PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Hefiya 20 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Hefiya 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Hefiya 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Hefiya 20 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Každá 0,4 ml jednodávková naplnená injekčná striekačka obsahuje 20 mg adalimumabu.

Hefiya 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Každá 0,8 ml jednodávková naplnená injekčná striekačka obsahuje 40 mg adalimumabu.

Hefiya 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere

Každé 0,8 ml jednodávkové naplnené pero obsahuje 40 mg adalimumabu.

Adalimumab je rekombinantná ľudská monoklonálna protilátka, produkovaná ovariálnymi bunkami čínskeho škrečka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia) v naplnenej injekčnej striekačke
Injekčný roztok (injekcia) v naplnenom pere (SensoReady)

Číry až mierne opalescenčný, bezfarebný alebo mierne žltkastý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Reumatoidná artritída

Hefiya je indikovaná v kombinácii s metotrexátom na:

- liečbu stredne ťažkej až ťažkej aktívnej reumatoidnej artritídy u dospelých pacientov, u ktorých bola nedostatočná odpoveď na liečbu chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi, vrátane metotrexátu;
- liečbu ťažkej, aktívnej a progresívnej reumatoidnej artritídy u dospelých pacientov, ktorí v minulosti neboli liečení metotrexátom.

Hefiya sa môže podávať v monoterapii v prípade neznášanlivosti metotrexátu alebo ak je pokračovanie liečby metotrexátom nevhodné.

Röntgenovým vyšetrovaním sa preukázalo, že adalimumab znižuje rýchlosť progresie poškodenia kĺbov a zlepšuje fyzické funkcie, keď sa podáva v kombinácii s metotrexátom.

Juvenilná idiopatická artritída

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída

Hefiya je v kombinácii s metotrexátom indikovaná na liečbu aktívnej polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy u pacientov vo veku od 2 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na jedno alebo viac ochorenie modifikujúcich antireumatík (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs - DMARDs). Hefiya sa môže podávať ako monoterapia v prípade intolerancie metotrexátu alebo ak je pokračovanie v liečbe metotrexátom nevhodné (účinnosť monoterapie, pozri časť 5.1). Adalimumab sa neskúmal u pacientov mladších ako 2 roky.

Artritída spojená s entezitídou

Hefiya je indikovaná na liečbu aktívnej artritídy spojenej s entezitídou u pacientov vo veku 6 rokov a starších, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu alebo ju netolerujú (pozri časť 5.1).

Axiálna spondylartritída

Ankylozujúca spondylitída (AS)

Hefiya je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s ťažkou aktívnou ankylozujúcou spondylitídou, ktorí neodpovedali adekvátne na konvenčnú liečbu.

Axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu AS

Hefiya je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s ťažkou axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu AS, ale s objektívnymi príznakmi zápalu so zvýšeným CRP a/alebo MRI, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na nesteroidové protizápalové lieky (NSAID) alebo ich netolerujú.

Psoriatická artritída

Hefiya je indikovaná na liečbu aktívnej a progresívnej formy psoriatickej artritídy u dospelých pacientov, u ktorých odpoveď na predchádzajúcu liečbu chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi nebola dostatočná.

RTG vyšetrenia preukázali, že adalimumab znižuje rýchlosť progresie poškodenia periférnych kĺbov u pacientov s polyartikulárnymi symetrickými podtypmi ochorenia (pozri časť 5.1) a zlepšuje fyzickú funkciu.

Psoriáza

Hefiya je indikovaná na liečbu stredne ťažkej až ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy u dospelých pacientov, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

Hefiya je indikovaná na liečbu závažnej chronickej ložiskovej psoriázy u detí a dospievajúcich vo veku od 4 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na lokálnu liečbu a fototerapie alebo sú nevhodnými kandidátmi na tieto terapie.

Hidradenitis suppurativa (HS)

Hefiya je indikovaná na liečbu aktívnej stredne ťažkej až ťažkej hidradenitis suppurativa (acne inversa) u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú systémovú HS terapiu (pozri časti 5.1 a 5.2).

Crohnova choroba

Hefiya je indikovaná na liečbu stredne ťažkej až ťažkej aktívnej Crohnovej choroby u dospelých pacientov, ktorí napriek úplnej a primeranej liečbe kortikosteroidmi a/alebo imunosupresívami na túto liečbu neodpovedali; alebo ktorí túto liečbu netolerujú alebo je u nich táto liečba zdravotne kontraindikovaná.

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

Hefiya je indikovaná na liečbu stredne ťažkej až ťažkej aktívnej Crohnovej choroby u pediatrických pacientov (vo veku od 6 rokov), ktorí mali neadekvátnu odpoveď na konvenčnú liečbu, vrátane primárnej nutričnej liečby a kortikosteroidov a/alebo imunomodulátorov, alebo ktorí takúto liečbu netolerujú alebo je u nich kontraindikovaná.

Ulcerózna kolitída

Hefiya je indikovaná na liečbu stredne ťažkej až ťažkej aktívnej ulceróznej kolitídy u dospelých pacientov, u ktorých odpoveď na predchádzajúcu konvenčnú liečbu, vrátane kortikosteroidov a 6-merkaptopurínu (6-MP) alebo azatioprinu (AZA), nebola dostatočná alebo túto liečbu netolerujú alebo je u nich táto liečba zdravotne kontraindikovaná.

Ulcerózna kolitída u pediatrických pacientov

Hefiya je indikovaná na liečbu stredne ťažkej až ťažkej aktívnej ulceróznej kolitídy u pediatrických pacientov (od 6 rokov), ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu, vrátane kortikosteroidov a/alebo 6-merkaptopurínu (6-MP) alebo azatioprínu (AZA), alebo ktorí takúto liečbu netolerujú alebo je u nich kontraindikovaná.

Uveitída

Hefiya je indikovaná na liečbu neinfekčnej intermediárnej a posteriórnej uveitídy a panuveitídy u dospelých pacientov, u ktorých odpoveď na kortikosteroidy nebola dostatočná a u pacientov, u ktorých sa vyžaduje šetrenie kortikosteroidmi alebo u ktorých liečba kortikosteroidmi nie je vhodná.

Uveitída u pediatrických pacientov

Hefiya je indikovaná na liečbu chronickej neinfekčnej anteriórnej uveitídy u pediatrických pacientov vo veku od 2 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu alebo ju netolerujú, alebo u ktorých je konvenčná liečba nevhodná.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Hefiyou má začať a monitorovať odborný lekár so skúsenosťami v diagnostike a liečbe ochorení, na ktoré je Hefiya indikovaná. Oftalmológom sa odporúča, aby sa pred začatím liečby Hefiyou poradili s príslušným špecialistom (pozri časť 4.4). Pacientom, ktorí sú liečení Hefiyou, sa má poskytnúť informačná kartička pre pacienta.

Po riadnom zácviku v injekčnej technike si pacienti môžu sami podávať Hefiyu, ak ich lekár rozhodne, že je to vhodné, a ak je v prípade potreby zaistená lekárska pomoc.

Počas liečby Hefiyou sa má optimalizovať iná sprievodná liečba (napr. kortikosteroidy a/alebo imunomodulačné lieky).

Dávkovanie

Reumatoidná artritída

Odporúčaná dávka Hefiye pre dospelých s reumatoidnou artritídou je 40 mg adalimumabu, podávaného subkutánnou injekciou v jednej dávke každý druhý týždeň. Počas liečby Hefiyou má pokračovať liečba metotrexátom.

Počas liečby Hefiyou sa môže pokračovať v podávaní glukokortikoidov, salicylátov, nesteroidových antiflogistík alebo analgetík. Kombinácie s chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi, okrem metotrexátu, pozri časti 4.4 a 5.1.

U pacientov, u ktorých došlo pri monoterapii k zníženiu odpovede na Hefiyu 40 mg každý druhý týždeň, môže byť prospešné zvýšenie dávky na 40 mg adalimumabu každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Dostupné údaje naznačujú, že klinická odpoveď sa zvyčajne dosiahne v priebehu 12 týždňov liečby. Pokračovanie v liečbe je potrebné zvážiť u pacienta, ktorý nereaguje počas tejto doby.

Prerušenie liečby

Môže byť potrebné prerušiť liečbu, napríklad pred chirurgickým zákrokom alebo v prípade výskytu závažnej infekcie.

Dostupné údaje naznačujú, že opätovné podanie Hefiye po prerušení liečby na 70 dní alebo na dlhšie malo za následok rovnakú klinickú odpoveď a podobný bezpečnostný profil ako pred prerušením liečby.

Ankylozujúca spondylitída, axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu AS a psoriatická artritída

Odporúčaná dávka Hefiye u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou, axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu AS a u pacientov so psoriatickou artritídou je 40 mg adalimumabu, podávaného subkutánnou injekciou v jednej dávke každý druhý týždeň.

Dostupné údaje naznačujú, že klinická odpoveď na liečbu sa dosiahne zvyčajne v priebehu 12 týždňov liečby. Pokračovanie liečby sa má prehodnotiť u pacienta, ktorý v priebehu tohto obdobia na liečbu neodpovedá.

Psoriáza

Odporúčané dávkovanie Hefiye u dospelých pacientov je začiatočná dávka 80 mg podaných subkutánne, po uplynutí jedného týždňa od začiatočnej dávky sa podáva 40 mg subkutánne každý druhý týždeň.

Pokračovanie liečby po 16 týždňoch sa má starostlivo zvážiť u pacienta, u ktorého nedošlo počas tejto doby k odpovedi.

Po 16 týždňoch môžu mať pacienti s nedostatočnou odpoveďou na Hefiyu 40 mg každý druhý týždeň prínos zo zvýšenia dávky na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň. Výhody a riziká pokračujúcej týždennej liečby 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň je potrebné starostlivo prehodnotiť u pacientov s nedostatočnou odpoveďou po zvýšení dávky (pozri časť 5.1). Ak sa dosiahne adekvátna odpoveď s dávkou 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň, dávka môže byť následne znížená na 40 mg každý druhý týždeň.

Hidradenitis suppurativa

Odporúčaný dávkovací režim Hefiye u dospelých pacientov s hidradenitis suppurativa (HS) je počiatočná dávka v 1. deň 160 mg (podávaná ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo dve 40 mg injekcie za deň počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), po ktorej nasleduje 80 mg o dva týždne na 15. deň (podávaná ako dve 40 mg injekcie v jeden deň). O dva týždne neskôr (29. deň) pokračovať s dávkou 40 mg jedenkrát za týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň (podávaná ako dve 40 mg injekcie v jeden deň). V priebehu liečby Hefiyou môžu byť v prípade potreby aj naďalej podávané antibiotiká. Odporúča sa, aby pacient počas liečby Hefiyou používal lokálny antiseptický prípravok na každodenné umývanie lézií HS.

Pokračovanie liečby po 12. týždni sa má starostlivo zvážiť u pacienta, ktorého stav sa v tomto časovom intervale nezlepšil.
Ak by bolo potrebné liečbu prerušiť, podávanie Hefiye 40 mg jedenkrát za týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň je možné znovu zaviesť (pozri časť 5.1).

Prínosy a riziká pokračujúcej dlhodobej liečby sa majú pravidelne vyhodnocovať (pozri časť 5.1).

Crohnova choroba

Odporúčaný začiatočný dávkovací režim Hefiye u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou je 80 mg v týždni 0 nasledovaný 40 mg v týždni 2. V prípade, že je potrebná rýchlejšia odpoveď na liečbu, môže sa s vedomím možnosti výskytu vyššieho rizika nežiaducich účinkov na začiatku liečby použiť režim 160 mg v týždni 0 a 80 mg v týždni 2 (dávka môže byť podaná ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní) a následne 80 mg v týždni 2 (dávka podaná ako dve 40 mg injekcie v jeden deň).

Odporúčaná dávka po začiatočnej liečbe je 40 mg každý druhý týždeň, podaná subkutánnou injekciou. Ak pacient ukončil liečbu Hefiyou a prejavy a príznaky choroby sa znova objavia, Hefiya sa môže aj v takom prípade znova podať. Je málo skúsenosti s opakovaným podaním po viac ako 8 týždňoch od predchádzajúcej dávky.

Počas udržiavacej liečby sa môžu kortikosteroidy postupne znižovať v súlade s postupmi zavedenými v klinickej praxi.

Niektorí pacienti, u ktorých došlo k poklesu odpovede na dávku Hefiye 40 mg každý druhý týždeň, môžu mať prínos zo zvýšenia dávky na 40 mg Hefiye každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Niektorí pacienti, ktorí neodpovedali na liečbu do 4. týždňa, môžu mať prínos z udržiavacej liečby pokračujúcej až do 12. týždňa. Pokračovanie liečby sa má znova starostlivo zvážiť u pacienta, ktorý v priebehu tohto obdobia na liečbu neodpovedal.

Ulcerózna kolitída

Odporúčaná začiatočná dávka Hefiye u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou ulceróznou kolitídou je 160 mg v týždni 0 (podaná ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní) a 80 mg v týždni 2 (podaná ako dve 40 mg injekcie v jeden deň). Po začiatočnej liečbe je odporúčaná dávka 40 mg každý druhý týždeň subkutánne.

Počas udržiavacej liečby je možné znižovať dávky kortikosteroidov v súlade s miestnymi odporúčaniami pre klinickú prax.

Niektorí pacienti, u ktorých došlo k poklesu odpovede na dávku Hefiye 40 mg každý druhý týždeň, môžu mať prínos zo zvýšenia dávky na 40 mg Hefiye každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Dostupné údaje naznačujú, že klinická odpoveď sa obvykle dosiahne v priebehu 2 – 8 týždňov liečby. V liečbe Hefiyou sa neodporúča pokračovať u pacientov, u ktorých došlo počas tohto obdobia k zlyhaniu odpovede na liečbu.

Uveitída

Odporúčané dávkovanie Hefiye u dospelých pacientov s uveitídou je začiatočná dávka 80 mg, potom 40 mg podávaných každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od začiatočnej dávky. Skúsenosti so začatím liečby samotným adalimumabom sú obmedzené. Liečbu Hefiyou možno začať v kombinácii s kortikosteroidmi a/alebo s inými nebiologickými imunomodulačnými liekmi. Dávku súbežne podávaných kortikosteroidov možno začať znižovať v súlade s klinickou praxou po uplynutí dvoch týždňov od začatia liečby Hefiyou.

Odporúča sa každý rok vyhodnocovať prínos a riziko pokračujúcej dlhodobej liečby (pozri časť 5.1).

Zvláštne skupiny pacientov

Starší ľudia

Nie je potrebná úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek a/alebo pečene

Adalimumab nebol študovaný v tejto populácii pacientov. Nemôžu sa urobiť žiadne odporúčania pre dávkovanie.

Pediatrická populácia

Juvenilná idiopatická artritída

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída vo veku od 2 rokov

Odporúčaná dávka Hefiye u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou vo veku od 2 rokov je založená na telesnej hmotnosti (Tabuľka 1). Hefiya sa podáva každý druhý týždeň vo forme subkutánnej injekcie.

Tabuľka 1. Dávkovanie Hefiye u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou

Hmotnosť pacienta	Dávkovací režim
10 kg až < 30 kg	20 mg každý druhý týždeň
≥ 30 kg	40 mg každý druhý týždeň

Dostupné údaje naznačujú, že klinická odpoveď sa zvyčajne dosiahne v priebehu 12 týždňov liečby. Ak pacient v tomto období neodpovedá na liečbu, má sa pokračovanie v liečbe starostlivo zvážiť.

Neexistuje žiadne relevantné použitie adalimumabu u pacientov mladších ako 2 roky pre túto indikáciu.

Artritída spojená s entezitídou

Odporúčaná dávka Hefiye u pacientov s artritídou spojenou s entezitídou vo veku od 6 rokov je založená na telesnej hmotnosti (Tabuľka 2). Hefiya sa podáva každý druhý týždeň vo forme subkutánnej injekcie.

Tabuľka 2. Dávkovanie Hefiye u pacientov s artritídou spojenou s entezitídou

Hmotnosť pacienta	Dávkovací režim
15 kg až < 30 kg	20 mg každý druhý týždeň
≥ 30 kg	40 mg každý druhý týždeň

Adalimumab sa neskúmal u pacientov s artritídou spojenou s entezitídou vo veku menej ako 6 rokov.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

Odporúčaná dávka Hefiye u pacientov s ložiskovou psoriázou vo veku od 4 do 17 rokov je založená na telesnej hmotnosti (Tabuľka 3). Hefiya sa podáva vo forme subkutánnej injekcie.

Tabuľka 3. Dávkovanie Hefiye u pediatrických pacientov s ložiskovou psoriázou

Hmotnosť pacienta	Dávkovací režim
15 kg až < 30 kg	Začiatočná dávka 20 mg, potom nasleduje 20 mg každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od začiatočnej dávky
≥ 30 kg	Začiatočná dávka 40 mg, potom nasleduje 40 mg každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od začiatočnej dávky

Ak pacient v tomto období neodpovedá na liečbu, má sa pokračovanie v liečbe dlhšej ako 16 týždňov starostlivo zvážiť.

Ak je indikovaná opätovná liečba adalimumabom, je potrebné dodržiavať vyššie uvedené pokyny týkajúce sa dávkovania a dĺžky liečby.

Bezpečnosť adalimumabu u pediatrických pacientov s ložiskovou psoriázou bola hodnotená v priemere počas 13 mesiacov.

Neexistuje žiadne relevantné použitie adalimumabu u detí mladších ako 4 roky pre túto indikáciu.

Hidradenitis suppurativa u dospievajúcich (vo veku od 12 rokov, s hmotnosťou aspoň 30 kg)

Neuskutočnili sa žiadne klinické štúdie s adalimumabom u dospievajúcich pacientov s HS. Dávkovanie adalimumabu u týchto pacientov sa stanovilo na základe farmakokinetického modelovania a simulácie (pozri časť 5.2).

Odporúčaná dávka Hefiye je 80 mg v týždni 0 nasledovaná dávkou 40 mg každý druhý týždeň od 1. týždňa, podávaná subkutánnou injekciou.

U dospievajúcich pacientov s nedostatočnou odpoveďou na dávku Hefiye 40 mg každý druhý týždeň možno zvážiť zvýšenie dávky na 40 mg jedenkrát za týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

V priebehu liečby Hefiyou môžu byť v prípade potreby aj naďalej podávané antibiotiká. Odporúča sa, aby pacient počas liečby Hefiyou používal lokálny antiseptický prípravok na každodenné umývanie lézií HS.

Pokračovanie liečby po 12. týždni sa má starostlivo zvážiť u pacienta, ktorého stav sa v tomto časovom intervale nezlepšil.

Ak by bolo potrebné liečbu prerušiť, podávanie Hefiye je možné podľa potreby znovu zaviesť.

Prínos a riziko pokračujúcej dlhodobej liečby sa majú pravidelne vyhodnocovať (pozri údaje o dospelých pacientoch v časti 5.1).

Neexistuje žiadne relevantné použitie adalimumabu u detí mladších ako 12 rokov pre túto indikáciu.

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

Odporúčaná dávka Hefiye u pacientov s Crohnovou chorobou vo veku od 6 do 17 rokov je založená na telesnej hmotnosti (Tabuľka 4). Hefiya sa podáva vo forme subkutánnej injekcie.

Tabuľka 4. Dávkovanie Hefiye u pediatrických pacientov s Crohnovou chorobou

Hmotnosť pacienta	Začiatočná dávka	Udržiavacia dávka počnúc týždňom 4
< 40 kg	• 40 mg v týždni 0 a 20 mg v týždni 2 V prípade, že je potrebná rýchlejšia odpoveď na liečbu s vedomím možnosti vyššieho rizika nežiaducich udalostí pri vyššej začiatočnej dávke, môžu byť použité nasledujúce dávky: • 80 mg v týždni 0 a 40 mg v týždni 2	20 mg každý druhý týždeň
≥ 40 kg	• 80 mg v týždni 0 a 40 mg v týždni 2 V prípade, že je potrebná rýchlejšia odpoveď na liečbu s vedomím možnosti vyššieho rizika nežiaducich udalostí pri vyššej začiatočnej dávke, môžu byť použité nasledujúce dávky: • 160 mg v týždni 0 a 80 mg v týždni 2	40 mg každý druhý týždeň

Pacienti s nedostatočnou odpoveďou môžu mať úžitok zo zvýšenia dávky:

- < 40 kg: 20 mg každý týždeň
- ≥ 40 kg: 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň

U pacientov, ktorí neodpovedali na liečbu do týždňa 12, sa má starostlivo zvážiť pokračovanie v liečbe.

Neexistuje žiadne relevantné použitie adalimumabu u detí mladších ako 6 rokov pre túto indikáciu.

Ulcerózna kolitída u pediatrických pacientov

Odporúčaná dávka Hefiye u pacientov s ulceróznou kolitídou vo veku 6 až 17 rokov je založená na telesnej hmotnosti (Tabuľka 5). Hefiya sa podáva ako subkutánna injekcia.

Tabuľka 5. Dávka Hefiye u pediatrických pacientov s ulceróznou kolitídou

Hmotnosť pacienta	Úvodná dávka	Udržiavacia dávka počnúc 4. týždňom*
< 40 kg	• 80 mg v týždni 0 (podané ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) a • 40 mg v 2. týždni (podané ako jedna 40 mg injekcia)	• 40 mg každý druhý týždeň
≥ 40 kg	• 160 mg v týždni 0 (podané ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní) a • 80 mg v 2. týždni (podané ako dve 40 mg injekcie v jeden deň)	• 80 mg každý druhý týždeň (podávané ako dve 40 mg injekcie v jeden deň)

*Pediatrickí pacienti, ktorí dosiahnu počas liečby Hefiyou vek 18 rokov, majú pokračovať v používaní predpísanej udržiavacej dávky.

U pacientov, ktorí počas 8 týždňov nevykazujú znaky odpovede, je potrebné pokračovanie liečby po uplynutí tohto obdobia starostlivo zvážiť.

Neexistuje žiadne relevantné použitie Hefiyou u detí mladších ako 6 rokov pre túto indikáciu.

Hefiya môže byť dostupná v rôznych silách a/alebo liekových formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Uveitída u pediatrických pacientov

Odporúčaná dávka Hefiye u pediatrických pacientov s uveitídou vo veku od 2 rokov je založená na telesnej hmotnosti (Tabuľka 6). Hefiya sa podáva vo forme subkutánnej injekcie.

V prípade uveitídy u pediatrických pacientov nie sú žiadne skúsenosti s liečbou Hefiyou bez súbežnej liečby metotrexátom.

Tabuľka 6. Dávkovanie Hefiye u pediatrických pacientov s uveitídou

Hmotnosť pacienta	Dávkovací režim
< 30 kg	20 mg každý druhý týždeň v kombinácii s metotrexátom
≥ 30 kg	40 mg každý druhý týždeň v kombinácii s metotrexátom

Keď sa liečba Hefiyou začína, je možné podať začiatočnú dávku 40 mg u pacientov < 30 kg alebo 80 mg u pacientov ≥ 30 kg jeden týždeň pred začiatkom udržiavacej liečby. Nie sú dostupné žiadne klinické údaje o použití začiatočnej dávky Hefiye u detí < 6 rokov (pozri časť 5.2).

V tejto indikácii nie je relevantné použitie Hefiye u detí mladších ako 2 roky.

Odporúča sa každý rok vyhodnocovať prínos a riziko pokračujúcej dlhodobej liečby (pozri časť 5.1).

Psoriatická artritída a axiálna spondylartritída vrátane ankylozujúcej spondylitídy

Neexistuje žiadne relevantné použitie adalimumabu u detí pre indikácie ankylozujúca spondylitída a psoriatická artritída.

Spôsob podávania

Hefiya sa podáva subkutánnou injekciou.
Úplný návod na použitie je uvedený v písomnej informácii pre používateľa.

Adalimumab je k dispozícii v iných silách a liekových formách.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Aktívna tuberkulóza alebo iné závažné infekcie, ako je sepsa a oportúnne infekcie (pozri časť 4.4).

Stredne ťažké až ťažké srdcové zlyhávanie (trieda III/IV podľa New York Heart Association (NYHA)) (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Infekcie

Pacienti používajúci antagonisty TNF sú náchylnejší na vznik závažných infekcií. Porucha funkcie pľúc môže zvýšiť riziko vzniku infekcií. Pacienti musia byť preto dôkladne sledovaní z hľadiska výskytu infekcií vrátane tuberkulózy, a to pred, počas a po ukončení liečby Hefiyou. Vzhľadom na to, že vylučovanie adalimumabu môže trvať až štyri mesiace, sledovanie má pokračovať počas celého tohto obdobia.

Liečba Hefiyou sa nemá začať u pacientov s aktívnymi infekciami, vrátane chronických alebo lokalizovaných infekcií, až kým nie sú tieto infekcie zvládnuté. U pacientov, ktorí boli exponovaní tuberkulóze a u pacientov, ktorí cestovali do oblastí s vysokým rizikom tuberkulózy alebo endemických mykóz, ako sú histoplazmóza, kokcidioidomykóza alebo blastomykóza je potrebné pred začiatkom liečby zvážiť riziko a benefit liečby Hefiyou (pozri *Iné oportúnne infekcie).*

Pacienti, u ktorých sa počas liečby Hefiyou objaví nová infekcia, majú byť dôkladne sledovaní a podstúpiť kompletné diagnostické vyšetrenie. Ak sa u pacienta rozvinie nová závažná infekcia alebo sepsa, má sa začať vhodná antimikrobiálna alebo antimykotická liečba a podávanie Hefiye sa má prerušiť dovtedy, kým sa infekcia nezvládne. Lekári majú byť opatrní pri zvažovaní použitia Hefiye u pacientov s anamnézou rekurentnej infekcie alebo za podmienok, ktoré predisponujú k vzniku infekcie, vrátane použitia súčasných imunosupresívnych liekov.

Ťažké infekcie

Ťažké infekcie, vrátane sepsy, spôsobené bakteriálnymi, mykobakteriálnymi, invazívnymi mykotickými, parazitárnymi, vírusovými alebo ďalšími oportúnnymi infekciami ako sú listerióza, legionelóza a pneumocystóza boli hlásené u pacientov používajúcich adalimumab.

Ďalšie ťažké infekcie zaznamenané v klinických štúdiách zahŕňajú zápal pľúc, pyelonefritídu, septickú artritídu a septikémiu. V súvislosti s infekciami boli hlásené prípady hospitalizácie alebo úmrtia.

Tuberkulóza

Tuberkulóza, vrátane reaktivácie a nového nástupu tuberkulózy bola hlásená u pacientov, liečených adalimumabom. Hlásenia zahŕňali prípady pľúcnej a mimopľúcnej (t. j. diseminovanej) tuberkulózy.

Pred začatím liečby Hefiyou musia byť všetci pacienti vyšetrení na aktívnu aj neaktívnu („latentnú“) tuberkulóznu infekciu. Toto vyšetrenie má obsahovať podrobné lekárske posúdenie anamnézy pacienta, zamerané na výskyt tuberkulózy alebo na možný predchádzajúci kontakt s osobami s aktívnou tuberkulózou a na predchádzajúcu a/alebo súčasnú imunosupresívnu liečbu. U všetkých pacientov sa majú urobiť príslušné skríningové vyšetrenia (t. j. kožný tuberkulínový test a röntgen hrudníka (môžu sa použiť lokálne odporúčania). Odporúča sa, aby sa do informačnej kartičky pre pacienta zaznamenalo vykonanie týchto testov a ich výsledky. Predpisujúcim lekárom je potrebné pripomenúť riziko falošne negatívnych výsledkov kožného tuberkulínového testu, zvlášť u ťažko chorých alebo imunokompromitovaných pacientov.

Liečba Hefiyou sa nesmie začať u pacientov s diagnostikovanou aktívnou tuberkulózou (pozri časť 4.3).

Vo všetkých nižšie opísaných situáciách sa má veľmi starostlivo zvážiť pomer prínosu a rizika liečby.

Ak je podozrenie na latentnú tuberkulózu, má sa konzultovať s lekárom so skúsenosťami v liečbe tuberkulózy.

V prípade diagnózy latentnej tuberkulózy sa musí ešte pred začatím liečby Hefiyou začať vhodná antituberkulózna preventívna liečba v súlade s lokálnymi odporúčaniami.

Použite antituberkulóznej liečby pre začatím podávania Hefiye sa má zvážiť aj u pacientov, ktorí majú viaceré alebo významné rizikové faktory pre tuberkulózu a majú negatívny test na tuberkulózu, a u pacientov s latentnou alebo aktívnou tuberkulózou v anamnéze, u ktorých nie je možné overiť adekvátny priebeh liečby.

Napriek preventívnej antituberkulóznej liečbe sa u pacientov liečených adalimumabom vyskytli prípady reaktivácie tuberkulózy. U niektorých pacientov, ktorí boli úspešne liečení na aktívnu tuberkulózu, sa počas liečby adalimumabom znova rozvinula tuberkulóza.

Pacientov je potrebné poučiť o tom, aby vyhľadali lekára, ak sa počas liečby Hefiyou alebo po jej ukončení objavia prejavy/príznaky, ktoré poukazujú na tuberkulózu (napr. pretrvávajúci kašeľ, chradnutie/úbytok telesnej hmotnosti, mierna horúčka, ochabnutosť).

Iné oportúnne infekcie

U pacientov používajúcich adalimumab sa pozoroval výskyt oportúnnych infekcií, vrátane invazívnych mykotických infekcií. Tieto infekcie neboli presne identifkované u pacientov používajúcich antagonisty TNF, čo malo za následok oneskorenie vhodnej liečby, niekedy až s fatálnym dôsledkom.

U pacientov, u ktorých sa rozvinú prejavy a príznaky ako horúčka, nevoľnosť, chudnutie, potenie, kašeľ, dýchavičnosť a/alebo pľúcne infiltráty alebo iné závažné systémové ochorenia so súčasným šokom alebo bez neho, sa má myslieť na invazívnu mykotickú infekciu a podávanie Hefiye sa má okamžite prerušiť. Diagnostika a podávanie empirickej antimykotickej liečby týmto pacientom sa má konzultovať s lekárom, špecializujúcim sa na starostlivosť o pacientov s invazívnymi mykotickými infekciami.

Reaktivácia hepatitídy B

U pacientov, používajúcich antagonisty TNF, vrátane adalimumabu, ktorí sú chronickí nosiči vírusu hepatitídy B (HBV; t. j. majú pozitívny povrchový antigén), sa vyskytla reaktivácia hepatitídy B. Niektoré prípady sa skončili smrteľne. Pred začiatkom liečby Hefiyou pacienti majú byť vyšetrení na prítomnosť infekcie HBV. U pacientov s pozitívnym testom na hepatitídu B sa odporúča konzultácia s odborníkom na liečbu hepatitídy B.

U nosičov HBV, u ktorých je potrebná liečba Hefiyou, sa majú podrobne sledovať prejavy a príznaky aktívnej infekcie HBV počas liečby a počas niekoľkých mesiacov po ukončení liečby. K dispozícii nie sú dostatočné údaje od pacientov, ktorí sú nosičmi HBV, liečených antivirotikami spolu s antagonistami TNF na zabránenie reaktivácie HBV. U pacientov s reaktiváciou HBV sa má ukončiť podávanie Hefiye a má sa začať účinná antivírusová liečba s primeranou podpornou liečbou.

Neurologické príhody

Podávanie antagonistov TNF, vrátane adalimumabu, bolo v zriedkavých prípadoch spojené s novým objavením sa alebo exacerbáciou klinických príznakov a/alebo rádiografickým nálezom demyelinizačného ochorenia centrálneho nervového systému, vrátane sklerózy multiplex a optickej neuritídy a periférneho demyelinizačného ochorenia, vrátane Guillain-Barrého syndrómu. Predpisujúci lekári majú opatrne postupovať pri zvažovaní použitia Hefiye u pacientov s už existujúcimi alebo novovzniknutými demyelinizačnými poruchami centrálneho alebo periférneho nervového systému. Ak sa vyskytne niektorá z uvedených porúch, má sa uvažovať o ukončení liečby Hefiyou. Existuje známe spojenie medzi intermediárnou uveitídou a centrálnymi demyelinizačnými poruchami. U pacientov s neinfekčnou intermediárnou uveitídou sa má pred začatím liečby Hefiyou a pravidelne počas nej vykonávať neurologické vyšetrenie na posúdenie existujúcich alebo rozvíjajúcich sa centrálnych demyelinizačných porúch.

Alergické reakcie

Závažné alergické reakcie v súvislosti s adalimumabom boli počas klinických štúdií zriedkavé. V klinických štúdiách s adalimumabom sa menej často vyskytli nezávažné alergické reakcie. Boli prijaté hlásenia o závažných alergických reakciách vrátane anafylaxie po podaní adalimumabu. Ak sa vyskytne anafylaktická reakcia alebo iná závažná alergická reakcia, treba okamžite prerušiť liečbu Hefiyou a začať príslušnú liečbu.

Imunosupresia

V štúdii u 64 pacientov s reumatoidnou artritídou, ktorí boli liečení adalimumabom, nebolo dokázané potlačenie oneskoreného typu precitlivenosti, zníženie hladín imunoglobulínov alebo zmena v počte efektorových T-, B-, NK-buniek, monocytov/makrofágov a neutrofilov.

Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

V kontrolovaných častiach klinických štúdií s antagonistami TNF bolo medzi pacientmi používajúcimi antagonisty TNF pozorovaných viac prípadov malignít, vrátane lymfómov v porovnaní s kontrolnou skupinou. Napriek tomu bol tento výskyt zriedkavý. V postmarketingových skúšaniach boli hlásené prípady leukémie u pacientov liečených antagonistami TNF. Existuje zvýšené riziko vzniku lymfómu a leukémie u pacientov s reumatoidnou artritídou s dlhodobým, vysoko aktívnym zápalovým ochorením, ktoré komplikuje odhad rizika. Podľa súčasných poznatkov nemôže byť eventuálne riziko vzniku lymfómov, leukémií a iných malignít u pacientov liečených antagonistami TNF vylúčené.

Malignity, vrátane fatálnych, boli hlásené v skupine detí, dospievajúcich a mladých dospelých (do 22 rokov) liečených v rámci postmarketingového skúšania antagonistami TNF (začiatok liečby vo veku ≤ 18 rokov), vrátane adalimumabu. Približne v polovici prípadov sa jednalo o lymfómy. Ďalšie prípady zahŕňali rôzne iné malignity, vrátane zriedkavých malignít, zvyčajne spojených

s imunosupresiou. Nie je možné vylúčiť riziko vzniku malignít u detí a dospievajúcich liečených antagonistami TNF.

U pacientov liečených adalimumabom boli v postmarketingovej praxi zaznamenané zriedkavé prípady hepatosplenického T-lymfómu. Tento zriedkavý typ T-lymfómu má veľmi agresívny priebeh a je zvyčajne smrteľný. Niektoré z týchto hepatosplenických T-lymfómov sa pri liečbe adalimumabom vyskytli u mladých dospelých pacientov liečených pri zápalovom ochorení čreva súčasne azatioprinom alebo merkaptopurínom. Je potrebné starostlivo zvážiť možné riziko kombinovanej liečby azatioprinom alebo 6-merkaptopurínom a Hefiyou. Riziko vzniku hepatosplenického T-lymfómu u pacientov liečených Hefiyou nie je možné vylúčiť (pozri časť 4.8).

Neboli vykonané žiadne štúdie, zahŕňajúce pacientov s malignitou v anamnéze alebo pacientov, u ktorých sa pokračovalo v liečbe s adalimumabom po rozvinutí malignity. Preto sa má pri zvažovaní liečby Hefiyou u týchto pacientov postupovať s mimoriadnou opatrnosťou (pozri časť 4.8).

Všetci pacienti, a najmä pacienti s anamnézou extenzívnej imunosupresívnej liečby alebo pacienti so psoriázou s liečbou PUVA v anamnéze, sa majú vyšetriť na prítomnosť nemelanómovej kožnej rakoviny pred a počas liečby Hefiyou. U pacientov liečených antagonistami TNF, vrátane adalimumabu, bol hlásený aj melanóm a karcinóm z Merkelových buniek (pozri časť 4.8).

Vo výskumnej klinickej štúdii hodnotiacej používanie iného antagonistu TNF, infliximabu, sa hlásilo u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP) viac malignít, predovšetkým v pľúcach alebo hlave a hrdle, u pacientov liečených infliximabom v porovnaní s pacientmi v kontrolnej skupine. U všetkých pacientov sa v anamnéze uvádzalo silné fajčenie. Preto je potrebná obozretnosť pri používaní akéhokoľvek antagonistu TNF u pacientov s CHOCHP, ako aj u pacientov so zvýšeným rizikom malignity kvôli silnému fajčeniu.

Podľa súčasných údajov nie je známe, či liečba adalimumabom ovplyvňuje riziko vzniku dysplázie alebo kolorektálneho karcinómu. Všetci pacienti s ulceróznou kolitídou, u ktorých existuje riziko vzniku dysplázie alebo kolorektálneho karcinómu (napr. pacienti s dlhotrvajúcou ulceróznou kolitídou alebo primárnou sklerotizujúcou cholangitídou), u ktorých sa v minulosti vyskytla dysplázia alebo kolorektálny karcinóm, by mali byť vyšetrení na možný rozvoj dysplázie alebo kolorektálneho karcinómu ešte pred začatím liečby a ďalej v pravidelných intervaloch v jej priebehu. Toto vyšetrenie má, v súlade s miestnymi požiadavkami, zahŕňať kolonoskopiu a biopsiu.

Hematologické reakcie

S antagonistami TNF sa zriedkavo hlásila pancytopénia vrátane aplastickej anémie. Pri podávaní adalimumabu boli hlásené nežiaduce účinky hematologického systému vrátane liečebne signifikantnej cytopénie (napr. trombocytopénia, leukopénia). Všetci pacienti používajúci Hefiyu musia byť upozornení na nutnosť ihneď vyhľadať lekársku pomoc, ak spozorujú prejavy a príznaky naznačujúce krvnú dyskráziu (napr. pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť). U pacientov s potvrdenými signifikantnými hematologickými abnormalitami sa má zvážiť ukončenie liečby Hefiyou.

Očkovanie

Podobné protilátkové odpovede po očkovaní štandardnou 23-zložkovou pneumokokovou vakcínou a trojzložkovou chrípkovou vakcínou sa pozorovali v štúdii u 226 dospelých jedincov s reumatoidnou artritídou, ktorí boli liečení adalimumabom alebo placebom. Nie sú dostupné žiadne údaje o sekundárnom prenose infekcie živými vakcínami u pacientov liečených adalimumabom.

Odporúča sa, aby sa, pokiaľ sa dá, aktualizovali všetky imunizácie pediatrických pacientov v súlade so súčasnými smernicami pre imunizáciu ešte pred začatím liečby Hefiyou.

Pacientov, používajúcich Hefiyu, je možné súčasne očkovať, s výnimkou živých vakcín. Podávanie živých vakcín (napr. BCG vakcína) dojčatám, ktoré boli *in utero* vystavené účinku adalimumabu sa neodporúča počas 5 mesiacov po poslednej injekcii adalimumabu, podanej matke počas gravidity.

Kongestívne srdcové zlyhanie

V klinickej štúdii s ďalším antagonistom TNF sa pozorovalo zhoršenie kongestívneho srdcového zlyhania a zvýšenie úmrtnosti na srdcové zlyhanie. U pacientov používajúcich adalimumab Hefiyu boli hlásené tiež prípady zhoršenia kongestívneho srdcového zlyhania. U pacientov s miernym srdcovým zlyhaním (trieda I/II podľa NYHA) sa má Hefiya použiť s opatrnosťou. Hefiya je kontraindikovaná pri stredne ťažkom alebo ťažkom srdcovom zlyhaní (pozri časť 4.3). U pacientov, u ktorých sa rozvinuli nové alebo sa zhoršili príznaky kongestívneho srdcového zlyhania, sa musí liečba Hefiyou prerušiť.

Autoimunitné procesy

Liečba Hefiyou môže viesť k tvorbe autoimunitných protilátok. Účinok dlhodobej liečby na rozvoj autoimunitných ochorení nie je známy. Ak sa u pacienta po liečbe adalimumabom rozvinú príznaky naznačujúce syndróm podobný lupusu a má pozitívne protilátky proti dvojreťazcovej DNA, nemá sa Hefiya ďalej podávať (pozri časť 4.8).

Súbežné podávanie biologických DMARDs alebo antagonistov TNF

V klinických štúdiách sa pri súčasnom použití anakinry a etanerceptu, antagonistu TNF, vyskytli závažné infekcie bez dosiahnutia ďalšieho klinického prínosu v porovnaní so samotným etanerceptom. Vzhľadom na povahu nežiaducich účinkov pozorovaných pri kombinovanej terapii etanerceptom a anakinrou sa podobné toxicity môžu vyskytnúť aj pri kombinácii anakinry a iného antagonistu TNF. Preto sa neodporúča kombinácia adalimumabu a anakinry. (Pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie adalimumabu a iných biologických DMARDs (napr. anakinra a abatacept) alebo iných antagonistov TNF sa neodporúča na základe možného zvýšeného rizika infekcií, vrátane závažných infekcií a iných potenciálnych farmakologických interakcií. (Pozri časť 4.5).

