht schützen. Wenn Sie Ihren Fertigpen aus dem Kühlschrank nehmen und bei Zimmertemperatur lagern, muss der Fertigpen **innerhalb von 42 Tagen verbraucht werden oder er muss entsorgt werden**, auch wenn er später in den Kühlschrank zurückgelegt wurde.
- Sie sollten das Datum vermerken, an dem Ihr Fertigpen erstmalig aus dem Kühlschrank genommen wird, sowie das Datum, an dem er entsorgt werden sollte.
- Den Pen bis zur Verwendung im Originalkarton belassen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
- Den Pen nicht in extremer Wärme oder Kälte aufbewahren.
- Den Pen nicht einfrieren.

**Bewahren Sie Hefiya und alle Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.**

**Was benötigen Sie für die Injektion?**

Legen Sie folgende Teile auf eine saubere, ebene Fläche.
Der Karton enthält Folgendes:

- Hefiya-Fertigpens (siehe ***Abbildung A***). Jeder Pen enthält 80 mg/0,8 ml Adalimumab

Im Pen-Karton nicht enthalten (siehe ***Abbildung B***):

- Alkoholtupfer
- Wattebausch oder Gaze
- Entsorgungsbehälter für scharfe/spitze Instrumente, siehe „**8. Entsorgen gebrauchter Pens**“ am Ende dieser Anweisung für die Anwendung.
- Pflaster

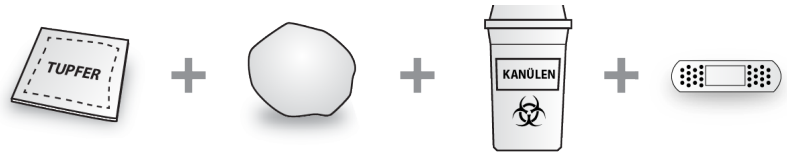
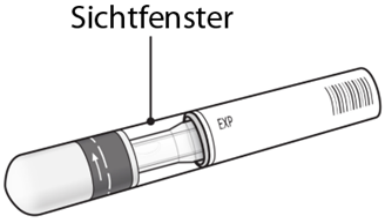
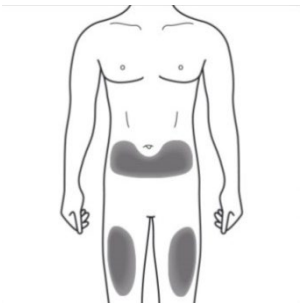
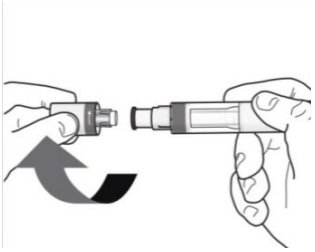


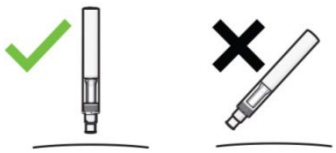

***Abbildung B**:* Nicht im Karton enthaltene Teile

| **Vor der Injektion**<br><br>**Vorbereiten des Pens** | |
|---|---|
| • Für eine angenehmere Injektion den Pen aus dem Kühlschrank nehmen und ihn ungeöffnet 15 bis 30 Minuten auf der Arbeitsfläche liegen lassen, damit er Raumtemperatur erreicht.<br>• Durch das Sichtfenster schauen. Die Lösung sollte farblos oder leicht gelblich sowie klar bis leicht opaleszierend sein. **Nicht verwenden**, wenn Partikel und/oder Verfärbungen zu sehen sind. Möglicherweise sind kleine Luftblasen zu sehen. Das ist normal. Wenn Sie Bedenken bezüglich des Aussehens der Lösung haben, wenden Sie sich an Ihren Apotheker.<br>• Auf das Verfalldatum („EXP“ bzw. „verwendbar bis“) des Pens (siehe ***Abbildung C***) achten. Den Pen nicht verwenden, wenn das Verfalldatum abgelaufen ist.<br>• Nicht verwenden, wenn das Sicherheitssiegel beschädigt ist.<br><br>**Wenden Sie sich an Ihren Apotheker, wenn der Pen bei Überprüfung eines der vorgenannten Kriterien nicht erfüllt.** |  <br>***Abbildung C:*** Sicherheitsprüfungen vor der Injektion |

| **1. Auswahl der Injektionsstelle** | |
|---|---|
| • Als Injektionsstelle wird die Vorderseite der Oberschenkel empfohlen. Sie können auch im unteren Bauchbereich injizieren, aber nicht in einem Bereich von 5 cm um den Nabel (siehe ***Abbildung D***).<br>• Wählen Sie für jede Injektion eine andere Stelle.<br>• Injizieren Sie nicht an Stellen, an denen die Haut druckempfindlich ist, blaue Flecken hat bzw. gerötet, schuppig oder hart ist. Vermeiden Sie Bereiche mit Narben oder Dehnungsstreifen. Wenn Sie an Psoriasis leiden, sollten Sie **NICHT** direkt an Stellen mit Psoriasis-Plaques injizieren. |  <br>***Abbildung D:*** Auswahl der Injektionsstelle |

| **2. Reinigung der Injektionsstelle:** | |
|---|---|
| • Waschen Sie Ihre Hände gründlich mit Wasser und Seife.<br>• Säubern Sie die Stelle mit einem Alkoholtupfer mit kreisenden Bewegungen. Lassen Sie die Stelle vor dem Injizieren trocknen (siehe ***Abbildung E***).<br>• Berühren Sie den gesäuberten Bereich vor der Injektion nicht mehr. | <br>***Abbildung E:*** Reinigung der Injektionsstelle |