Chirurgické zákroky

K dispozícii je len limitované množstvo údajov o bezpečnosti pri chirurgických zákrokoch u pacientov liečených adalimumabom. Ak je naplánovaný chirurgický zákrok, treba vziať do úvahy dlhý biologický polčas adalimumabu. Pacient, ktorý používa Hefiyu a vyžaduje chirurgický zákrok, sa musí kvôli infekciám dôkladne monitorovať a prípadne sa majú vykonať vhodné opatrenia. U pacientov používajúcich adalimumab a podstupujúcich artroplastiku je k dispozícii minimálne množstvo údajov o bezpečnosti.

Obštrukcia tenkého čreva

Zlyhanie odpovede pri liečbe Crohnovej choroby môže naznačovať výskyt fixovanej fibrotickej striktúry, ktorá môže vyžadovať chirurgickú liečbu. Údaje, ktoré sú k dispozícii, naznačujú, že adalimumab nezhoršuje alebo nespôsobuje striktúry.

Starší ľudia

Frekvencia výskytu závažných infekcií v skupine pacientov starších ako 65 rokov (3,7 %), ktorí boli liečení adalimumabom bola vyššia ako u pacientov mladších ako 65 rokov (1,5 %). Niektoré z nich sa skončili fatálne. Pri liečbe starších pacientov je treba venovať osobitnú pozornosť riziku vzniku infekcií.

Pediatrická populácia

Pozri vyššie časť „Očkovanie“.
Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej 0,8 ml dávke a v jednej 0,4 ml dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Adalimumab sa študoval u pacientov s reumatoidnou artritídou, polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou a psoriatickou artritídou, liečených v monoterapii a v kombinácii s metotrexátom. Pri podávaní adalimumabu spolu s metotrexátom bola tvorba protilátok nižšia v porovnaní s monoterapiou. Podávanie adalimumabu bez metotrexátu viedlo k zvýšenej tvorbe protilátok, zvýšenému klírensu a zníženej účinnosti adalimumabu (pozri časť 5.1).

Kombinácia adalimumabu a anakinry sa neodporúča (pozri časť 4.4 „Súbežné podávanie biologických DMARDs alebo antagonistov TNF“).

Kombinácia adalimumabu a abataceptu sa neodporúča (pozri časť 4.4 „Súbežné podávanie biologických DMARDs alebo antagonistov TNF“).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku majú zvážiť používanie primeranej antikoncepcie, aby sa predišlo gravidite, a pokračovať v jej používaní aspoň päť mesiacov po poslednom podaní Hefiye.

Gravidita

Veľké množstvo (približne 2 100) prospektívne zozbieraných údajov z gravidít vystavených adalimumabu, ktoré viedli k živému pôrodu so známymi výsledkami, vrátane viac ako 1 500 pacientok vystavených počas prvého trimestra, nepoukazuje na zvýšenie miery malformácie u novorodencov.

Do prospektívneho kohortového registra bolo zaradených 257 žien s reumatoidnou artritídou (RA) alebo Crohnovou chorobou (CD) liečených adalimumabom aspoň počas prvého trimestra a 120 žien s RA alebo CD neliečených adalimumabom. Primárnym koncovým ukazovateľom bola prevalencia závažných vrodených chýb. Miera gravidít, ktoré sa skončili najmenej jedným živonarodeným dieťaťom so závažnou vrodenou chybou, bola 6/69 (8,7 %) u žien liečených adalimumabom s RA a 5/74 (6,8 %) u neliečených žien s RA (neupravený OR 1,31, 95 % CI 0,38 – 4,52) 16/152 (10,5 %) u žien liečených adalimumabom s CD a 3/32 (9,4 %) u neliečených žien s CD (neupravený OR 1,14, 95 % CI 0,31 – 4,16). Upravený OR (vzhľadom na východiskové rozdiely) bol 1,10 (95 % CI 0,45 – 2,73) u pacientov s RA a CD spolu. Medzi ženami liečenými a neliečenými adalimumabom neboli žiadne výrazné rozdiely v sekundárnych koncových ukazovateľoch zahŕňajúcich spontánne potraty, menšie vrodené chyby, predčasné pôrody, veľkosť dieťaťa pri pôrode a vážne alebo oportúnne infekcie a neboli hlásené žiadne mŕtvonarodené deti alebo malignity. Interpretácia údajov môže byť ovplyvnená metodologickými obmedzeniami štúdie vrátane malej veľkosti vzorky a nerandomizovaného charakteru štúdie.

V štúdiách vývojovej toxicity, uskutočnených na opiciach, neboli zistené náznaky toxicity u matky, embryotoxicity alebo teratogenity. Predklinické údaje o účinku adalimumabu na postnatálnu toxicitu nie sú dostupné (pozri časť 5.3).

Adalimumab podávaný v gravidite môže vzhľadom na inhibíciu TNFα ovplyvniť normálne imunitné odpovede novorodenca. Adalimumab sa má používať počas tehotenstva, iba ak je to jednoznačne potrebné.

Adalimumab môže prechádzať placentou do séra detí, narodených ženám, ktoré boli počas gravidity liečené adalimumabom. Následkom toho môžu mať tieto deti zvýšené riziko vzniku infekcie. Podávanie živých vakcín (napr. BCG vakcína) dojčatám, ktoré boli *in utero* vystavené účinku adalimumabu sa neodporúča počas 5 mesiacov po poslednej injekcii adalimumabu, podanej matke počas gravidity.

Dojčenie

Obmedzené informácie z publikovanej literatúry naznačujú, že adalimumab sa vylučuje do materského mlieka vo veľmi nízkych koncentráciách, adalimumab prítomný v materskom mlieku je v koncentráciách 0,1 % až 1 % zo sérovej hladiny matky. Perorálne podávané proteíny imunoglobulínu G prechádzajú proteolýzou v čreve a majú zlú biologickú dostupnosť. Nepredpokladajú sa žiadne účinky na dojčených novorodencov/dojčatá. Z toho vyplýva, že Hefiya sa môže používať počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú dostupné údaje o vplyve adalimumabu na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Hefiya môže mať mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po podaní Hefiye sa môže vyskytnúť závrat a porucha zraku (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Adalimumab sa študoval u 9 506 pacientov v kľúčových kontrolovaných a otvorených štúdiách počas 60 mesiacov alebo dlhšie. Tieto štúdie zahŕňali pacientov s krátkodobou a dlhodobou reumatoidnou artritídou, juvenilnou idiopatickou artritídou (polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou a artritídou spojenou s entezitídou), ako aj s axiálnou spondylartitídou (ankylozujúcou spondylitídou a axiálnou spondylartitídou bez rádiologického dôkazu AS), psoriatickou artritídou, Crohnovou chorobou, ulceróznou kolitídou, pacientov so psoriázou, hidradenitis suppurativa a uveitídou. Kľúčové kontrolované štúdie zahŕňali 6 089 pacientov používajúcich adalimumab a 3 801 pacientov používajúcich placebo alebo účinný komparátor počas kontrolovanej fázy.

Podiel pacientov, ktorí prerušili liečbu v dôsledku vedľajších účinkov počas dvojito-zaslepených, kontrolovaných častí kľúčových štúdií bol 5,9 % u pacientov liečených adalimumabom a 5,4 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami sú infekcie (napr. zápal nosohltana, infekcia horných dýchacích ciest a zápal prinosových dutín), reakcie v mieste vpichu injekcie (erytém, svrbenie, krvácanie, bolesť alebo opuch), bolesť hlavy a muskuloskeletálna bolesť.

U adalimumabu boli hlásené závažné nežiaduce reakcie. Antagonisty TNF, ako je napr. adalimumab, pôsobia na imunitný systém a ich používanie môže ovplyvniť obranyschopnosť organizmu voči infekciám a nádorovým ochoreniam.

Pri použití adalimumabu boli tiež hlásené fatálne a život ohrozujúce infekcie (vrátane sepsy, oportúnnych infekcií a TBC), reaktivácia HBV a rôzne malignity (vrátane leukémie, lymfómu a HSTCL).

Boli hlásené aj závažné hematologické, neurologické a autoimunitné reakcie. Patria k nim zriedkavé hlásenia pancytopénie, aplastickej anémie, centrálne a periférne prípady demyelinizácie a hlásenia lupusu, lupusu podobných stavov a Stevensovho-Johnsonovho syndrómu.

Pediatrická populácia

Vo všeobecnosti boli nežiaduce účinky u pediatrických pacientov podobné vo frekvencii a type tým, ktoré boli pozorované u dospelých pacientov.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúci zoznam nežiaducich účinkov je založený na výsledkoch z klinických štúdií a postmarketingových skúsenostiach a je zoradený podľa triedy orgánových systémov a frekvencie v Tabuľke 7 veľmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Uvedená je najvyššia frekvencia pozorovaná pri rôznych indikáciách. V stĺpci „trieda orgánových systémov" je vyznačená hviezdička (*), ak sa ďalšie informácie vyskytujú aj na inom mieste v častiach 4.3, 4.4 a 4.8.

Tabuľka 7. Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Infekcie a nákazy*	Veľmi časté	Infekcie dýchacej sústavy (vrátane infekcií dolných a horných dýchacích ciest, pneumónie, sinusitídy, faryngitídy, nazofaryngitídy a pneumónie spôsobenej vírusom herpesu)
	Časté	Systémové infekcie (vrátane sepsy, kandidózy a chrípky), črevné infekcie (vrátane vírusovej gastroenteritídy), infekcie kože a mäkkých tkanív (vrátane paronychie, celulitídy, impetiga, nekrotizujúcej fasciitídy a herpes zoster), infekcie ucha, infekcie ústnej dutiny (vrátane herpes simplex, orálneho herpesu a infekcií zubov), infekcie reprodukčného systému (vrátane vulvovaginálnej mykotickej infekcie), infekcie močovej sústavy (vrátane pyelonefritídy), hubové infekcie, infekcie kĺbov
	Menej časté	Neurologické infekcie (vrátane vírusovej meningitídy), oportúnne infekcie a tuberkulóza (vrátane kokcidioidomykózy, histoplazmózy a systémovej infekcie *Mycobacterium avium*), bakteriálne infekcie, infekcie oka, divertikulitída[1)]

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)*	Časté	Karcinóm kože okrem melanómu (vrátane bazocelulárneho karcinómu a skvamocelulárneho karcinómu), benígne novotvary
	Menej časté	Lymfóm**, solídne orgánové tumory (vrátane karcinómu prsníka, pľúc a štítnej žľazy), melanóm**
	Zriedkavé	Leukémia[1)]
	Neznáme	Hepatosplenický T-bunkový lymfóm[1)], karcinóm z Merkelových buniek (neuroendokrinný karcinóm kože)[1)], Kaposiho sarkóm
Poruchy krvi a lymfatického systému*	Veľmi časté	Leukopénia (vrátane neutropénie a agranulocytózy), anémia
	Časté	Leukocytóza, trombocytopénia
	Menej časté	Idiopatická trombocytopenická purpura
	Zriedkavé	Pancytopénia
Poruchy imunitného systému*	Časté	Hypersenzitivita, alergie (vrátane sezónnej alergie)
	Menej časté	Sarkoidóza[1)], vaskulitída
	Zriedkavé	Anafylaxia[1)]
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté Časté	Zvýšenie hladiny lipidov Hypokaliémia, hyperurikémia, abnormálne hladiny nátria v krvi, hypokalciémia, hyperglykémia, hypofosfatémia, dehydratácia
Psychické poruchy	Časté	Poruchy nálady (vrátane depresie), úzkosť, nespavosť

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Poruchy nervového systému*	Veľmi časté	Bolesť hlavy
	Časté	Parestézie (vrátane hypestézie), migréna, kompresia nervového koreňa
	Menej časté	Cerebrovaskulárna príhoda[1)], tremor, neuropatia
	Zriedkavé	Sclerosis multiplex, demyelinizačné ochorenie (napr. optická neuritída, Guillain-Barrého syndróm)[1)]
Poruchy oka	Časté	Poruchy videnia, zápal spojoviek, blefaritída, opuch oka
	Menej časté	Dvojité videnie
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Závraty
	Menej časté	Strata sluchu, tinnitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti*	Časté	Tachykardia
	Menej časté	Infarkt myokardu[1)], arytmia, kongestívne srdcové zlyhanie
	Zriedkavé	Zastavenie srdca
Poruchy ciev	Časté	Hypertenzia, návaly horúčavy, hematóm
	Menej časté	Aneuryzma aorty, vaskulárna arteriálna oklúzia, tromboflebitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína*	Časté	Astma, dyspnoe, kašeľ
	Menej časté	Pľúcna embólia[1], intersticiálna pľúcna choroba, chronická obštrukčná choroba pľúc, pneumonitída, pleurálny výpotok[1)]
	Zriedkavé	Pľúcna fibróza[1)]

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Bolesť brucha, nauzea a vracanie
	Časté	Gastrointestinálna hemorágia, dyspepsia, gastroezofageálna refluxná choroba, Sjögrenov syndróm
	Menej časté	Pankreatitída, dysfágia, opuch tváre
	Zriedkavé	Intestinálna perforácia[1)]
Poruchy pečene a žlčových ciest[*]	Veľmi časté	Zvýšenie hladín pečeňových enzýmov
	Menej časté	Zápal žlčníka a žlčové kamene, steatóza pečene, zvýšenie hladiny bilirubínu v krvi,
	Zriedkavé	Hepatitída, reaktivácia hepatidídy B[1)], autoimunitná hepatitída[1)]
	Neznáme	Zlyhanie pečene[1)]
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	Exantém (vrátane exfoliatívneho exantému)
	Časté	Zhoršenie alebo novovzplanutie psoriázy (vrátane palmoplantárnej pustulárnej psoriázy)[1)], žihľavka, tvorba modrín (vrátane purpury), dermatitída (vrátane ekzému), onychoklázia, hyperhidróza, alopécia[1)], svrbenie[1)]
	Menej časté	Nočné potenie, jazvy
	Zriedkavé	Multiformný erytém[1)], Stevensov-Johnsonov syndróm[1)], angioedém[1)], kutánna vaskulitída[1)] lichenoidná kožná reakcia[1)]
	Neznáme	Zhoršenie príznakov dermatomyozitídy[1)]
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	Bolesť kostrových svalov
	Časté	Svalové spazmy (vrátane zvýšenej hladiny kreatínfosfokinázy v krvi)
	Menej časté	Rabdomyolýza, systémový lupus erythematosus
	Zriedkavé	Syndróm podobný lupusu[1)]
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	Porucha funkcie obličiek, hematúria
	Menej časté	Noktúria

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté	Erektilná dysfunkcia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania*	Veľmi časté	Reakcia v mieste vpichu (vrátane erytému v mieste vpichu)
	Časté	Bolesť na hrudníku, opuch, horúčka[1)]
	Menej časté	Zápal
Laboratórne a funkčné vyšetrenia*	Časté	Poruchy koagulácie a krvácania (vrátane predĺženia aktivovaného parciálneho tromboplastínového času), pozitívny test na autoprotilátky (vrátane protilátok proti dvojvláknovej DNA), zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi
	Neznáme	Zvýšenie hmotnosti[2)]
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Časté	Zhoršené hojenie

* ďalšie informácie sa nachádzajú v častiach 4.3, 4.4 a 4.8

** vrátane otvorených rozšírených klinických skúšaní

1) vrátane údajov zo spontánneho hlásenia

2) Priemerná zmena hmotnosti oproti východiskovej hodnote v prípade adalimumabu sa pohybuje od 0,3 kg do 1,0 kg pri indikáciách u dospelých v porovnaní s (mínus) – 0,4 kg až 0,4 kg v prípade placeba v priebehu 4 až 6-mesačného obdobia liečby. Zvýšenie hmotnosti o 5 až 6 kg bolo pozorované aj v dlhodobých predĺžených štúdiách s priemerným vystavením 1 – 2 roky bez kontrolnej skupiny, najmä u pacientov s Crohnovou chorobou a ulceróznou kolitídou. Mechanizmus skrytý za týmto účinkom nie je jasný, ale môže sa spájať s protizápalovým účinkom adalimumabu.

Hidradenitis suppurativa

Bezpečnostný profil u pacientov s HS liečených adalimumabom jedenkrát za týždeň bol v súlade so známym bezpečnostným profilom adalimumabu.

Uveitída

Bezpečnostný profil u pacientov s uveitídou liečených adalimumabom každý druhý týždeň bol v súlade so známym bezpečnostným profilom adalimumabu.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Reakcie v mieste podania injekcie

V kľúčových kontrolovaných štúdiách u dospelých a u detí sa u 12,9 % pacientov liečených adalimumabom objavili reakcie v mieste podania injekcie (erytém a/alebo svrbenie, krvácanie, bolesť alebo opuch) v porovnaní so 7,2 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo alebo účinná kontrola. Reakcie v mieste vpichu všeobecne nevyžadovali prerušenie podávania lieku.

Infekcie

V kľúčových kontrolovaných štúdiách sa u dospelých a u detí liečených adalimumabom vyskytla infekcia vo frekvencii 1,51 prípadu na pacienta za rok a u pacientov, ktorým sa podávalo placebo a účinná kontrola vo frekvencii 1,46 prípadu na pacienta za rok. Infekcie predstavovali najmä zápal sliznice nosohltana, infekciu horných dýchacích ciest a sinusitída. Po odznení infekcie väčšina pacientov pokračovala v liečbe adalimumabom.

Incidencia závažných infekcií bola 0,04 prípadov na pacienta za rok u pacientov liečených adalimumabom a 0,03 prípadu na pacienta za rok u pacientov, ktorým sa podávalo placebo a účinná kontrola.

V kontrolovaných a otvorených štúdiách s adalimumabom u dospelých a detí sa hlásili závažné infekcie (vrátane zriedkavo sa vyskytujúcich fatálnych infekcií), ktoré zahŕňali hlásenia o výskyte tuberkulózy (vrátane miliárnych a extrapulmonálnych lokácií) a invazívnych oportúnnych infekcií (napr. diseminovaná alebo extrapulmonárna histoplazmóza, blastomykóza, kokcidioidomykóza, pneumocystóza, kandidóza, aspergilóza a listerióza). Väčšina prípadov tuberkulózysa vyskytla v priebehu prvých ôsmich mesiacov od začiatku liečby a môže odrážať opätovné vzplanutie latentného ochorenia.

Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

V štúdiách s adalimumabom v liečbe pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou (polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou a artritídou spojenou s entezitídou) neboli u 249 pediatrických pacientov pri expozícii 655,6 pacientorokov pozorované žiadne malignity. Naviac sa nezaznamenali žiadne malignity u 192 pediatrických pacientov pri expozícii 498,1 pacientorokov v štúdiách s adalimumabom u pediatrických pacientov s Crohnovou chorobou. V klinickej štúdii adalimumabu u pediatrických pacientov s chronickou ložiskovou psoriázou neboli pozorované u 77 pediatrických pacientov pri expozícii 80,0 pacientorokov žiadne malignity. V klinickej štúdii adalimumabu u 93 pediatrických pacientov s ulceróznou kolitídou pri expozícii 65,3 pacientorokov neboli pozorované u pediatrických pacientov žiadne malignity. V štúdii s adalimumabom v liečbe pediatrických pacientov s uveitídou neboli u 60 pediatrických pacientov pri expozícii 58,4 pacientorokov pozorované žiadne malignity.

Počas kontrolovaných častí kľúčových štúdií adalimumabu trvajúcich minimálne 12 týždňov u dospelých pacientov so strednou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, ankylozujúcou spondylitídou, axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu AS, psoriatickou artritídou, psoriázou, hidradenitis suppurativa, Crohnovou chorobou, ulceróznou kolitídou a uveitídou sa malignity, iné ako lymfóm a nemelanómová rakovina kože, zistili s frekvenciou (95 % interval spoľahlivosti) 6,8 (4,4; 10,5) na 1 000 pacientorokov medzi 5 291 pacientmi liečenými adalimumabom v porovnaní so 6,3 (3,4; 11,8) na 1 000 pacientorokov medzi 3 444 kontrolnými pacientmi (stredná dĺžka trvania liečby adalimumabom bola 4,0 mesiacov a v kontrolnej skupine pacientov 3,8 mesiacov). Frekvencia (95 % interval spoľahlivosti) nemelanómového druhu rakoviny kože bola 8,8 (6,0; 13,0) na 1 000 pacientorokov medzi pacientmi liečenými adalimumabom a 3,2 (1,3; 7,6) na 1 000 pacientorokov medzi kontrolnými pacientmi. Z karcinómov kože sa skvamózne bunkové karcinómy vyskytli s frekvenciou (95 % interval spoľahlivosti) 2,7 (1,4; 5,4) na 1 000 pacientorokov medzi pacientmi liečenými adalimumabom a 0,6 (0,1; 4,5) na 1 000 pacientorokov medzi kontrolnými pacientmi. Frekvencia (95 % interval spoľahlivosti) lymfómov bola 0,7 (0,2; 2,7) na 1 000 pacientorokov medzi pacientmi liečenými adalimumabom a 0,6 (0,1; 4,5) na 1 000 pacientorokov medzi kontrolnými pacientmi.

Ak sa skombinujú kontrolované časti týchto štúdií a prebiehajúce a ukončené otvorené rozšírené štúdie so strednou dobou trvania približne 3,3 roka zahŕňajúce 6 427 pacientov a viac ako 26 439 pacientorokov liečby, pozorovaná frekvencia malignít, iných ako lymfóm a nemelanómový druh rakoviny kože, je približne 8,5 na 1 000 pacientorokov. Pozorovaná frekvencia nemelanómovej rakoviny kože je približne 9,6 na 1 000 pacientorokov a pozorovaná frekvencia lymfómov je približne 1,3 na 1 000 pacientorokov.

V postmarketingovej praxi od januára 2003 do decembra 2010, prevažne u pacientov s reumatoidnou artritídou, je spontánne hlásená frekvencia malignít iných ako lymfómy a nemelanómový druh rakoviny kože približne 2,7 na 1 000 pacientorokov liečby. Spontánne hlásené frekvencie nemelanómového druhu rakoviny kože a lymfómov sú približne 0,2 a 0,3 na 1 000 pacientorokov liečby(pozri časť 4.4).

U pacientov liečených adalimumabom boli v postmarketingovej praxi hlásené zriedkavé prípady hepatosplenického T-lymfómu (pozri časť 4.4).

Autoprotilátky

U pacientov sa robilo vyšetrenie vzoriek séra na autoprotilátky v rôznych časových intervaloch v štúdiách I - V s reumatoidnou artritídou. V týchto štúdiách sa u pacientov, ktorí mali negatívne východiskové titre antinukleových protilátok, zistili pozitívne titre v 24. týždni liečby u 11,9 % pacientov liečených adalimumabom a u 8,1 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo a aktívna kontrola. Vo všetkých štúdiách s reumatoidnou artritídou a psoriatickou artritídou sa vyvinuli u dvoch z 3 441 pacientov liečených adalimumabom klinické príznaky poukazujúce na novovzniknutý lupusu podobný syndróm. Po prerušení liečby sa stav pacientov zlepšil. U žiadneho pacienta sa nerozvinula lupózna glomerulonefritída alebo symptómy postihnutia centrálneho nervového systému.

Poruchy funkcie pečene a žlčových ciest

V kontrolovaných klinických štúdiách fázy 3 s adalimumabom u pacientov s reumatoidnou artritídou a psoriatickou artritídou s kontrolným obdobím v rozmedzí 4 až 104 týždňov prišlo k zvýšeniu ALT ≥ 3 x horná hranica normálnej hodnoty (upper limit of normal – ULN) u 3,7 % pacientov liečených adalimumabom a u 1,6 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

V kontrolovaných klinických štúdiách fázy 3 s adalimumabom u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, ktorí boli vo veku 4 až 17 rokov, a u pacientov s artritídou spojenou s entezitídou, ktorí boli vo veku 6 až 17 rokov, prišlo k zvýšeniu hladiny ALT ≥ 3 x ULN u 6,1 % pacientov liečených adalimumabom a u 1,3 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola. Väčšina prípadov zvýšenia hladiny ALT sa vyskytla pri súbežnom používaní metotrexátu. Žiadne zvýšenie hladiny ALT ≥ 3 x ULN sa nevyskytlo v štúdii fázy 3 s adalimumabom u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, ktorí boli vo veku 2 až < 4 roky.

V kontrolovaných klinických štúdiách fázy 3 s adalimumabom u pacientov s Crohnovou chorobou a ulceróznou kolitídou s kontrolným obdobím v rozmedzí 4 až 52 týždňov prišlo k zvýšeniu ALT ≥ 3 x ULN u 0,9 % pacientov liečených adalimumabom a u 0,9 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

V štúdii fázy 3 s adalimumabom u pediatrických pacientov s Crohnovou chorobou, ktorá hodnotila účinnosť a bezpečnosť dvoch udržiavacích dávkovacích režimov po dobu až 52 týždňov liečby, ktoré boli upravené podľa telesnej hmotnosti a ktoré nasledovali po začiatočnej liečbe, upravenej podľa telesnej hmotnosti, prišlo k zvýšeniu ALT ≥ 3 x ULN u 2,6 % (5/192) pacientov, z ktorých 4 dostávali súbežne imunosupresíva na začiatku liečby.

V kontrolovaných klinických štúdiách fázy 3 s adalimumabom u pacientov s ložiskovou psoriázou s kontrolným obdobím v rozmedzí 12 až 14 týždňov prišlo k zvýšeniu ALT ≥ 3 x ULN u 1,8 % pacientov liečených adalimumabom a u 1,8 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

V klinickej štúdii fázy 3 s adalimumabom u pediatrických pacientov s ložiskovou psoriázou sa nevyskytli žiadne zvýšenia ALT ≥ 3 x ULN.

V kontrolovaných štúdiách s adalimumabom (počiatočné dávky 160 mg v týždni 0 a 80 mg v 2. týždni, následne 40 mg jedenkrát za týždeň počínajúc 4. týždňom) u pacientov s hidradenitis suppurativa s trvaním kontrolného obdobia v rozmedzí 12 až 16 týždňov, nastalo zvýšenie ALT ≥ 3 x ULN u 0,3 % pacientov liečených adalimumabom a u 0,6 % kontrolných pacientov.

V kontrolovaných štúdiách s adalimumabom (začiatočné dávky 80 mg v týždni 0, potom 40 mg každé dva týždne od 1. týždňa) u dospelých pacientov s uveitídou, ktoré trvali až 80 týždňov s mediánom expozície 166,5 dňa u pacientov liečených adalimumabom a 105,0 dňa u pacientov, ktorým sa podávala kontrola, nastalo zvýšenie ALT ≥ 3 x ULN u 2,4 % pacientov liečených adalimumabom a 2,4 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

V kontrolovanej štúdii s adalimumabom fázy 3 u pediatrických pacientov s ulceróznou kolitídou (N = 93), ktorá hodnotila účinnosť a bezpečnosť udržiavacej dávky 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý druhý týždeň (N = 31) a udržiavacej dávky 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý týždeň (N = 32), po úvodnej, hmotnosti prispôsobenej dávke 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni (N = 63) alebo po úvodnej dávke 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0, placebe v 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni (N = 30) nastalo zvýšenie ALT ≥ 3 x ULN u 1,1 % (1/93) pacientov.

U všetkých indikácií v klinických štúdiách boli pacienti so zvýšenou ALT asymptomatickí a zvýšenia boli vo väčšine prípadov prechodné a upravili sa v priebehu liečby. Avšak aj po uvedení na trh boli u pacientov, liečených adalimumabom, hlásené prípady zlyhania pečene, ako aj menej závažné poruchy pečene, ktoré môžu predchádzať zlyhaniu pečene, ako je hepatitída, vrátane autoimunitnej hepatitídy.

Súbežná liečba s azatioprínom/6-merkaptopurínom

V štúdiách s Crohnovou chorobou u dospelých bol vyšší výskyt malignít a nežiaducich udalostí súvisiacich s závažnými infekciami pri kombinácii adalimumabu a azatioprínu/6-merkaptopurínu v porovnaní s adalimumabom samotnou.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách nebola pozorovaná žiadna toxicita, obmedzujúca dávku. Najvyššou hodnotenou dávkou bola opakovaná intravenózna dávka 10 mg/kg, čo je približne 15-násobok odporúčanej dávky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresíva, inhibítory tumor nekrotizujúceho faktora alfa (TNF-α), ATC kód: L04AB04

Hefiya je biologicky podobný liek. Podrobné informácie sú k dispozícii na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky https://www.ema.europa.eu.

Mechanizmus účinku

Adalimumab sa špecificky viaže na TNF a neutralizuje biologickú funkciu TNF blokovaním jeho interakcie s p55 and p75 receptormi TNF na povrchu bunky.

Adalimumab tiež moduluje biologické odpovede, ktoré sú navodené alebo regulované TNF, vrátane zmien hladín adhezívnych molekúl, ktoré zodpovedajú za migráciu leukocytov (ELAM-1, VCAM-1 a ICAM-1 pri IC_{50} 10,1 – 0,2 nM).

Farmakodynamické účinky

U pacientov s reumatoidnou artritídou sa po liečbe adalimumabom pozoroval rýchly pokles hladín reaktantov akútnej fázy zápalu (C-reaktívny proteín (CRP) a sedimentácia erytrocytov (FW)) a sérových cytokínov (IL-6) oproti východiskovému stavu. Po podaní adalimumabu sa znížili aj sérové koncentrácie matrixových metaloproteináz (MMP-1 a MMP-3), ktoré vyvolávajú remodeláciu tkaniva,

zodpovednú za deštrukciu chrupky. U pacientov liečených adalimumabom zvyčajne došlo k zlepšeniu hematologických príznakov chronického zápalu.

Rýchly pokles hladín CRP sa pozoroval počas liečby adalimumabom aj u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, Crohnovou chorobou, ulceróznou kolitídou a hidradenitis suppurativa. U pacientov s Crohnovou chorobou sa pozorovalo zníženie počtu buniek, exprimujúcich zápalové markery v čreve, vrátane signifikantnej redukcie expresie TNFα. Endoskopické štúdie na intestinálnej mukóze preukázali dôkaz hojenia sliznice u pacientov liečených adalimumabom.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Reumatoidná artritída

Adalimumab bol hodnotený vo všetkých klinických štúdiách s reumatoidnou artritídou u viac ako 3 000 pacientov. Účinnosť a bezpečnosť adalimumabu bola hodnotená v piatich randomizovaných, dvojito zaslepených a dobre kontrolovaných štúdiách. Niektorí pacienti boli liečení až 120 mesiacov.

V RA štúdii I bolo hodnotených 271 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, vo veku ≥ 18 rokov, u ktorých zlyhala terapia aspoň jedným chorobu modifikujúcim antireumatickým liekom a liečba metotrexátom v dávkach od 12,5 do 25 mg (10 mg v prípade neznášanlivosti metotrexátu) každý týždeň pri konštantnej dávke 10 až 25 mg každý týždeň mala nedostatočnú účinnosť. Pacienti dostávali dávky 20, 40 alebo 80 mg adalimumabu alebo placebo každý druhý týždeň počas 24 týždňov.

V RA štúdii II sa hodnotilo 544 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, ktorí boli vo veku 18 rokov a viac, u ktorých zlyhala terapia aspoň jedným chorobu modifikujúcim antireumatickým liekom. Pacientom boli každý druhý týždeň po dobu 26 týždňov podávané subkutánne dávky 20 alebo 40 mg adalimumabu a placebo v týždňoch bez podania aktívnej liečby alebo bolo rovnakú dobu podávané každý týždeň placebo. Nebolo povolené podávanie žiadneho iného chorobu modifikujúceho antireumatického lieku.

V RA štúdii III sa hodnotilo 619 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, ktorí boli vo veku 18 rokov a viac, a ktorí mali nedostatočnú odpoveď na metotrexát v dávkach od 12,5 do 25 mg alebo netolerovali dávku 10 mg metotrexátu každý týždeň. V tejto štúdii boli tri skupiny. Prvá skupina dostávala injekcie placeba raz týždenne počas 52 týždňov. Druhá skupina dostávala 20 mg adalimumabu každý týždeň počas 52 týždňov. Tretia skupina dostávala 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň a placebo v týždňoch bez podania aktívnej liečby. Po uplynutí prvých 52 týždňov bolo 457 pacientov zaradených do otvorenej predĺženej fázy štúdie, v ktorej sa podávalo 40 mg adalimumabu/MTX každý druhý týždeň až po dobu 10 rokov.

V RA štúdii IV sa primárne hodnotila bezpečnosť u 636 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, ktorí boli vo veku 18 rokov a viac. Štúdie sa zúčastnili pacienti, ktorí ešte neboli liečení chorobu modifikujúcim antireumatickým liekom alebo pacienti s predchádzajúcou reumatoidnou liečbou, v ktorej naďalej pokračovali, pod podmienkou, že liečba bola stabilná minimálne 28 dní. Tieto terapie zahrňujú metotrexát, leflunomid, hydroxychlorochín, sulfasalazín a/alebo soli zlata. Pacienti boli randomizovaní na 40 mg adalimumabu alebo placebo, ktoré dostávali každý druhý týždeň počas 24 týždňov.

V RA štúdii V sa hodnotilo 799 dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou včasnou reumatoidnou artritídou doposiaľ neliečených metotrexátom (priemerné trvanie ochorenia menej ako 9 mesiacov). Táto štúdia hodnotila účinnosť kombinovanej liečby 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň/metotrexátu, 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň v monoterapii a metotrexátu v monoterapii na zníženie prejavov a príznakov a rýchlosti progresie poškodenia kĺbov u reumatoidnej artritídy počas 104 týždňov. Po dokončení prvých 104 týždňov bolo 497 pacientov zaradených do otvorenej predĺženej fázy štúdie, v ktorej sa podávalo 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň po dobu až 10 rokov.

Primárnym koncovým ukazovateľom v RA štúdiách I, II a III a sekundárnym koncovým ukazovateľom v RA štúdii IV bolo percento pacientov, u ktorých sa dosiahla odpoveď ACR 20 v 24. alebo 26. týždni. Primárnym koncovým ukazovateľom v RA štúdii V bolo percento pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR 50 v 52. týždni. RA štúdie III a V mali ďalší primárny koncový ukazovateľ po 52 týždňoch, a to spomalenie progresie ochorenia (hodnotené pomocou výsledkov röntgenu). RA štúdia III mala primárny koncový ukazovateľ aj zmenu v kvalite života.

ACR odpoveď

Percento pacientov liečených adalimumabom, u ktorých sa dosiahla odpoveď ACR 20, 50 a 70, bolo konzistentné v RA štúdiách I, II a III. Výsledky pre dávku 40 mg každý druhý týždeň sú zhrnuté v Tabuľke 8.

Tabuľka 8. ACR odpovede v placebom kontrolovaných štúdiách (percento pacientov)

Odpoveď	RA štúdia I[a**]		RA štúdia II[a**]		RA štúdia 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 mesiacov	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 mesiacov	NA	NA	NA	NA	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 mesiacov	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 mesiacov	NA	NA	NA	NA	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 mesiacov	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 mesiacov	NA	NA	NA	NA	4,5 %	23,2 %

[a] RA štúdia I po 24 týždňoch, RA štúdia II po 26 týždňoch a RA štúdia III po 24 a 52 týždňoch
[b] 40 mg adalimumabu podávaného každý druhý týždeň
[c] MTX = metotrexát
[**] $p < 0,01$; adalimumab verzus placebo

V RA štúdiách I - IV sa po 24 alebo po 26 týždňoch v porovnaní s placebom zlepšili všetky jednotlivé zložky kritérií odpovede ACR (počet bolestivých a opuchnutých kĺbov, hodnotenie aktivity ochorenia a bolesti lekárom a pacientom, skóre indexu postihnutia (HAQ) a hodnoty CRP (mg/dl)). V RA štúdii III tieto zlepšenia pretrvávali počas 52 týždňov.

V otvorenej predĺženej fáze RA štúdie III si väčšina pacientov s ACR odozvou udržala odozvu pri sledovaní až po dobu 10 rokov. Z 207 pacientov, ktorí boli randomizovaní na adalimumab 40 mg každý druhý týždeň, pokračovalo 114 pacientov s adalimumabom 40 mg každý druhý týždeň po dobu 5 rokov. Medzi týmito pacientmi malo 86 pacientov (75,4 %) odpoveď ACR 20, 72 pacientov (63,2 %) odpoveď ACR 50 a 41 pacientov (36 %) odpoveď ACR 70. 81 pacientov z 207 pokračovalo s adalimumabom 40 mg každý druhý týždeň po dobu 10 rokov. Medzi týmito pacientmi malo 64 pacientov (79,0 %) odpoveď ACR 20, 56 pacientov (69,1 %) odpoveď ACR 50 a 43 pacientov (53,1 %) odpoveď ACR 70.

V RA štúdii IV bola odpoveď ACR 20 u pacientov liečených adalimumabom spolu so štandardnou liečbou štatisticky signifikantne lepšia ako u pacientov, ktorým sa podávalo placebo spolu so štandardnou liečbou ($p < 0,001$).

V RA štúdiách I - IV dosiahli pacienti liečení adalimumabom štatisticky významné odpovede ACR 20 a 50 v porovnaní s placebom a to už o jeden až dva týždne od začiatku liečby.

V RA štúdii V u pacientov s včasnou reumatoidnou artritídou, ktorí doposiaľ neboli liečení metotrexátom, viedla kombinovaná terapia adalimumabom a metotrexátom k rýchlejšej a významne väčšej odpovedi ACR ako monoterapia metotrexátom a monoterapia adalimumabom v 52. týždni a odpoveď pretrvávala aj v 104. týždni (pozri Tabuľku 9).

Tabuľka 9. ACR odpoveď v RA štúdii V (percento pacientov)

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

[a] hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie metotrexátom a kombinovanej terapie adalimumab/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu

[b] hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie adalimumabom a kombinovanej terapie adalimumab/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu

[c] hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie adalimumabom a monoterapie metotrexátom pomocou Mannovho-Whitneyho U testu

V predĺženej otvorenej RA štúdii V sa odpovede ACR udržali počas obdobia sledovania až 10 rokov. Z 542 pacientov, ktorí boli randomizovaní na liečbu adalimumabom 40 mg každý druhý týždeň, 170 pacientov pokračovalo v liečbe adalimumabom 40 mg každý druhý týždeň po dobu 10 rokov. Spomedzi týchto pacientov malo 154 pacientov (90,6 %) odpoveď ACR 20, 127 pacientov (74,7 %) malo odpoveď ACR 50 a 102 pacientov (60,0 %) malo odpoveď ACR 70.

V 52. týždni dosiahlo 42,9 % pacientov liečených kombináciou adalimumab/metotrexát klinickú remisiu (DAS28 (CRP) < 2,6) v porovnaní s 20,6 % pacientov liečených metotrexátom v monoterapii a 23,4 % pacientov liečených adalimumabom v monoterapii. Kombinovaná terapia adalimumab/metotrexát bola klinicky a štatisticky lepšia ako monoterapia metotrexátom (p < 0,001) a adalimumabom (p < 0,001) z hľadiska dosiahnutia stavu nízkej aktivity ochorenia u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou formou reumatoidnej artritídy diagnostikovanou v nedávnom období. Odpoveď v dvoch monoterapeutických ramenách štúdie bola podobná (p = 0,447). Z 342 pacientov pôvodne randomizovaných na liečbu adalimumabom v monoterapii alebo na kombinovanú liečbu adalimumab/metotrexát, ktorí boli zaradení do otvorenej predĺženej štúdie, 171 pacientov dokončilo 10 rokov liečby adalimumabom. Spomedzi týchto pacientov bola u 109 pacientov (63,7%) hlásená remisia po 10 rokoch.

Rádiografická odpoveď

V RA štúdii III, kde priemerná dĺžka trvania reumatoidnej artritídy u pacientov liečených adalimumabom bola približne 11 rokov, bolo štrukturálne poškodenie kĺbov hodnotené rádiograficky a vyjadrené ako zmena modifikovaného celkového Sharpovho skóre (Total Sharp Score - TSS) a jeho komponentov, skóre erózie a skóre zúženia kĺbovej štrbiny. U pacientov liečených adalimumabom/metotrexátom sa zistila významne menšia rádiografická progresia v 6. a 12. mesiaci liečby ako u pacientov liečených metotrexátom v monoterapii (pozri Tabuľku 10).

V otvorenom predĺžení RA štúdie III zníženie stupňa progresie štrukturálneho poškodenia v podskupinách pacientov pretrvávalo 8 a 10 rokov. Po 8 rokoch bolo rádiograficky vyhodnotených 81 z 207 pacientov pôvodne liečených dávkou 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň. Z nich u 48 nedošlo k progresii štrukturálneho poškodenia, čo sa definovalo ako zmena modifikovaného TSS (mTSS) z východiskovej hodnoty o 0,5 alebo menej. Po 10 rokoch bolo rádiograficky vyhodnotených 79 z 207 pacientov pôvodne liečených dávkou 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň. Z nich u 40 nedošlo k progresii štrukturálneho poškodenia, definovaného ako zmena modifikovaného TSS (mTSS) z východiskovej hodnoty o 0,5 alebo menej.

Tabuľka 10. Priemerné rádiografické zmeny po 12 mesiacoch v RA štúdii III

	Placebo/ MTX[a]	Adalimumab/MTX 40 mg každý druhý týždeň	Placebo/MTX- Adalimumab /MTX (95 % interval spoľahlivosti[b])	Hodnota p
Celkové Sharpovo skóre	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001[c]
Skóre erózie	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
Skóre JSN[d]	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

[a] metotrexát
[b] 95 % intervaly spoľahlivosti pre rozdiely zmeny skóre medzi metotrexátom a adalimumabom.
[c] na základe analýzy poradia
[d] zúženie kĺbovej štrbiny (Joint Space Narrowing – JSN)

V RA štúdii V bolo štrukturálne poškodenie kĺbov hodnotené rádiograficky a vyjadrené ako zmena modifikovaného celkového Sharpovho skóre (pozri Tabuľku 11).

Tabuľka 11. Priemerné rádiografické zmeny v týždni 52 v RA štúdii V

	MTX n = 257 (95 % interval spoľahlivosti)	Adalimumab n = 274 (95 % i nterval spoľahlivosti)	Adalimumab/ MTX n = 268 (95 % interval spoľahlivosti)	Hodnota p[a]	Hodnota p[b]	Hodnota p[c]
Celkové Sharpovo skóre	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Skóre erózie	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN skóre	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

[a] hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie metotrexátom a kombinovanej terapie adalimumab/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu
[b] hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie adalimumabom a kombinovanej terapie adalimumab/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu
[c] hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie adalimumabom a monoterapie metotrexátom pomocou Mannovho-Whitneyho U testu

Po 52 a 104 týždňoch terapie bolo percento pacientov bez progresie (zmena modifikovaného Sharpovho skóre oproti východiskovej hodnote ≤ 0,5) významne vyššie pri kombinovanej terapii adalimumab/metotrexát (63,8 %, resp. 61,2 %) v porovnaní s monoterapiou metotrexátom (37,4 %, resp. 33,5 %, p < 0,001) a monoterapiou adalimumabom (50,7 %, p < 0,002, resp. 44,5 %, p < 0,001).

V otvorenej predĺženej štúdii RA V bola priemerná zmena modifikovaného Sharpovho skóre oproti východiskovým hodnotám na konci 10. roka 10,8; 9,2 a 3,9 u pacientov pôvodne randomizovaných na liečbu metotrexátom v monoterapii, adalimumabom v monoterapii a na kombinovanú liečbu adalimumabom/metotrexátom, a to v uvedenom poradí. Zodpovedajúci percentuálny podiel pacientov bez progresie bol 31,3 %, 23,7 % a 36,7 % v uvedenom poradí.

Kvalita života a telesné funkcie

Kvalita života súvisiaca so zdravím a telesné funkcie boli hodnotené v štyroch pôvodných adekvátnych a dobre kontrolovaných štúdiách indexom obmedzenia pomocou Dotazníka na posudzovanie zdravotného stavu (Health Assessment Questionnaire - HAQ). Tento parameter bol v RA štúdii III primárnym koncovým ukazovateľom v 52. týždni. U všetkých dávok/schém podávania adalimumabu vo všetkých štyroch štúdiách sa preukázalo štatisticky významné zlepšenie indexu obmedzenia HAQ medzi východiskovými hodnotami a hodnotami v 6. mesiaci v porovnaní s placebom. Rovnaké výsledky boli pozorované v RA štúdii III v 52. týždni. Výsledky z dotazníka Krátka forma prieskumu zdravotného stavu (Short Form Health Survey - SF 36) pre všetky dávky/schémy adalimumabu vo všetkých štyroch štúdiách podporujú tieto nálezy, so štatisticky významným zlepšením skóre súhrnu telesnej zložky (physical component summary - PCS) a rovnako aj štatisticky významným zlepšením skóre súhrnu zložiek bolesti a vitality pre dávku 40 mg každý druhý týždeň. Vo všetkých troch štúdiách, v ktorých bola posudzovaná únavnosť (RA štúdie I, III, IV), bolo pozorované štatisticky významné zníženie jej skóre, stanovené Funkčným hodnotením liečby chronickej choroby (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - FACIT).

Väčšina jedincov, ktorá dosiahla zlepšenie fyzických funkcií v RA štúdii III a ktorá pokračovala v liečbe v otvorenej fáze štúdie, si udržala zlepšenie až do týždňa 520 (120 mesiacov). Zlepšenie kvality života sa hodnotilo až do týždňa 156 (36 mesiacov) a pretrvávalo počas tejto doby.

V RA štúdii V zlepšenie indexu obmedzenia HAQ a skóre súhrnu telesných komponentov v SF 36 preukázalo väčšie zlepšenie ($p < 0,001$) pri kombinovanej liečbe adalimumab/metotrexát ako pri monoterapii metotrexátom a monoterapii adalimumabom v týždni 52 a zostalo väčšie až do týždňa 104. 250 pacientov, ktorí dokončili otvorenú rozšírenú štúdiu, si počas 10 rokov liečby uchovalo zlepšenie telesných funkcií.

Axiálna spondylartritída

Ankylozujúca spondylitída (AS)

V dvoch randomizovaných 24 týždňových, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách u pacientov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou (priemerné skóre pred začiatkom liečby [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] vo všetkých skupinách bolo 6,3) sa hodnotilo podávanie adalimumabu v dávke 40 mg každý druhý týždeň u 339 pacientov, ktorí neodpovedali adekvátne na konvenčnú liečbu. 79 (20,1 %) pacientov sa liečilo súčasne chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi a 37 (9,4 %) pacientov glukokortikoidmi. Po zaslepenej časti štúdie nasledovala otvorená fáza štúdie, počas ktorej sa pacientom podávala adalimumab 40 mg subkutánne každý druhý týždeň ďalších 28 týždňov. Pacienti (n = 215; 54,7 %), ktorí nedosiahli ASAS 20 v týždňoch 12 alebo 16 alebo 20, prešli do otvorenej fázy skôr a podával sa im subkutánne adalimumab 40 mg každý druhý týždeň. Následne boli v dvojito zaslepených štatistických analýzach pokladaní za non-respondérov.

Vo väčšej AS štúdii I s 315 pacientmi výsledky ukázali štatisticky významné zlepšenie prejavov a príznakov ankylozujúcej spondylitídy u pacientov liečených adalimumabom v porovnaní s tými, ktorým sa podávalo placebo. Signifikantná odpoveď sa prvýkrát pozorovala v týždni 2 a pretrvávala počas 24 týždňov (Tabuľka 12).

Tabuľka 12. Účinnosť v placebom kontrolovanej AS štúdii – štúdia I
Redukcia prejavov a príznakov

Odpoveď	**Placebo N = 107**	**Adalimumab N = 208**
ASAS[a] 20		
Týždeň 2	16 %	42 %***
Týždeň 12	21 %	58 %***
Týždeň 24	19 %	51 %***

Odpoveď	Placebo N = 107	Adalimumab N = 208
ASAS 50		
Týždeň 2	3 %	16 %***
Týždeň 12	10 %	38 %***
Týždeň 24	11 %	35 %***
ASAS 70		
Týždeň 2	0 %	7 %**
Týždeň 12	5 %	23 %***
Týždeň 24	8 %	24 %***
BASDAI[b] 50		
Týždeň 2	4 %	20 %***
Týždeň 12	16 %	45 %***
Týždeň 24	15 %	42 %***

***,** Štatisticky signifikantné v rozsahu p < 0,001; < 0,01 pre všetky porovnania medzi adalimumabom a placebom v týždňoch 2, 12 a 24

[a] Hodnotenia týkajúce sa ankylozujúcej spondylitídy (Assessments in Ankylosing Spondylitis)

[b] Index aktivity ankylozujúcej spondylitídy vyvinutý v anglickom Bathe (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

Pacienti liečení adalimumabom vykazovali signifikantne významnejšie zlepšenie v týždni 12 a pretrvávalo do týždňa 24 ako u SF36 tak aj v dotazníku Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL).

Podobné trendy (ale nie štatisticky signifikantné) sa zistili v menšej randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej AS štúdii II u 82 dospelých pacientov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou.

Axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu AS

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu sa hodnotili v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách u pacientov s nerádiografickou axiálnou spondylartritídou (nr-axSpA). Štúdia nr-axSpA I hodnotila pacientov s aktívnou nr-axSpA. Štúdia nr-axSpA II bola štúdia s vysadením liečby u pacientov s aktívnou nr-axSpA, ktorí dosiahli remisiu počas otvorenej liečby adalimumabom.

Štúdia nr-axSpA I

Štúdia nr-axSpA I bola randomizovaná, 12-týždňová dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia, ktorá hodnotila adalimumab 40 mg podávanú každý druhý týždeň 185 pacientom s aktívnou nr-axSpA (priemerné východiskové skóre aktivity ochorenia [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] bolo 6,4 u pacientov liečených adalimumabom a 6,5 pre pacientov s placebom), ktorí mali nedostatočnú odpoveď na ≥ 1 NSAIDs alebo ich netolerovali alebo boli u nich NSAIDs kontraindikované.

Tridsaťtri (18 %) pacientov bolo súbežne liečených chorobu modifikujúcimu antireumatickými liekmi, a 146 (79 %) pacientov s NSAIDs na začiatku. Po dvojito zaslepenej fáze nasledovala otvorená fáza, v ktorej dostávali pacienti adalimumab 40 mg každý druhý týždeň subkutánne počas ďalších 144 týždňov. Výsledky v týždni 12 ukázali štatisticky významné zlepšenie prejavov a príznakov aktívnej nr-axSpA u pacientov liečených adalimumabom v porovnaní s placebom (Tabuľka 13).

Tabuľka 13. Účinnosť v placebom kontrolovanej štúdii nr-axSpA

Dvojito zaslepená Odpoveď v týždni 12	**Placebo N = 94**	**Adalimumab N = 91**
ASAS[a] 40	15 %	36 %***
ASAS 20	31 %	52 %**
ASAS 5/6	6 %	31 %***
ASAS čiastočná remisia	5 %	16 %*
BASDAI[b] 50	15 %	35 %**
ASDAS[c,d,e]	- 0,3	- 1,0***
ASDAS neaktívna choroba	4 %	24 %***
hs-CRP[d,f,g]	- 0,3	- 4,7***
SPARCC[h] MRI krížovodriekové kĺby[d,i]	- 0,6	- 3,2**
SPARCC MRI Chrbtica[d,j]	- 0,2	- 1,8**

[a] Hodnotenie podľa Medzinárodnej spoločnosti pre spondylartritídu
[b] Index aktivity ankylozujúcej spondylitídy vyvinutý v anglickom Bathe (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)
[c] Skóre aktivity ankylozujúcej spondylitídy (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)
[d] priemerná zmena od východiskovej hodnoty
[e] n = 91 placebo a n = 87 adalimumab
[f] CRP test s vysokou citlivosťou (mg/l)
[g] n = 73 placebo a n = 70 adalimumab
[h] Spondyloarthritis Research Consortium of Canada
[i] n = 84 placebo a adalimumab
[j] n = 82 placebo a n = 85 adalimumab
***, **, * štatisticky signifikantné v rozsahu p < 0,001; < 0,01, resp. < 0,05 pre všetky porovnania medzi adalimumabom a placebom.

V otvorenom predĺžení skúšania sa zlepšenie prejavov a príznakov udržalo pri liečbe adalimumabom do 156. týždňa.

Inhibícia zápalu

Významné zlepšenie príznakov zápalu meraného testom hs-CRP a MRI u krížovodriekových kĺbov aj u chrbtice sa u pacientov liečených adalimumabom udržalo do 156., respektíve 104. týždňa.

Kvalita života a telesné funkcie

Kvalita života súvisiaca so zdravím a telesné funkcie boli hodnotené pomocou dotazníkov HAQ-S a SF-36. Adalimumab preukázal štatisticky významne väčšie zlepšenie v celkovom skóre v HAQ-S a v skóre fyzickej zložky (Physical Component Score, PCS) v SF-36 od začiatku do 12. týždňa v porovnaní s placebom. Zlepšenie kvality života súvisiacej so zdravím a fyzickými funkciami sa udržalo v priebehu otvoreného predĺženia štúdie až do 156. týždňa.

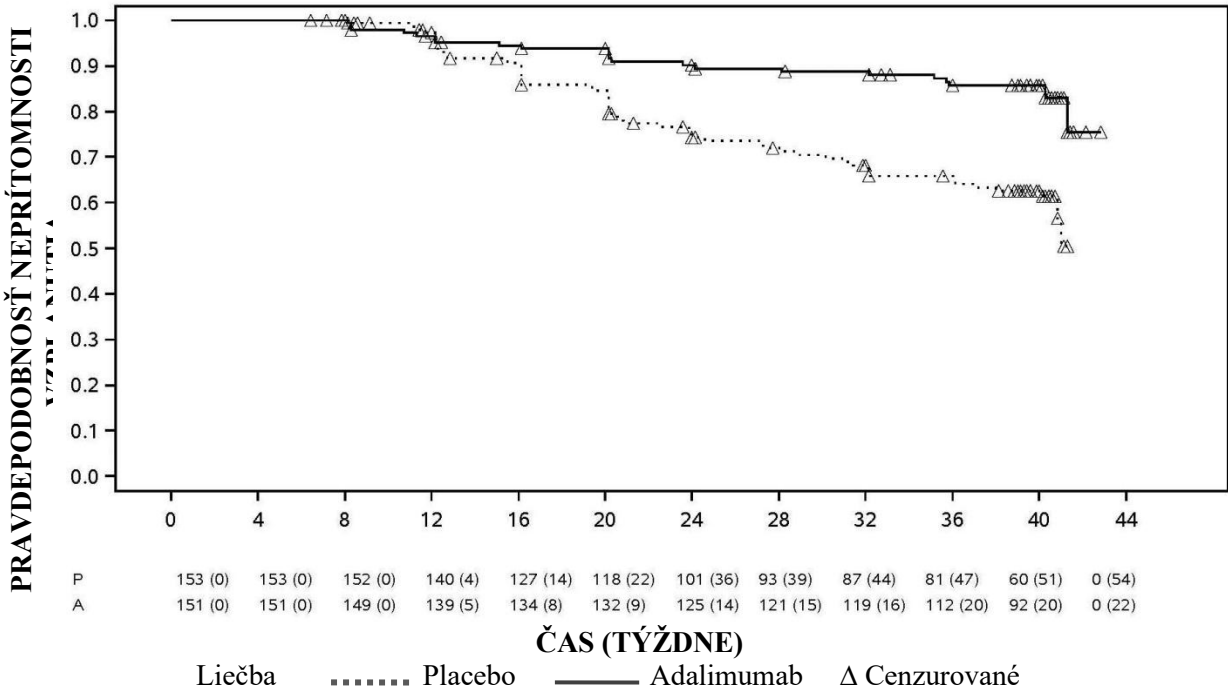
Štúdia nr-axSpA II

673 pacientov s aktívnou nr-axSpA (priemerná východisková aktivita ochorenia [BASDAI] bola 7,0), ktorí mali nedostatočnú odpoveď na ≥ 2 NSAIDs alebo ich netolerovali alebo boli u nich NSAIDs kontraindikované, bolo zaradených do otvorenej časti štúdie nr-axSpA II, počas ktorej dostávali adalimumab 40 mg každý druhý týždeň (every other week – eow) počas 28 týždňov. Títo pacienti mali aj objektívny dôkaz o zápale krížovodriekových kĺbov alebo chrbtice získaný pomocou MRI alebo na základe zvýšenej hladiny hs-CRP. Pacienti, ktorí dosiahli pretrvávajúcu remisiu počas najmenej 12 týždňov (N = 305) (ASDAS < 1,3 v týždňoch 16, 20, 24 a 28) počas otvoreného obdobia, boli následne randomizovaní na pokračovanie liečby adalimumabom 40 mg každý druhý týždeň (every other week –eow) (N = 152) alebo na podávanie placeba (N = 153) počas ďalších 40 týždňov v dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom období (celkové trvanie štúdie 68 týždňov). Pacienti, u ktorých

došlo počas dvojito zaslepeného obdobia k vzplanutiu, mali dovolenú záchrannú liečbu adalimumabom 40 mg každý druhý týždeň (every other week – eow) počas najmenej 12 týždňov.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bol podiel pacientov bez vzplanutia do týždňa 68 štúdie. Vzplanutie bolo definované ako ASDAS ≥ 2,1 pri dvoch po sebe idúcich návštevách v rozmedzí štyroch týždňov. Väčší podiel pacientov používajúcich adalimumab nezaznamenal počas dvojito zaslepeného obdobia žiadne vzplanutie ochorenia v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo (70,4 % vs 47,1 %, p < 0,001) (obrázok 1).

Obrázok 1: Kaplanove-Meierove krivky znázorňujúce čas do vzplanutia ochorenia v štúdii nr-axSpA II



Poznámka: P = placebo (počet rizikových účastníkov (so vzplanutím)); a = adalimumab (počet rizikových účastníkov (so vzplanutím)).

Spomedzi 68 pacientov, u ktorých došlo k vzplanutiu v skupine pridelenej na vysadenie liečby, 65 pacientov dokončilo 12 týždňov záchrannej liečby adalimumabom, z ktorých 37 (56,9 %) opäť dosiahlo remisiu (ASDAS < 1,3) po 12 týždňoch opätovného začiatku otvorenej liečby.

Do týždňa 68 pacienti, ktorí dostávali kontinuálnu liečbu adalimumabom, vykazovali štatisticky významne zlepšenie prejavov a príznakov aktívnej nr-axSpA v porovnaní s pacientmi pridelenými na vysadenie liečby počas dvojito zaslepeného obdobia štúdie (Tabuľka 14).

Tabuľka 14. Účinnosť v placebom kontrolovanom období štúdii nr-axSpA II

Dvojito zaslepená odpoveď v týždni 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] Čiastočná remisia	26,8 %	42,1 %**
ASDAS[c] Neaktívne ochorenie	33,3 %	57,2 %***
Čiastočné vzplanutie[d]	64,1 %	40,8 %***

[a] Hodnotenie podľa Medzinárodnej spoločnosti pre spondylartritídy
[b] Východisková hodnota je definovaná ako východisková hodnota otvorenej fázy, keď majú pacienti aktívne ochorenie.
[c] Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
[d] Čiastočné vzplanutie je definované ASDAS ≥ 1,3, ale < 2,1 počas 2 po sebe idúcich návštev.
***, ** Štatisticky významné pri p < 0,001 resp. < 0,01 pre všetky porovnania medzi adalimumabom a placebom.

Psoriatická artritída

Adalimumab 40 mg podávaný každý druhý týždeň bol študovaný u pacientov so stredne ťažkou a ťažkou aktívnou psoriatickou artritídou v dvoch placebom kontrolovaných štúdiách, PsA štúdiách I a II. V PsA štúdii I, trvajúcej 24 týždňov, bolo liečených 313 dospelých pacientov s nedostatočnou odpoveďou na nesteroidové antireumatiká a z nich približne 50 % užívalo metotrexát. V PsA štúdii II, trvajúcej 12 týždňov, bolo liečených 100 pacientov s nedostatočnou odpoveďou na liečbu DMARD. Po ukončení oboch štúdií bolo 383 pacientov vybraných do otvorenej rozšírenej štúdie, v ktorej sa pacientom podávalo 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň.

V dôsledku nízkeho počtu pacientov so psoriatickou artropatiou podobnou ankylozujúcej spondylitíde v štúdii nie sú k dispozícii dostatočné dôkazy účinnosti adalimumabu u týchto pacientov.

Tabuľka 15. ACR odpoveď v placebom kontrolovaných štúdiách u pacientov so psoriatickou artritídou (percento pacientov)

	PsA štúdia I		PsA štúdia II	
Odpoveď	Placebo N = 162	Adalimumab N = 151	Placebo/ Adalimumab[c] N = 49	Adalimumab N = 51
ACR 20				
Týždeň 12	14 %	58 %***	16 %	39 %*
Týždeň 24	15 %	57 %***	N/A	N/A
ACR 50				
Týždeň 12	4 %	36 %***	2 %	25 %***
Týždeň 24	6 %	39 %***	N/A	N/A
ACR 70				
Týždeň 12	1 %	20 %***	0 %	14 % *
Týždeň 24	1 %	23 %***	N/A	N/A

*** p < 0,001 pre všetky porovnania medzi adalimumabom a placebom
* p < 0,05 pre všetky porovnania medzi adalimumabom a placebom
N/A nevzťahuje sa

ACR odpovede v PsA štúdii I boli podobné pri súbežnom podávaní metotrexátu, aj bez neho. V otvorenej rozšírenej štúdii pretrvávali odpovede ACR až 136 týždňov.

V štúdiách so psoriatickou artritídou boli hodnotené rádiografické zmeny. Röntgenové snímky rúk, zápästí a nôh sa urobili na začiatku a v týždni 24 počas dvojito zaslepenej fázy, keď sa pacientom podávala adalimumab alebo placebo a v týždni 48, keď sa všetkým pacientom v otvorenej fáze podávala adalimumab. Použilo sa modifikované celkové Sharpovo skóre (modified Total Sharp Score, mTSS), ktoré hodnotí aj distálne interfalangeálne kĺby (t. j. nie je identické s TSS používaným pre reumatoidnú artritídu).

V porovnaní s liečbou placebom znížila liečba adalimumabom rýchlosť progresie poškodenia periférnych kĺbov, keď sa to hodnotilo zmenou medzi východiskovými hodnotami mTSS (priemer ± SD) a hodnotami 0,8 ± 2,5 v skupine s placebom (v týždni 24) v porovnaní s hodnotami 0,0 ± 1,9; ($p < 0,001$) v skupine s adalimumabom (v týždni 48).

Z pacientov liečených adalimumabom, ktorí boli bez rádiografickej progresie od východiskového stavu po týždeň 48 (n = 102), 84 % nepreukázalo žiadnu rádiografickú progresiu počas 144 týždňov liečby.
Hodnotenie pomocou HAQ a Stručného formulára prieskumu zdravia (SF 36) preukázalo v týždni 24 u pacientov liečených adalimumabom štatisticky významné zlepšenie fyzickej funkcie v porovnaní s liečbou placebom. Zlepšená fyzická funkcia pokračovala počas otvorenej rozšírenej fázy až do týždňa 136.

Psoriáza

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu boli študované v randomizovaných, dvojito zaslepených štúdiách u dospelých pacientov s chronickou ložiskovou psoriázou (postihnutie ≥ 10 % BSA a PASI ≥ 12 alebo ≥ 10), ktorí boli kandidátmi na systémovú liečbu alebo fotoliečbu. 73 % pacientov zahrnutých do štúdií I a II so psoriázou bolo predtým liečených systémovou liečbou alebo fotoliečbou. Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu sa študovali aj u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou so súčasnou psoriázou na rukách a/alebo chodidlách, ktorí boli kandidátmi na systémovú liečbu, v randomizovanej dvojito zaslepenej štúdii (štúdia III so psoriázou).

V štúdii I (REVEAL) so psoriázou bolo počas troch liečebných intervalov hodnotených 1 212 pacientov. V intervale A dostali pacienti placebo alebo adalimumab v začiatočnej dávke 80 mg a po uplynutí jedného týždňa od začiatočnej dávky 40 mg každý druhý týždeň. Pacienti, ktorí dosiahli aspoň odpoveď PASI 75 (skóre zlepšenia PASI aspoň 75 % v porovnaní s počiatočným stavom), pokračovali po 16 týždňoch liečby v intervale B a v otvorenej fáze dostávali 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň. Pacienti, ktorí si aj v týždni 33 udržali odpoveď ≥ PASI 75 a v intervale A boli randomizovaní na aktívnu liečbu, boli v intervale C znovu randomizovaní na podanie 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň alebo placeba počas ďalších 19 týždňov. Vo všetkých liečebných skupinách bolo na začiatku liečby priemerné skóre PASI 18,9 a skóre celkového hodnotenia lekárom (Physician's Global Assessment, PGA) sa pohybovalo od „stredne ťažkého“ (53 % hodnotených pacientov) po „ťažké“ (41 %) až „veľmi ťažké“ (6 %).

V štúdii II (CHAMPION) so psoriázou sa porovnávala účinnosť a bezpečnosť adalimumabu v porovnaní s metotrexátom a placebom u 271 pacientov. Pacienti dostávali počas 16 týždňov placebo, začiatočnú dávku MTX 7,5 mg, ktorá sa potom zvyšovala do 12. týždňa na maximálnu dávku 25 mg alebo dostali začiatočnú dávku adalimumabu 80 mg a potom 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň (po 1. týždni od začiatočnej dávky). K dispozícii nie sú údaje porovnávajúce adalimumab a MTX po liečbe trvajúcej viac ako 16 týždňov. Pacientom, ktorým sa podával MTX, a ktorí v týždni 8 a/alebo 12 mali odpoveď ≥ PASI 50, sa nepodali ďalšie zvýšené dávky. Vo všetkých liečebných skupinách bolo na začiatku liečby priemerné skóre PASI 19,7 a skóre PGA sa pohybovalo od „mierneho“ (< 1 %) po „stredne ťažké“ (48 %), „ťažké“ (46 %) až „veľmi ťažké“ (6 %).

Pacienti, ktorí sa zúčastnili klinických štúdií fázy 2 aj fázy 3 zameraných na psoriázu, boli vhodní na zaradenie do otvorenej rozšírenej klinickej štúdie s podávaním adalimumabu najmenej ďalších 108 týždňov.

V štúdiách I a II so psoriázou bol primárnym koncovým ukazovateľom pomer pacientov, ktorí v porovnaní so stavom na začiatku liečby dosiahli v týždni 16 odpoveď PASI 75 (pozri Tabuľky 16 a 17).

Tabuľka 16. Štúdia I so psoriázou (REVEAL)
Účinnosť v týždni 16

	Placebo N = 398 n (%)	**Adalimumab 40 mg každý druhý týždeň N = 814 n (%)**
≥ PASI 75[a]	26 (6,5)	578 (70,9)[b]
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0)[b]
PGA: čisté/minimálne	17 (4,3)	506 (62,2)[b]

[a] percento pacientov, ktorí dosiahli odpoveď PASI 75, bolo vypočítané ako priemerná hodnota
[b] p < 0,001; adalimumab verzus placebo

Tabuľka 17. Štúdia II so psoriázou (CHAMPION)
Účinnosť v týždni 16

	Placebo N = 53 n (%)	**MTX N = 110 n (%)**	**Adalimumab 40 mg každý druhý týždeň 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: čisté/minimálne	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) [a, b]

[a] p < 0,001 adalimumab verzus placebo
[b] p < 0,001 adalimumab verzus metotrexát
[c] p < 0,01 adalimumab verzus placebo
[d] p < 0,05 adalimumab verzus metotrexát

V štúdii I so psoriázou u pacientov, ktorí mali odpoveď PASI 75 a v týždni 33 boli znovu randomizovaní na placebo, stratilo adekvátnu odpoveď 28 % v porovnaní s 5 %, ktorým sa ďalej podávala adalimumab, p < 0,001 (skóre PASI po týždni 33 a v týždni 52 alebo pred ním vyústilo do odpovede < PASI 50 v porovnaní s počiatočným stavom s minimálne 6–bodovým zvýšením skóre PASI v porovnaní s týždňom 33). Z pacientov, ktorí po opätovnej randomizácii na placebo stratili schopnosť adekvátne odpovedať, a ktorí boli potom zaradení do otvorenej rozšírenej štúdie, 38 % (25/66) znova získalo odpoveď PASI 75 po 12 týždňoch liečby a 55 % (36/66) po 24 týždňoch liečby.

Celkovo 233 pacientov, ktorí dosiahli skóre PASI 75 v 16. a 33. týždni, dostávalo kontinuálnu liečbu adalimumabom v trvaní 52 týždňov v štúdii I so psoriázou a v liečbe adalimumabom pokračovali v otvorenej rozšírenej štúdii. Po ďalších 108 týždňoch otvorenej liečby (v celkovom trvaní 160 týždňov) dosiahlo skóre PASI 75 74,7 % týchto pacientov a skóre PGA zodpovedajúce čistej pokožke alebo minimálne postihnutej pokožke 59,0 % pacientov. V analýze sa všetci pacienti vylúčení zo skúšania kvôli nežiaducim udalostiam alebo nedostatočnej účinnosti a tí, ktorým sa zvýšila dávka, považovali za pacientov bez odpovede, po ďalších 108 týždňoch otvorenej liečby (v celkovom trvaní 160 týždňov) skóre PASI 75 dosiahlo 69,6 % pacientov a skóre PGA zodpovedajúce čistej pokožke alebo minimálne postihnutej pokožke 55,7 %.

V otvorenom rozšírenom skúšaní sa hodnotilo pri vysadení liečby a pri pokračovaní v liečbe celkovo 347 pacientov so stálou odpoveďou na liečbu. V období vysadenia liečby sa príznaky psoriázy časom vrátili, s mediánom času po relaps (pokles skóre PGA na „stredne ťažká psoriáza“ alebo horšie skóre) približne 5 mesiacov. Žiadny z týchto pacientov nezaznamenal zhoršenie po náhlom vysadení liečby. Celkovo 76,5 % (218/285) pacientov, ktorí sa zúčastnili pokračujúcej liečby, malo

po 16 týždňoch pokračujúcej liečby skóre PGA zodpovedajúce čistej pokožke alebo minimálne postihnutej pokožke, bez ohľadu na to, či u nich počas vysadenia liečby došlo k relapsu (69,1 % [123/178] pacientov, u ktorých došlo k relapsu, a 88,8 % [95/107] pacientov, u ktorých nedošlo k relapsu v období s vysadenou liečbou). Bezpečnostný profil počas pokračujúcej liečby bol podobný ako pred vysadením. Pri hodnotení indexu DLQI (Dermatology Life Quality Index) sa preukázali významné zlepšenia v týždni 16 v porovnaní so stavom na začiatku liečby a s placebom (štúdie I a II) a MTX (štúdia II). Zlepšenia vo fyzickej a mentálnej zložke súhrnných skór SF-36 v porovnaní s placebom v štúdii I boli tiež významné.

V otvorenej rozšírenej štúdii u pacientov, ktorých dávka bola kvôli odpovedi PASI pod 50 % stupňovaná zo 40 mg každý druhý týždeň na 40 mg týždenne, dosiahlo v 12. týždni 26,4 % (92/349) a v 24. týždni 37,8 % (132/349) pacientov odpoveď PASI 75.

Štúdia III so psoriázou (REACH) porovnávala účinnosť a bezpečnosť adalimumabu v porovnaní s placebom u 72 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou a psoriázou na rukách a/alebo chodidlách. Pacienti dostali začiatočnú dávku 80 mg adalimumabu, po ktorej nasledovala dávka 40 mg každý druhý týždeň (počínajúc prvým týždňom po začiatočnej dávke) alebo placebo po dobu 16 týždňov. V týždni 16 dosiahol PGA "čisté" alebo "takmer čisté" pre ruky a/alebo chodidlá štatisticky signifikantne vyšší podiel pacientov, ktorí dostávali adalimumab v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo (30,6 % verzus 4,3 %, respektíve [P = 0,014]).

Štúdia IV so psoriázou porovnávala účinnosť a bezpečnosť adalimumabu v porovnaní s placebom u 217 dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou psoriázou nechtov. Pacientom bola podaná začiatočná dávka 80 mg adalimumabu, po ktorej nasledovala 40 mg dávka každý druhý týždeň (počínajúc prvým týždňom po začiatočnej dávke) alebo placebo po dobu 26 týždňov, po ktorých nasledovala liečba adalimumabom v otvorenej fáze štúdie v trvaní ďalších 26 týždňov. Hodnotenie závažnosti psoriázy nechtov zahŕňalo Modifikovaný index závažnosti psoriázy nechtov (Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI)), Celkové hodnotenie psoriázy nechtov na rukách lekárom (Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis (PGA-F)) a Index závažnosti psoriázy nechtov (Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)) (pozri Tabuľku 18). Adalimumab preukázal liečebný prínos u pacientov so psoriázou nechtov s rôznym rozsahom postihnutia kože (BSA ≥ 10 % (60 % pacientov) a BSA < 10% a ≥ 5% (40 % pacientov).

Tabuľka 18. Účinnosť v štúdii IV so psoriázou v týždni 16, 26 a 52

Koncový ukazovateľ	16. týždeň, placebom kontrolovaná štúdia		26. týždeň, placebom kontrolovaná štúdia		52. týždeň, otvorená fáza liečby
	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg každý druhý týždeň N = 109	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg každý druhý týždeň N = 109	Adalimumab 40 mg každý druhý týždeň N = 80
≥mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0[a]	3,4	46,6[a]	65,0
PGA-F čisté/minimálne a ≥ 2 stupne zlepšenia (%)	2,9	29,7[a]	6,9	48,9[a]	61,3
Percentuálna zmena v celkovom indexe NAPSI (%)	-7,8	-44,2 [a]	-11,5	-56,2[a]	-72,2

[a] p < 0,001, adalimumab *verzus* placebo

Pacienti liečení adalimumabom preukázali v 26. týždni štatisticky významné zlepšenie DLQI (Dermatology Life Quality Index) v porovnaní s placebom.

Hidradenitis suppurativa

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu boli hodnotené v randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách a v otvorenej predĺženej štúdii u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou hidradenitis suppurativa (HS), ktorí netolerovali, mali kontraindikáciu alebo nedostatočnú odpoveď na aspoň 3-mesačnú štúdiu so skúšobnou systémovou antibiotickou terapiou. Pacienti v HS-I a HS-II mali štádium ochorenia II alebo III podľa Hurleyho a mali aspoň 3 abscesy alebo zápalové uzlíky.

V štúdii HS-I (PIONEER I) bolo hodnotených 307 pacientov počas 2 liečebných fáz. Vo fáze A dostávali pacienti placebo alebo adalimumab v počiatočnej dávke 160 mg v týždni 0; 80 mg v 2. týždni a 40 mg každý týždeň počínajúc 4. týždňom a končiac 11. týždňom. Súčasné používanie antibiotík v priebehu štúdie nebolo dovolené. Po 12 týždňoch liečby pacienti, ktorí dostávali adalimumab vo fáze A, boli znova randomizovaní vo fáze B do 1 z 3 liečebných skupín (adalimumab 40 mg každý týždeň, adalimumab 40 mg každý druhý týždeň alebo placebo od 12. týždňa do 35. týždňa). Pacienti, ktorí boli randomizovaní vo fáze A do skupiny s placebom, dostávali vo fáze B adalimumab 40 mg každý týždeň.

V štúdii HS-II (PIONEER II) bolo hodnotených 326 pacientov počas 2 liečebných fáz. Vo fáze A dostávali pacienti placebo alebo adalimumab v počiatočnej dávke 160 mg v týždni 0 a 80 mg v 2. týždni a 40 mg každý týždeň počínajúc 4. týždňom a končiac 11. týždňom. 19,3 % pacientov pokračovalo v priebehu štúdie v základnej perorálnej liečbe antibiotikami. Po 12. týždňoch liečby pacienti, ktorí dostávali adalimumab vo fáze A, boli znova randomizovaní vo fáze B do 1 z 3liečebných skupín (adalimumab 40 mg každý týždeň, adalimumab 40 mg každý druhý týždeň alebo placebo od 12. týždňa do 35. týždňa). Pacienti, ktorí boli randomizovaní vo fáze A do skupiny s placebom, dostávali vo fáze B placebo.

Pacienti, ktorí sa zúčastnili štúdií HS-I a HS-II, boli vhodní na zaradenie do otvorenej predĺženej štúdie, v ktorej bol adalimumab 40 mg podávaný každý týždeň. Priemerná expozícia v celej populácii s adalimumabom bola 762 dní. Počas všetkých 3 štúdií pacienti používali lokálny antiseptický prípravok na každodenné umývanie.

Klinická odpoveď

Zníženie zápalových lézií a prevencia zhoršenia abscesov a vytekajúcich fistúl boli hodnotené pomocou klinickej odpovede pri hidradenitis suppurativa (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response - HiSCR, najmenej 50 % zníženie celkového počtu abscesov a zápalových uzlíkov bez nárastu počtu abscesov a bez nárastu počtu vytekajúcich fistúl v porovnaní s východiskovým stavom). Zníženie bolesti kože súvisiacej s HS bolo hodnotené pomocou číselnej hodnotiacej stupnice u pacientov, ktorí vstúpili do štúdie s počiatočným východiskovým skóre 3 alebo viac na 11-bodovej stupnici.

V 12. týždni významne vyšší podiel pacientov liečených adalimumabom v porovnaní s pacientmi liečenými placebom dosiahol HiSCR. V 12. týždni významne vyšší podiel pacientov v štúdii HS-II dosiahol klinicky relevantné zníženie bolesti kože súvisiacej s HS (pozri Tabuľku 19). U pacientov liečených adalimumabom sa významne znížilo riziko vzplanutia ochorenia v priebehu prvých 12 týždňov liečby.

Tabuľka 19. Výsledky hodnotenia účinnosti po 12 týždňoch, štúdie HS I a II

	Štúdia HS I		Štúdia HS II	
	Placebo	**Adalimumab 40 mg raz týždenne**	**Placebo**	**Adalimumab 40 mg raz týždenne**
Klinická odpoveď pri hidradenitis suppurativa (HiSCR)[a]	N = 154 40 (26,0 %)	N = 153 64 (41,8 %)*	N = 163 45 (27,6 %)	N = 163 96 (58,9 %)***
≥ 30 % zníženie bolesti kože[b]	N = 109 27 (24,8 %)	N = 122 34 (27,9 %)	N = 111 23 (20,7 %)	N = 105 48 (45,7 %)***

* $P < 0,05$

*** $P < 0,001$, adalimumab verzus placebo

[a] U všetkých randomizovaných pacientov.

[b] U pacientov s východiskovou hodnotou bolesti kože súvisiacej s HS ≥ 3, založené na číselnej hodnotiacej stupnici 0 – 10; 0 = žiadna bolesť kože, 10 = najhoršia bolesť kože, akú si dokážete predstaviť

Liečba adalimumabom 40 mg každý týždeň významne znížila riziko zhoršenia abscesov a vytekajúcich fistúl. V prvých 12 týždňoch štúdií HS-I a HS-II približne dvakrát vyšší podiel pacientov v skupine s placebom v porovnaní s tými, ktorí boli v skupine liečenej adalimumabom, zaznamenal zhoršenie abscesov (23,0 % verzus 11,4 %) a vytekajúcich fistúl (30,0 % verzus 13,9 %).

Výraznejšie zlepšenia v 12. týždni oproti východiskovému stavu v porovnaní s placebom bolo preukázané v kvalite života súvisiacej so zdravím kože, ktorá bola meraná Dermatologickým indexom kvality života (Dermatology Life Quality Index - DLQI; štúdie HS-I a HS-II), v celkovej spokojnosti pacienta s liečbou liekom, ktorá bola meraná Dotazníkom na zisťovanie spokojnosti s liečbou - liečba liekom (TSQM; štúdie HS-I a HS-II), a vo fyzickom zdraví, ktoré bolo merané pomocou skóre súhrnnej hodnoty fyzických komponentov SF-36 (štúdia HS-I).

Spomedzi pacientov, u ktorých bola v 12. týždni zaznamenaná aspoň čiastočná odpoveď na adalimumab 40 mg raz týždenne, bola hodnota HiSCR v 36. týždni vyššia u pacientov, ktorí pokračovali v liečbe adalimumabom raz týždenne, ako u pacientov, u ktorých bola frekvencia dávkovania zredukovaná na každý druhý týždeň alebo u ktorých bola liečba vysadená (pozri Tabuľku 20).

Tabuľka 20. Podiel pacientov[a], ktorí dosiahli HiSCR[b] v 24. a 36. týždni po zmene liečby adalimumabom raz týždenne v 12. týždni

	Placebo (liečba vysadená) N = 73	**Adalimumab 40 mg každý druhý týždeň N = 70**	**Adalimumab 40 mg raz týždenne N = 70**
24. týždeň	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
36. týždeň	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)

[a] Pacienti, u ktorých bola po 12 týždňoch liečby zaznamenaná aspoň čiastočná odpoveď na adalimumab 40 mg raz týždenne.

[b] Pacienti spĺňajúci kritériá protokolu týkajúce sa straty odpovede alebo žiadneho zlepšenia boli požiadaní, aby ukončili účasť na štúdiách a boli počítaní medzi pacientov bez odpovede.

U pacientov, u ktorých bola zaznamenaná aspoň čiastočná odpoveď v 12. týždni a ktorí dostávali aj naďalej týždennú liečbu adalimumabom, bola hodnota HiSCR v 48. týždni 68,3 % a v 96. týždni 65,1 %. Pri dlhodobejšej týždennej liečbe adalimumabom 40 mg v trvaní 96 týždňov neboli identifikované žiadne nové bezpečnostné zistenia.

U pacientov, ktorým bola liečba adalimumabom vysadená v 12. týždni v štúdiách HS-I a HS-II, sa hodnota HiSCR 12 týždňov po opätovnom zavedení adalimumabu 40 mg raz týždenne vrátila na úrovne podobné tým, ktoré boli pozorované pred vysadením (56,0 %).

Crohnova choroba

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu sa hodnotili u viac ako 1 500 pacientov s miernou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou (index aktivity Crohnovej choroby: Crohn's Disease Activity Index - CDAI ≥ 220 a ≤ 450) v randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách. Boli povolené súbežné stabilné dávky aminosalicylátov, kortikosteroidov a/alebo imunomodulačných liekov a 80 % pacientov pokračovalo v užívaní najmenej jedného z týchto liekov.