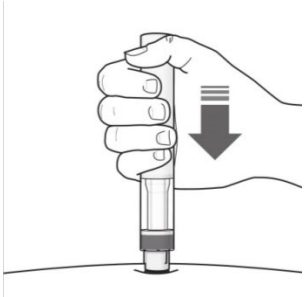
| **3. Entfernen der Kappe vom Pen:** | |
|---|---|
| • Entfernen Sie die Kappe erst unmittelbar vor der Verwendung des Pens.<br>• Die Kappe in Richtung der Pfeile abdrehen (siehe ***Abbildung F***).<br>• Die Kappe nach Entfernen entsorgen. **Die Kappe nicht wieder aufsetzen**.<br>• Verwenden Sie den Pen innerhalb von 5 Minuten nach Entfernen der Kappe.<br>• An der Nadel treten ggf. einige Tropfen Flüssigkeit aus. Das ist normal. |  <br>***Abbildung F:*** Abziehen der Kappe |

| **4. Halten des Pens:** | |
|---|---|
| • Halten Sie den Pen in einem Winkel von 90 Grad zur gesäuberten Injektionsstelle (siehe ***Abbildung G***).<br>  <br>**Richtig** **Falsch** | <br>***Abbildung G:*** Halten des Pens |

**Die Injektion**

**Sie müssen nachstehende Informationen vor der Injektion lesen.**
Während der Injektion hören Sie **2 laute Klicks**:
- Der **erste Klick** bedeutet, dass die Injektion gestartet wurde.
- Einige Sekunden später zeigt ein **zweiter Klick** an, dass die Injektion **fast** beendet ist.

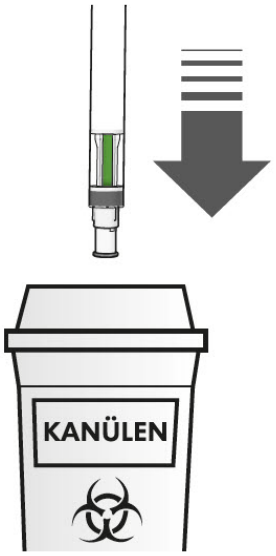
Sie **müssen** den Pen weiterhin fest gegen die Haut drücken, bis eine **grüne Anzeige** im Fenster erscheint und sich nicht mehr bewegt.

| **5. Beginn der Injektion:** | |
|---|---|
| • Drücken Sie den Pen fest gegen die Haut, um die Injektion zu starten (siehe ***Abbildung H***).<br>• Der **erste Klick** bedeutet, dass die Injektion gestartet wurde.<br>• **Halten** Sie den Pen fest gegen die Haut **gedrückt.**<br>• Die **grüne Anzeige** zeigt den Fortschritt der Injektion. |  <br>***Abbildung H:*** Beginn der Injektion |

| **6. Abschließen der Injektion:** | |
|---|---|
| • Achten Sie auf den **zweiten Klick**. Er bedeutet, dass die Injektion **fast** beendet ist.<br>• Warten Sie, bis die **grüne Anzeige** das Sichtfenster vollständig ausfüllt und sich nicht mehr bewegt (siehe ***Abbildung I***).<br>• Der Pen kann nun entfernt werden. | <br>***Abbildung I:*** Abschließen der Injektion |

**Nach der Injektion**

| **7. Prüfen Sie, dass die grüne Anzeige das Sichtfenster ausfüllt** (siehe ***Abbildung J***)**:** | |
|---|---|
| • Dies bedeutet, dass das Arzneimittel verabreicht wurde. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn die grüne Anzeige nicht zu sehen ist.<br>• An der Injektionsstelle kann eine geringfügige Menge Blut austreten. Drücken Sie 10 Sekunden lang einen Wattebausch oder Gaze auf die Injektionsstelle. Die Injektionsstelle nicht reiben. Sie können die Injektionsstelle bei Bedarf mit einem kleinen Pflaster abkleben. | <br>***Abbildung J:*** Prüfen der grünen Anzeige |

| **8. Entsorgen gebrauchter Pens:** | |
|---|---|
| • Entsorgen Sie gebrauchte Pens in einem Behälter für scharfe/spitze Instrumente (verschließbarer, stichfester Behälter, siehe ***Abbildung K***). Aus Gründen Ihrer eigenen Sicherheit und Gesundheit und der anderer dürfen Pens niemals wiederverwendet werden.<br>• Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. |  <br>***Abbildung K:*** Entsorgen des gebrauchten Pens |

**Wenn Sie Fragen haben, wenden Sie sich bitte an einen Arzt, Apotheker oder medizinisches Fachpersonal, die mit Hefiya vertraut sind.**