Indukcia klinickej remisie (definovaná ako CDAI < 150) sa hodnotila v dvoch štúdiách, CD štúdii I (CLASSIC I) a v CD štúdii II (GAIN). V CD štúdii I boli 299 pacienti bez predchádzajúcej liečby antagonistami TNF randomizovaní do jednej zo štyroch liečebných skupín; placebo v týždňoch 0 a 2, 160 mg adalimumabu v týždni 0 a 80 mg v týždni 2, 80 mg v týždni 0 a 40 mg v týždni 2, a 40 mg v týždni 0 a 20 mg v týždni 2. V CD štúdii II bolo 325 pacientov, ktorí stratili schopnosť odpovedať alebo mali neznášanlivosť infliximabu, randomizovaných tak, že dostávali buď 160 mg adalimumabu v týždni 0 a 80 mg v týždni 2 alebo placebo v týždňoch 0 a 2. Primárne na liečbu neodpovedajúci pacienti boli zo štúdií vylúčení a preto neboli ďalej hodnotení.

Pretrvávanie klinickej remisie sa hodnotilo v CD štúdii III (CHARM).V otvorenej fáze CD štúdie III dostalo 854 pacientov 80 mg v týždni 0 a 40 mg v týždni 2. V týždni 4 boli pacienti v štúdii s celkovým trvaním 56 týždňov randomizovaní do skupín so 40 mg každý druhý týždeň, 40 mg každý týždeň alebo placebo. Pacienti s klinickou odpoveďou na liečbu v týždni 4 (pokles v CDAI ≥ 70) boli stratifikovaní a analyzovaní oddelene od tých, ktorí boli do týždňa 4 bez klinickej odpovede. Znižovanie kortikosteroidu bolo povolené po týždni 8.

Indukcia remisie a percento odpovede v CD štúdii I a CD štúdii II sú uvedené v Tabuľke 21.

Tabuľka 21. Indukcia klinickej remisie a odpovede (percento pacientov)

	CD štúdia I: Pacienti doteraz neliečení infliximabom			**CD štúdia II: Pacienti s predchádzajúcou liečbou infliximabom**	
	Placebo N = 74	**Adalimumab 80/40 mg N = 75**	**Adalimumab 160/80 mg N = 76**	**Placebo N = 166**	**Adalimumab 160/80 mg N = 159**
Týždeň 4					
Klinická remisia	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Klinická odpoveď (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Všetky hodnoty p sú párové porovnania adalimumab verzus placebo
* p < 0,001
** p < 0,01

V oboch začiatočných dávkovacích režimoch, 160/80 mg a 80/40 mg, sa do týždňa 8 pozorovali podobné počty remisií a nežiaduce účinky boli častejšie pozorované v skupine so 160/80 mg.

V CD štúdii III malo 58 % (499/854) pacientov v týždni 4 klinickú odpoveď a boli hodnotení v primárnej analýze. Z tých s klinickou odpoveďou na liečbu v týždni 4 bolo 48 % predtým vystavených liečbe iným antagonistom TNF. Doba trvania remisie a počty pacientov s odpoveďou na liečbu sú uvedené v Tabuľke 22. Výsledky klinickej remisie zostali pomerne nemenné bez ohľadu na predchádzajúcu expozíciu antagonistovi TNF. Počet hospitalizácií a chirurgických zákrokov

súvisiacich s ochorením bol v 56. týždni štatisticky signifikantne znížený pri používaní adalimumabu v porovnaní s placebom.

Tabuľka 22. Pretrvávanie klinickej remisie a odpovede (percento pacientov)

	Placebo	**Adalimumab 40 mg každý druhý týždeň**	**Adalimumab 40 mg každý týždeň**
Týždeň 26	**N = 170**	**N = 172**	**N = 157**
Klinická remisia	17 %	40 %*	47 %*
Klinická odpoveď (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Pacienti v remisii bez steroidov počas >=90 dní[a]	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
Týždeň 56	**N = 170**	**N = 172**	**N = 157**
Klinická remisia	12 %	36 %*	41 %*
Klinická odpoveď (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Pacienti v remisii bez steroidov počas >=90 dní[a]	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

* p < 0,001 pre adalimumab verzus placebo, porovnania párových hodnôt
** p < 0,02 pre adalimumab verzus placebo, porovnania párových hodnôt
[a] u tých, ktorí užívali kortikosteroidy na začiatku liečby

Z pacientov, ktorí boli v týždni 4 bez odpovede, do týždňa 12 odpovedalo 43 % pacientov liečených adalimumabom v porovnaní s 30 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo. Tieto výsledky naznačujú, že niektorí pacienti, ktorí neodpovedajú na liečbu do týždňa 4, majú prínos z pokračujúcej udržiavacej liečby do týždňa 12. Liečba, pokračujúca po 12. týždni, neviedla k signifikantne vyššiemu počtu odpovedí (pozri časť 4.2).

117/276 pacientov zo štúdie CD I a 272/777 pacientov zo štúdií CD II a III bolo sledovaných počas otvorenej liečby adalimumabom minimálne 3 roky. 88 pacientov z CD I a 189 pacientov z CD II a III pokračovalo v liečbe až do klinickej remisie. Klinická odpoveď (CR-100) sa udržala u 102 pacientov z CD I a 233 pacientov z CD II a III.

Kvalita života

V CD štúdii I a CD štúdii II sa v týždni 4 dosiahlo štatisticky signifikantné zlepšenie celkového skóre v dotazníku pre zápalového ochorenia čreva (Inflammatory bowel disease questionnaire - IBDQ) u pacientov randomizovaných do skupín adalimumab 80/40 mg a adalimumab 160/80 mg v porovnaní s placebom a v týždňoch 26 a 56 sa pozorovalo v CD štúdii III vo všetkých skupinách liečených adalimumabom v porovnaní so skupinou s placebom.

Ulcerózna kolitída

Bezpečnosť a účinnosť viacnásobného podania adalimumabu sa overili u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou ulceróznou kolitídou (Mayo skóre 6 až 12 vrátane endoskopického podskóre 2 až 3) v randomizovaných dvojito zaslepených placebom kontrolovaných štúdiách.

V štúdii UC-I bolo zaradených 390 pacientov v minulosti neliečených antagonistami TNF, ktorí boli randomizovaní do skupín, v ktorých im bolo podávané buď placebo v týždni 0 a 2 a 160 mg adalimumabu v týždni 0 a následne 80 mg v týždni 2 alebo 80 mg adalimumabu v týždni 0 a následne 40 mg v týždni 2. Po týždni 2 dostávali pacienti v oboch ramenách s adalimumabom dávku 40 mg každý druhý týždeň. Klinická remisia (definovaná ako Mayo skóre ≤ 2 bez podskóre > 1) sa hodnotila v týždni 8.

V štúdii UC-II dostávalo 248 pacientov dávku 160 mg adalimumabu v týždni 0, 80 mg v týždni 2 a následne 40 mg každý druhý týždeň a 246 pacientov dostávalo placebo. U klinických výsledkov sa hodnotila indukcia remisie v týždni 8 a udržanie remisie v týždni 52.

Pacienti, u ktorých sa liečba začala dávkou 160/80 mg adalimumabu, dosiahli klinickú remisiu v týždni 8 v signifikantne vyššom percente v porovnaní s placebom v štúdii UC-I (18 % vs. 9 %, p = 0,031) a v štúdii UC-II (17 % vs. 9 %, p = 0,019). U 21/41 subjektov (51 %), ktorým sa v štúdii UC-II podávala adalimumab a ktorí dosiahli remisiu v týždni 8, bola dosiahnutá remisia aj v týždni 52.

Výsledky z celej populácie štúdie UC-II sú zobrazené v Tabuľke 23.

Tabuľka 23. Odpoveď, remisia a hojenie sliznice v štúdii UC-II (percento pacientov)

	Placebo	**Adalimumab 40 mg každý druhý týždeň**
Týždeň 52	**N = 246**	**N = 248**
Klinická odpoveď	18 %	30 %*
Klinická remisia	9 %	17 %*
Hojenie sliznice	15 %	25 %*
Remisia bez steroidov po ≥ 90 dní[a]	6 % **(N = 140)**	13 %* **(N = 150)**
Týždeň 8 a 52		
Udržanie odpovede	12 %	24 %**
Udržanie remisie	4 %	8 %*
Udržanie hojenia sliznice	11 %	19 %*

Klinická remisia je definovaná ako Mayo skóre ≤ 2 bez podskóre > 1;
Klinická odpoveď je definovaná ako zníženie Mayo skóre o ≥ 3 body a ≥ 30% v porovnaní s východiskovým stavom plus pokles podskóre rektálneho krvácania [rectal bleeding subscore, RBS] o ≥ 1 alebo absolútny RBS 0 alebo 1;
* p < 0,05 párové porovnanie hodnôt u adalimumabu v porovnaní s placebom
** p < 0,001 párové porovnanie hodnôt u adalimumabu v porovnaní s placebom.
[a] Z tých, ktorí pôvodne dostávali kortikosteroidy.

Z tých pacientov, ktorí mali odpoveď v týždni 8, malo v 52. týždni 47 % odozvu, 29 % bolo v remisii, u 41 % sa hojila sliznica a 20 % bolo v remisii bez steroidov počas ≥ 90 dní.

Približne u 40 % pacientov v štúdii UC-II zlyhala predtým liečba antagonistom TNF infliximabom. Účinnosť adalimumabu u týchto pacientov bola znížená v porovnaní s pacientmi, ktorí neboli liečení antagonistom TNF. Medzi pacientmi, u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba antagonistom TNF, dosiahli v týždni 52 remisiu 3 % pacientov na placebe a 10 % pacientov na adalimumabe.

Pacienti zo štúdie UC-I a UC-II mali možnosť prejsť do otvorenej dlohodobej rozšírenej štúdie (UC-III). Po 3 rokoch liečby adalimumabom 75 % pacientov (301/402) zotrvalo v klinickej remisii podľa parciálneho Mayo skóre.

Frekvencia hospitalizácií

Počas 52-týždňového sledovania v štúdiách UC-I a UC-II bola v ramene s adalimumabom pozorovaná nižšia frekvencia hospitalizácií z akejkoľvek príčiny a hospitalizácií súvisiacich s UC v porovnaní s ramenom s placebom. Počet hospitalizácií z akejkoľvej príčiny v skupine liečenej adalimumabom bol 0,18 pacientorokov v porovnaní s 0,26 pacientorokov v skupine s placebom a zodpovedajúce údaje pre hospitalizácie súvisiace s UC boli 0,12 pacientorokov v porovnaní s 0,22 pacientorokov.

Kvalita života

V štúdii UC-II viedla liečba adalimumabom k zlepšeniu skóre v dotazníku pre zápalového ochorenia čreva (Inflammatory bowel disease questionnaire - IBDQ).

Uveitída

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu sa hodnotili u dospelých pacientov s neinfekčnou intermediárnou a posteriórnou uveitídou a panuveitídou, s vylúčením pacientov s izolovanou anteriórnou uveitídou, v dvoch randomizovaných, dvojito maskovaných, placebom kontrolovaných štúdiách (UV I a II). Pacienti dostávali placebo alebo adalimumab v začiatočnej dávke 80 mg, potom nasledovala dávka 40 mg každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od začiatočnej dávky. Povolené bolo súčasné podávanie stabilných dávok jedného nebiologického imunosupresíva.

V štúdii UV I sa hodnotilo 217 pacientov s aktívnou uveitídou napriek liečbe kortikosteroidmi (perorálny prednizón v dávke 10 až 60 mg/deň). Na začiatku štúdie dostávali všetci pacienti 2-týždňovú štandardizovanú dávku prednizónu 60 mg/deň, potom nasledoval harmonogram povinného znižovania dávky s úplným vysadením kortikosteroidov do 15. týždňa.

V štúdii UV II sa hodnotilo 226 pacientov s neaktívnou uveitídou vyžadujúcich chronickú liečbu kortikosteroidmi (perorálny prednizón v dávke 10 až 35 mg/deň) na začiatku liečby na kontrolu ich ochorenia. Pacienti následne absolvovali povinný harmonogram znižovania dávky s úplným vysadením kortikosteroidov do 19. týždňa.

Primárnym koncovým ukazovateľom v oboch štúdiách bol „čas do zlyhania liečby“. Zlyhanie liečby bolo definované ako viaczložkový výsledok založený na zápalových chorioretinálnych a/alebo zápalových retinálnych vaskulárnych léziách, hodnotení buniek prednej komory (anterior chamber - AC), hodnotení zákalu sklovca (vitreous haze - VH) a najlepšej korigovanej ostrosti videnia (best corrected visual acuity - BCVA).

Pacienti, ktorí dokončili štúdie UV I a UV II boli vhodní na zaradenie do nekontrolovanej dlhodobej predĺženej štúdie s pôvodne plánovaným trvaním 78 týždňov. Pacienti mali možnosť pokračovať v štúdii s liekom aj po 78. týždni, pokým mali prístup k adalimumabu.

Klinická odpoveď

Výsledky oboch štúdií preukázali štatisticky významné zníženie rizika zlyhania liečby u pacientov liečených adalimumabom oproti pacientom, ktorí dostávali placebo (pozri Tabuľku 24). V oboch štúdiách sa preukázal skorý a pretrvávajúci účinok adalimumabu na mieru zlyhania liečby v porovnaní s placebom (pozri obrázok 2).

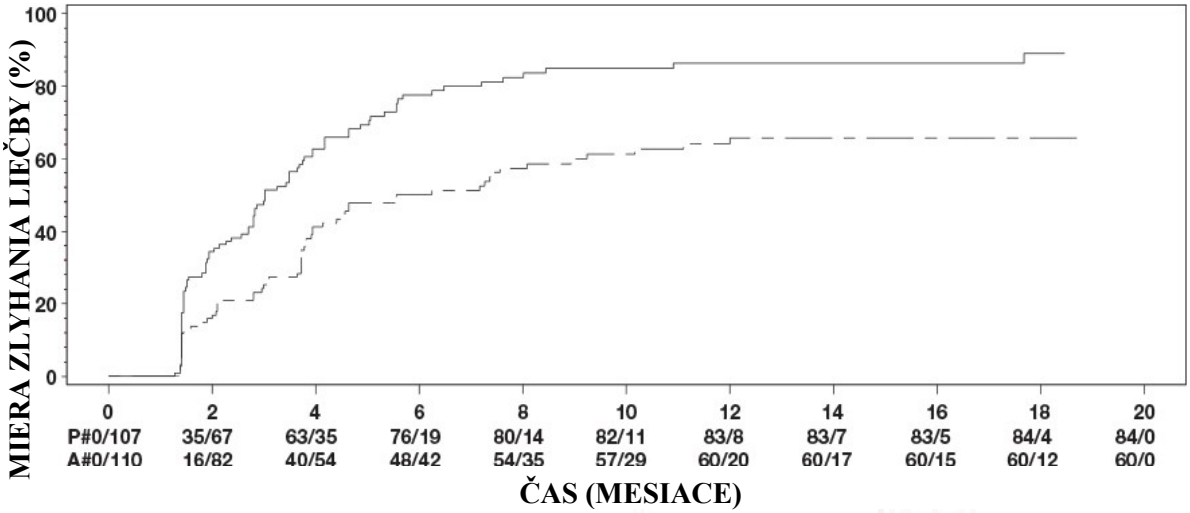
Tabuľka 24. Čas do zlyhania liečby v štúdiách UV I a UV II

Analýza **Liečba**	**N**	**Zlyhanie** **N (%)**	**Medián času do zlyhania (mesiace)**	**HR[a]**	**IS 95 % pre HR[a]**	**Hodnota *P*[b]**
Čas do zlyhania liečby v 6. týždni alebo neskôr v štúdii UV I						
Primárna analýza (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36; 0,70	< 0,001
Čas do zlyhania liečby v 2. týždni alebo neskôr v štúdii UV II						
Primárna analýza (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NO[c]	0,57	0,39; 0,84	0,004

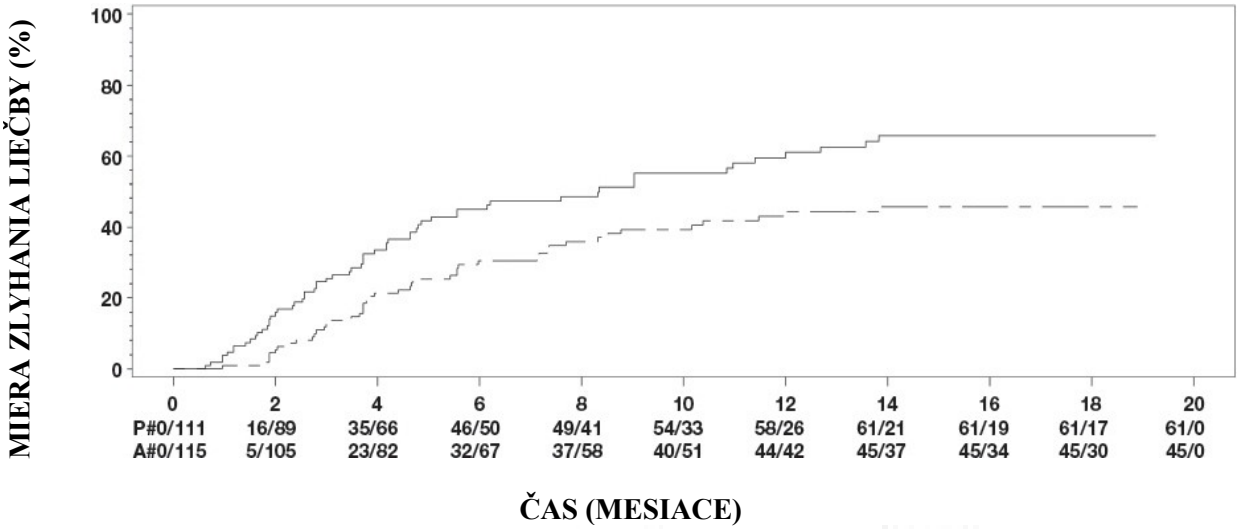
Poznámka: Ako udalosť sa započítavalo zlyhanie liečby v 6. týždni alebo neskôr (štúdia UV I), alebo v 2. týždni alebo neskôr (štúdia UV II). Prípady ukončenia liečby z iných dôvodov ako zlyhanie liečby sa vyradili v čase ukončenia.

[a] HR adalimumabu oproti placebu z regresného modelu relatívneho rizika s liečbou ako faktorom.
[b] 2-stranná hodnota *P* z logaritmického testu poradí.
[c] NO = nemožno odhadnúť. Udalosť sa vyskytla u menej než polovice rizikových účastníkov.

Obrázok 2: Kaplanove-Meierove krivky znázorňujúce čas do zlyhania liečby v 6. týždni alebo neskôr (štúdia UV I), alebo v 2. týždni alebo neskôr (štúdia UV II)



Štúdia UV I Liečba Placebo Adalimumab



Štúdia UV II Liečba Placebo Adalimumab

Poznámka: P# = placebo (počet udalostí/počet rizikových účastníkov); A# = adalimumab (počet udalostí/počet rizikových účastníkov).

V štúdii UV I sa pozorovali štatisticky významné rozdiely v prospech adalimumabu v porovnaní s placebom pre každú zložku zlyhania liečby. V štúdii UV II sa pozorovali štatisticky významné rozdiely len v prípade ostrosti videnia, ale aj ostatné zložky boli číselne v prospech adalimumabu.

Zo 424 pacientov zahrnutých do nekontrolovaného dlhodobého predĺženia štúdií UV I a UV II bolo 60 pacientov považovaných za nevhodných (napr. v dôsledku odchýlok alebo sekundárnych komplikácií diabetickej retinopatie v dôsledku operácie sivého zákalu alebo vitrektómie) a boli vylúčení z primárnej analýzy účinnosti. Z 364 zostávajúcich pacientov 269 hodnotiteľných pacientov (74 %) dosiahlo 78 týždňov otvorenej liečby adalimumabom. Z pozorovaných údajov vyplýva, že 216 (80,3 %) pacientov bolo v pokojovej fáze (bez aktívnych zápalových lézií, stupeň hodnotenia buniek v prednej komore ≤ 0,5 +, stupeň hodnotenia zákalu sklovca ≤ 0,5 +) so súčasnou dávkou steroidov ≤ 7,5 mg denne a 178 (66,2 %) sa nachádzalo v pokojovej fáze bez steroidov. Hodnota BCVA sa v týždni 78 buď zlepšila, alebo udržala (zhoršenie o < 5 písmen) u 88,6 % očí. Údaje po 78 týždňoch boli vo všeobecnosti konzistentné s týmito výsledkami, ale po tomto čase klesol celkový počet zaradených subjektov. Celkovo spomedzi pacientov, ktorí prerušili účasť na štúdii, 18 % prerušilo v dôsledku nežiaducich účinkov a 8 % v dôsledku nedostatočnej odpovede na liečbu adalimumabom.

Kvalita života

V oboch klinických štúdiách sa merali výsledky súvisiace s funkciou videnia hlásené pacientmi s použitím dotazníka NEI VFQ-25. Výsledky adalimumabu boli číselne priaznivejšie pre väčšinu vedľajších skóre so štatisticky významnými priemernými rozdielmi pre celkové videnie, bolesť oka, videnie na blízko, duševné zdravie a celkové skóre v štúdii UV I a pre celkové videnie a duševné zdravie v štúdii UV II. Účinky súvisiace s videním neboli číselne priaznivejšie pre adalimumab v prípade farebného videnia v štúdii UV I a farebného videnia, periférneho videnia a videnia na blízko v štúdii UV II.

Imunogenicita

Počas liečby adalimumabom sa môžu vyvinúť protilátky proti adalimumabu.
Tvorba protilátok proti adalimumabu je spojená so zvýšeným klírensom a zníženou účinnosťou adalimumabu. Nie je zrejmý vzťah medzi prítomnosťou protilátok proti adalimumabu a výskytom nežiaducich účinkov.

Pediatrická populácia

Juvenilná idiopatická artritída (JIA)

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída (pJIA)

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu boli hodnotené v dvoch štúdiách (pJIA I a II) u detí s aktívnou polyartikulárnou artritídou alebo s polyartikulárnym priebehom juvenilnej idiopatickej artritídy, ktoré mali rôzne typy vzplanutia JIA (najčastejšie polyartritída s negatívnym alebo pozitívnym reumatoidným faktorom alebo rozšírená oligoartritída).

pJIA I

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu boli hodnotené v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdii s paralelnými skupinami u 171 detí (vo veku 4 – 17 rokov) s polyartikulárnou JIA. V otvorenej úvodnej fáze (OL LI) boli pacienti rozdelení do dvoch skupín, liečení MTX (metotrexát) alebo neliečení MTX. Pacienti, ktorí boli v skupine neliečených MTX neboli nikdy MTX liečení alebo bola liečba MTX u nich prerušená najmenej dva týždne pred podaním lieku v štúdii. Pacienti ostávali na stálych dávkach nesteroidových protizápalových liekov (NSAID) a/alebo prednizónu (≤ 0,2 mg/kg/deň alebo maximálne 10 mg/deň). Vo fáze OL LI dostávali všetci pacienti adalimumab v dávke 24 mg/m^2 až do maxima 40 mg každý druhý týždeň počas 16 týždňov. V Tabuľke 25 je rozdelenie pacientov podľa veku a minimálnej, strednej a maximálnej dávky, ktorú dostávali vo fáze OL LI.

Tabuľka 25. Rozdelenie pacientov podľa veku a dávky adalimumabu, ktorú dostávali vo fáze OL LI

Veková skupina	Počet pacientov na vstupe n (%)	Minimálna, stredná a maximálna dávka
4 až 7 rokov	31 (18,1)	10, 20 a 25 mg
8 až 12 rokov	71 (41,5)	20, 25 a 40 mg
13 až 17 rokov	69 (40,4)	25, 40 a 40 mg

Pacienti, ktorí v 16. týždni vykázali odpoveď Pediatric ACR 30, boli vhodní na randomizáciu do dvojito zaslepenej (DB) fázy a dostávali každý druhý týždeň počas ďalších 32 týždňov alebo do vzplanutia ochorenia buď adalimumab v dávke 24 mg/m^2 až do maxima 40 mg, alebo placebo. Kritériá vzplanutia ochorenia boli definované ako zhoršenie ≥ 3 zo 6 hlavných kritérií Pediatric ACR o ≥ 30 % oproti vstupnej úrovni, ≥ 2 aktívnych kĺbov a zlepšenie nie viac ako 1 zo 6 kritérií o > 30 %. Po 32 týždňoch alebo po vzplanutí ochorenia boli pacienti vhodní na zaradenie do predĺženej otvorenej fázy.

Tabuľka 26. Ped ACR 30 odpovede v JIA štúdii

Skupina	MTX		bez MTX	
Fáza				
OL LI 16 týždňov				
Ped ACR 30 odpoveď (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Hodnotenie účinnosti				
Dvojito zaslepená, 32 týždňov	adalimumab/MTX (N = 38)	Placebo/MTX (N = 37)	adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
Vzplanutie ochorenia na konci 32. týždňa[a] (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37)[b]	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28)[c]
Priemerný čas do vzplanutia ochorenia	> 32 týždňov	20 týždňov	> 32 týždňov	14 týždňov

[a] odpovede Ped ACR30/50/70 boli v 48. týždni významne vyššie ako u pacientov liečených placebom
[b] p = 0,015
[c] p = 0,031

U pacientov, ktorí boli počas celej štúdie liečení adalimumabom a odpovedali v 16. týždni (n = 144), pretrvávali odpovede Pediatric ACR 30/50/70/90 počas šiestich rokov fázy OLE. Všetkých 19 pacientov, z ktorých 11 bolo na začiatku štúdie vo veku 4 až 12 rokov a 8 vo veku 13 až 17 rokov, bolo liečených počas 6 rokov alebo dlhšie.

Celkové odpovede boli všeobecne lepšie a protilátky sa vyvinuli u menšieho počtu pacientov, ak boli liečení kombináciou adalimumab a MTX v porovnaní s adalimumabom samotným. Berúc do úvahy tieto údaje, Hefiya sa odporúča na používanie v kombinácii s MTX a na používanie ako monoterapia iba u pacientov, u ktorých je podávanie MTX nevhodné (pozri časť 4.2).

pJIA II

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu boli hodnotené v otvorenej multicentrickej štúdii u 32 detí (vo veku 2 – < 4 roky alebo vo veku 4 roky a viac s hmotnosťou < 15 kg) so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou polyartikulárnou JIA. Pacienti dostávali 24 mg adalimumabu/m^2 telesného povrchu (Body Surface Area, BSA) až maximálne 20 mg každý druhý týždeň v jednej dávke subkutánnou injekciou aspoň po dobu 24 týždňov. V priebehu štúdie väčšina subjektov používala súbežne MTX, menej bolo hlásené používanie kortikosteroidov alebo NSAID.

Z pozorovaných údajov vyplýva, že v 12. týždni a 24. týždni bola odpoveď PedACR30 93,5 %, resp. 90,0 %. Pomer subjektov s PedACR50/70/90 v 12. týždni a v 24. týždni bol 90,3 %/61,3 %/38,7 %, resp. 83,3 %/73,3 %/36,7 %. Medzi tými, ktorí odpovedali (pediatrická ACR 30) v 24. týždni (n = 27 z 30 pacientov), sa pediatrická ACR odpoveď 30 zachovala po dobu až 60 týždňov vo fáze OLE u pacientov, ktorí dostávali adalimumab po celé toto obdobie. Celkovo bolo 20 subjektov liečených po dobu 60 týždňov alebo dlhšie.

Artritída spojená s entezitídou

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu boli hodnotené v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdii u 46 pediatrických pacientov (vo veku 6 až 17 rokov) so stredne ťažkou artritídou spojenou s entezitídou. Pacienti boli randomizovaní buď na podávanie adalimumabu v dávke 24 mg/m^2 telesného povrchu (BSA) až do maximálnej dávky 40 mg, alebo na podávanie placeba každý druhý týždeň po dobu 12 týždňov. Po dvojito zaslepenej fáze nasledovala otvorená (open-label – OL) fáza, počas ktorej pacienti dostávali 24 mg/m^2 BSA adalimumabu až do maximálnej dávky 40 mg každý druhý týždeň subkutánne po dobu ďalších až 192 týždňov. Primárnym koncovým ukazovateľom bola percentuálna zmena od východiskovej hodnoty do 12. týždňa v počte aktívnych kĺbov s artritídou (opuch nie pre deformáciu alebo kĺby so stratou pohyblivosti plus bolesť a/alebo citlivosť), ktorá bolo dosiahnutá s priemerným percentuálnym poklesom o −62,6 % (medián percentuálnej zmeny −88,9 %) u pacientov v skupine liečenej adalimumabom v porovnaní s −11,6 % (medián percentuálnej zmeny −50,0 %) u pacientov v skupine, ktorá dostávala placebo. Zlepšenie v počte aktívnych kĺbov s artritídou sa udržalo v priebehu otvorenej fázy až do 156. týždňa štúdie u 26 z 31 (84 %) pacientov liečených adalimumabom, ktorí zotrvali v štúdii. Aj keď to nie je štatisticky významné, u väčšiny pacientov sa prejavilo klinické zlepšenie sekundárnych koncových ukazovateľov, ako je počet miest entezitídy, počet bolestivých kĺbov (tender joint count – TJC), počet opuchnutých kĺbov (swollen joint count – SJC), pediatrická odpoveď ACR 50 a pediatrická odpoveď ACR 70.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

Účinnosť adalimumabu bola hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej, kontrolovanej štúdii zahŕňajúcej 114 pediatrických pacientov vo veku od 4 rokov s ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou (definovanou hodnotami celkového hodnotenia lekárom (Physician's Global Assessment – PGA) ≥ 4 alebo postihnutím > 20 % plochy telesného povrchu (BSA), alebo postihnutím > 10 % BSA s veľmi hrubými léziami, alebo indexom plochy postihnutia a závažnosti psoriázy (Psoriasis Area and Severity Index – PASI) ≥ 20 alebo ≥ 10 s klinicky relevantným postihnutím tváre, pohlavných orgánov alebo rúk/nôh), ktorí boli nedostatočne kontrolovaní lokálnou liečbou a helioterapiou alebo fototerapiou.

Pacienti dostávali adalimumab 0,8 mg/kg každý druhý týždeň (maximálne 40 mg), 0,4 mg/kg každý druhý týždeň (maximálne 20 mg) alebo metotrexát 0,1 – 0,4 mg/kg jedenkrát týždenne (maximálne 25 mg). V 16. týždni malo viac pacientov randomizovaných do skupiny liečenej adalimumabom 0,8 mg/kg pozitívnu reakciu, pokiaľ ide o účinnosť, (napr. PASI 75) v porovnaní s pacientmi, ktorí boli randomizovaní do skupiny liečenej 0,4 mg/kg každý druhý týždeň (every other week – eow) alebo MTX.

Tabuľka 27. Výsledky účinnosti liečby ložiskovej psoriázy u pediatrických pacientov v 16. týždni

	MTX[a] N = 37	adalimumab 0,8 mg/kg eow N = 38
PASI 75[b]	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: Čistý/minimálny[c]	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)

[a] MTX = metotrexát
[b] P = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg verzus MTX
[c] P = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg verzus MTX

Pacienti, ktorí dosiahli PASI 75 a PGA čisté alebo minimálne, boli vysadení z liečby po dobu najviac 36 týždňov a boli sledovaní z hľadiska straty kontroly nad ochorením (t. j. zhoršenie PGA aspoň o 2 stupne). Pacienti boli potom znova liečení adalimumabom 0,8 mg/kg každý druhý týždeň (every other week – eow) počas ďalších 16 týždňov a miera odpovede pozorovaná pri opakovanej liečbe bola podobná ako v predchádzajúcom dvojito zaslepenom období: PASI 75 odpoveď 78,9 % (15 z 19 subjektov) a PGA čisté alebo minimálne 52,6 % (10 z 19 subjektov).

V otvorenom období štúdie boli odpovede PASI 75 a PGA čisté alebo minimálne zachované až počas ďalších 52 týždňov bez nových bezpečnostných zistení.

Hidradenitis suppurativa u dospievajúcich

Neuskutočnili sa žiadne klinické štúdie s adalimumabom u dospievajúcich pacientov s HS. Účinnosť adalimumabu pri liečbe dospievajúcich pacientov s HS sa predpovedá na základe preukázanej účinnosti a vzťahu expozície a odpovede u dospelých pacientov s HS a pravdepodobnosti, že priebeh ochorenia, patofyziológia a účinky lieku sú do značnej miery podobné ako u dospelých pacientov s rovnakou úrovňou expozície. Bezpečnosť odporúčanej dávky adalimumabu v dospievajúcej populácii s HS je založená na bezpečnostnom profile adalimumabu naprieč indikáciami u dospelých i pediatrických pacientov s podobnou alebo vyššou frekvenciou dávok (pozri časť 5.2).

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

Adalimumab sa hodnotil v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej klinickej štúdii zameranej na hodnotenie účinnosti a bezpečnosti úvodnej a udržiavacej liečby dávkami závislými od telesnej hmotnosti (< 40 kg alebo ≥ 40 kg) u 192 pediatrických jedincov vo veku od 6 do 17 rokov (vrátane) s mierne ťažkou až ťažkou Crohnovou chorobou (CD), definovanou indexom aktivity Crohnovej choroby u detí (Pediatric Crohn's Disease Activity Index – PCDAI) so skóre > 30. U týchto jedincov musela zlyhať konvenčná liečba CD (vrátane kortikosteroidov a/alebo imunomodulátorov). Jedinci mohli tiež predtým stratiť odpoveď na infliximab alebo ho netolerovať.

Všetci jedinci dostávali v otvorenej fáze úvodnú liečbu dávkou založenou na ich východiskovej telesnej hmotnosti: 160 mg v týždni 0 a 80 mg v 2. týždni, jedinci ≥ 40 kg, prípadne 80 mg a 40 mg, jedinci < 40 kg.

V 4. týždni boli jedinci randomizovaní 1 : 1 na základe ich telesnej hmotnosti v tom čase buď na dávkovací režim s nízkou dávkou, alebo štandardnou udržiavacou dávkou, ako je uvedené v Tabuľke 28.

Tabuľka 28. Udržiavací režim

Hmotnosť pacienta	Nízka dávka	Štandardná dávka
< 40 kg	10 mg každý druhý týždeň	20 mg každý druhý týždeň
≥ 40 kg	20 mg každý druhý týždeň	40 mg každý druhý týždeň

Výsledky účinnosti

Primárny koncový ukazovateľ v štúdii bola klinická remisia v 26. týždni, definovaná ako skóre PCDAI 10.

Klinická remisia a klinická odpoveď na liečbu (definovaná ako zníženie skóre PCDAI o najmenej 15 bodov v porovnaní s východiskovou hodnotou) sú uvedené v Tabuľke 29. Percentá vysadenia kortikosteroidov alebo imunomodulátorov sú uvedené v Tabuľke 30.

Tabuľka 29. Pediatrická CD štúdia
Klinická remisia PCDAI a odpoveď

	Štandardná dávka 40/20 mg každý druhý týždeň N = 93	**Nízka dávka 20/10 mg každý druhý týždeň N = 95**	**Hodnota p***
Týždeň 26			
Klinická remisia	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinická odpoveď	59,1 %	48,4 %	0,073
Týždeň 52			
Klinická remisia	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinická odpoveď	41,9 %	28,4 %	0,038

* porovnanie hodnoty p štandardná dávka verzus nízka dávka

Tabuľka 30. Pediatrická CD štúdia
Vysadenie kortikosteroidov alebo imunomodulátorov a remisia fistúl

	Štandardná dávka 40/20 mg každý druhý týždeň	**Nízka dávka 20/10 mg každý druhý týždeň**	**Hodnota p[1]**
Vysadenie kortikosteroidov	**N = 33**	**N = 38**	
26. týždeň	84,8 %	65,8 %	0,066
52. týždeň	69,7 %	60,5 %	0,420
Vysadenie imunomodulátorov[2]	**N = 60**	**N = 57**	
52. týždeň	30,0 %	29,8 %	0,983
Remisia fistúl[3]	**N = 15**	**N = 21**	
26. týždeň	46,7 %	38,1 %	0,608
52. týždeň	40,0 %	23,8 %	0,303

1 porovnanie hodnoty p štandardná dávka verzus nízka dávka
2 imunosupresívna liečba mohla byť zastavená len v 26. týždni alebo neskôr na základe uváženia skúšajúceho lekára o tom, či jedinec spĺňa kritériá klinickej odpovede
3 definované ako uzavretie všetkých fistúl, ktoré secernovali na začiatku liečby, prinajmenšom pri 2 po sebe nasledujúcich návštevách po východiskovej návšteve

Štatisticky významné zvýšenia (zlepšenie) indexu telesnej hmotnosti a rýchlosti rastu z východiskového stavu do 26. a 52. týždňa boli pozorované u oboch liečebných skupín.

Štatisticky a klinicky významné zlepšenia v porovnaní s východiskovým stavom boli pozorované u oboch liečebných skupín aj pre parametre kvality života (vrátane IMPACT III).

Sto pediatrických pacientov (n = 100) zo štúdie s Crohnovou chorobou pokračovalo v otvorenej dlhodobej predĺženej štúdii. Po 5 rokoch liečby adalimumabom pretrvala klinická remisia u 74,0 % (37/50) z 50 pacientov, ktorí zotrvali v štúdii, a u 92,0 % (46/50) pacientov pretrvala klinická odpoveď podľa PCDAI.

Ulcerózna kolitída u pediatrických pacientov

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu sa hodnotila v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdii u 93 pediatrických pacientov vo veku od 5 do 17 rokov so stredne ťažkou až ťažkou ulceróznou kolitídou (Mayo skóre 6 až 12 a endoskopické podskóre 2 alebo 3 body, potvrdené centrálne vyhodnotenou endoskopiou), ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú terapiu alebo ju netolerovali. U približne 16 % pacientov v skúšaní zlyhala predchádzajúca anti-TNF liečba. Pacienti, ktorí dostávali v čase prijatia do skúšania kortikosteroidy, mohli po 4. týždni dávku kortikosteroidov znížiť.

V indukčnom období štúdie bolo 77 pacientov randomizovaných v pomere 3 : 2 na dvojito zaslepenú liečbu adalimumabom v úvodnej dávke 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni alebo v úvodnej dávke 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0, liečbu placebom v 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni. Obidve skupiny dostali v 4. a 6. týždni 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg). Po prijatí dodatku k dizajnu skúšania dostávalo zvyšných 16 pacientov, ktorí boli prijatí v indukčnom období, otvorenú liečbu adalimumabom v úvodnej dávke 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni.

V 8. týždni bolo 62 pacientov, ktorí preukázali klinickú odpoveď podľa parciálneho Mayo skóre (PMS; definovaná ako pokles PMS $\geqslant$ 2 body a $\geqslant$ 30 % v porovnaní s počiatočným stavom), randomizovaných na dvojito zaslepenú udržiavaciu liečbu adalimumabom v dávke 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý týždeň alebo udržiavaciu dávku 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý druhý týždeň. Pred prijatím dodatku k dizajnu skúšania bolo 12 dodatočných pacientov, ktorí preukázali klinickú odpoveď podľa PMS, randomizovaných na používanie placeba, neboli však zahrnutí do potvrdzujúcej analýzy účinnosti.

Vzplanutie ochorenia bolo definované ako zvýšenie PMS najmenej o 3 body (u pacientov s PMS 0 až 2 v 8. týždni), najmenej o 2 body (u pacientov s PMS 3 až 4 v 8. týždni) alebo aspoň o 1 bod (u pacientov s PMS 5 až 6 v 8. týždni).

Pacienti, ktorí v 12. týždni alebo neskôr splnili kritériá pre vzplanutie ochorenia, boli randomizovaní na opakovanú úvodnú dávku 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) alebo dávku 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) a naďalej dostávali príslušný režim udržiavacieho dávkovania.

Výsledky účinnosti

Spoločnými primárnymi ukazovateľmi skúšania boli klinická remisia podľa PMS (definovaná ako PMS $\leqslant$ 2 a žiadne individuálne podskóre > 1) v 8. týždni a klinická remisia podľa FMS (Full Mayo Score, celkové Mayo skóre) (definovaná ako Mayo skóre $\leqslant$ 2 a žiadne individuálne podskóre > 1) v 52. týždni u pacientov, ktorí v 8. týždni dosiahli klinickú odpoveď podľa PMS.

Miera klinickej remisie podľa PMS v 8. týždni u pacientov v každej z dvojito zaslepených indukčných skupín používajúcich adalimumab je uvedená v Tabuľke 31.

Tabuľka 31. Klinická remisia v 8. týždni podľa PMS

	Adalimumab[a] **Maximálne 160 mg** **v týždni 0/placebo v 1. týždni** N = 30	**Adalimumab[b, c]** **Maximálne 160 mg** **v týždni 0 a 1. týždni** N = 47
Klinická remisia	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)
[a] Adalimumab 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0, placebo v 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni [b] Adalimumab 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a v 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni [c] Nezahŕňa otvorenú úvodnú dávku adalimumabu 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni Poznámka č. 1: Obidve indukčné skupiny dostali v 4. a 6. týždni 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg). Poznámka č. 2: Pacienti s chýbajúcimi hodnotami v 8. týždni boli považovaní za pacientov, ktorí nedosiahli koncový parameter.		

V 52. týždni sa hodnotila klinická remisia podľa FMS u respondérov v 8. týždni, klinická odpoveď podľa FMS (definovaná ako pokles Mayo skóre ≥ 3 body a ≥ 30 % v porovnaní s počiatočným stavom) u respondérov v 8. týždni, zahojenie sliznice (definované ako Mayo endoskopické podskóre ≤ 1) u respondérov v 8. týždni, klinická remisia podľa FMS u pacientov v remisii v 8. týždni a podiel pacientov v remisii bez kortikosteroidov podľa FMS u respondérov v 8. týždni u pacientov, ktorí používali adalimumab dvojito zaslepeným spôsobom v udržiavacích dávkach maximálne 40 mg každý druhý týždeň (0,6 mg/kg) a maximálne 40 mg každý týždeň (0,6 mg/kg) (Tabuľka 32).

Tabuľka 32. Výsledky účinnosti v 52. týždni

	Adalimumab[a] **Maximálne 40 mg každý druhý týždeň** N = 31	**Adalimumab[b]** **Maximálne 40 mg každý týždeň** N = 31
Klinická remisia u respondérov podľa PMS v 8. týždni	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %)
Klinická odpoveď u respondérov podľa PMS v 8. týždni	19/31 (61,3 %)	21/31 (67,7 %)
Zahojenie sliznice u respondérov podľa PMS v 8. týždni	12/31 (38,7 %)	16/31 (51,6 %)
Klinická remisia u pacientov v remisii podľa PMS v 8. týždni	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %)
Remisia bez kortikosteroidov u respondérov podľa PMS v 8. týždni[c]	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)
[a] Adalimumab 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý druhý týždeň [b] Adalimumab 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý týždeň [c] U pacientov, ktorí na začiatku skúšania súbežne užívali kortikosteroidy Poznámka: Pacienti s chýbajúcimi hodnotami v 52. týždni alebo randomizovaní na používanie opakovanej úvodnej dávky alebo udržiavacej liečby sa vo vzťahu ku koncovým parametrom v 52. týždni považovali za non-respondérov.		

Ďalšie sledované cieľové parametre účinnosti zahŕňali klinickú odpoveď podľa indexu aktivity ulceróznej kolitídy u pediatrických pacientov (PUCAI) (definovaná ako pokles PUCAI ⩾ 20 bodov v porovnaní s počiatočným stavom) a klinickú remisiu podľa PUCAI (definovanú ako PUCAI < 10) v 8. a 52. týždni (Tabuľka 33).

Tabuľka 33. Výsledky sledovaných cieľových parametrov podľa indexu PUCAI

	8. týždeň	
	Adalimumab[a] Maximálne 160 mg v týždni 0/placebo v 1. týždni N = 30	**Adalimumab[b,c] Maximálne 160 mg v týždni 0 a 1. týždni** N = 47
Klinická remisia podľa indexu PUCAI	10/30 (33,3 %)	22/47 (46,8 %)
Klinická odpoveď podľa indexu PUCAI	15/30 (50,0 %)	32/47 (68,1 %)
	52. týždeň	
	Adalimumab[d] Maximálne 40 mg každý druhý týždeň N = 31	**Adalimumab[e] Maximálne 40 mg každý týždeň** N = 31
Klinická remisia u respondérov podľa PUCAI v 8. týždni	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Klinická odpoveď u respondérov podľa PUCAI v 8. týždni	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)

[a] Adalimumab 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0, placebo v 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni
[b] Adalimumab 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni
[c] Nezahŕňa otvorenú úvodnú dávku adalimumabu 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni
[d] Adalimumab 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý druhý týždeň
[e] Adalimumab 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý týždeň

Poznámka č. 1: Obidve indukčné skupiny dostali v 4. a 6. týždni 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg).
Poznámka č. 2: Pacienti s chýbajúcimi hodnotami v 8. týždni boli považovaní za pacientov, ktorí nedosiahli koncové parametre.
Poznámka č. 3: Pacienti s chýbajúcimi hodnotami v 52. týždni alebo randomizovaní na používanie opakovanej úvodnej dávky alebo udržiavacej liečby sa vo vzťahu ku koncovým parametrom v 52. týždni považovali za non-respondérov.

Spomedzi pacientov liečených adalimumabom, ktorí dostali počas udržiavacieho obdobia opakovanú úvodnú dávku, dosiahli v 52. týždni klinickú odpoveď podľa FMS 2/6 (33 %).

Kvalita života

V skupinách liečených adalimumabom bolo pozorované klinicky významné zlepšenie v parametroch kvality života (vrátane IMPACT III) a v skóre zhoršenia produktivity práce a aktivít (Work Productivity and Activity Impairment, WPAI) v porovnaní s počiatočným stavom.

V skupinách liečených adalimumabom bol pozorovaný klinicky významný nárast (zlepšenie) rýchlosti rastu v porovnaní s počiatočným stavom a u účastníkov s vysokou udržiavacou dávkou maximálne 40 mg (0,6 mg/kg) každý týždeň bol pozorovaný klinicky významný nárast (zlepšenie) indexu telesnej hmotnosti v porovnaní s počiatočným stavom.

Uveitída u pediatrických pacientov

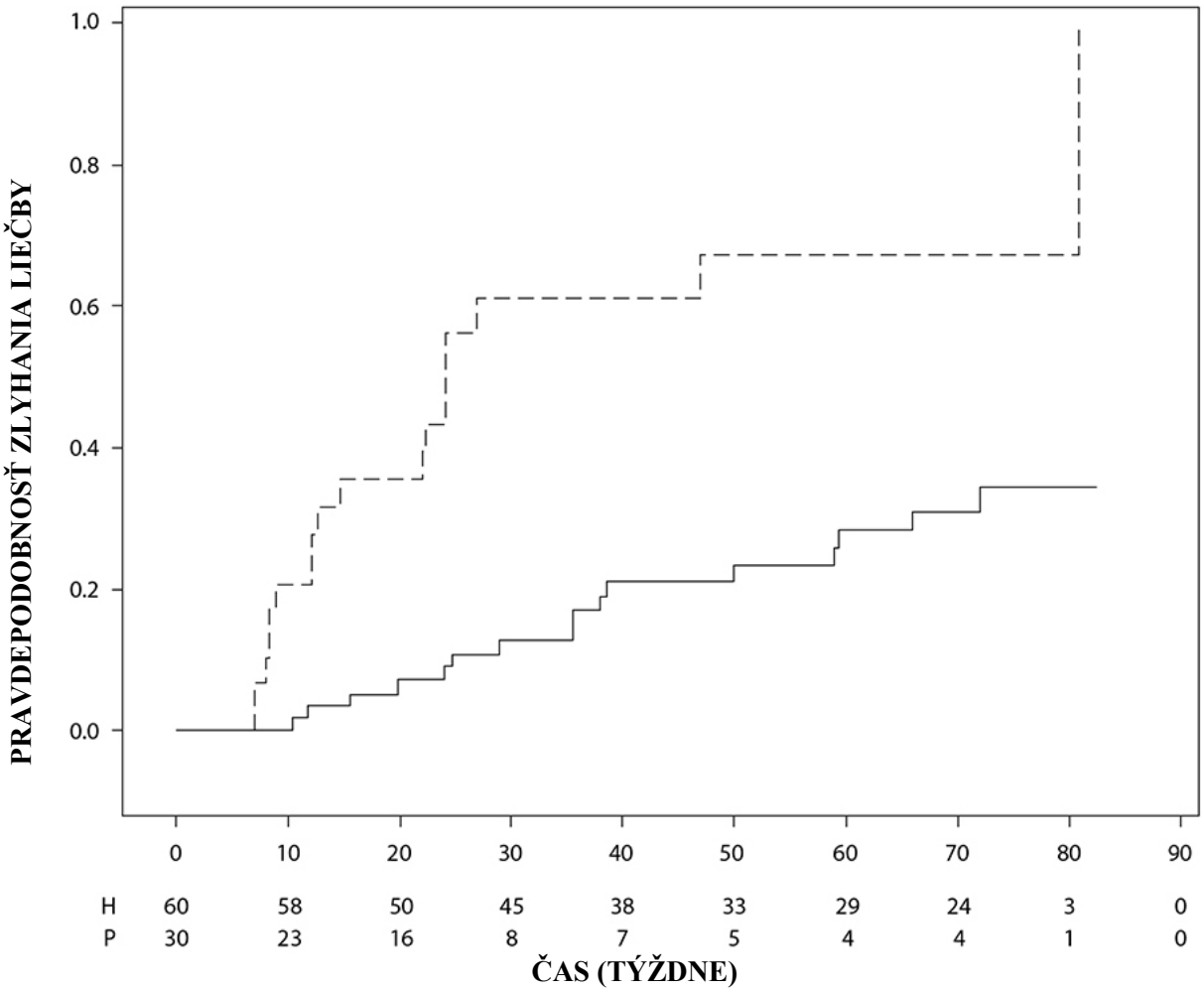
Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu sa hodnotili v randomizovanej, dvojito zaslepenej, kontrolovanej štúdii s účasťou 90 pediatrických pacientov vo veku od 2 do < 18 rokov s aktívnou neinfekčnou anteriórnou uveitídou spojenou s JIA, ktorí nereagovali na najmenej 12-týždňovú liečbu metotrexátom. Pacienti dostávali buď placebo, alebo 20 mg adalimumabu (ak < 30 kg), alebo 40 mg adalimumabu (ak ≥ 30 kg) každý druhý týždeň v kombinácii s východiskovou dávkou metotrexátu.

Primárnym koncovým ukazovateľom bol „čas do zlyhania liečby“. Kritériami zlyhania liečby boli zhoršenie alebo trvalé nezlepšenie očného zápalu, čiastočné zlepšenie s rozvojom trvalých očných komorbidít alebo zhoršenie očných komorbidít, nepovolené používanie súbežne podávaných liekov a prerušenie liečby na dlhší čas.

Klinická odpoveď

Adalimumab významne oddialil čas do zlyhania liečby v porovnaní s placebom (pozri obrázok 3, P < 0,0001 z logaritmického testu poradí). Medián času do zlyhania liečby bol 24,1 týždňa u pacientov liečených placebom, zatiaľ čo medián času do zlyhania liečby u pacientov liečených adalimumabom nebolo možné stanoviť, pretože zlyhanie liečby zaznamenalo menej ako polovica týchto pacientov. Adalimumab výrazne znížil riziko zlyhania liečby o 75 % v porovnaní s placebom, ako je to vidieť z pomeru rizika (HR = 0,25 [95 % IS: 0,12; 0,49]).

Obrázok 3: Kaplanove-Meierove krivky znázorňujúce čas do zlyhania liečby v štúdii uveitídy u pediatrických pacientov



Poznámka: P = placebo (počet rizikových účastníkov); **A = adalimumab** (počet rizikových účastníkov).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia a distribúcia

Po subkutánnom podaní jednorazovej dávky 40 mg bola absorpcia a distribúcia adalimumabu pomalá. Maximálne sérové koncentrácie sa dosiahli asi 5 dní po podaní. Priemerná absolútna biologická dostupnosť adalimumabu, na základe troch štúdií, bola 64 % po podaní jednorazovej subkutánnej dávky 40 mg. Po jednorazových intravenóznych dávkach v rozpätí od 0,25 do 10 mg/kg boli koncentrácie lieku úmerné dávke. Po dávkach 0,5 mg/kg (~ 40 mg) bol klírens v rozsahu od 11 do 15 ml/hodinu, distribučný objem (Vss) v rozsahu od 5 do 6 litrov a priemerný polčas terminálnej fázy bol približne dva týždne. Koncentrácie adalimumabu v synoviálnej tekutine, stanovené u niekoľkých pacientov s ťažkou reumatoidnou artritídou, boli v rozsahu od 31 do 96 % sérových koncentrácií.

Po subkutánnom podávaní 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň u dospelých pacientov s reumatoidnou artritídou (RA) boli najnižšie priemerné sérové koncentrácie v rovnovážnom stave približne 5 µg/ml (bez súbežnej liečby metotrexátom) a 8 až 9 µg/ml (pri súbežsnej liečbe metotrexátom). Najnižšie sérové koncentrácie adalimumabu v rovnovážnom stave sa zvyšovali približne úmerne s dávkou pri subkutánnom podávaní 20, 40 a 80 mg každý druhý týždeň aj každý týždeň.

Po podávaní dávky 24 mg/m^2 (maximálne 40 mg) subkutánne každý druhý týždeň pacientom s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou (JIA), ktorí mali 4 až 17 rokov, bola najnižšia priemerná sérová koncentrácia adalimumabu v rovnovážnom stave (hodnoty merané v týždňoch 20 až 48) 5,6 ± 5,6 µg/ml (102 % CV) pri adalimumabe bez súbežného metotrexátu a 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7 % CV) so súbežným metotrexátom.

U pacientov s polyartikulárnou JIA, ktorí boli vo veku 2 až < 4 roky alebo 4 roky a viac a mali hmotnosť < 15 kg, ktorým bol podávané dávky adalimumabu 24 mg/m^2, boli najnižšie priemerné sérové koncentrácie adalimumabu v rovnovážnom stave 6,0 ± 6,1 µg/ml (101 % CV) pri adalimumabe bez súbežného metotrexátu a 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2 % CV) so súbežným metotrexátom.

Po podávaní dávky 24 mg/m^2 (maximálne 40 mg) subkutánne každý druhý týždeň pacientom s artritídou spojenou s entezitídou, ktorí mali 6 až 17 rokov, boli najnižšie priemerné sérové koncentrácie adalimumabu v rovnovážnom stave 8,8 ± 6,6 mg/ml pri adalimumabe bez súbežného metotrexátu a 11,8 ± 4,3 µg/ml so súbežným metotrexátom (hodnoty merané v 24. týždni).

U dospelých pacientov so psoriázou bola priemerná najnižšia rovnovážna koncentrácia 5 µg/ml počas liečby adalimumabom v monoterapii v dávke 40 mg každý druhý týždeň.

Po podávaní dávky 0,8 mg/kg (maximálne 40 mg) subkutánne každý druhý týždeň pediatrickým pacientom s chronickou ložiskovou psoriázou priemerná najnižšia (± SD) sérová koncentrácia adalimumabu v rovnovážnom stave približne 7,4 ± 5,8 µg/ml (79 % CV).

Po subkutánnom podávaní 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň dospelým pacientom s nerádiografickou axiálnou spondylartritídou bola v týždni 68 priemerná (± SD) najnižšia koncentrácia v rovnovážnom stave 8,0 ± 4,6 µg/ml.

U dospelých pacientov s hidradenitis suppurativa sa pri dávke 160 mg adalimumabu v týždni 0 nasledovanej dávkou 80 mg v 2. týždni dosiahla počas indukčného obdobia najnižšia hodnota sérových koncentrácií adalimumabu približne od 7 do 8 µg/ml v 2. a 4. týždni. U pacientov, ktorí dostávali udržiavaciu dávku 40 mg adalimumabu každý týždeň, sa pozorovali od 12. do 36. týždňa priemerné minimálne rovnovážne hladiny približne od 8 do 10 µg/ml.

Expozícia adalimumabu u dospievajúcich pacientov s HS sa predpovedala s použitím populačného farmakokinetického modelovania a simulácie na základe farmakokinetických parametrov zistených

naprieč indikáciami u iných pediatrických pacientov (s pediatrickou psoriázou, juvenilnou idiopatickou artritídou, pediatrickou Crohnovou chorobou a artritídou spojenou s entezitídou). Odporúčaná dávkovacia schéma u dospievajúcich s HS je 40 mg každý druhý týždeň. Pretože expozícia adalimumabu môže byť ovplyvnená telesnou hmotnosťou, u dospievajúcich s vyššou telesnou hmotnosťou a nedostatočnou odpoveďou môže byť prospešné dávkovanie 40 mg každý týždeň, ktoré je odporúčané pre dospelých.

U pacientov s Crohnovou chorobou začiatočná dávka 80 mg adalimumabu v týždni 0 nasledovaná dávkou 40 mg adalimumabu v týždni 2 dosahuje počas indukčného obdobia najnižšiu hodnotu sérových koncentrácií adalimumabu približne 5,5 µg/ml. Začiatočná dávka 160 mg adalimumabu v týždni 0 nasledovaná 80 mg adalimumabu v týždni 2 dosahuje počas indukčného obdobia najnižšiu hodnotu sérových koncentrácií adalimumabu približne 12 µg/ml. U tých pacientov s Crohnovou chorobou, ktorí dostávali udržiavaciu dávku 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň, sa pozorovali priemerné rovnovážne najnižšie hladiny približne 7 µg/ml.

V otvorenej liečbe detských pacientov so stredne ťažkou až ťažkou CD bola začiatočná dávka adalimumabu 160/80 alebo 80/40 mg v týždni 0 a 2, a to v závislosti od hranice telesnej hmotnosti40 kg. V týždni 4 boli pacienti randomizovaní 1:1 do skupín s udržiavacou liečbou buď so štandardnou dávkou (40/20 mg eow) alebo nízkou dávkou (20/10 mg eow) v závislosti od telesnej hmotnosti. Priemerné najnižšie (± SD) sérové koncentrácie adalimumabu dosiahnuté v týždni 4 boli 15,7 ± 6,6 µg/ml u pacientov ≥ 40 kg (160/80 mg) a 10,6 ± 6,1 µg/ml u pacientov < 40 kg (80/40 mg).

U pacientov, ktorí ostali na randomizovanej liečbe, boli v týždni 52 priemerné najnižšie (±SD) koncentrácie adalimumabu 9,5 ± 5,6 µg/ml pre skupinu so štandardnou dávkou a 3,5 ± 2,2 µg/ml pre skupinu s nízkou dávkou. Priemerné najnižšie koncentrácie sa udržali u pacientov, ktorí pokračovali v liečbe adalimumabom každý druhý týždeň počas 52 týždňov. U pacientov, u ktorých sa dávka zvýšila z režimu každý druhý týždeň na raz týždenne boli v týždni 52 priemerné (±SD) sérové koncentrácie adalimumabu 15,3 ± 11,4 µg/ml (40/20 mg, raz týždenne) a 6,7 ± 3,5 µg/ml (20/10 mg, raz týždenne).

U pacientov s ulceróznou kolitídou, ktorým sa podávala začiatočná dávka 160 mg v týždni 0, po ktorej nasledovala dávka 80 mg v týždni 2, sa dosiahli najnižšie sérové koncentrácie adalimumabu 12 µg/ml počas obdobia indukcie. Priemerne najnižšie hladiny v rovnovážnom stave s hodnotou približne 8 µg/ml sa pozorovali u pacientov s ulceróznou kolitídou, ktorým sa podávala udržovacia dávka 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň.

Po subkutánnom podaní dávky 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) podľa telesnej hmotnosti každý druhý týždeň pediatrickým pacientom s ulceróznou kolitídou bola v 52. týždni priemerná najnižšia sérová koncentrácia adalimumabu v rovnovážnom stave 5,01±3,28 µg/ml. U pacientov, ktorí dostávali 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý týždeň, bola v 52. týždni priemerná (±SD) najnižšia sérová koncentrácia adalimumabu v rovnovážnom stave 15,7±5,60 µg/ml.

U dospelých pacientov s uveitídou, ktorým sa podávala začiatočná dávka 80 mg adalimumabu v týždni 0, po ktorej nasledovala dávka 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň od 1. týždňa, sa zistili priemerné koncentrácie v rovnovážnom stave približne 8 až 10 µg/ml.

Expozícia adalimumabu u pediatrických pacientov s uveitídou sa predpovedala s použitím populačného farmakokinetického modelovania a simulácie na základe farmakokinetických parametrov zistených naprieč indikáciami u iných pediatrických pacientov (s pediatrickou psoriázou, juvenilnou idiopatickou artritídou, pediatrickou Crohnovou chorobou a artritídou spojenou s entezitídou). Nie sú dostupné žiadne klinické údaje o expozícii týkajúce sa použitia začiatočnej dávky u detí < 6 rokov. Predpokladané expozície naznačujú, že za neprítomnosti metotrexátu môže viesť začiatočná dávka k počiatočnému zvýšeniu systémovej expozície.

Populačné farmakokinetické a farmakokinetické/farmakodynamické modelovanie a simulácia predpovedali porovnateľnú expozíciu a účinnosť adalimumabu u pacientov liečených 80 mg každý

druhý týždeň v porovnaní so 40 mg každý týždeň (vrátane dospelých pacientov s RA, HS, UC, CD alebo Ps, dospievajúcich pacientov s HS a pediatrických pacientov ≥ 40 kg s CD a UC).

Vzťah expozícia – odpoveď u pediatrickej populácii

Na základe údajov z klinických štúdií u pacientov s JIA (pJIA a ERA) sa stanovil vzťah expozícia – odpoveď medzi plazmatickými koncentráciami a odpoveďou PedACR 50. Zrejmá plazmatická koncentrácia adalimumabu, ktorá produkuje polovicu maximálnej pravdepodobnosti odpovede PedACR, 50 (EC50), bola 3 µg/ml (95% IS: 1-6 µg/ml).

Vzťahy expozícia – odpoveď medzi koncentráciou adalimumabu a účinnosťou u pediatrických pacientov s ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou boli stanovené pre PASI 75 resp. PGA čisté alebo minimálne. Hodnoty PASI 75 aj PGA čisté alebo minimálne rástli so zvyšujúcimi sa koncentráciami adalimumabu s podobnou zrejmou EC50 približne 4,5 µg/ml (95% IS 0,4-47,6 resp. 1,9-10,5).

Eliminácia

Populačná farmakokinetická analýza údajov od viac ako 1 300 pacientov s RA odhalila tendenciu k vyššiemu zdanlivému klírensu adalimumabu so zvyšujúcou sa telesnou hmotnosťou. Po úprave vzhľadom na hmotnostné rozdiely, pohlavie a vek sa preukázal minimálny vplyv na klírens adalimumabu. Sérové hladiny voľného adalimumabu (neviazaného na protilátky proti adalimumabu, anti-adalimumab antibodies - AAA) boli nižšie u pacientov s merateľným AAA.

Porucha funkcie pečene alebo obličiek

Adalimumab nebola študovaná u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje, na základe štúdií toxicity po jednorazovej dávke, toxicity po opakovanom podávaní a genotoxicity, neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V štúdii embryofetálnej toxicity/perinatálneho vývoja, uskutočnenej u opíc rodu Cynomolgus, ktorým sa podávali dávky 0, 30 a 100 mg/kg (9 - 17 opíc/skupina), sa nezistil žiadny dôkaz poškodenia plodov, spôsobený adalimumabom. Ani štúdie karcinogenity ani štandardné hodnotenie fertility a postnatálnej toxicity adalimumabu sa neuskutočnili pre nedostatok vhodných modelov pre protilátku s obmedzenou skríženou reaktivitou na TNF hlodavcov a na rozvoj neutralizačných protilátok u hlodavcov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Kyselina adipová
Monohydrát kyseliny citrónovej
Chlorid sodný
Manitol (E 421)
Polysorbát 80 (E 433)
Kyselina chlorovodíková (na úpravu pH) (E 507)
Hydroxid sodný (na úpravu pH) (E 524)
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke. Naplnenú injekčnú striekačku alebo naplnené pero uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Jednotlivá naplnená injekčná striekačka alebo naplnené pero Hefiya sa môže skladovať pri teplote do maximálne 25 °C po dobu až 21 dní. Naplnená injekčná striekačka alebo naplnené pero sa musí chrániť pred svetlom a zlikvidovať, ak sa nepoužije v priebehu tohto 21-dňového obdobia.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hefiya 20 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

0,4 ml roztok v striekačke z bezfarebného skla typu I na jednorazové použitie s gumovou zátkou (brómbutylová guma) a ihlou kalibra 29 G z nehrdzavejúcej ocele s automatickým chráničom ihly a prstovou zarážkou, gumovým krytom ihly (termoplastický elastomér) a plastovým piestom.

Balenie 2 naplnených injekčných striekačkách v blistri

Hefiya 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

0,8 ml roztok v striekačke z bezfarebného skla typu I na jednorazové použitie s gumovou zátkou (brómbutylová guma) a ihlou kalibra 29 Gz nehrdzavejúcej ocele s automatickým chráničom ihly a prstovou zarážkou, gumovým krytom ihly (termoplastický elastomér) a plastovým piestom.

Balenia 1 a 2 naplnených injekčných striekačkách v blistri
Multibalenie obsahujúce 6 (3 balenia po 2) naplnených injekčných striekačiek v blistri

Hefiya 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere

0,8 ml roztok v striekačke z bezfarebného skla na jednorazové použitie nasadenej na pere trojuholníkového tvaru s priezorom s označením. Striekačka vnútri pera je vyrobená zo skla typu I s ihlou kalibra 29 G z nehrdzavejúcej ocele, vnútorným gumovým krytom ihly (termoplastický elastomér), gumovou zátkou (brómbutylová guma).

Balenia 1 a 2 naplnených pier
Multibalenie obsahujúce 6 (3 balenia po 2) naplnených pier

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Podrobný návod na použitie nájdete v písomnej informácii pre používateľa, časť 7, „Návod na použitie“.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Rakúsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Hefiya 20 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

EU/1/18/1287/007

Hefiya 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

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

Hefiya 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26. júl 2018
Dátum posledného predĺženia registrácie: 6. februára 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky https://www.ema.europa.eu.

1. NÁZOV LIEKU

Hefiya 20 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Hefiya 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Hefiya 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere

Hefiya 80 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Hefiya 80 mg injekčný roztok v naplnenom pere

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Hefiya 20 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Každá 0,2 ml jednodávková naplnená injekčná striekačka obsahuje 20 mg adalimumabu.

Hefiya 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Každá 0,4 ml jednodávková naplnená injekčná striekačka obsahuje 40 mg adalimumabu.

Hefiya 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere

Každé 0,4 ml jednodávkové naplnené pero obsahuje 40 mg adalimumabu.

Hefiya 80 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Každá 0,8 ml jednodávková naplnená injekčná striekačka obsahuje 80 mg adalimumabu.

Hefiya 80 mg injekčný roztok v naplnenom pere

Každé 0,8 ml jednodávkové naplnené pero obsahuje 80 mg adalimumabu.

Adalimumab je rekombinantná ľudská monoklonálna protilátka, produkovaná ovariálnymi bunkami čínskeho škrečka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia) v naplnenej injekčnej striekačke
Injekčný roztok (injekcia) v naplnenom pere (SensoReady)

Číry až mierne opalescenčný, bezfarebný alebo mierne žltkastý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Reumatoidná artritída

Hefiya je indikovaná v kombinácii s metotrexátom na:

- liečbu stredne ťažkej až ťažkej aktívnej reumatoidnej artritídy u dospelých pacientov, u ktorých bola nedostatočná odpoveď na liečbu chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi, vrátane metotrexátu;
- liečbu ťažkej, aktívnej a progresívnej reumatoidnej artritídy u dospelých pacientov, ktorí v minulosti neboli liečení metotrexátom.

Hefiya sa môže podávať v monoterapii v prípade neznášanlivosti metotrexátu alebo ak je pokračovanie liečby metotrexátom nevhodné.

Röntgenovým vyšetrovaním sa preukázalo, že adalimumab znižuje rýchlosť progresie poškodenia kĺbov a zlepšuje fyzické funkcie, keď sa podáva v kombinácii s metotrexátom.

Juvenilná idiopatická artritída

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída

Hefiya je v kombinácii s metotrexátom indikovaná na liečbu aktívnej polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy u pacientov vo veku od 2 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na jedno alebo viac ochorenie modifikujúcich antireumatík (*Disease-Modifying Antirheumatic Drugs - DMARDs*). Hefiya sa môže podávať ako monoterapia v prípade intolerancie metotrexátu alebo ak je pokračovanie v liečbe metotrexátom nevhodné (účinnosť monoterapie, pozri časť 5.1). Adalimumab sa neskúmal u pacientov mladších ako 2 roky.

Artritída spojená s entezitídou

Hefiya je indikovaná na liečbu aktívnej artritídy spojenej s entezitídou u pacientov vo veku 6 rokov a starších, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu alebo ju netolerujú (pozri časť 5.1).

Axiálna spondylartritída

Ankylozujúca spondylitída (AS)

Hefiya je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s ťažkou aktívnou ankylozujúcou spondylitídou, ktorí neodpovedali adekvátne na konvenčnú liečbu.

Axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu AS

Hefiya je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s ťažkou axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu AS, ale s objektívnymi príznakmi zápalu so zvýšeným CRP a/alebo MRI, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na nesteroidové protizápalové lieky (NSAID) alebo ich netolerujú.

Psoriatická artritída

Hefiya je indikovaná na liečbu aktívnej a progresívnej formy psoriatickej artritídy u dospelých pacientov, u ktorých odpoveď na predchádzajúcu liečbu chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi nebola dostatočná.

RTG vyšetrenia preukázali, že adalimumab znižuje rýchlosť progresie poškodenia periférnych kĺbov u pacientov s polyartikulárnymi symetrickými podtypmi ochorenia (pozri časť 5.1) a zlepšuje fyzickú funkciu.

Psoriáza

Hefiya je indikovaná na liečbu stredne ťažkej až ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy u dospelých pacientov, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

Hefiya je indikovaná na liečbu závažnej chronickej ložiskovej psoriázy u detí a dospievajúcich vo veku od 4 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na lokálnu liečbu a fototerapie alebo sú nevhodnými kandidátmi na tieto terapie.

Hidradenitis suppurativa (HS)

Hefiya je indikovaná na liečbu aktívnej stredne ťažkej až ťažkej hidradenitis suppurativa (acne inversa) u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú systémovú HS terapiu (pozri časti 5.1 a 5.2).

Crohnova choroba

Hefiya je indikovaná na liečbu stredne ťažkej až ťažkej aktívnej Crohnovej choroby u dospelých pacientov, ktorí napriek úplnej a primeranej liečbe kortikosteroidmi a/alebo imunosupresívami na túto liečbu neodpovedali; alebo ktorí túto liečbu netolerujú alebo je u nich táto liečba zdravotne kontraindikovaná.

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

Hefiya je indikovaná na liečbu stredne ťažkej až ťažkej aktívnej Crohnovej choroby u pediatrických pacientov (vo veku od 6 rokov), ktorí mali neadekvátnu odpoveď na konvenčnú liečbu, vrátane primárnej nutričnej liečby a kortikosteroidov a/alebo imunomodulátorov, alebo ktorí takúto liečbu netolerujú alebo je u nich kontraindikovaná.

Ulcerózna kolitída

Hefiya je indikovaná na liečbu stredne ťažkej až ťažkej aktívnej ulceróznej kolitídy u dospelých pacientov, u ktorých odpoveď na predchádzajúcu konvenčnú liečbu, vrátane kortikosteroidov a 6-merkaptopurínu (6-MP) alebo azatioprinu (AZA), nebola dostatočná alebo túto liečbu netolerujú alebo je u nich táto liečba zdravotne kontraindikovaná.

Ulcerózna kolitída u pediatrických pacientov

Hefiya je indikovaná na liečbu stredne ťažkej až ťažkej aktívnej ulceróznej kolitídy u pediatrických pacientov (od 6 rokov), ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu vrátane kortikosteroidov a/alebo 6-merkaptopurínu (6-MP) alebo azatioprínu (AZA), alebo ktorí takúto liečbu netolerujú alebo je u nich kontraindikovaná.

Uveitída

Hefiya je indikovaná na liečbu neinfekčnej intermediárnej a posteriórnej uveitídy a panuveitídy u dospelých pacientov, u ktorých odpoveď na kortikosteroidy nebola dostatočná a u pacientov, u ktorých sa vyžaduje šetrenie kortikosteroidmi alebo u ktorých liečba kortikosteroidmi nie je vhodná.

Uveitída u pediatrických pacientov

Hefiya je indikovaná na liečbu chronickej neinfekčnej anteriórnej uveitídy u pediatrických pacientov vo veku od 2 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu alebo ju netolerujú, alebo u ktorých je konvenčná liečba nevhodná.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Hefiyou má začať a monitorovať odborný lekár so skúsenosťami v diagnostike a liečbe ochorení, na ktoré je Hefiya indikovaná. Oftalmológom sa odporúča, aby sa pred začatím liečby Hefiyou poradili s príslušným špecialistom (pozri časť 4.4). Pacientom, ktorí sú liečení Hefiyou, sa má poskytnúť informačná kartička pre pacienta.

Po riadnom zácviku v injekčnej technike si pacienti môžu sami podávať Hefiya, ak ich lekár rozhodne, že je to vhodné, a ak je v prípade potreby zaistená lekárska pomoc.

Počas liečby Hefiyou sa má optimalizovať iná sprievodná liečba (napr. kortikosteroidy a/alebo imunomodulačné lieky).

Dávkovanie

Reumatoidná artritída

Odporúčaná dávka Hefiye pre dospelých s reumatoidnou artritídou je 40 mg adalimumabu, podávaného subkutánnou injekciou v jednej dávke každý druhý týždeň. Počas liečby Hefiyou má pokračovať liečba metotrexátom.

Počas liečby Hefiyou sa môže pokračovať v podávaní glukokortikoidov, salicylátov, nesteroidových antiflogistík alebo analgetík. Kombinácie s chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi, okrem metotrexátu, pozri časti 4.4 a 5.1.

U pacientov, u ktorých došlo pri monoterapii k zníženiu odpovede na Hefiyu 40 mg každý druhý týždeň, môže byť prospešné zvýšenie dávky na 40 mg adalimumabu každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Dostupné údaje naznačujú, že klinická odpoveď sa zvyčajne dosiahne v priebehu 12 týždňov liečby. Pokračovanie v liečbe je potrebné zvážiť u pacienta, ktorý nereaguje počas tejto doby.

Hefiya môže byť k dispozícii v rôznych silách a/alebo liekových formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Prerušenie liečby

Môže byť potrebné prerušiť liečbu, napríklad pred chirurgickým zákrokom alebo v prípade výskytu závažnej infekcie.

Dostupné údaje naznačujú, že opätovné podanie Hefiye po prerušení liečby na 70 dní alebo na dlhšie malo za následok rovnakú klinickú odpoveď a podobný bezpečnostný profil ako pred prerušením liečby.

Ankylozujúca spondylitída, axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu AS a psoriatická artritída

Odporúčaná dávka Hefiye u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou, axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu AS a u pacientov so psoriatickou artritídou je 40 mg adalimumabu, podávaného subkutánnou injekciou v jednej dávke každý druhý týždeň.

Dostupné údaje naznačujú, že klinická odpoveď na liečbu sa dosiahne zvyčajne v priebehu 12 týždňov liečby. Pokračovanie liečby sa má prehodnotiť u pacienta, ktorý v priebehu tohto obdobia na liečbu neodpovedá.

Psoriáza

Odporúčané dávkovanie Hefiye u dospelých pacientov je začiatočná dávka 80 mg podaných subkutánne, po uplynutí jedného týždňa od začiatočnej dávky sa podáva 40 mg subkutánne každý druhý týždeň.

Pre udržiavaciu dávku je k dispozícii Hefiya 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke a/alebo naplnenom pere.

Pokračovanie liečby po 16 týždňoch sa má starostlivo zvážiť u pacienta, u ktorého nedošlo počas tejto doby k odpovedi.

Po 16 týždňoch môžu mať pacienti s nedostatočnou odpoveďou na Hefiyu 40 mg každý druhý týždeň prínos zo zvýšenia dávky na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň. Výhody a riziká pokračujúcej týždennej liečby 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň je potrebné starostlivo prehodnotiť u pacientov s nedostatočnou odpoveďou po zvýšení dávky (pozri časť 5.1). Ak sa dosiahne adekvátna odpoveď s dávkou 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň, dávka môže byť následne znížená na 40 mg každý druhý týždeň.

Hefiya môže byť k dispozícii v rôznych silách a/alebo liekových formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Hidradenitis suppurativa

Odporúčaný dávkovací režim Hefiye u dospelých pacientov s hidradenitis suppurativa (HS) je počiatočná dávka v 1. deň 160 mg (podávaná ako dve 80 mg injekcie alebo štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo jedna 80 mg injekcia alebo dve 40 mg injekcie za deň počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), po ktorej nasleduje 80 mg o dva týždne na 15. deň (podávaná ako jedna 80 mg injekcia alebo dve 40 mg injekcie v jeden deň). O dva týždne neskôr (29. deň) pokračovať s dávkou 40 mg jedenkrát za týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň (podávaná ako jedna 80 mg injekcia alebo dve 40 mg injekcie v jeden deň). V priebehu liečby Hefiyou môžu byť v prípade potreby aj naďalej podávané antibiotiká. Odporúča sa, aby pacient počas liečby Hefiyou používal lokálny antiseptický prípravok na každodenné umývanie lézií HS.

Pokračovanie liečby po 12. týždni sa má starostlivo zvážiť u pacienta, ktorého stav sa v tomto časovom intervale nezlepšil.

Ak by bolo potrebné liečbu prerušiť, podávanie Hefiye 40 mg jedenkrát za týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň je možné znovu zaviesť (pozri časť 5.1).

Prínosy a riziká pokračujúcej dlhodobej liečby sa majú pravidelne vyhodnocovať (pozri časť 5.1).

Hefiya môže byť k dispozícii v rôznych silách a/alebo liekových formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Crohnova choroba

Odporúčaný začiatočný dávkovací režim Hefiye u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou je 80 mg v týždni 0 nasledovaný 40 mg v týždni 2. V prípade, že je potrebná rýchlejšia odpoveď na liečbu, môže sa s vedomím možnosti výskytu vyššieho rizika nežiaducich účinkov na začiatku liečby použiť režim 160 mg v týždni 0 a 80 mg v týždni 2 (dávka môže byť podaná ako dve 80 mg injekcie alebo štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako jedna 80 mg injekcia alebo dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), po ktorom

nasleduje 80 mg v týždni 2 (dávka podaná ako jedna 80 mg injekcia alebo dve 40 mg injekcie v jeden deň).

Odporúčaná dávka po začiatočnej liečbe je 40 mg každý druhý týždeň, podaná subkutánnou injekciou. Ak pacient ukončil liečbu Hefiyou a prejavy a príznaky choroby sa znova objavia, Hefiya sa môže aj v takom prípade znova podať. Je málo skúsenosti s opakovaným podaním po viac ako 8 týždňoch od predchádzajúcej dávky.

Počas udržiavacej liečby sa môžu kortikosteroidy postupne znižovať v súlade s postupmi zavedenými v klinickej praxi.

Niektorí pacienti, u ktorých došlo k poklesu odpovede na dávku Hefiye 40 mg každý druhý týždeň, môžu mať prínos zo zvýšenia dávky na 40 mg Hefiye každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Niektorí pacienti, ktorí neodpovedali na liečbu do 4. týždňa, môžu mať prínos z udržiavacej liečby pokračujúcej až do 12. týždňa. Pokračovanie liečby sa má znova starostlivo zvážiť u pacienta, ktorý v priebehu tohto obdobia na liečbu neodpovedal.

Hefiya môže byť k dispozícii v rôznych silách a/alebo liekových formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Ulcerózna kolitída

Odporúčaná začiatočná dávka Hefiye u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou ulceróznou kolitídou je 160 mg v týždni 0 (podaná ako dve 80 mg injekcie alebo štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako jedna 80 mg injekcia alebo dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní) a 80 mg v týždni 2 (podaná ako jedna 80 mg injekcia alebo dve 40 mg injekcie v jeden deň). Po začiatočnej liečbe je odporúčaná dávka 40 mg každý druhý týždeň subkutánne.

Počas udržiavacej liečby je možné znižovať dávky kortikosteroidov v súlade s miestnymi odporúčaniami pre klinickú prax.

Niektorí pacienti, u ktorých došlo k poklesu odpovede na dávku Hefiye 40 mg každý druhý týždeň, môžu mať prínos zo zvýšenia dávky na 40 mg Hefiye každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Dostupné údaje naznačujú, že klinická odpoveď sa obvykle dosiahne v priebehu 2 – 8 týždňov liečby. V liečbe Hefiyou sa neodporúča pokračovať u pacientov, u ktorých došlo počas tohto obdobia k zlyhaniu odpovede na liečbu.

Hefiya môže byť k dispozícii v rôznych silách a/alebo liekových formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Uveitída

Odporúčané dávkovanie Hefiye u dospelých pacientov s uveitídou je začiatočná dávka 80 mg, potom 40 mg podávaných každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od začiatočnej dávky. Pre udržiavaciu dávku je k dispozícii Hefiya 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke a/alebo naplnenom pere. Skúsenosti so začatím liečby samotným adalimumabom sú obmedzené. Liečbu Hefiyou možno začať v kombinácii s kortikosteroidmi a/alebo s inými nebiologickými imunomodulačnými liekmi. Dávku súbežne podávaných kortikosteroidov možno začať znižovať v súlade s klinickou praxou po uplynutí dvoch týždňov od začatia liečby Hefiyou.

Odporúča sa každý rok vyhodnocovať prínos a riziko pokračujúcej dlhodobej liečby (pozri časť 5.1).

Hefiya môže byť k dispozícii v rôznych silách a/alebo liekových formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Zvláštne skupiny pacientov

Starší ľudia

Nie je potrebná úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek a/alebo pečene

Adalimumab nebol študovaný v tejto populácii pacientov. Nemôžu sa urobiť žiadne odporúčania pre dávkovanie.

Pediatrická populácia

Juvenilná idiopatická artritída

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída vo veku od 2 rokov

Odporúčaná dávka Hefiye u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou vo veku od 2 rokov je založená na telesnej hmotnosti (Tabuľka 1). Hefiya sa podáva každý druhý týždeň vo forme subkutánnej injekcie.

Tabuľka 1. Dávkovanie Hefiye u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou

Hmotnosť pacienta	Dávkovací režim
10 kg až < 30 kg	20 mg každý druhý týždeň
≥ 30 kg	40 mg každý druhý týždeň

Dostupné údaje naznačujú, že klinická odpoveď sa zvyčajne dosiahne v priebehu 12 týždňov liečby. Ak pacient v tomto období neodpovedá na liečbu, má sa pokračovanie v liečbe starostlivo zvážiť.

Neexistuje žiadne relevantné použitie adalimumabu u pacientov mladších ako 2 roky pre túto indikáciu.

Hefiya môže byť k dispozícii v rôznych silách a/alebo liekových formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Artritída spojená s entezitídou

Odporúčaná dávka Hefiye u pacientov s artritídou spojenou s entezitídou vo veku od 6 rokov je založená na telesnej hmotnosti (Tabuľka 2). Hefiye sa podáva každý druhý týždeň vo forme subkutánnej injekcie.

Tabuľka 2. Dávkovanie Hefiye u pacientov s artritídou spojenou s entezitídou

Hmotnosť pacienta	Dávkovací režim
15 kg až < 30 kg	20 mg každý druhý týždeň
≥ 30 kg	40 mg každý druhý týždeň

Adalimumab sa neskúmal u pacientov s artritídou spojenou s entezitídou vo veku menej ako 6 rokov.

Hefiya môže byť k dispozícii v rôznych silách a/alebo liekových formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Psoriatická artritída a axiálna spondylartritída vrátane ankylozujúcej spondylitídy

Neexistuje žiadne relevantné použitie adalimumabu u detí pre indikácie ankylozujúca spondylitída a psoriatická artritída.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

Odporúčaná dávka Hefiye u pacientov s ložiskovou psoriázou vo veku od 4 do 17 rokov je založená na telesnej hmotnosti (Tabuľka 3). Hefiya sa podáva vo forme subkutánnej injekcie.

Tabuľka 3. Dávkovanie Hefiye u pediatrických pacientov s ložiskovou psoriázou

Hmotnosť pacienta	Dávkovací režim
15 kg až < 30 kg	Začiatočná dávka 20 mg, potom nasleduje 20 mg každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od začiatočnej dávky
≥ 30 kg	Začiatočná dávka 40 mg, potom nasleduje 40 mg každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od začiatočnej dávky

Ak pacient v tomto období neodpovedá na liečbu, má sa pokračovanie v liečbe dlhšej ako 16 týždňov starostlivo zvážiť.

Ak je indikovaná opätovná liečba adalimumabom, je potrebné dodržiavať vyššie uvedené pokyny týkajúce sa dávkovania a dĺžky liečby.

Bezpečnosť adalimumabu u pediatrických pacientov s ložiskovou psoriázou bola hodnotená v priemere počas 13 mesiacov.

Neexistuje žiadne relevantné použitie adalimumabu u detí mladších ako 4 roky pre túto indikáciu.

Hefiya môže byť k dispozícii v rôznych silách a/alebo liekových formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Hidradenitis suppurativa u dospievajúcich (vo veku od 12 rokov, s hmotnosťou aspoň 30 kg)

Neuskutočnili sa žiadne klinické štúdie s adalimumabom u dospievajúcich pacientov s HS. Dávkovanie adalimumabu u týchto pacientov sa stanovilo na základe farmakokinetického modelovania a simulácie (pozri časť 5.2).

Odporúčaná dávka Hefiye je 80 mg v týždni 0 nasledovaná dávkou 40 mg každý druhý týždeň od 1. týždňa, podávaná subkutánnou injekciou.

U dospievajúcich pacientov s nedostatočnou odpoveďou na dávku Hefiye 40 mg každý druhý týždeň možno zvážiť zvýšenie dávky na 40 mg jedenkrát za týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

V priebehu liečby Hefiyou môžu byť v prípade potreby aj naďalej podávané antibiotiká. Odporúča sa, aby pacient počas liečby Hefiyou používal lokálny antiseptický prípravok na každodenné umývanie lézií HS.

Pokračovanie liečby po 12. týždni sa má starostlivo zvážiť u pacienta, ktorého stav sa v tomto časovom intervale nezlepšil.

Ak by bolo potrebné liečbu prerušiť, podávanie Hefiye je možné podľa potreby znovu zaviesť.

Prínos a riziko pokračujúcej dlhodobej liečby sa majú pravidelne vyhodnocovať (pozri údaje o dospelých pacientoch v časti 5.1).

Neexistuje žiadne relevantné použitie adalimumabu u detí mladších ako 12 rokov pre túto indikáciu.

Hefiya môže byť k dispozícii v rôznych silách a/alebo liekových formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

Odporúčaná dávka Hefiye u pacientov s Crohnovou chorobou vo veku od 6 do 17 rokov je založená na telesnej hmotnosti (Tabuľka 4). Hefiya sa podáva vo forme subkutánnej injekcie.

Tabuľka 4. Dávkovanie Hefiye u pediatrických pacientov s Crohnovou chorobou

Hmotnosť pacienta	**Začiatočná dávka**	**Udržiavacia dávka počnúc týždňom 4**
< 40 kg	• 40 mg v týždni 0 a 20 mg v týždni 2 V prípade, že je potrebná rýchlejšia odpoveď na liečbu s vedomím možnosti vyššieho rizika nežiaducich udalostí pri vyššej začiatočnej dávke, môžu byť použité nasledujúce dávky: • 80 mg v týždni 0 a 40 mg v týždni 2	20 mg každý druhý týždeň
≥ 40 kg	• 80 mg v týždni 0 a 40 mg v týždni 2 V prípade, že je potrebná rýchlejšia odpoveď na liečbu s vedomím možnosti vyššieho rizika nežiaducich udalostí pri vyššej začiatočnej dávke, môžu byť použité nasledujúce dávky: • 160 mg v týždni 0 a 80 mg v týždni 2	40 mg každý druhý týždeň

Pacienti s nedostatočnou odpoveďou môžu mať úžitok zo zvýšenia dávky:

- < 40 kg: 20 mg každý týždeň
- ≥ 40 kg: 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň

U pacientov, ktorí neodpovedali na liečbu do týždňa 12, sa má starostlivo zvážiť pokračovanie v liečbe.

Neexistuje žiadne relevantné použitie adalimumabu u detí mladších ako 6 rokov pre túto indikáciu.

Hefiya môže byť k dispozícii v rôznych silách a/alebo liekových formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Ulcerózna kolitída u pediatrických pacientov

Odporúčaná dávka Hefiye u pacientov s ulceróznou kolitídou vo veku 6 až 17 rokov je založená na telesnej hmotnosti (Tabuľka 5). Hefiya sa podáva ako subkutánna injekcia.

Tabuľka 5. Dávka Hefiye u pediatrických pacientov s ulceróznou kolitídou

Hmotnosť pacienta	Úvodná dávka	Udržiavacia dávka počnúc 4. týždňom*
< 40 kg	• 80 mg v týždni 0 (podané ako jedna 80 mg injekcia alebo dve 40 mg injekcie v jeden deň) a • 40 mg v 2. týždni (podané ako jedna 40 mg injekcia)	• 40 mg každý druhý týždeň
≥ 40 kg	• 160 mg v týždni 0 (podané ako dve 80 mg injekcie alebo štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo jedna 80 mg injekcia alebo dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní) a • 80 mg v 2. týždni (podané ako jedna 80 mg injekcia alebo dve 40 mg injekcie v jeden deň)	• 80 mg každý druhý týždeň (podávané ako jedna 80 mg injekcia alebo dve 40 mg injekcie v jeden deň)

*Pediatrickí pacienti, ktorí dosiahnu počas liečby Hefiyou vek 18 rokov, majú pokračovať v používaní predpísanej udržiavacej dávky.

U pacientov, ktorí počas 8 týždňov nevykazujú znaky odpovede, je potrebné pokračovanie liečby po uplynutí tohto obdobia starostlivo zvážiť.

Neexistuje žiadne relevantné použitie Hefiye u detí mladších ako 6 rokov pre túto indikáciu.

Hefiya môže byť dostupná v rôznych silách a/alebo liekových formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Uveitída u pediatrických pacientov

Odporúčaná dávka Hefiye u pediatrických pacientov s uveitídou vo veku od 2 rokov je založená na telesnej hmotnosti (Tabuľka 6). Hefiya sa podáva vo forme subkutánnej injekcie.

V prípade uveitídy u pediatrických pacientov nie sú žiadne skúsenosti s liečbou Hefiyou bez súbežnej liečby metotrexátom.

Tabuľka 6. Dávkovanie Hefiye u pediatrických pacientov s uveitídou

Hmotnosť pacienta	Dávkovací režim
< 30 kg	20 mg každý druhý týždeň v kombinácii s metotrexátom
≥ 30 kg	40 mg každý druhý týždeň v kombinácii s metotrexátom

Keď sa liečba Hefiyou začína, je možné podať začiatočnú dávku 40 mg u pacientov < 30 kg alebo 80 mg u pacientov ≥ 30 kg jeden týždeň pred začiatkom udržiavacej liečby. Nie sú dostupné žiadne klinické údaje o použití začiatočnej dávky Hefiye u detí < 6 rokov (pozri časť 5.2).

V tejto indikácii nie je relevantné použitie Hefiye u detí mladších ako 2 roky.

Odporúča sa každý rok vyhodnocovať prínos a riziko pokračujúcej dlhodobej liečby (pozri časť 5.1).

Hefiya môže byť k dispozícii v rôznych silách a/alebo liekových formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Spôsob podávania

Hefiya sa podáva subkutánnou injekciou.
Úplný návod na použitie je uvedený v písomnej informácii pre používateľa.

Adalimumab je k dispozícii v iných veľkostiach dávky a liekových formách.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Aktívna tuberkulóza alebo iné závažné infekcie, ako je sepsa a oportúnne infekcie (pozri časť 4.4).

Stredne ťažké až ťažké srdcové zlyhávanie (trieda III/IV podľa New York Heart Association (NYHA)) (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Infekcie

Pacienti používajúci antagonisty TNF sú náchylnejší na vznik závažných infekcií. Porucha funkcie pľúc môže zvýšiť riziko vzniku infekcií. Pacienti musia byť preto dôkladne sledovaní z hľadiska výskytu infekcií vrátane tuberkulózy, a to pred, počas a po ukončení liečby Hefiyou. Vzhľadom na to, že vylučovanie adalimumabu môže trvať až štyri mesiace, sledovanie má pokračovať počas celého tohto obdobia.

Liečba Hefiyou sa nemá začať u pacientov s aktívnymi infekciami, vrátane chronických alebo lokalizovaných infekcií, až kým nie sú tieto infekcie zvládnuté. U pacientov, ktorí boli exponovaní tuberkulóze a u pacientov, ktorí cestovali do oblastí s vysokým rizikom tuberkulózy alebo endemických mykóz, ako sú histoplazmóza, kokcidioidomykóza alebo blastomykóza je potrebné pred začiatkom liečby zvážiť riziko a benefit liečby Hefiyou (pozri *Iné oportúnne infekcie).*

Pacienti, u ktorých sa počas liečby Hefiyou objaví nová infekcia, majú byť dôkladne sledovaní a podstúpiť kompletné diagnostické vyšetrenie. Ak sa u pacienta rozvinie nová závažná infekcia alebo sepsa, má sa začať vhodná antimikrobiálna alebo antimykotická liečba a podávanie Hefiye sa má prerušiť dovtedy, kým sa infekcia nezvládne. Lekári majú byť opatrní pri zvažovaní použitia Hefiye u pacientov s anamnézou rekurentnej infekcie alebo za podmienok, ktoré predisponujú k vzniku infekcie, vrátane použitia súčasnej imunosupresívnej liečby

Ťažké infekcie

Ťažké infekcie, vrátane sepsy, spôsobené bakteriálnymi, mykobakteriálnymi, invazívnymi mykotickými, parazitárnymi, vírusovými alebo ďalšími oportúnnymi infekciami ako sú listerióza, legionelóza a pneumocystóza boli hlásené u pacientov používajúcich adalimumab.

Ďalšie ťažké infekcie zaznamenané v klinických štúdiách zahŕňajú zápal pľúc, pyelonefritídu, septickú artritídu a septikémiu. V súvislosti s infekciami boli hlásené prípady hospitalizácie alebo úmrtia.

Tuberkulóza

Tuberkulóza, vrátane reaktivácie a nového nástupu tuberkulózy bola hlásená u pacientov, liečených adalimumabom. Hlásenia zahŕňali prípady pľúcnej a mimopľúcnej (t. j. diseminovanej) tuberkulózy.

Pred začatím liečby Hefiyou musia byť všetci pacienti vyšetrení na aktívnu a neaktívnu („latentnú“) tuberkulóznu infekciu. Toto vyšetrenie má obsahovať podrobné lekárske posúdenie anamnézy pacienta, zamerané na výskyt tuberkulózy alebo na možný predchádzajúci kontakt s osobami s aktívnou tuberkulózou a na predchádzajúcu a/alebo súčasnú imunosupresívnu liečbu. U všetkých pacientov sa majú urobiť príslušné skríningové vyšetrenia (t. j. kožný tuberkulínový test a röntgen hrudníka (môžu sa použiť lokálne odporúčania). Odporúča sa, aby sa do informačnej kartičky pre pacienta zaznamenalo vykonanie týchto testov a ich výsledky. Predpisujúcim lekárom je potrebné pripomenúť riziko falošne negatívnych výsledkov kožného tuberkulínového testu, zvlášť u ťažko chorých alebo imunokompromitovaných pacientov.

Liečba Hefiyou sa nesmie začať u pacientov s diagnostikovanou aktívnou tuberkulózou (pozri časť 4.3).

Vo všetkých nižšie opísaných situáciách sa má veľmi starostlivo zvážiť pomer prínosu a rizika liečby.

Ak je podozrenie na latentnú tuberkulózu, má sa konzultovať s lekárom so skúsenosťami v liečbe tuberkulózy.

V prípade diagnózy latentnej tuberkulózy sa musí ešte pred začatím liečby Hefiyou začať vhodná antituberkulózna preventívna liečba v súlade s lokálnymi odporúčaniami.

Použite antituberkulóznej liečby pre začatím podávania Hefiye sa má zvážiť aj u pacientov, ktorí majú viaceré alebo významné rizikové faktory pre tuberkulózu a majú negatívny test na tuberkulózu, a u pacientov s latentnou alebo aktívnou tuberkulózou v anamnéze, u ktorých nie je možné overiť adekvátny priebeh liečby.

Napriek preventívnej antituberkulóznej liečbe sa u pacientov liečených adalimumabom vyskytli prípady reaktivácie tuberkulózy. U niektorých pacientov, ktorí boli úspešne liečení na aktívnu tuberkulózu, sa počas liečby adalimumabom znova rozvinula tuberkulóza.

Pacientov je potrebné poučiť o tom, aby vyhľadali lekára, ak sa počas liečby Hefiye alebo po jej ukončení objavia prejavy/príznaky, ktoré poukazujú na tuberkulózu (napr. pretrvávajúci kašeľ, chradnutie/úbytok telesnej hmotnosti, mierna horúčka, ochabnutosť).

Iné oportúnne infekcie

U pacientov používajúcich adalimumab sa pozoroval výskyt oportúnnych infekcií, vrátane invazívnych mykotických infekcií. Tieto infekcie neboli presne identifkované u pacientov používajúcich antagonisty TNF, čo malo za následok oneskorenie vhodnej liečby, niekedy až s fatálnym dôsledkom.

U pacientov, u ktorých sa rozvinú prejavy a príznaky ako horúčka, nevoľnosť, chudnutie, potenie, kašeľ, dýchavičnosť a/alebo pľúcne infiltráty alebo iné závažné systémové ochorenia so súčasným šokom alebo bez neho, sa má myslieť na invazívnu mykotickú infekciu a podávanie Hefiye sa má okamžite prerušiť. Diagnostika a podávanie empirickej antimykotickej liečby týmto pacientom sa má konzultovať s lekárom, špecializujúcim sa na starostlivosť o pacientov s invazívnymi mykotickými infekciami.

<u>Reaktivácia hepatitídy B</u>

U pacientov, používajúcich antagonisty TNF, vrátane adalimumabu, ktorí sú chronickí nosiči vírusu hepatitídy B (HBV; t. j. majú pozitívny povrchový antigén), sa vyskytla reaktivácia hepatitídy B.

Niektoré prípady sa skončili smrteľne. Pred začiatkom liečby Hefiyou pacienti majú byť vyšetrení na prítomnosť infekcie HBV. U pacientov s pozitívnym testom na hepatitídu B sa odporúča konzultácia s odborníkom na liečbu hepatitídy B.

U nosičov HBV, u ktorých je potrebná liečba Hefiyou, sa majú podrobne sledovať prejavy a príznaky aktívnej infekcie HBV počas liečby a počas niekoľkých mesiacov po ukončení liečby. K dispozícii nie sú dostatočné údaje od pacientov, ktorí sú nosičmi HBV, liečených antivirotikami spolu s antagonistami TNF na zabránenie reaktivácie HBV. U pacientov s reaktiváciou HBV sa má ukončiť podávanie Hefiye a má sa začať účinná antivírusová liečba s primeranou podpornou liečbou.

Neurologické príhody

Podávanie antagonistov TNF, vrátane adalimumabu, bolo v zriedkavých prípadoch spojené s novým objavením sa alebo exacerbáciou klinických príznakov a/alebo rádiografickým nálezom demyelinizačného ochorenia centrálneho nervového systému, vrátane sklerózy multiplex a optickej neuritídy a periférneho demyelinizačného ochorenia, vrátane Guillain-Barrého syndrómu. Predpisujúci lekári majú opatrne postupovať pri zvažovaní použitia Hefiye u pacientov s už existujúcimi alebo novovzniknutými demyelinizačnými poruchami centrálneho alebo periférneho nervového systému. Ak sa vyskytne niektorá z uvedených porúch, má sa uvažovať o ukončení liečby Hefiyou. Existuje známe spojenie medzi intermediárnou uveitídou a centrálnymi demyelinizačnými poruchami. U pacientov s neinfekčnou intermediárnou uveitídou sa má pred začatím liečby Hefiyou a pravidelne počas nej vykonávať neurologické vyšetrenie na posúdenie existujúcich alebo rozvíjajúcich sa centrálnych demyelinizačných porúch.

Alergické reakcie

Závažné alergické reakcie v súvislosti s adalimumabom boli počas klinických štúdií zriedkavé. V klinických štúdiách s adalimumabom sa menej často vyskytli nezávažné alergické reakcie. Boli prijaté hlásenia o závažných alergických reakciách vrátane anafylaxie po podaní adalimumabu. Ak sa vyskytne anafylaktická reakcia alebo iná závažná alergická reakcia, treba okamžite prerušiť liečbu Hefiyou a začať príslušnú liečbu.

Imunosupresia

V štúdii u 64 pacientov s reumatoidnou artritídou, ktorí boli liečení adalimumabom, nebolo dokázané potlačenie oneskoreného typu precitlivenosti, zníženie hladín imunoglobulínov alebo zmena v počte efektorových T-, B-, NK-buniek, monocytov/makrofágov a neutrofilov.

Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

V kontrolovaných častiach klinických štúdií s antagonistami TNF bolo medzi pacientmi používajúcimi antagonisty TNF pozorovaných viac prípadov malignít, vrátane lymfómov v porovnaní s kontrolnou skupinou. Napriek tomu bol tento výskyt zriedkavý. V postmarketingových skúšaniach boli hlásené prípady leukémie u pacientov liečených antagonistami TNF. Existuje zvýšené riziko vzniku lymfómu a leukémie u pacientov s reumatoidnou artritídou s dlhodobým, vysoko aktívnym zápalovým ochorením, ktoré komplikuje odhad rizika. Podľa súčasných poznatkov nemôže byť eventuálne riziko vzniku lymfómov, leukémií a iných malignít u pacientov liečených antagonistami TNF vylúčené.

Malignity, vrátane fatálnych, boli hlásené v skupine detí, dospievajúcich a mladých dospelých (do 22 rokov) liečených v rámci postmarketingového skúšania antagonistami TNF (začiatok liečby vo veku ≤ 18 rokov), vrátane adalimumabu. Približne v polovici prípadov sa jednalo o lymfómy. Ďalšie prípady zahŕňali rôzne iné malignity, vrátane zriedkavých malignít, zvyčajne spojených s imunosupresiou. Nie je možné vylúčiť riziko vzniku malignít u detí a dospievajúcich liečených antagonistami TNF.

U pacientov liečených adalimumabom boli v postmarketingovej praxi zaznamenané zriedkavé prípady hepatosplenického T-lymfómu. Tento zriedkavý typ T-lymfómu má veľmi agresívny priebeh a je

zvyčajne smrteľný. Niektoré z týchto hepatosplenických T-lymfómov sa pri liečbe adalimumabom vyskytli u mladých dospelých pacientov liečených pri zápalovom ochorení čreva súčasne azatioprinom alebo merkaptopurínom. Je potrebné starostlivo zvážiť možné riziko kombinovanej liečby azatioprinom alebo 6-merkaptopurínom a Hefiyou. Riziko vzniku hepatosplenického T-lymfómu u pacientov liečených Hefiyou nie je možné vylúčiť (pozri časť 4.8).

Neboli vykonané žiadne štúdie, zahŕňajúce pacientov s malignitou v anamnéze alebo pacientov, u ktorých sa pokračovalo v liečbe s adalimumabom po rozvinutí malignity. Preto sa má pri zvažovaní liečby Hefiyou u týchto pacientov postupovať s mimoriadnou opatrnosťou (pozri časť 4.8).

Všetci pacienti, a najmä pacienti s anamnézou extenzívnej imunosupresívnej liečby alebo pacienti so psoriázou s liečbou PUVA v anamnéze, sa majú vyšetriť na prítomnosť nemelanómovej kožnej rakoviny pred a počas liečby Hefiyou. U pacientov liečených antagonistami TNF, vrátane adalimumabu, bol hlásený aj melanóm a karcinóm z Merkelových buniek (pozri časť 4.8).

Vo výskumnej klinickej štúdií hodnotiacom používanie iného antagonistu TNF, infliximabu, sa hlásilo u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP) viac malignít, predovšetkým v pľúcach alebo hlave a hrdle, u pacientov liečených infliximabom v porovnaní s pacientmi v kontrolnej skupine. U všetkých pacientov sa v anamnéze uvádzalo silné fajčenie. Preto je potrebná obozretnosť pri používaní akéhokoľvek antagonistu TNF u pacientov s CHOCHP, ako aj u pacientov so zvýšeným rizikom malignity kvôli silnému fajčeniu.

Podľa súčasných údajov nie je známe, či liečba adalimumabom ovplyvňuje riziko vzniku dysplázie alebo kolorektálneho karcinómu. Všetci pacienti s ulceróznou kolitídou, u ktorých existuje riziko vzniku dysplázie alebo kolorektálneho karcinómu (napr. pacienti s dlhotrvajúcou ulceróznou kolitídou alebo primárnou sklerotizujúcou cholangitídou), u ktorých sa v minulosti vyskytla dysplázia alebo kolorektálny karcinóm, by mali byť vyšetrení na možný rozvoj dysplázie alebo kolorektálneho karcinómu ešte pred začatím liečby a ďalej v pravidelných intervaloch v jej priebehu. Toto vyšetrenie má, v súlade s miestnymi požiadavkami, zahŕňať kolonoskopiu a biopsiu.

Hematologické reakcie

S antagonistami TNF sa zriedkavo hlásila pancytopénia vrátane aplastickej anémie. Pri podávaní adalimumabu boli hlásené nežiaduce účinky hematologického systému vrátane liečebne signifikantnej cytopénie (napr. trombocytopénia, leukopénia). Všetci pacienti používajúci Hefiyu musia byť upozornení na nutnosť ihneď vyhľadať lekársku pomoc, ak spozorujú prejavy a príznaky naznačujúce krvnú dyskráziu (napr. pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť). U pacientov s potvrdenými signifikantnými hematologickými abnormalitami sa má zvážiť ukončenie liečby Hefiyou.

Očkovanie

Podobné protilátkové odpovede po očkovaní štandardnou 23-zložkovou pneumokokovou vakcínou a trojzložkovou chrípkovou vakcínou sa pozorovali v štúdii u 226 dospelých jedincov s reumatoidnou artritídou, ktorí boli liečení adalimumabom alebo placebom. Nie sú dostupné žiadne údaje o sekundárnom prenose infekcie živými vakcínami u pacientov liečených adalimumabom.

Odporúča sa, aby sa, pokiaľ sa dá, aktualizovali všetky imunizácie pediatrických pacientov v súlade so súčasnými smernicami pre imunizáciu ešte pred začatím liečby Hefiyou.

Pacientov, používajúcich Hefiyu, je možné súčasne očkovať, s výnimkou živých vakcín. Podávanie živých vakcín (napr. BCG vakcína) dojčatám, ktoré boli *in utero* vystavené účinku adalimumabu sa neodporúča počas 5 mesiacov po poslednej injekcii adalimumabu, podanej matke počas gravidity.

Kongestívne srdcové zlyhanie

V klinickej štúdii s ďalším antagonistom TNF sa pozorovalo zhoršenie kongestívneho srdcového zlyhania a zvýšenie úmrtnosti na srdcové zlyhanie. U pacientov používajúcich adalimumab Hefiyu

boli hlásené tiež prípady zhoršenia kongestívneho srdcového zlyhania. U pacientov s miernym srdcovým zlyhaním (trieda I/II podľa NYHA) sa má Hefiya použiť s opatrnosťou. Hefiya je kontraindikovaná pri stredne ťažkom alebo ťažkom srdcovom zlyhaní (pozri časť 4.3). U pacientov, u ktorých sa rozvinuli nové alebo sa zhoršili príznaky kongestívneho srdcového zlyhania, sa musí liečba Hefiyou prerušiť.

Autoimunitné procesy

Liečba Hefiyou môže viesť k tvorbe autoimunitných protilátok. Účinok dlhodobej liečby na rozvoj autoimunitných ochorení nie je známy. Ak sa u pacienta po liečbe adalimumabom rozvinú príznaky naznačujúce syndróm podobný lupusu a má pozitívne protilátky proti dvojreťazcovej DNA, nemá sa Hefiya ďalej podávať (pozri časť 4.8).

Súbežné podávanie biologických DMARDs alebo antagonistov TNF

V klinických štúdiách sa pri súčasnom použití anakinry a etanerceptu, antagonistu TNF, vyskytli závažné infekcie bez dosiahnutia ďalšieho klinického prínosu v porovnaní so samotným etanerceptom. Vzhľadom na povahu nežiaducich účinkov pozorovaných pri kombinovanej terapii etanerceptom a anakinrou sa podobné toxicity môžu vyskytnúť aj pri kombinácii anakinry a iného antagonistu TNF. Preto sa neodporúča kombinácia adalimumabu a anakinry. (Pozri časť 4.5).
Súbežné podávanie adalimumabu a iných biologických DMARDs (napr. anakinra a abatacept) alebo iných antagonistov TNF sa neodporúča na základe možného zvýšeného rizika infekcií, vrátane závažných infekcií a iných potenciálnych farmakologických interakcií. (Pozri časť 4.5).

Chirurgické zákroky

K dispozícii je len limitované množstvo údajov o bezpečnosti pri chirurgických zákrokoch u pacientov liečených adalimumabom. Ak je naplánovaný chirurgický zákrok, treba vziať do úvahy dlhý biologický polčas adalimumabu. Pacient, ktorý používa Hefiya a vyžaduje chirurgický zákrok, sa musí kvôli infekciám dôkladne monitorovať a prípadne sa majú vykonať vhodné opatrenia. U pacientov používajúcich adalimumab a podstupujúcich artroplastiku je k dispozícii minimálne množstvo údajov o bezpečnosti.

Obštrukcia tenkého čreva

Zlyhanie odpovede pri liečbe Crohnovej choroby môže naznačovať výskyt fixovanej fibrotickej striktúry, ktorá môže vyžadovať chirurgickú liečbu. Údaje, ktoré sú k dispozícii, naznačujú, že adalimumab nezhoršuje alebo nespôsobuje striktúry.

Starší ľudia

Frekvencia výskytu závažných infekcií v skupine pacientov starších ako 65 rokov (3,7 %), ktorí boli liečení adalimumabom bola vyššia ako u pacientov mladších ako 65 rokov (1,5 %). Niektoré z nich sa skončili fatálne. Pri liečbe starších pacientov je treba venovať osobitnú pozornosť riziku vzniku infekcií.

Pediatrická populácia

Pozri vyššie časť „Očkovanie“.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej 0,8 ml dávke, v jednej 0,4 ml dávke alebo v jednej 0,2 ml dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Adalimumab sa študoval u pacientov s reumatoidnou artritídou, polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou a psoriatickou artritídou, liečených v monoterapii a v kombinácii s metotrexátom. Pri podávaní adalimumabu spolu s metotrexátom bola tvorba protilátok nižšia v porovnaní s monoterapiou. Podávanie adalimumabu bez metotrexátu viedlo k zvýšenej tvorbe protilátok, zvýšenému klírensu a zníženej účinnosti adalimumabu (pozri časť 5.1).

Kombinácia adalimumabu a anakinry sa neodporúča (pozri časť 4.4 „Súbežné podávanie biologických DMARDs alebo antagonistov TNF“).

Kombinácia adalimumabu a abataceptu sa neodporúča (pozri časť 4.4 „Súbežné podávanie biologických DMARDs alebo antagonistov TNF“).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku majú zvážiť používanie primeranej antikoncepcie, aby sa predišlo gravidite, a pokračovať v jej používaní aspoň päť mesiacov po poslednom podaní Hefiye.

Gravidita

Veľké množstvo (približne 2 100) prospektívne zozbieraných údajov z gravidít vystavených adalimumabu, ktoré viedli k živému pôrodu so známymi výsledkami, vrátane viac ako 1 500 pacientok vystavených počas prvého trimestra, nepoukazuje na zvýšenie miery malformácie u novorodencov.

Do prospektívneho kohortového registra bolo zaradených 257 žien s reumatoidnou artritídou (RA) alebo Crohnovou chorobou (CD) liečených adalimumabom aspoň počas prvého trimestra a 120 žien s RA alebo CD neliečených adalimumabom. Primárnym koncovým ukazovateľom bola prevalencia závažných vrodených chýb. Miera gravidít, ktoré sa skončili najmenej jedným živonarodeným dieťaťom so závažnou vrodenou chybou, bola 6/69 (8,7 %) u žien liečených adalimumabom s RA a 5/74 (6,8 %) u neliečených žien s RA (neupravený OR 1,31, 95 % CI 0,38 – 4,52) 16/152 (10,5 %) u žien liečených adalimumabom s CD a 3/32 (9,4 %) u neliečených žien s CD (neupravený OR 1,14, 95 % CI 0,31 – 4,16). Upravený OR (vzhľadom na východiskové rozdiely) bol 1,10 (95 % CI 0,45 – 2,73) u pacientov s RA a CD spolu. Medzi ženami liečenými a neliečenými adalimumabom neboli žiadne výrazné rozdiely v sekundárnych koncových ukazovateľoch zahŕňajúcich spontánne potraty, menšie vrodené chyby, predčasné pôrody, veľkosť dieťaťa pri pôrode a vážne alebo oportúnne infekcie a neboli hlásené žiadne mŕtvonarodené deti alebo malignity. Interpretácia údajov môže byť ovplyvnená metodologickými obmedzeniami štúdie vrátane malej veľkosti vzorky a nerandomizovaného charakteru štúdie.

V štúdiách vývojovej toxicity, uskutočnených na opiciach, neboli zistené náznaky toxicity u matky, embryotoxicity alebo teratogenity. Predklinické údaje o účinku adalimumabu na postnatálnu toxicitu nie sú dostupné (pozri časť 5.3).

Adalimumab podávaný v gravidite môže vzhľadom na inhibíciu TNFα ovplyvniť normálne imunitné odpovede novorodenca. Adalimumab sa má používať počas tehotenstva, iba ak je to jednoznačne potrebné.

Adalimumab môže prechádzať placentou do séra detí, narodených ženám, ktoré boli počas gravidity liečené adalimumabom. Následkom toho môžu mať tieto deti zvýšené riziko vzniku infekcie. Podávanie živých vakcín (napr. BCG vakcína) dojčatám, ktoré boli *in utero* vystavené účinku adalimumabu sa neodporúča počas 5 mesiacov po poslednej injekcii adalimumabu, podanej matke počas gravidity.

Dojčenie

Obmedzené informácie z publikovanej literatúry naznačujú, že adalimumab sa vylučuje do materského mlieka vo veľmi nízkych koncentráciách, adalimumab prítomný v materskom mlieku je v koncentráciách 0,1 % až 1 % zo sérovej hladiny matky. Perorálne podávané proteíny imunoglobulínu G prechádzajú proteolýzou v čreve a majú zlú biologickú dostupnosť. Nepredpokladajú sa žiadne účinky na dojčených novorodencov/dojčatá. Z toho vyplýva, že Hefiya sa môže používať počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú dostupné údaje o vplyve adalimumabu na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Hefiya môže mať mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po podaní Hefiye sa môže vyskytnúť závrat a porucha zraku (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Adalimumab sa študoval u 9 506 pacientov v kľúčových kontrolovaných a otvorených štúdiách počas 60 mesiacov alebo dlhšie. Tieto štúdie zahŕňali pacientov s krátkodobou a dlhodobou reumatoidnou artritídou, juvenilnou idiopatickou artritídou (polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou a artritídou spojenou s entezitídou), ako aj s axiálnou spondylartitídou (ankylozujúcou spondylitídou a axiálnou spondylartitídou bez rádiologického dôkazu AS), psoriatickou artritídou, Crohnovou chorobou, ulceróznou kolitídou, pacientov so psoriázou, hidradenitis suppurativa a uveitídou. Kľúčové kontrolované štúdie zahŕňali 6 089 pacientov používajúcich adalimumab a 3 801 pacientov používajúcich placebo alebo účinný komparátor počas kontrolovanej fázy.

Podiel pacientov, ktorí prerušili liečbu v dôsledku vedľajších účinkov počas dvojito-zaslepených, kontrolovaných častí kľúčových štúdií bol 5,9 % u pacientov liečených adalimumabom a 5,4 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami sú infekcie (napr. zápal nosohltana, infekcia horných dýchacích ciest a zápal prinosových dutín), reakcie v mieste vpichu injekcie (erytém, svrbenie, krvácanie, bolesť alebo opuch), bolesť hlavy a muskuloskeletálna bolesť.

U adalimumabu boli hlásené závažné nežiaduce reakcie. Antagonisty TNF, ako je napr. adalimumab, pôsobia na imunitný systém a ich používanie môže ovplyvniť obranyschopnosť organizmu voči infekciám a nádorovým ochoreniam.

Pri použití adalimumabu boli tiež hlásené fatálne a život ohrozujúce infekcie (vrátane sepsy, oportúnnych infekcií a TBC), reaktivácia HBV a rôzne malignity (vrátane leukémie, lymfómu a HSTCL).

Boli hlásené aj závažné hematologické, neurologické a autoimunitné reakcie. Patria k nim zriedkavé hlásenia pancytopénie, aplastickej anémie, centrálne a periférne prípady demyelinizácie a hlásenia lupusu, lupusu podobných stavov a Stevensovho-Johnsonovho syndrómu.

Pediatrická populácia

Vo všeobecnosti boli nežiaduce účinky u pediatrických pacientov podobné vo frekvencii a type tým, ktoré boli pozorované u dospelých pacientov.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúci zoznam nežiaducich účinkov je založený na výsledkoch z klinických štúdií a postmarketingových skúsenostiach a je zoradený podľa triedy orgánových systémov a frekvencie v Tabuľke 7 veľmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Uvedená je najvyššia frekvencia pozorovaná pri rôznych indikáciách. V stĺpci „trieda orgánových systémov" je vyznačená hviezdička (*), ak sa ďalšie informácie vyskytujú aj na inom mieste v častiach 4.3, 4.4 a 4.8.

Tabuľka 7. Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Infekcie a nákazy*	Veľmi časté	Infekcie dýchacej sústavy (vrátane infekcií dolných a horných dýchacích ciest, pneumónie, sinusitídy, faryngitídy, nazofaryngitídy a pneumónie spôsobenej vírusom herpesu)
	Časté	Systémové infekcie (vrátane sepsy, kandidózy a chrípky), črevné infekcie (vrátane vírusovej gastroenteritídy), infekcie kože a mäkkých tkanív (vrátane paronychie, celulitídy, impetiga, nekrotizujúcej fasciitídy a herpes zoster), infekcie ucha, infekcie ústnej dutiny (vrátane herpes simplex, orálneho herpesu a infekcií zubov), infekcie reprodukčného systému (vrátane vulvovaginálnej mykotickej infekcie), infekcie močovej sústavy (vrátane pyelonefritídy), hubové infekcie, infekcie kĺbov
	Menej časté	Neurologické infekcie (vrátane vírusovej meningitídy), oportúnne infekcie a tuberkulóza (vrátane kokcidioidomykózy, histoplazmózy a systémovej infekcie *Mycobacterium avium*), bakteriálne infekcie, infekcie oka, divertikulitída[1)]

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)*	Časté	Karcinóm kože okrem melanómu (vrátane bazocelulárneho karcinómu a skvamocelulárneho karcinómu), benígne novotvary
	Menej časté	Lymfóm**, solídne orgánové tumory (vrátane karcinómu prsníka, pľúc a štítnej žľazy), melanóm**
	Zriedkavé	Leukémia[1)]
	Neznáme	Hepatosplenický T-bunkový lymfóm[1)], karcinóm z Merkelových buniek (neuroendokrinný karcinóm kože)[1)], Kaposiho sarkóm
Poruchy krvi a lymfatického systému*	Veľmi časté	Leukopénia (vrátane neutropénie a agranulocytózy), anémia
	Časté	Leukocytóza, trombocytopénia
	Menej časté	Idiopatická trombocytopenická purpura
	Zriedkavé	Pancytopénia
Poruchy imunitného systému*	Časté	Hypersenzitivita, alergie (vrátane sezónnej alergie)
	Menej časté	Sarkoidóza[1)], vaskulitída
	Zriedkavé	Anafylaxia[1)]
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté Časté	Zvýšenie hladiny lipidov Hypokaliémia, hyperurikémia, abnormálne hladiny nátria v krvi, hypokalciémia, hyperglykémia, hypofosfatémia, dehydratácia
Psychické poruchy	Časté	Poruchy nálady (vrátane depresie), úzkosť, nespavosť

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Poruchy nervového systému*	Veľmi časté	Bolesť hlavy
	Časté	Parestézie (vrátane hypestézie), migréna, kompresia nervového koreňa
	Menej časté	Cerebrovaskulárna príhoda[1)], tremor, neuropatia
	Zriedkavé	Sclerosis multiplex, demyelinizačné ochorenie (napr. optická neuritída, Guillain-Barrého syndróm)[1)]
Poruchy oka	Časté	Poruchy videnia, zápal spojoviek, blefaritída, opuch oka
	Menej časté	Dvojité videnie
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Závraty
	Menej časté	Strata sluchu, tinnitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti*	Časté	Tachykardia
	Menej časté	Infarkt myokardu[1)], arytmia, kongestívne srdcové zlyhanie
	Zriedkavé	Zastavenie srdca
Poruchy ciev	Časté	Hypertenzia, návaly horúčavy, hematóm
	Menej časté	Aneuryzma aorty, vaskulárna arteriálna oklúzia, tromboflebitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína*	Časté	Astma, dyspnoe, kašeľ
	Menej časté	Pľúcna embólia[1], intersticiálna pľúcna choroba, chronická obštrukčná choroba pľúc, pneumonitída, pleurálny výpotok[1)]
	Zriedkavé	Pľúcna fibróza[1)]

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Bolesť brucha, nauzea a vracanie
	Časté	Gastrointestinálna hemorágia, dyspepsia, gastroezofageálna refluxná choroba, Sjögrenov syndróm
	Menej časté	Pankreatitída, dysfágia, opuch tváre
	Zriedkavé	Intestinálna perforácia[1)]
Poruchy pečene a žlčových ciest*	Veľmi časté	Zvýšenie hladín pečeňových enzýmov
	Menej časté	Zápal žlčníka a žlčové kamene, steatóza pečene, zvýšenie hladiny bilirubínu v krvi,
	Zriedkavé	Hepatitída, reaktivácia hepatidídy B[1)], autoimunitná hepatitída[1)]
	Neznáme	Zlyhanie pečene[1)]
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	Exantém (vrátane exfoliatívneho exantému)
	Časté	Zhoršenie alebo novovzplanutie psoriázy (vrátane palmoplantárnej pustulárnej psoriázy)[1)], žihľavka, tvorba modrín (vrátane purpury), dermatitída (vrátane ekzému), onychoklázia, hyperhidróza, alopécia[1)], svrbenie[1)]
	Menej časté	Nočné potenie, jazvy
	Zriedkavé	Multiformný erytém[1)], Stevensov-Johnsonov syndróm[1)], angioedém[1)], kutánna vaskulitída[1)] lichenoidná kožná reakcia[1)]
	Neznáme	Zhoršenie príznakov dermatomyozitídy[1)]

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	Bolesť kostrových svalov
	Časté	Svalové spazmy (vrátane zvýšenej hladiny kreatínfosfokinázy v krvi)
	Menej časté	Rabdomyolýza, systémový lupus erythematosus
	Zriedkavé	Syndróm podobný lupusu[1)]
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	Porucha funkcie obličiek, hematúria
	Menej časté	Noktúria
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté	Erektilná dysfunkcia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania*	Veľmi časté	Reakcia v mieste vpichu (vrátane erytému v mieste vpichu)
	Časté	Bolesť na hrudníku, opuch, horúčka[1)]
	Menej časté	Zápal
Laboratórne a funkčné vyšetrenia*	Časté	Poruchy koagulácie a krvácania (vrátane predĺženia aktivovaného parciálneho tromboplastínového času), pozitívny test na autoprotilátky (vrátane protilátok proti dvojvláknovej DNA), zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi
	Neznáme	Zvýšenie hmotnosti[2)]
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Časté	Zhoršené hojenie

* ďalšie informácie sa nachádzajú v častiach 4.3, 4.4 a 4.8

** vrátane otvorených rozšírených klinických skúšaní

1) vrátane údajov zo spontánneho hlásenia

2) Priemerná zmena hmotnosti oproti východiskovej hodnote v prípade adalimumabu sa pohybuje od 0,3 kg do 1,0 kg pri indikáciách u dospelých v porovnaní s (mínus) – 0,4 kg až 0,4 kg v prípade placeba v priebehu 4 až 6-mesačného obdobia liečby. Zvýšenie hmotnosti o 5 až 6 kg bolo pozorované aj v dlhodobých predĺžených štúdiách s priemerným vystavením 1 – 2 roky bez kontrolnej skupiny, najmä u pacientov s Crohnovou chorobou a ulceróznou kolitídou. Mechanizmus skrytý za týmto účinkom nie je jasný, ale môže sa spájať s protizápalovým účinkom adalimumabu.

Hidradenitis suppurativa

Bezpečnostný profil u pacientov s HS liečených adalimumabom jedenkrát za týždeň bol v súlade so známym bezpečnostným profilom adalimumabu.

Uveitída

Bezpečnostný profil u pacientov s uveitídou liečených adalimumabom každý druhý týždeň bol v súlade so známym bezpečnostným profilom adalimumabu.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Reakcie v mieste podania injekcie

V kľúčových kontrolovaných štúdiách u dospelých a u detí sa u 12,9 % pacientov liečených adalimumabom objavili reakcie v mieste podania injekcie (erytém a/alebo svrbenie, krvácanie, bolesť alebo opuch) v porovnaní so 7,2 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo alebo účinná kontrola. Reakcie v mieste vpichu všeobecne nevyžadovali prerušenie podávania lieku.

Infekcie

V kľúčových kontrolovaných štúdiách sa u dospelých a u detí liečených adalimumabom vyskytla infekcia vo frekvencii 1,51 prípadu na pacienta za rok a u pacientov, ktorým sa podávalo placebo a účinná kontrola vo frekvencii 1,46 prípadu na pacienta za rok. Infekcie predstavovali najmä zápal sliznice nosohltana, infekciu horných dýchacích ciest a sinusitída. Po odznení infekcie väčšina pacientov pokračovala v liečbe adalimumabom.

Incidencia závažných infekcií bola 0,04 prípadov na pacienta za rok u pacientov liečených adalimumabom a 0,03 prípadu na pacienta za rok u pacientov, ktorým sa podávalo placebo a účinná kontrola.

V kontrolovaných a otvorených štúdiách s adalimumabom u dospelých a detí sa hlásili závažné infekcie (vrátane zriedkavo sa vyskytujúcich fatálnych infekcií), ktoré zahŕňali hlásenia o výskyte tuberkulózy (vrátane miliárnych a extrapulmonálnych lokácií) a invazívnych oportúnnych infekcií (napr. diseminovaná alebo extrapulmonárna histoplazmóza, blastomykóza, kokcidioidomykóza, pneumocystóza, kandidóza, aspergilóza a listerióza). Väčšina prípadov tuberkulózysa vyskytla v priebehu prvých ôsmich mesiacov od začiatku liečby a môže odrážať opätovné vzplanutie latentného ochorenia.

Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

V štúdii s adalimumabom v liečbe pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou (polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou a artritídou spojenou s entezitídou) neboli u 249 pediatrických pacientov pri expozícii 655,6 pacientorokov pozorované žiadne malignity. Naviac sa nezaznamenali žiadne malignity u 192 pediatrických pacientov pri expozícii 498,1 pacientorokov v štúdiách s adalimumabom u pediatrických pacientov s Crohnovou chorobou. V klinickej štúdii adalimumabu u pediatrických pacientov s chronickou ložiskovou psoriázou neboli pozorované u 77 pediatrických pacientov pri expozícii 80,0 pacientorokov žiadne malignity. V klinickej štúdii adalimumabu u 93 pediatrických pacientov s ulceróznou kolitídou pri expozícii 65,3 pacientorokov neboli pozorované u pediatrických pacientov žiadne malignity. V štúdii s adalimumabom v liečbe pediatrických pacientov s uveitídou neboli u 60 pediatrických pacientov pri expozícii 58,4 pacientorokov pozorované žiadne malignity.

Počas kontrolovaných častí kľúčových štúdií adalimumabu trvajúcich minimálne 12 týždňov u dospelých pacientov so strednou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, ankylozujúcou spondylitídou, axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu AS, psoriatickou artritídou, psoriázou, hidradenitis suppurativa, Crohnovou chorobou, ulceróznou kolitídou a uveitídou sa malignity, iné ako lymfóm a nemelanómová rakovina kože, zistili s frekvenciou (95 % interval spoľahlivosti) 6,8 (4,4; 10,5) na 1 000 pacientorokov medzi 5 291 pacientmi liečenými adalimumabom v porovnaní so 6,3 (3,4; 11,8) na 1 000 pacientorokov medzi 3 444 kontrolnými pacientmi (stredná dĺžka trvania liečby adalimumabom bola 4,0 mesiacov a v kontrolnej skupine pacientov 3,8 mesiacov). Frekvencia (95 % interval spoľahlivosti) nemelanómového druhu rakoviny kože bola 8,8 (6,0; 13,0)

na 1 000 pacientorokov medzi pacientmi liečenými adalimumabom a 3,2 (1,3; 7,6) na 1 000 pacientorokov medzi kontrolnými pacientmi. Z karcinómov kože sa skvamózne bunkové karcinómy vyskytli s frekvenciou (95 % interval spoľahlivosti) 2,7 (1,4; 5,4) na 1 000 pacientorokov medzi pacientmi liečenými adalimumabom a 0,6 (0,1; 4,5) na 1 000 pacientorokov medzi kontrolnými pacientmi. Frekvencia (95 % interval spoľahlivosti) lymfómov bola 0,7 (0,2; 2,7) na 1 000 pacientorokov medzi pacientmi liečenými adalimumabom a 0,6 (0,1; 4,5) na 1 000 pacientorokov medzi kontrolnými pacientmi.

Ak sa skombinujú kontrolované časti týchto štúdií a prebiehajúce a ukončené otvorené rozšírené štúdie so strednou dobou trvania približne 3,3 roka zahŕňajúce 6 427 pacientov a viac ako 26 439 pacientorokov liečby, pozorovaná frekvencia malignít, iných ako lymfóm a nemelanómový druh rakoviny kože, je približne 8,5 na 1 000 pacientorokov. Pozorovaná frekvencia nemelanómovej rakoviny kože je približne 9,6 na 1 000 pacientorokov a pozorovaná frekvencia lymfómov je približne 1,3 na 1 000 pacientorokov.

V postmarketingovej praxi od januára 2003 do decembra 2010, prevažne u pacientov s reumatoidnou artritídou, je spontánne hlásená frekvencia malignít iných ako lymfómy a nemelanómový druh rakoviny kože približne 2,7 na 1 000 pacientorokov liečby. Spontánne hlásené frekvencie nemelanómového druhu rakoviny kože a lymfómov sú približne 0,2 a 0,3 na 1 000 pacientorokov liečby(pozri časť 4.4).

U pacientov liečených adalimumabom boli v postmarketingovej praxi hlásené zriedkavé prípady hepatosplenického T-lymfómu (pozri časť 4.4).

Autoprotilátky

U pacientov sa robilo vyšetrenie vzoriek séra na autoprotilátky v rôznych časových intervaloch v štúdiách I - V s reumatoidnou artritídou. V týchto štúdiách sa u pacientov, ktorí mali negatívne východiskové titre antinukleových protilátok, zistili pozitívne titre v 24. týždni liečby u 11,9 % pacientov liečených adalimumabom a u 8,1 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo a aktívna kontrola. Vo všetkých štúdiách s reumatoidnou artritídou a psoriatickou artritídou sa vyvinuli u dvoch z 3 441 pacientov liečených adalimumabom klinické príznaky poukazujúce na novovzniknutý lupusu podobný syndróm. Po prerušení liečby sa stav pacientov zlepšil. U žiadneho pacienta sa nerozvinula lupózna glomerulonefritída alebo symptómy postihnutia centrálneho nervového systému.

Poruchy funkcie pečene a žlčových ciest

V kontrolovaných klinických štúdiách fázy 3 s adalimumabom u pacientov s reumatoidnou artritídou a psoriatickou artritídou s kontrolným obdobím v rozmedzí 4 až 104 týždňov prišlo k zvýšeniu ALT ≥ 3 x horná hranica normálnej hodnoty (*upper limit of normal – ULN*) u 3,7 % pacientov liečených adalimumabom a u 1,6 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

V kontrolovaných klinických štúdiách fázy 3 s adalimumabom u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, ktorí boli vo veku 4 až 17 rokov, a u pacientov s artritídou spojenou s entezitídou, ktorí boli vo veku 6 až 17 rokov, prišlo k zvýšeniu hladiny ALT ≥ 3 x ULN u 6,1 % pacientov liečených adalimumabom a u 1,3 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola. Väčšina prípadov zvýšenia hladiny ALT sa vyskytla pri súbežnom používaní metotrexátu. Žiadne zvýšenie hladiny ALT ≥ 3 x ULN sa nevyskytlo v štúdii fázy 3 s adalimumabom u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, ktorí boli vo veku 2 až < 4 roky.

V kontrolovaných klinických štúdiách fázy 3 s adalimumabom u pacientov s Crohnovou chorobou a ulceróznou kolitídou s kontrolným obdobím v rozmedzí 4 až 52 týždňov prišlo k zvýšeniu ALT ≥ 3 x ULN u 0,9 % pacientov liečených adalimumabom a u 0,9 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

V štúdii fázy 3 s adalimumabom u pediatrických pacientov s Crohnovou chorobou, ktorá hodnotila účinnosť a bezpečnosť dvoch udržiavacích dávkovacích režimov po dobu až 52 týždňov liečby, ktoré boli upravené podľa telesnej hmotnosti a ktoré nasledovali po začiatočnej liečbe, upravenej podľa

telesnej hmotnosti, prišlo k zvýšeniu ALT ≥ 3 x ULN u 2,6 % (5/192) pacientov, z ktorých 4 dostávali súbežne imunosupresíva na začiatku liečby.

V kontrolovaných klinických štúdiáchfázy 3 s adalimumabom u pacientov s ložiskovou psoriázou s kontrolným obdobím v rozmedzí 12 až 14 týždňov prišlo k zvýšeniu ALT ≥ 3 x ULN u 1,8 % pacientov liečených adalimumabom a u 1,8 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

V klinickej štúdii fázy 3 s adalimumabom u pediatrických pacientov s ložiskovou psoriázou sa nevyskytli žiadne zvýšenia ALT ≥ 3 x ULN.

V kontrolovaných štúdiách s adalimumabom (počiatočné dávky 160 mg v týždni 0 a 80 mg v 2. týždni, následne 40 mg jedenkrát za týždeň počínajúc 4. týždňom) u pacientov s hidradenitis suppurativa s trvaním kontrolného obdobia v rozmedzí 12 až 16 týždňov, nastalo zvýšenie ALT ≥ 3 x ULN u 0,3 % pacientov liečených adalimumabom a u 0,6 % kontrolných pacientov.

V kontrolovaných klinických štúdiách s adalimumabom (začiatočné dávky 80 mg v týždni 0, potom 40 mg každé dva týždne od 1. týždňa) u dospelých pacientov s uveitídou, ktoré trvali až 80 týždňov s mediánom expozície 166,5 dňa u pacientov liečených adalimumabom a 105,0 dňa u pacientov, ktorým sa podávala kontrola, nastalo zvýšenie ALT ≥ 3 x ULN u 2,4 % pacientov liečených adalimumabom a 2,4 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

V kontrolovanej štúdii s adalimumabom fázy 3 u pediatrických pacientov s ulceróznou kolitídou (N = 93), ktorá hodnotila účinnosť a bezpečnosť udržiavacej dávky 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý druhý týždeň (N = 31) a udržiavacej dávky 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý týždeň (N = 32), po úvodnej, hmotnosti prispôsobenej dávke 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni (N = 63) alebo po úvodnej dávke 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0, placebe v 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni (N = 30) nastalo zvýšenie ALT ≥ 3 x ULN u 1,1 % (1/93) pacientov.

U všetkých indikácií v klinických štúdiách boli pacienti so zvýšenou ALT asymptomatickí a zvýšenia boli vo väčšine prípadov prechodné a upravili sa v priebehu liečby. Avšak aj po uvedení na trh boli u pacientov, liečených adalimumabom, hlásené prípady zlyhania pečene, ako aj menej závažné poruchy pečene, ktoré môžu predchádzať zlyhaniu pečene, ako je hepatitída, vrátane autoimunitnej hepatitídy.

Súbežná liečba s azatioprínom/6-merkaptopurínom

V štúdiách s Crohnovou chorobou u dospelých bol vyšší výskyt malignít a nežiaducich udalostí súvisiacich s závažnými infekciami pri kombinácii adalimumabu a azatioprínu/6-merkaptopurínu v porovnaní s adalimumabom samotnou.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách nebola pozorovaná žiadna toxicita, obmedzujúca dávku. Najvyššou hodnotenou dávkou bola opakovaná intravenózna dávka 10 mg/kg, čo je približne 15-násobok odporúčanej dávky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresíva, inhibítory tumor nekrotizujúceho faktora alfa (TNF-α), ATC kód: L04AB04

Hefiya je biologicky podobný liek. Podrobné informácie sú k dispozícii na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky https://www.ema.europa.eu.

Mechanizmus účinku

Adalimumab sa špecificky viaže na TNF a neutralizuje biologickú funkciu TNF blokovaním jeho interakcie s p55 and p75 receptormi TNF na povrchu bunky.

Adalimumab tiež moduluje biologické odpovede, ktoré sú navodené alebo regulované TNF, vrátane zmien hladín adhezívnych molekúl, ktoré zodpovedajú za migráciu leukocytov (ELAM-1, VCAM-1 a ICAM-1 pri IC_{50} 10,1 – 0,2 nM).

Farmakodynamické účinky

U pacientov s reumatoidnou artritídou sa po liečbe adalimumabom pozoroval rýchly pokles hladín reaktantov akútnej fázy zápalu (C-reaktívny proteín (CRP) a sedimentácia erytrocytov (FW)) a sérových cytokínov (IL-6) oproti východiskovému stavu. Po podaní adalimumabu sa znížili aj sérové koncentrácie matrixových metaloproteináz (MMP-1 a MMP-3), ktoré vyvolávajú remodeláciu tkaniva, zodpovednú za deštrukciu chrupky. U pacientov liečených adalimumabom zvyčajne došlo k zlepšeniu hematologických príznakov chronického zápalu.

Rýchly pokles hladín CRP sa pozoroval počas liečby adalimumabom aj u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, Crohnovou chorobou, ulceróznou kolitídou a hidradenitis suppurativa. U pacientov s Crohnovou chorobou sa pozorovalo zníženie počtu buniek, exprimujúcich zápalové markery v čreve, vrátane signifikantnej redukcie expresie TNFα. Endoskopické štúdie na intestinálnej mukóze preukázali dôkaz hojenia sliznice u pacientov liečených adalimumabom.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Reumatoidná artritída

Adalimumab bol hodnotený vo všetkých klinických štúdiách s reumatoidnou artritídou u viac ako 3 000 pacientov. Účinnosť a bezpečnosť adalimumabu bola hodnotená v piatich randomizovaných, dvojito zaslepených a dobre kontrolovaných štúdiách. Niektorí pacienti boli liečení až 120 mesiacov.

V RA štúdii I bolo hodnotených 271 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, vo veku ≥ 18 rokov, u ktorých zlyhala terapia aspoň jedným chorobu modifikujúcim antireumatickým liekom a liečba metotrexátom v dávkach od 12,5 do 25 mg (10 mg v prípade neznášanlivosti metotrexátu) každý týždeň pri konštantnej dávke 10 až 25 mg každý týždeň mala nedostatočnú účinnosť. Pacienti dostávali dávky 20, 40 alebo 80 mg adalimumabu alebo placebo každý druhý týždeň počas 24 týždňov.

V RA štúdii II sa hodnotilo 544 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, ktorí boli vo veku 18 rokov a viac, u ktorých zlyhala terapia aspoň jedným chorobu modifikujúcim antireumatickým liekom. Pacientom boli každý druhý týždeň po dobu 26 týždňov podávané subkutánne dávky 20 alebo 40 mg adalimumabu a placebo v týždňoch bez podania aktívnej liečby alebo bolo rovnakú dobu podávané každý týždeň placebo. Nebolo povolené podávanie žiadneho iného chorobu modifikujúceho antireumatického lieku.

V RA štúdii III sa hodnotilo 619 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, ktorí boli vo veku 18 rokov a viac, a ktorí mali nedostatočnú odpoveď na metotrexát v dávkach od 12,5 do 25 mg alebo netolerovali dávku 10 mg metotrexátu každý týždeň. V tejto štúdii boli tri skupiny. Prvá skupina dostávala injekcie placeba raz týždenne počas 52 týždňov. Druhá skupina dostávala 20 mg adalimumabu každý týždeň počas 52 týždňov. Tretia skupina dostávala 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň a placebo v týždňoch bez podania aktívnej liečby. Po uplynutí prvých 52 týždňov bolo 457 pacientov zaradených do otvorenej predĺženej fázy štúdie, v ktorej sa podávalo 40 mg adalimumabu/MTX každý druhý týždeň až po dobu 10 rokov.

V RA štúdii IV sa primárne hodnotila bezpečnosť u 636 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, ktorí boli vo veku 18 rokov a viac. Štúdie sa zúčastnili pacienti, ktorí ešte neboli liečení chorobu modifikujúcim antireumatickým liekom alebo pacienti s predchádzajúcou reumatoidnou liečbou, v ktorej naďalej pokračovali, pod podmienkou, že liečba bola stabilná minimálne 28 dní. Tieto terapie zahrňujú metotrexát, leflunomid, hydroxychlorochín, sulfasalazín a/alebo soli zlata. Pacienti boli randomizovaní na 40 mg adalimumabu alebo placebo, ktoré dostávali každý druhý týždeň počas 24 týždňov.

V RA štúdii V sa hodnotilo 799 dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou včasnou reumatoidnou artritídou doposiaľ neliečených metotrexátom (priemerné trvanie ochorenia menej ako 9 mesiacov). Táto štúdia hodnotila účinnosť 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň/metotrexát, 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň v monoterapii a metotrexátu v monoterapii na zníženie prejavov a príznakov a rýchlosti progresie poškodenia kĺbov u reumatoidnej artritídy počas 104 týždňov. Po dokončení prvých 104 týždňov bolo 497 pacientov zaradených do otvorenej predĺženej fázy štúdie, v ktorej sa podávalo 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň po dobu až 10 rokov.

Primárnym koncovým ukazovateľom v RA štúdiách I, II a III a sekundárnym koncovým ukazovateľom v RA štúdii IV bolo percento pacientov, u ktorých sa dosiahla odpoveď ACR 20 v 24. alebo 26. týždni. Primárnym koncovým ukazovateľom v RA štúdii V bolo percento pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR 50 v 52. týždni. RA štúdie III a V mali ďalší primárny koncový ukazovateľ po 52 týždňoch, a to spomalenie progresie ochorenia (hodnotené pomocou výsledkov röntgenu). RA štúdia III mala primárny koncový ukazovateľ aj zmenu v kvalite života.

<u>ACR odpoveď</u>

Percento pacientov liečených adalimumabom, u ktorých sa dosiahla odpoveď ACR 20, 50 a 70, bolo konzistentné v RA štúdiách I, II a III. Výsledky pre dávku 40 mg každý druhý týždeň sú zhrnuté v Tabuľke 8.

Tabuľka 8. ACR odpovede v placebom kontrolovaných štúdiách (percento pacientov)

Odpoveď	RA štúdia I[a]**		RA štúdia II[a]**		RA štúdia 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 mesiacov	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 mesiacov	NA	NA	NA	NA	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 mesiacov	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 mesiacov	NA	NA	NA	NA	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 mesiacov	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 mesiacov	NA	NA	NA	NA	4,5 %	23,2 %

[a] RA štúdia I po 24 týždňoch, RA štúdia II po 26 týždňoch a RA štúdia III po 24 a 52 týždňoch
[b] 40 mg adalimumabu podávaného každý druhý týždeň
[c] MTX = metotrexát
** $p < 0,01$; adalimumab verzus placebo

V RA štúdiách I - IV sa po 24 alebo po 26 týždňoch v porovnaní s placebom zlepšili všetky jednotlivé zložky kritérií odpovede ACR (počet bolestivých a opuchnutých kĺbov, hodnotenie aktivity ochorenia a bolesti lekárom a pacientom, skóre indexu postihnutia (HAQ) a hodnoty CRP (mg/dl)). V RA štúdii III tieto zlepšenia pretrvávali počas 52 týždňov.

V otvorenej predĺženej fáze RA štúdie III si väčšina pacientov s ACR odozvou udržala odozvu pri sledovaní až po dobu 10 rokov. Z 207 pacientov, ktorí boli randomizovaní na adalimumab 40 mg každý druhý týždeň, pokračovalo 114 pacientov s adalimumabom 40 mg každý druhý týždeň po dobu 5 rokov. Medzi týmito pacientmi malo 86 pacientov (75,4 %) odpoveď ACR 20, 72 pacientov (63,2 %) odpoveď ACR 50 a 41 pacientov (36 %) odpoveď ACR 70. 81 pacientov z 207 pokračovalo s adalimumabom 40 mg každý druhý týždeň po dobu 10 rokov. Medzi týmito pacientmi malo 64 pacientov (79,0 %) odpoveď ACR 20, 56 pacientov (69,1 %) odpoveď ACR 50 a 43 pacientov (53,1 %) odpoveď ACR 70.

V RA štúdii IV bola odpoveď ACR 20 u pacientov liečených adalimumabom spolu so štandardnou liečbou štatisticky signifikantne lepšia ako u pacientov, ktorým sa podávalo placebo spolu so štandardnou liečbou ($p < 0,001$).

V RA štúdiách I - IV dosiahli pacienti liečení adalimumabom štatisticky významné odpovede ACR 20 a 50 v porovnaní s placebom a to už o jeden až dva týždne od začiatku liečby.

V RA štúdii V u pacientov s včasnou reumatoidnou artritídou, ktorí doposiaľ neboli liečení metotrexátom, viedla kombinovaná terapia adalimumabom a metotrexátom k rýchlejšej a významne väčšej odpovedi ACR ako monoterapia metotrexátom a monoterapia adalimumabom v 52. týždni a odpoveď pretrvávala aj v 104. týždni (pozri Tabuľku 9).

Tabuľka 9. ACR odpoveď v RA štúdii V (percento pacientov)

Odpoveď	**MTX n = 257**	**Adalimumab N = 274**	**Adalimumab/ MTX n = 268**	**Hodnota p[a]**	**Hodnota p[b]**	**Hodnota p[c]**
ACR 20						
Týždeň 52	62,6 %	54,4 %	72,8 %	0,013	< 0,001	0,043
Týždeň 104	56,0 %	49,3 %	69,4 %	0,002	< 0,001	0,140

Odpoveď	MTX n = 257	Adalimumab N = 274	Adalimumab/ MTX n = 268	Hodnota p[a]	Hodnota p[b]	Hodnota p[c]
ACR 50						
Týždeň 52	45,9 %	41,2%	61,6 %	< 0,001	< 0,001	0,317
Týždeň 104	42,8 %	36,9 %	59,0 %	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
Týždeň 52	27,2 %	25,9 %	45,5 %	< 0,001	< 0,001	0,656
Týždeň 104	28,4 %	28,1 %	46,6 %	< 0,001	< 0,001	0,864

[a] hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie metotrexátom a kombinovanej terapie adalimumab/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu

[b] hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie adalimumabom a kombinovanej terapie adalimumab/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu

[c] hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie adalimumabom a monoterapie metotrexátom pomocou Mannovho-Whitneyho U testu

V predĺženej otvorenej RA štúdii V sa odpovede ACR udržali počas obdobia sledovania až 10 rokov. Z 542 pacientov, ktorí boli randomizovaní na liečbu adalimumabom 40 mg každý druhý týždeň, 170 pacientov pokračovalo v liečbe adalimumabom 40 mg každý druhý týždeň po dobu 10 rokov. Spomedzi týchto pacientov malo 154 pacientov (90,6 %) odpoveď ACR 20, 127 pacientov (74,7 %) malo odpoveď ACR 50 a 102 pacientov (60,0 %) malo odpoveď ACR 70.

V 52. týždni dosiahlo 42,9 % pacientov liečených kombináciou adalimumab/metotrexát klinickú remisiu (DAS28 (CRP) < 2,6) v porovnaní s 20,6 % pacientov liečených metotrexátom v monoterapii a 23,4 % pacientov liečených adalimumabom v monoterapii. Kombinovaná terapia adalimumab/metotrexát bola klinicky a štatisticky lepšia ako monoterapia metotrexátom (p < 0,001) a adalimumabom (p < 0,001) z hľadiska dosiahnutia stavu nízkej aktivity ochorenia u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou formou reumatoidnej artritídy diagnostikovanou v nedávnom období. Odpoveď v dvoch monoterapeutických ramenách štúdie bola podobná (p = 0,447). Z 342 pacientov pôvodne randomizovaných na liečbu adalimumabom v monoterapii alebo na kombinovanú liečbu adalimumab/metotrexát, ktorí boli zaradení do otvorenej predĺženej štúdie, 171 pacientov dokončilo 10 rokov liečby adalimumabom. Spomedzi týchto pacientov bola u 109 pacientov (63,7%) hlásená remisia po 10 rokoch.

Rádiografická odpoveď

V RA štúdii III, kde priemerná dĺžka trvania reumatoidnej artritídy u pacientov liečených adalimumabom bola približne 11 rokov, bolo štrukturálne poškodenie kĺbov hodnotené rádiograficky a vyjadrené ako zmena modifikovaného celkového Sharpovho skóre (*Total Sharp Score - TSS*) a jeho komponentov, skóre erózie a skóre zúženia kĺbovej štrbiny. U pacientov liečených adalimumabom/metotrexátom sa zistila významne menšia rádiografická progresia v 6. a 12. mesiaci liečby ako u pacientov liečených metotrexátom v monoterapii (pozri Tabuľku 10).

V otvorenom predĺžení RA štúdie III zníženie stupňa progresie štrukturálneho poškodenia v podskupinách pacientov pretrvávalo 8 a 10 rokov. Po 8 rokoch bolo rádiograficky vyhodnotených 81 z 207 pacientov pôvodne liečených dávkou 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň. Z nich u 48 nedošlo k progresii štrukturálneho poškodenia, čo sa definovalo ako zmena modifikovaného TSS (mTSS) z východiskovej hodnoty o 0,5 alebo menej. Po 10 rokoch bolo rádiograficky vyhodnotených 79 z 207 pacientov pôvodne liečených dávkou 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň. Z nich u 40 nedošlo k progresii štrukturálneho poškodenia, definovaného ako zmena modifikovaného TSS (mTSS) z východiskovej hodnoty o 0,5 alebo menej.

Tabuľka 10. Priemerné rádiografické zmeny po 12 mesiacoch v RA štúdii III

	Placebo/ MTX[a]	Adalimumab/MTX 40 mg každý druhý týždeň	Placebo/MTX- Adalimumab/MTX (95 % interval spoľahlivosti[b])	Hodnota p
Celkové Sharpovo skóre	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001[c]
Skóre erózie	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
Skóre JSN[d]	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

[a] metotrexát
[b] 95 % intervaly spoľahlivosti pre rozdiely zmeny skóre medzi metotrexátom a adalimumabom.
[c] na základe analýzy poradia
[d] zúženie kĺbovej štrbiny (*Joint Space Narrowing – JSN*)

V RA štúdii V bolo štrukturálne poškodenie kĺbov hodnotené rádiograficky a vyjadrené ako zmena modifikovaného celkového Sharpovho skóre (pozri Tabuľku 11).

Tabuľka 11. Priemerné rádiografické zmeny v týždni 52 v RA štúdii V

	MTX n = 257 (95 % interval spoľahlivosti)	Adalimumab n = 274 (95 % interval spoľahlivosti)	Adalimumab/ MTX n = 268 (95 % interval spoľahlivosti)	Hodnota p[a]	Hodnota p[b]	Hodnota p[c]
Celkové Sharpovo skóre	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Skóre erózie	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN skóre	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

[a] hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie metotrexátom a kombinovanej terapie adalimumab/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu
[b] hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie adalimumabom a kombinovanej terapie adalimumab/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu
[c] hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie adalimumabom a monoterapie metotrexátom pomocou Mannovho-Whitneyho U testu

Po 52 a 104 týždňoch terapie bolo percento pacientov bez progresie (zmena modifikovaného Sharpovho skóre oproti východiskovej hodnote ≤ 0,5) významne vyššie pri kombinovanej terapii adalimumab/metotrexát (63,8 %, resp. 61,2 %) v porovnaní s monoterapiou metotrexátom (37,4 %, resp. 33,5 %, p < 0,001) a monoterapiou adalimumabom (50,7 %, p < 0,002, resp. 44,5 %, p < 0,001).

V otvorenej predĺženej štúdii RA V bola priemerná zmena modifikovaného Sharpovho skóre oproti východiskovým hodnotám na konci 10. roka 10,8; 9,2 a 3,9 u pacientov pôvodne randomizovaných na liečbu metotrexátom v monoterapii, adalimumabom v monoterapii a na kombinovanú liečbu adalimumabom/metotrexátom, a to v uvedenom poradí. Zodpovedajúci percentuálny podiel pacientov bez progresie bol 31,3 %, 23,7 % a 36,7 % v uvedenom poradí.

Kvalita života a telesné funkcie

Kvalita života súvisiaca so zdravím a telesné funkcie boli hodnotené v štyroch pôvodných adekvátnych a dobre kontrolovaných štúdiách indexom obmedzenia pomocou Dotazníka na posudzovanie zdravotného stavu (*Health Assessment Questionnaire - HAQ*). Tento parameter bol v RA štúdii III primárnym koncovým ukazovateľom v 52. týždni. U všetkých dávok/schém podávania adalimumabu vo všetkých štyroch štúdiách sa preukázalo štatisticky významné zlepšenie indexu obmedzenia HAQ medzi východiskovými hodnotami a hodnotami v 6. mesiaci v porovnaní s placebom. Rovnaké výsledky boli pozorované v RA štúdii III v 52 týždni. Výsledky z dotazníka

Krátka forma prieskumu zdravotného stavu (*Short Form Health Survey - SF 36*) pre všetky dávky/schémy adalimumabu vo všetkých štyroch štúdiách podporujú tieto nálezy, so štatisticky významným zlepšením skóre súhrnu telesnej zložky (*physical component summary - PCS*) a rovnako aj štatisticky významným zlepšením skóre súhrnu zložiek bolesti a vitality pre dávku 40 mg každý druhý týždeň. Vo všetkých troch štúdiách, v ktorých bola posudzovaná únavnosť (RA štúdie I, III, IV), bolo pozorované štatisticky významné zníženie jej skóre, stanovené Funkčným hodnotením liečby chronickej choroby (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - FACIT*).

Väčšina jedincov, ktorá dosiahla zlepšenie fyzických funkcií v RA štúdii III a ktorá pokračovala v liečbe v otvorenej fáze štúdie, si udržala zlepšenie až do týždňa 520 (120 mesiacov). Zlepšenie kvality života sa hodnotilo až do týždňa 156 (36 mesiacov) a pretrvávalo počas tejto doby.

V RA štúdii V zlepšenie indexu obmedzenia HAQ a skóre súhrnu telesných komponentov v SF 36 preukázalo väčšie zlepšenie ($p < 0,001$) pri kombinovanej liečbe adalimumab/metotrexát ako pri monoterapii metotrexátom a monoterapii adalimumabom v týždni 52 a zostalo väčšie až do týždňa 104. 250 pacientov, ktorí dokončili otvorenú rozšírenú štúdiu, si počas 10 rokov liečby uchovalo zlepšenie telesných funkcií.

Axiálna spondylartritída

Ankylozujúca spondylitída (AS)

V dvoch randomizovaných 24 týždňových, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách u pacientov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou (priemerné skóre pred začiatkom liečby [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] vo všetkých skupinách bolo 6,3) sa hodnotilo podávanie adalimumabu v dávke 40 mg každý druhý týždeň u 339 pacientov, ktorí neodpovedali adekvátne na konvenčnú liečbu. 79 (20,1 %) pacientov sa liečilo súčasne chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi a 37 (9,4 %) pacientov glukokortikoidmi. Po zaslepenej časti štúdie nasledovala otvorená fáza štúdie, počas ktorej sa pacientom podávala adalimumab 40 mg subkutánne každý druhý týždeň ďalších 28 týždňov. Pacienti (n = 215; 54,7 %), ktorí nedosiahli ASAS 20 v týždňoch 12 alebo 16 alebo 20, prešli do otvorenej fázy skôr a podával sa im subkutánne adalimumab 40 mg každý druhý týždeň. Následne boli v dvojito zaslepených štatistických analýzach pokladaní za non-respondérov.

Vo väčšej AS štúdii I s 315 pacientmi výsledky ukázali štatisticky významné zlepšenie prejavov a príznakov ankylozujúcej spondylitídy u pacientov liečených adalimumabom v porovnaní s tými, ktorým sa podávalo placebo. Signifikantná odpoveď sa prvýkrát pozorovala v týždni 2 a pretrvávala počas 24 týždňov (Tabuľka 12).

Tabuľka 12. Účinnosť v placebom kontrolovanej AS štúdii – štúdia I
Redukcia prejavov a príznakov

Odpoveď	**Placebo N = 107**	**Adalimumab N = 208**
ASAS[a] 20		
Týždeň 2	16 %	42 %***
Týždeň 12	21 %	58 %***
Týždeň 24	19 %	51 %***
ASAS 50		
Týždeň 2	3 %	16 %***
Týždeň 12	10 %	38 %***
Týždeň 24	11 %	35 %***
ASAS 70		
Týždeň 2	0 %	7 %**
Týždeň 12	5 %	23 %***
Týždeň 24	8 %	24 %***

Odpoveď	Placebo N = 107	Adalimumab N = 208
BASDAI[b] 50		
Týždeň 2	4 %	20 %***
Týždeň 12	16 %	45 %***
Týždeň 24	15 %	42 %***

***,** Štatisticky signifikantné v rozsahu p < 0,001; < 0,01 pre všetky porovnania medzi adalimumabom a placebom v týždňoch 2, 12 a 24

[a] Hodnotenia týkajúce sa ankylozujúcej spondylitídy (*Assessments in Ankylosing Spondylitis*)

[b] Index aktivity ankylozujúcej spondylitídy vyvinutý v anglickom Bathe (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*)

Pacienti liečení adalimumabom vykazovali signifikantne významnejšie zlepšenie v týždni 12 a pretrvávalo do týždňa 24 ako u SF36 tak aj v dotazníku Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL).

Podobné trendy (ale nie štatisticky signifikantné) sa zistili v menšej randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej AS štúdii II u 82 dospelých pacientov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou.

Axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu AS

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu sa hodnotili v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách u pacientov s nerádiografickou axiálnou spondylartritídou (nr-axSpA). Štúdia nr-axSpA I hodnotila pacientov s aktívnou nr-axSpA. Štúdia nr-axSpA II bola štúdia s vysadením liečby u pacientov s aktívnou nr-axSpA, ktorí dosiahli remisiu počas otvorenej liečby adalimumabom.

Štúdia nr-axSpA I

Štúdia nr-axSpA I bola randomizovaná, 12-týždňová dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia, ktorá hodnotila adalimumab 40 mg podávanú každý druhý týždeň 185 pacientom s aktívnou nr-axSpA (priemerné východiskové skóre aktivity ochorenia [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] bolo 6,4 u pacientov liečených adalimumabom a 6,5 pre pacientov s placebom), ktorí mali nedostatočnú odpoveď na ≥ 1 NSAIDs alebo ich netolerovali alebo boli u nich NSAIDs kontraindikované.

Tridsaťtri (18 %) pacientov bolo súbežne liečených chorobu modifikujúcimu antireumatickými liekmi, a 146 (79 %) pacientov s NSAIDs na začiatku. Po dvojito zaslepenej fáze nasledovala otvorená fáza, v ktorej dostávali pacienti adalimumab 40 mg každý druhý týždeň subkutánne počas ďalších 144 týždňov. Výsledky v týždni 12 ukázali štatisticky významné zlepšenie prejavov a príznakov aktívnej nr-axSpA u pacientov liečených adalimumabom v porovnaní s placebom (Tabuľka 13).

Tabuľka 13. Účinnosť v placebom kontrolovanej štúdii nr-axSpA

Dvojito zaslepená Odpoveď v týždni 12	Placebo N = 94	Adalimumab N = 91
ASAS[a] 40	15 %	36 %***
ASAS 20	31 %	52 %**
ASAS 5/6	6 %	31 %***
ASAS čiastočná remisia	5 %	16 %*
BASDAI[b] 50	15 %	35 %**
ASDAS[c,d,e]	- 0,3	- 1,0***
ASDAS neaktívna choroba	4 %	24 %***
hs-CRP[d,f,g]	- 0,3	- 4,7***

Dvojito zaslepená Odpoveď v týždni 12	**Placebo N = 94**	**Adalimumab N = 91**
SPARCC[h] MRI krížovodriekové kĺby[d,i]	- 0,6	- 3,2**
SPARCC MRI Chrbtica[d,j]	- 0,2	- 1,8**

[a] Hodnotenie podľa Medzinárodnej spoločnosti pre spondylartritídu
[b] Index aktivity ankylozujúcej spondylitídy vyvinutý v anglickom Bathe (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*)
[c] Skóre aktivity ankylozujúcej spondylitídy (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*)
[d] priemerná zmena od východiskovej hodnoty
[e] n = 91 placebo a n = 87 adalimumab
[f] CRP test s vysokou citlivosťou (mg/l)
[g] n = 73 placebo a n = 70 adalimumab
[h] Spondyloarthritis Research Consortium of Canada
[i] n = 84 placebo a adalimumab
[j] n = 82 placebo a n = 85 adalimumab
***, **, * štatisticky signifikantné v rozsahu p < 0,001; < 0,01, resp. < 0,05 pre všetky porovnania medzi adalimumabom a placebom.

V otvorenom predĺžení skúšania sa zlepšenie prejavov a príznakov udržalo pri liečbe adalimumabom do 156. týždňa.

Inhibícia zápalu

Významné zlepšenie príznakov zápalu meraného testom hs-CRP a MRI u krížovodriekových kĺbov aj u chrbtice sa u pacientov liečených adalimumabom udržalo do 156. respektíve 104. týždňa.

Kvalita života a telesné funkcie

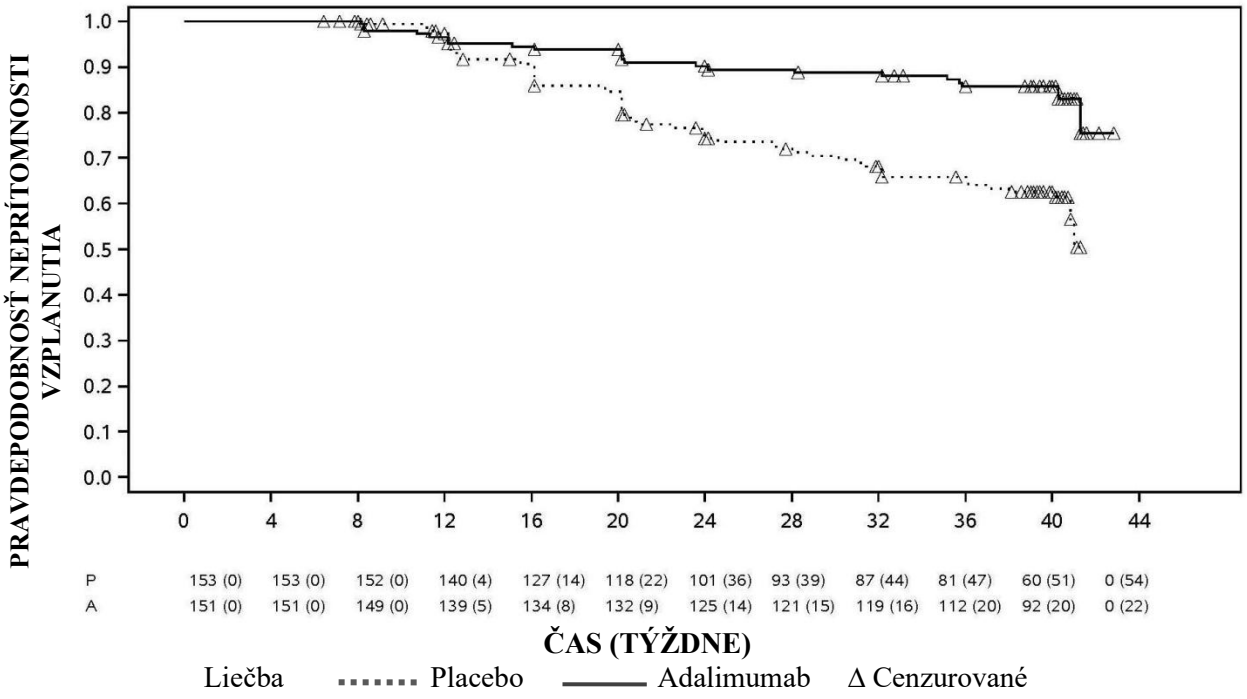
Kvalita života súvisiaca so zdravím a telesné funkcie boli hodnotené pomocou dotazníkov HAQ-S a SF-36. Adalimumab preukázal štatisticky významne väčšie zlepšenie v celkovom skóre v HAQ-S a v skóre fyzickej zložky (*Physical Component Score, PCS*) v SF-36 od začiatku do 12. týždňa v porovnaní s placebom. Zlepšenie kvality života súvisiacej so zdravím a fyzickými funkciami sa udržalo v priebehu otvoreného predĺženia štúdie až do 156. týždňa.

Štúdia nr-axSpA II

673 pacientov s aktívnou nr-axSpA (priemerná východisková aktivita ochorenia [BASDAI] bola 7,0), ktorí mali nedostatočnú odpoveď na ≥ 2 NSAIDs alebo ich netolerovali alebo boli u nich NSAIDs kontraindikované, bolo zaradených do otvorenej časti štúdie nr-axSpA II, počas ktorej dostávali adalimumab 40 mg každý druhý týždeň (*every other week – eow*) počas 28 týždňov. Títo pacienti mali aj objektívny dôkaz o zápale krížovodriekových kĺbov alebo chrbtice získaný pomocou MRI alebo na základe zvýšenej hladiny hs-CRP. Pacienti, ktorí dosiahli pretrvávajúcu remisiu počas najmenej 12 týždňov (N = 305) (ASDAS < 1,3 v týždňoch 16, 20, 24 a 28) počas otvoreného obdobia, boli následne randomizovaní na pokračovanie liečby adalimumabom 40 mg každý druhý týždeň (*every other week –eow*) (N = 152) alebo na podávanie placeba (N = 153) počas ďalších 40 týždňov v dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom období (celkové trvanie štúdie 68 týždňov). Pacienti, u ktorých došlo počas dvojito zaslepeného obdobia k vzplanutiu, mali dovolenú záchrannú liečbu adalimumabom 40 mg každý druhý týždeň (*every other week – eow*) počas najmenej 12 týždňov.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bol podiel pacientov bez vzplanutia do týždňa 68 štúdie. Vzplanutie bolo definované ako ASDAS ≥ 2,1 pri dvoch po sebe idúcich návštevách v rozmedzí štyroch týždňov. Väčší podiel pacientov používajúcich adalimumab nezaznamenal počas dvojito zaslepeného obdobia žiadne vzplanutie ochorenia v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo (70,4 % vs 47,1 %, p < 0,001) (obrázok 1).

Obrázok 1: Kaplanove-Meierove krivky znázorňujúce čas do vzplanutia ochorenia v štúdii nr-axSpA II



Poznámka: P = placebo (počet rizikových účastníkov (so vzplanutím)); a = adalimumab (počet rizikových účastníkov (so vzplanutím)).

Spomedzi 68 pacientov, u ktorých došlo k vzplanutiu v skupine pridelenej na vysadenie liečby, 65 pacientov dokončilo 12 týždňov záchrannej liečby adalimumabom, z ktorých 37 (56,9 %) opäť dosiahlo remisiu (ASDAS < 1,3) po 12 týždňoch opätovného začiatku otvorenej liečby.

Do týždňa 68 pacienti, ktorí dostávali kontinuálnu liečbu adalimumabom, vykazovali štatisticky významne zlepšenie prejavov a príznakov aktívnej nr-axSpA v porovnaní s pacientmi pridelenými na vysadenie liečby počas dvojito zaslepeného obdobia štúdie (Tabuľka 14).

Tabuľka 14. Účinnosť v placebom kontrolovanom období štúdii nr-axSpA II

Dvojito zaslepená odpoveď v týždni 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] Čiastočná remisia	26,8 %	42,1 %**
ASDAS[c] Neaktívne ochorenie	33,3 %	57,2 %***
Čiastočné vzplanutie[d]	64,1 %	40,8 %***

[a] Hodnotenie podľa Medzinárodnej spoločnosti pre spondylartritídy
[b] Východisková hodnota je definovaná ako východisková hodnota otvorenej fázy, keď majú pacienti aktívne ochorenie.
[c] Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
[d] Čiastočné vzplanutie je definované ASDAS ≥ 1,3, ale < 2,1 počas 2 po sebe idúcich návštev.

***, ** Štatisticky významné pri p < 0,001 resp. < 0,01 pre všetky porovnania medzi adalimumabom a placebom.

Psoriatická artritída

Adalimumab 40 mg podávaný každý druhý týždeň bol študovaný u pacientov so stredne ťažkou a ťažkou aktívnou psoriatickou artritídou v dvoch placebom kontrolovaných štúdiách, PsA štúdiách I a II. V PsA štúdii I, trvajúcej 24 týždňov, bolo liečených 313 dospelých pacientov s nedostatočnou odpoveďou na nesteroidové antireumatiká a z nich približne 50 % užívalo metotrexát. V PsA štúdii II, trvajúcej 12 týždňov, bolo liečených 100 pacientov s nedostatočnou odpoveďou na liečbu DMARD. Po ukončení oboch štúdií bolo 383 pacientov vybraných do otvorenej rozšírenej štúdie, v ktorej sa pacientom podávalo 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň.

V dôsledku nízkeho počtu pacientov so psoriatickou artropatiou podobnou ankylozujúcej spondylitíde v štúdii nie sú k dispozícii dostatočné dôkazy účinnosti adalimumabu u týchto pacientov.

Tabuľka 15. ACR odpoveď v placebom kontrolovaných štúdiách u pacientov so psoriatickou artritídou
(percento pacientov)

	PsA štúdia I		PsA štúdia II	
Odpoveď	Placebo N = 162	Adalimumab N = 151	Placebo/ Adalimumab[c] N = 49	Adalimumab N = 51
ACR 20				
Týždeň 12	14 %	58 %***	16 %	39 %*
Týždeň 24	15 %	57 %***	N/A	N/A
ACR 50				
Týždeň 12	4 %	36 %***	2 %	25 %***
Týždeň 24	6 %	39 %***	N/A	N/A
ACR 70				
Týždeň 12	1 %	20 %***	0 %	14 % *
Týždeň 24	1 %	23 %***	N/A	N/A

*** $p < 0,001$ pre všetky porovnania medzi adalimumabom a placebom
* $p < 0,05$ pre všetky porovnania medzi adalimumabom a placebom
N/A nevzťahuje sa

ACR odpovede v PsA štúdii I boli podobné pri súbežnom podávaní metotrexátu, aj bez neho. V otvorenej rozšírenej štúdii pretrvávali odpovede ACR až 136 týždňov.

V štúdiách so psoriatickou artritídou boli hodnotené rádiografické zmeny. Röntgenové snímky rúk, zápästí a nôh sa urobili na začiatku a v týždni 24 počas dvojito zaslepenej fázy, keď sa pacientom podávala adalimumab alebo placebo a v týždni 48, keď sa všetkým pacientom v otvorenej fáze podávala adalimumab. Použilo sa modifikované celkové Sharpovo skóre (*modified Total Sharp Score, mTSS*), ktoré hodnotí aj distálne interfalangeálne kĺby (t. j. nie je identické s TSS používaným pre reumatoidnú artritídu).

V porovnaní s liečbou placebom znížila liečba adalimumabom rýchlosť progresie poškodenia periférnych kĺbov, keď sa to hodnotilo zmenou medzi východiskovými hodnotami mTSS (priemer ± SD) a hodnotami 0,8 ± 2,5 v skupine s placebom (v týždni 24) v porovnaní s hodnotami 0,0 ± 1,9; ($p < 0,001$) v skupine s adalimumabom (v týždni 48).

Z pacientov liečených adalimumabom, ktorí boli bez rádiografickej progresie od východiskového stavu po týždeň 48 (n = 102), 84 % nepreukázalo žiadnu rádiografickú progresiu počas 144 týždňov liečby.
Hodnotenie pomocou HAQ a Stručného formulára prieskumu zdravia (SF 36) preukázalo v týždni 24 u pacientov liečených adalimumabom štatisticky významné zlepšenie fyzickej funkcie v porovnaní s liečbou placebom. Zlepšená fyzická funkcia pokračovala počas otvorenej rozšírenej fázy až do týždňa 136.

Psoriáza

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu boli študované v randomizovaných, dvojito zaslepených štúdiách u dospelých pacientov s chronickou ložiskovou psoriázou (postihnutie ≥ 10 % BSA a PASI ≥ 12 alebo ≥ 10), ktorí boli kandidátmi na systémovú liečbu alebo fotoliečbu. 73 % pacientov zahrnutých do štúdií I a II so psoriázou bolo predtým liečených systémovou liečbou alebo fotoliečbou. Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu sa študovali aj u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou so súčasnou psoriázou na rukách a/alebo chodidlách, ktorí boli kandidátmi na systémovú liečbu, v randomizovanej dvojito zaslepenej štúdii (štúdia III so psoriázou).

V štúdii I (REVEAL) so psoriázou bolo počas troch liečebných intervalov hodnotených 1 212 pacientov. V intervale A dostali pacienti placebo alebo adalimumab v začiatočnej dávke 80 mg a po uplynutí jedného týždňa od začiatočnej dávky 40 mg každý druhý týždeň. Pacienti, ktorí dosiahli aspoň odpoveď PASI 75 (skóre zlepšenia PASI aspoň 75 % v porovnaní s počiatočným stavom), pokračovali po 16 týždňoch liečby v intervale B a v otvorenej fáze dostávali 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň. Pacienti, ktorí si aj v týždni 33 udržali odpoveď ≥ PASI 75 a v intervale A boli randomizovaní na aktívnu liečbu, boli v intervale C znovu randomizovaní na podanie 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň alebo placeba počas ďalších 19 týždňov. Vo všetkých liečebných skupinách bolo na začiatku liečby priemerné skóre PASI 18,9 a skóre celkového hodnotenia lekárom (*Physician's Global Assessment, PGA*) sa pohybovalo od „stredne ťažkého“ (53 % hodnotených pacientov) po „ťažké“ (41 %) až „veľmi ťažké“ (6 %).

V štúdii II (CHAMPION) so psoriázou sa porovnávala účinnosť a bezpečnosť adalimumabu v porovnaní s metotrexátom a placebom u 271 pacientov. Pacienti dostávali počas 16 týždňov placebo, začiatočnú dávku MTX 7,5 mg, ktorá sa potom zvyšovala do 12. týždňa na maximálnu dávku 25 mg alebo dostali začiatočnú dávku adalimumabu 80 mg a potom 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň (po 1. týždni od začiatočnej dávky). K dispozícii nie sú údaje porovnávajúce adalimumab a MTX po liečbe trvajúcej viac ako 16 týždňov. Pacientom, ktorým sa podával MTX, a ktorí v týždni 8 a/alebo 12 mali odpoveď ≥ PASI 50, sa nepodali ďalšie zvýšené dávky. Vo všetkých liečebných skupinách bolo na začiatku liečby priemerné skóre PASI 19,7 a skóre PGA sa pohybovalo od „mierneho“ (< 1 %) po „stredne ťažké“ (48 %), „ťažké“ (46 %) až „veľmi ťažké“ (6 %).

Pacienti, ktorí sa zúčastnili klinických štúdií fázy 2 aj fázy 3 zameraných na psoriázu, boli vhodní na zaradenie do otvoreného rozšíreného klinického skúšania s podávaním adalimumabu najmenej ďalších 108 týždňov.

V štúdiách I a II so psoriázou bol primárnym koncovým ukazovateľom pomer pacientov, ktorí v porovnaní so stavom na začiatku liečby dosiahli v týždni 16 odpoveď PASI 75 (pozri Tabuľky 16 a 17).

Tabuľka 16. Štúdia I so psoriázou (REVEAL)
Účinnosť v týždni 16

	Placebo N = 398 n (%)	**Adalimumab 40 mg každý druhý týždeň N = 814 n (%)**
≥ PASI 75[a]	26 (6,5)	578 (70,9)[b]
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0)[b]
PGA: čisté/minimálne	17 (4,3)	506 (62,2)[b]

[a] percento pacientov, ktorí dosiahli odpoveď PASI 75, bolo vypočítané ako priemerná hodnota

[b] p < 0,001; adalimumab verzus placebo

Tabuľka 17. Štúdia II so psoriázou (CHAMPION)
Účinnosť v týždni 16

	Placebo N = 53 n (%)	**MTX N = 110 n (%)**	**Adalimumab 40 mg každý druhý týždeň 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: čisté/minimálne	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) [a, b]

[a] p < 0,001 adalimumab verzus placebo
[b] p < 0,001 adalimumab verzus metotrexát
[c] p < 0,01 adalimumab verzus placebo
[d] p < 0,05 adalimumab verzus metotrexát

V štúdii I so psoriázou u pacientov, ktorí mali odpoveď PASI 75 a v týždni 33 boli znovu randomizovaní na placebo, stratilo adekvátnu odpoveď 28 % v porovnaní s 5 %, ktorým sa ďalej podávala adalimumab, p < 0,001 (skóre PASI po týždni 33 a v týždni 52 alebo pred ním vyústilo do odpovede < PASI 50 v porovnaní s počiatočným stavom s minimálne 6–bodovým zvýšením skóre PASI v porovnaní s týždňom 33). Z pacientov, ktorí po opätovnej randomizácii na placebo stratili schopnosť adekvátne odpovedať, a ktorí boli potom zaradení do otvorenej rozšírenej štúdie, 38 % (25/66) znova získalo odpoveď PASI 75 po 12 týždňoch liečby a 55 % (36/66) po 24 týždňoch liečby.

Celkovo 233 pacientov, ktorí dosiahli skóre PASI 75 v 16. a 33. týždni, dostávalo kontinuálnu liečbu adalimumabom v trvaní 52 týždňov v štúdii I so psoriázou a v liečbe adalimumabom pokračovali v otvorenej rozšírenej štúdii. Po ďalších 108 týždňoch otvorenej liečby (v celkovom trvaní 160 týždňov) dosiahlo skóre PASI 75 74,7 % týchto pacientov a skóre PGA zodpovedajúce čistej pokožke alebo minimálne postihnutej pokožke 59,0 % pacientov. V analýze sa všetci pacienti vylúčení zo skúšania kvôli nežiaducim udalostiam alebo nedostatočnej účinnosti a tí, ktorým sa zvýšila dávka, považovali za pacientov bez odpovede, po ďalších 108 týždňoch otvorenej liečby (v celkovom trvaní 160 týždňov) skóre PASI 75 dosiahlo 69,6 % pacientov a skóre PGA zodpovedajúce čistej pokožke alebo minimálne postihnutej pokožke 55,7 %.

V otvorenom rozšírenom skúšaní sa hodnotilo pri vysadení liečby a pri pokračovaní v liečbe celkovo 347 pacientov so stálou odpoveďou na liečbu. V období vysadenia liečby sa príznaky psoriázy časom vrátili, s mediánom času po relaps (pokles skóre PGA na „stredne ťažká psoriáza“ alebo horšie skóre) približne 5 mesiacov. Žiadny z týchto pacientov nezaznamenal zhoršenie po náhlom vysadení liečby. Celkovo 76,5 % (218/285) pacientov, ktorí sa zúčastnili pokračujúcej liečby, malo po 16 týždňoch pokračujúcej liečby skóre PGA zodpovedajúce čistej pokožke alebo minimálne postihnutej pokožke, bez ohľadu na to, či u nich počas vysadenia liečby došlo k relapsu (69,1 % [123/178] pacientov, u ktorých došlo k relapsu, a 88,8 % [95/107] pacientov, u ktorých nedošlo k relapsu v období s vysadenou liečbou). Bezpečnostný profil počas pokračujúcej liečby bol podobný ako pred vysadením. Pri hodnotení indexu DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) sa preukázali významné zlepšenia v týždni 16 v porovnaní so stavom na začiatku liečby a s placebom (štúdie I a II) a MTX (štúdia II). Zlepšenia vo fyzickej a mentálnej zložke súhrnných skór SF-36 v porovnaní s placebom v štúdii I boli tiež významné.

V otvorenej rozšírenej štúdii u pacientov, ktorých dávka bola kvôli odpovedi PASI pod 50 % stupňovaná zo 40 mg každý druhý týždeň na 40 mg týždenne, dosiahlo v 12. týždni 26,4 % (92/349) a v 24. týždni 37,8 % (132/349) pacientov odpoveď PASI 75.

Štúdia III so psoriázou (REACH) porovnávala účinnosť a bezpečnosť adalimumabu v porovnaní s placebom u 72 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou a psoriázou na rukách a/alebo chodidlách. Pacienti dostali začiatočnú dávku 80 mg adalimumabu, po ktorej nasledovala dávka 40 mg každý druhý týždeň (počínajúc prvým týždňom po začiatočnej dávke) alebo placebo po dobu 16 týždňov. V týždni 16 dosiahol PGA "čisté" alebo "takmer čisté" pre ruky a/alebo chodidlá štatisticky signifikantne vyšší podiel pacientov, ktorí dostávali adalimumab v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo (30,6 % verzus 4,3 %, respektíve [P = 0,014]).

Štúdia IV so psoriázou porovnávala účinnosť a bezpečnosť adalimumabu v porovnaní s placebom u 217 dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou psoriázou nechtov. Pacientom bola podaná začiatočná dávka 80 mg adalimumabu, po ktorej nasledovala 40 mg dávka každý druhý týždeň (počínajúc prvým týždňom po začiatočnej dávke) alebo placebo po dobu 26 týždňov, po ktorých nasledovala liečba adalimumabom v otvorenej fáze štúdie v trvaní ďalších 26 týždňov. Hodnotenie závažnosti psoriázy nechtov zahŕňalo Modifikovaný index závažnosti psoriázy nechtov (*Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI)*), Celkové hodnotenie psoriázy nechtov na rukách lekárom (*Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis (PGA-F)*) a Index závažnosti psoriázy nechtov (*Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)*) (pozri Tabuľku 18). Adalimumab preukázal liečebný prínos u pacientov so psoriázou nechtov s rôznym rozsahom postihnutia kože (BSA ≥ 10 % (60 % pacientov) a BSA < 10% a ≥ 5% (40 % pacientov).

Tabuľka 18. Účinnosť v štúdii IV so psoriázou v týždni 16, 26 a 52

Koncový ukazovateľ	16. týždeň, placebom kontrolovaná štúdia		26. týždeň, placebom kontrolovaná štúdia		52. týždeň, otvorená fáza liečby
	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg každý druhý týždeň N = 109	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg každý druhý týždeň N = 109	Adalimumab 40 mg každý druhý týždeň N = 80
≥mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0[a]	3,4	46,6[a]	65,0
PGA-F čisté/minimálne a ≥ 2 stupne zlepšenia (%)	2,9	29,7[a]	6,9	48,9[a]	61,3
Percentuálna zmena v celkovom indexe NAPSI (%)	-7,8	-44,2 [a]	-11,5	-56,2[a]	-72,2

[a] p < 0,001, adalimumab verzus placebo

Pacienti liečení adalimumabom preukázali v 26. týždni štatisticky významné zlepšenie DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) v porovnaní s placebom.

Hidradenitis suppurativa

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu boli hodnotené v randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách a v otvorenej predĺženej štúdii u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou hidradenitis suppurativa (HS), ktorí netolerovali, mali kontraindikáciu alebo nedostatočnú odpoveď na aspoň 3-mesačnú skúšobnú systémovú antibiotickú terapiu. Pacienti v HS-I a HS-II mali štádium ochorenia II alebo III podľa Hurleyho a mali aspoň 3 abscesy alebo zápalové uzlíky.

V štúdii HS-I (PIONEER I) bolo hodnotených 307 pacientov počas 2 liečebných fáz. Vo fáze A dostávali pacienti placebo alebo adalimumab v počiatočnej dávke 160 mg v týždni 0; 80 mg v 2. týždni a 40 mg každý týždeň počínajúc 4. týždňom a končiac 11. týždňom. Súčasné používanie antibiotík v priebehu štúdie nebolo dovolené. Po 12 týždňoch liečby pacienti, ktorí dostávali adalimumab vo fáze A, boli znova randomizovaní vo fáze B do 1 z 3 liečebných skupín

(adalimumab 40 mg každý týždeň, adalimumab 40 mg každý druhý týždeň alebo placebo od 12. týždňa do 35. týždňa). Pacienti, ktorí boli randomizovaní vo fáze A do skupiny s placebom, dostávali vo fáze B adalimumab 40 mg každý týždeň.

V štúdii HS-II (PIONEER II) bolo hodnotených 326 pacientov počas 2 liečebných fáz. Vo fáze A dostávali pacienti placebo alebo adalimumab v počiatočnej dávke 160 mg v týždni 0 a 80 mg v 2. týždni a 40 mg každý týždeň počínajúc 4. týždňom a končiac 11. týždňom. 19,3 % pacientov pokračovalo v priebehu štúdie v základnej perorálnej liečbe antibiotikami. Po 12. týždňoch liečby pacienti, ktorí dostávali adalimumab vo fáze A, boli znova randomizovaní vo fáze B do 1 z 3liečebných skupín (adalimumab 40 mg každý týždeň, adalimumab 40 mg každý druhý týždeň alebo placebo od 12. týždňa do 35. týždňa). Pacienti, ktorí boli randomizovaní vo fáze A do skupiny s placebom, dostávali vo fáze B placebo.

Pacienti, ktorí sa zúčastnili štúdií HS-I a HS-II, boli vhodní na zaradenie do otvorenej predĺženej štúdie, v ktorej bol adalimumab 40 mg podávaný každý týždeň. Priemerná expozícia v celej populácii s adalimumabom bola 762 dní. Počas všetkých 3 štúdií pacienti používali lokálny antiseptický prípravok na každodenné umývanie.

Klinická odpoveď

Zníženie zápalových lézií a prevencia zhoršenia abscesov a vytekajúcich fistúl boli hodnotené pomocou klinickej odpovede pri hidradenitis suppurativa (*Hidradenitis Suppurativa Clinical Response - HiSCR*, najmenej 50 % zníženie celkového počtu abscesov a zápalových uzlíkov bez nárastu počtu abscesov a bez nárastu počtu vytekajúcich fistúl v porovnaní s východiskovým stavom). Zníženie bolesti kože súvisiacej s HS bolo hodnotené pomocou číselnej hodnotiacej stupnice u pacientov, ktorí vstúpili do štúdie s počiatočným východiskovým skóre 3 alebo viac na 11-bodovej stupnici.

V 12. týždni významne vyšší podiel pacientov liečených adalimumabom v porovnaní s pacientmi liečenými placebom dosiahol HiSCR. V 12. týždni významne vyšší podiel pacientov v štúdii HS-II dosiahol klinicky relevantné zníženie bolesti kože súvisiacej s HS (pozri Tabuľku 19). U pacientov liečených adalimumabom sa významne znížilo riziko vzplanutia ochorenia v priebehu prvých 12 týždňov liečby.

Tabuľka 19. Výsledky hodnotenia účinnosti po 12 týždňoch, štúdie HS I a II

	Štúdia HS I		**Štúdia HS II**	
	Placebo	**Adalimumab 40 mg raz týždenne**	**Placebo**	**Adalimumab 40 mg raz týždenne**
Klinická odpoveď pri hidradenitis suppurativa (HiSCR)[a]	N = 154 40 (26,0 %)	N = 153 64 (41,8 %)*	N = 163 45 (27,6 %)	N = 163 96 (58,9 %)***
≥ 30 % zníženie bolesti kože[b]	N = 109 27 (24,8 %)	N = 122 34 (27,9 %)	N = 111 23 (20,7 %)	N = 105 48 (45,7 %)***

* $P < 0,05$
*** $P < 0,001$, adalimumab verzus placebo
[a] U všetkých randomizovaných pacientov.
[b] U pacientov s východiskovou hodnotou bolesti kože súvisiacej s HS ≥ 3, založené na číselnej hodnotiacej stupnici 0 – 10; 0 = žiadna bolesť kože, 10 = najhoršia bolesť kože, akú si dokážete predstaviť

Liečba adalimumabom 40 mg každý týždeň významne znížila riziko zhoršenia abscesov a vytekajúcich fistúl. V prvých 12 týždňoch štúdií HS-I a HS-II približne dvakrát vyšší podiel pacientov v skupine s placebom v porovnaní s tými, ktorí boli v skupine liečenej adalimumabom, zaznamenal zhoršenie abscesov (23,0 % verzus 11,4 %) a vytekajúcich fistúl (30,0 % verzus 13,9 %).

Výraznejšie zlepšenia v 12. týždni oproti východiskovému stavu v porovnaní s placebom bolo preukázané v kvalite života súvisiacej so zdravím kože, ktorá bola meraná Dermatologickým indexom kvality života (*Dermatology Life Quality Index - DLQI*; štúdie HS-I a HS-II), v celkovej spokojnosti pacienta s liečbou liekom, ktorá bola meraná Dotazníkom na zisťovanie spokojnosti s liečbou - liečba liekom (TSQM; štúdie HS-I a HS-II), a vo fyzickom zdraví, ktoré bolo merané pomocou skóre súhrnnej hodnoty fyzických komponentov SF-36 (štúdia HS-I).

Spomedzi pacientov, u ktorých bola v 12. týždni zaznamenaná aspoň čiastočná odpoveď na adalimumab 40 mg raz týždenne, bola hodnota HiSCR v 36. týždni vyššia u pacientov, ktorí pokračovali v liečbe adalimumabom raz týždenne, ako u pacientov, u ktorých bola frekvencia dávkovania zredukovaná na každý druhý týždeň alebo u ktorých bola liečba vysadená (pozri Tabuľku 20).

Tabuľka 20. Podiel pacientov[a], ktorí dosiahli HiSCR[b] v 24. a 36. týždni po zmene liečby adalimumabom raz týždenne v 12. týždni

	Placebo (liečba vysadená) N = 73	**Adalimumab 40 mg každý druhý týždeň N = 70**	**Adalimumab 40 mg raz týždenne N = 70**
24. týždeň	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
36. týždeň	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)

[a] Pacienti, u ktorých bola po 12 týždňoch liečby zaznamenaná aspoň čiastočná odpoveď na adalimumab 40 mg raz týždenne.

[b] Pacienti spĺňajúci kritériá protokolu týkajúce sa straty odpovede alebo žiadneho zlepšenia boli požiadaní, aby ukončili účasť na štúdiách a boli počítaní medzi pacientov bez odpovede.

U pacientov, u ktorých bola zaznamenaná aspoň čiastočná odpoveď v 12. týždni a ktorí dostávali aj naďalej týždennú liečbu adalimumabom, bola hodnota HiSCR v 48. týždni 68,3 % a v 96. týždni 65,1 %. Pri dlhodobejšej týždennej liečbe adalimumabom 40 mg v trvaní 96 týždňov neboli identifikované žiadne nové bezpečnostné zistenia.

U pacientov, ktorým bola liečba adalimumabom vysadená v 12. týždni v štúdiách HS-I a HS-II, sa hodnota HiSCR 12 týždňov po opätovnom zavedení adalimumabu 40 mg raz týždenne vrátila na úrovne podobné tým, ktoré boli pozorované pred vysadením (56,0 %).

Crohnova choroba

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu sa hodnotili u viac ako 1 500 pacientov s miernou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou (index aktivity Crohnovej choroby: Crohn's Disease Activity Index - CDAI ≥ 220 a ≤ 450) v randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách. Boli povolené súbežné stabilné dávky aminosalicylátov, kortikosteroidov a/alebo imunomodulačných liekov a 80 % pacientov pokračovalo v užívaní najmenej jedného z týchto liekov.

Indukcia klinickej remisie (definovaná ako CDAI < 150) sa hodnotila v dvoch štúdiách, CD štúdii I (CLASSIC I) a v CD štúdii II (GAIN). V CD štúdii I boli 299 pacienti bez predchádzajúcej liečby antagonistami TNF randomizovaní do jednej zo štyroch liečebných skupín; placebo v týždňoch 0 a 2, 160 mg adalimumabu v týždni 0 a 80 mg v týždni 2, 80 mg v týždni 0 a 40 mg v týždni 2, a 40 mg v týždni 0 a 20 mg v týždni 2. V CD štúdii II bolo 325 pacientov, ktorí stratili schopnosť odpovedať alebo mali neznášanlivosť infliximabu, randomizovaných tak, že dostávali buď 160 mg adalimumabu v týždni 0 a 80 mg v týždni 2 alebo placebo v týždňoch 0 a 2. Primárne na liečbu neodpovedajúci pacienti boli zo štúdií vylúčení a preto neboli ďalej hodnotení.

Pretrvávanie klinickej remisie sa hodnotilo v CD štúdii III (CHARM).V otvorenej fáze CD štúdie III dostalo 854 pacientov 80 mg v týždni 0 a 40 mg v týždni 2. V týždni 4 boli pacienti v štúdii s celkovým trvaním 56 týždňov randomizovaní do skupín so 40 mg každý druhý týždeň, 40 mg každý

týždeň alebo placebo. Pacienti s klinickou odpoveďou na liečbu v týždni 4 (pokles v CDAI ≥ 70) boli stratifikovaní a analyzovaní oddelene od tých, ktorí boli do týždňa 4 bez klinickej odpovede. Znižovanie kortikosteroidu bolo povolené po týždni 8.

Indukcia remisie a percento odpovede v CD štúdii I a CD štúdii II sú uvedené v Tabuľke 21.

Tabuľka 21. Indukcia klinickej remisie a odpovede (percento pacientov)

	CD štúdia I: Pacienti doteraz neliečení infliximabom			**CD štúdia II: Pacienti s predchádzajúcou liečbou infliximabom**	
	Placebo N = 74	**Adalimumab 80/40 mg N = 75**	**Adalimumab 160/80 mg N = 76**	**Placebo N = 166**	**Adalimumab 160/80 mg N = 159**
Týždeň 4					
Klinická remisia	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Klinická odpoveď (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Všetky hodnoty p sú párové porovnania adalimumab verzus placebo
* p < 0,001
** p < 0,01

V oboch začiatočných dávkovacích režimoch, 160/80 mg a 80/40 mg, sa do týždňa 8 pozorovali podobné počty remisií a nežiaduce účinky boli častejšie pozorované v skupine so 160/80 mg.

V CD štúdii III malo 58 % (499/854) pacientov v týždni 4 klinickú odpoveď a boli hodnotení v primárnej analýze. Z tých s klinickou odpoveďou na liečbu v týždni 4 bolo 48 % predtým vystavených liečbe iným antagonistom TNF. Doba trvania remisie a počty pacientov s odpoveďou na liečbu sú uvedené v Tabuľke 22. Výsledky klinickej remisie zostali pomerne nemenné bez ohľadu na predchádzajúcu expozíciu antagonistovi TNF. Počet hospitalizácií a chirurgických zákrokov súvisiacich s ochorením bol v 56. týždni štatisticky signifikantne znížený pri používaní adalimumabu v porovnaní s placebom.

Tabuľka 22. Pretrvávanie klinickej remisie a odpovede (percento pacientov)

	Placebo	**Adalimumab 40 mg každý druhý týždeň**	**Adalimumab 40 mg každý týždeň**
Týždeň 26	**N = 170**	**N = 172**	**N = 157**
Klinická remisia	17 %	40 %*	47 %*
Klinická odpoveď (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Pacienti v remisii bez steroidov počas >=90 dní[a]	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
Týždeň 56	**N = 170**	**N = 172**	**N = 157**
Klinická remisia	12 %	36 %*	41 %*
Klinická odpoveď (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Pacienti v remisii bez steroidov počas >=90 dní[a]	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

* p < 0,001 pre adalimumab verzus placebo, porovnania párových hodnôt
** p < 0,02 pre adalimumab verzus placebo, porovnania párových hodnôt
[a] u tých, ktorí užívali kortikosteroidy na začiatku liečby

Z pacientov, ktorí boli v týždni 4 bez odpovede, do týždňa 12 odpovedalo 43 % pacientov liečených adalimumabom v porovnaní s 30 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo. Tieto výsledky naznačujú, že niektorí pacienti, ktorí neodpovedajú na liečbu do týždňa 4, majú prínos z pokračujúcej udržiavacej liečby do týždňa 12. Liečba, pokračujúca po 12. týždni, neviedla k signifikantne vyššiemu počtu odpovedí (pozri časť 4.2).

117 z 276 pacientov zo štúdie CD I a 272 zo 777 pacientov zo štúdií CD II a III bolo sledovaných počas otvorenej liečby adalimumabom minimálne 3 roky. 88 pacientov z CD I a 189 pacientov z CD II a III pokračovalo v liečbe až do klinickej remisie. Klinická odpoveď (CR-100) sa udržala u 102 pacientov z CD I a 233 pacientov z CD II a III.

Kvalita života

V CD štúdii I a CD štúdii II sa v týždni 4 dosiahlo štatisticky signifikantné zlepšenie celkového skóre v dotazníku pre zápalového ochorenia čreva (*Inflammatory bowel disease questionnaire - IBDQ*) u pacientov randomizovaných do skupín adalimumab 80/40 mg a adalimumab 160/80 mg v porovnaní s placebom a v týždňoch 26 a 56 sa pozorovalo v CD štúdii III vo všetkých skupinách liečených adalimumabom v porovnaní so skupinou s placebom.

Ulcerózna kolitída

Bezpečnosť a účinnosť viacnásobného podania adalimumabu sa overili u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou ulceróznou kolitídou (Mayo skóre 6 až 12 vrátane endoskopického podskóre 2 až 3) v randomizovaných dvojito zaslepených placebom kontrolovaných štúdiách.

V štúdii UC-I bolo zaradených 390 pacientov v minulosti neliečených antagonistami TNF, ktorí boli randomizovaní do skupín, v ktorých im bolo podávané buď placebo v týždni 0 a 2 a 160 mg adalimumabu v týždni 0 a následne 80 mg v týždni 2 alebo 80 mg adalimumabu v týždni 0 a následne 40 mg v týždni 2. Po týždni 2 dostávali pacienti v oboch ramenách s adalimumabom dávku 40 mg každý druhý týždeň. Klinická remisia (definovaná ako Mayo skóre ≤ 2 bez podskóre > 1) sa hodnotila v týždni 8.

V štúdii UC-II dostávalo 248 pacientov dávku 160 mg adalimumabu v týždni 0, 80 mg v týždni 2 a následne 40 mg každý druhý týždeň a 246 pacientov dostávalo placebo. U klinických výsledkov sa hodnotila indukcia remisie v týždni 8 a udržanie remisie v týždni 52.

Pacienti, u ktorých sa liečba začala dávkou 160/80 mg adalimumabu, dosiahli klinickú remisiu v týždni 8 v signifikantne vyššom percente v porovnaní s placebom v štúdii UC-I (18 % vs. 9 %, p = 0,031) a v štúdii UC-II (17 % vs. 9 %, p = 0,019). U 21 zo 41 subjektov (51 %), ktorým sa v štúdii UC-II podávala adalimumab a ktorí dosiahli remisiu v týždni 8, bola dosiahnutá remisia aj v týždni 52.

Výsledky z celej populácie štúdie UC-II sú zobrazené v Tabuľke 23.

Tabuľka 23. Odpoveď, remisia a hojenie sliznice v štúdii UC-II (percento pacientov)

	Placebo	Adalimumab 40 mg každý druhý týždeň
Týždeň 52	**N = 246**	**N = 248**
Klinická odpoveď	18 %	30 %*
Klinická remisia	9 %	17 %*
Hojenie sliznice	15 %	25 %*
Remisia bez steroidov po ≥ 90 dní[a]	6 %	13 %*
	(N = 140)	**(N = 150)**
Týždeň 8 a 52		
Udržanie odpovede	12 %	24 %**
Udržanie remisie	4 %	8 %*
Udržanie hojenia sliznice	11 %	19 %*

Klinická remisia je definovaná ako Mayo skóre ≤ 2 bez podskóre > 1;
Klinická odpoveď je definovaná ako zníženie Mayo skóre o ≥ 3 body a ≥ 30% v porovnaní s východiskovým stavom plus pokles podskóre rektálneho krvácania [rectal bleeding subscore, RBS] o ≥ 1 alebo absolútny RBS 0 alebo 1;
* p < 0,05 párové porovnanie hodnôt u adalimumabu v porovnaní s placebom
** p < 0,001 párové porovnanie hodnôt u adalimumabu v porovnaní s placebom.
[a] Z tých, ktorí pôvodne dostávali kortikosteroidy.

Z tých pacientov, ktorí mali odpoveď v týždni 8, malo v 52. týždni 47 % odozvu, 29 % bolo v remisii, u 41 % sa hojila sliznica a 20 % bolo v remisii bez steroidov počas ≥ 90 dní.

Približne u 40 % pacientov v štúdii UC-II zlyhala predtým liečba antagonistom TNF infliximabom. Účinnosť adalimumabu u týchto pacientov bola znížená v porovnaní s pacientmi, ktorí neboli liečení antagonistom TNF. Medzi pacientmi, u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba antagonistom TNF, dosiahli v týždni 52 remisiu 3 % pacientov na placebe a 10 % pacientov na adalimumabe.

Pacienti zo štúdie UC-I a UC-II mali možnosť prejsť do otvorenej dlohodobej rozšírenej štúdie (UC-III). Po 3 rokoch liečby adalimumabom 75 % pacientov (301/402) zotrvalo v klinickej remisii podľa parciálneho Mayo skóre.

Frekvencia hospitalizácií

Počas 52-týždňového sledovania v štúdiách UC-I a UC-II bola v ramene s adalimumabom pozorovaná nižšia frekvencia hospitalizácií z akejkoľvek príčiny a hospitalizácií súvisiacich s UC v porovnaní s ramenom s placebom. Počet hospitalizácií z akejkoľvej príčiny v skupine liečenej adalimumabom bol 0,18 pacientorokov v porovnaní s 0,26 pacientorokov v skupine s placebom a zodpovedajúce údaje pre hospitalizácie súvisiace s UC boli 0,12 pacientorokov v porovnaní s 0,22 pacientorokov.

Kvalita života

V štúdii UC-II viedla liečba adalimumabom k zlepšeniu skóre v dotazníku pre zápalového ochorenia čreva (*Inflammatory bowel disease questionnaire - IBDQ*).

Uveitída

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu sa hodnotili u dospelých pacientov s neinfekčnou intermediárnou a posteriórnou uveitídou a panuveitídou, s vylúčením pacientov s izolovanou anteriórnou uveitídou, v dvoch randomizovaných, dvojito maskovaných, placebom kontrolovaných štúdiách (UV I a II). Pacienti dostávali placebo alebo adalimumab v začiatočnej dávke 80 mg, potom nasledovala dávka 40 mg každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od začiatočnej dávky. Povolené bolo súčasné podávanie stabilných dávok jedného nebiologického imunosupresíva.

V štúdii UV I sa hodnotilo 217 pacientov s aktívnou uveitídou napriek liečbe kortikosteroidmi (perorálny prednizón v dávke 10 až 60 mg/deň). Na začiatku štúdie dostávali všetci pacienti 2-týždňovú štandardizovanú dávku prednizónu 60 mg/deň, potom nasledoval harmonogram povinného znižovania dávky s úplným vysadením kortikosteroidov do 15. týždňa.

V štúdii UV II sa hodnotilo 226 pacientov s neaktívnou uveitídou vyžadujúcich chronickú liečbu kortikosteroidmi (perorálny prednizón v dávke 10 až 35 mg/deň) na začiatku liečby na kontrolu ich ochorenia. Pacienti následne absolvovali povinný harmonogram znižovania dávky s úplným vysadením kortikosteroidov do 19. týždňa.

Primárnym koncovým ukazovateľom v oboch štúdiách bol „čas do zlyhania liečby“. Zlyhanie liečby bolo definované ako viaczložkový výsledok založený na zápalových chorioretinálnych a/alebo zápalových retinálnych vaskulárnych léziách, hodnotení buniek prednej komory (*anterior chamber - AC*), hodnotení zákalu sklovca (*vitreous haze - VH*) a najlepšej korigovanej ostrosti videnia (best corrected visual acuity - BCVA).

Pacienti, ktorí dokončili štúdie UV I a UV II boli vhodní na zaradenie do nekontrolovanej dlhodobej predĺženej štúdie s pôvodne plánovaným trvaním 78 týždňov. Pacienti mali možnosť pokračovať v liečbe aj po 78. týždni, pokým mali prístup k adalimumabu.

Klinická odpoveď

Výsledky oboch štúdií preukázali štatisticky významné zníženie rizika zlyhania liečby u pacientov liečených adalimumabom oproti pacientom, ktorí dostávali placebo (pozri Tabuľku 24). V oboch štúdiách sa preukázal skorý a pretrvávajúci účinok adalimumabu na mieru zlyhania liečby v porovnaní s placebom (pozri obrázok 2).

Tabuľka 24. Čas do zlyhania liečby v štúdiách UV I a UV II

Analýza **Liečba**	**N**	**Zlyhanie** **N (%)**	**Medián času do zlyhania (mesiace)**	**HR[a]**	**IS 95 % pre HR[a]**	**Hodnota *P*[b]**
Čas do zlyhania liečby v 6. týždni alebo neskôr v štúdii UV I						
Primárna analýza (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36; 0,70	< 0,001
Čas do zlyhania liečby v 2. týždni alebo neskôr v štúdii UV II						
Primárna analýza (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NO[c]	0,57	0,39; 0,84	0,004

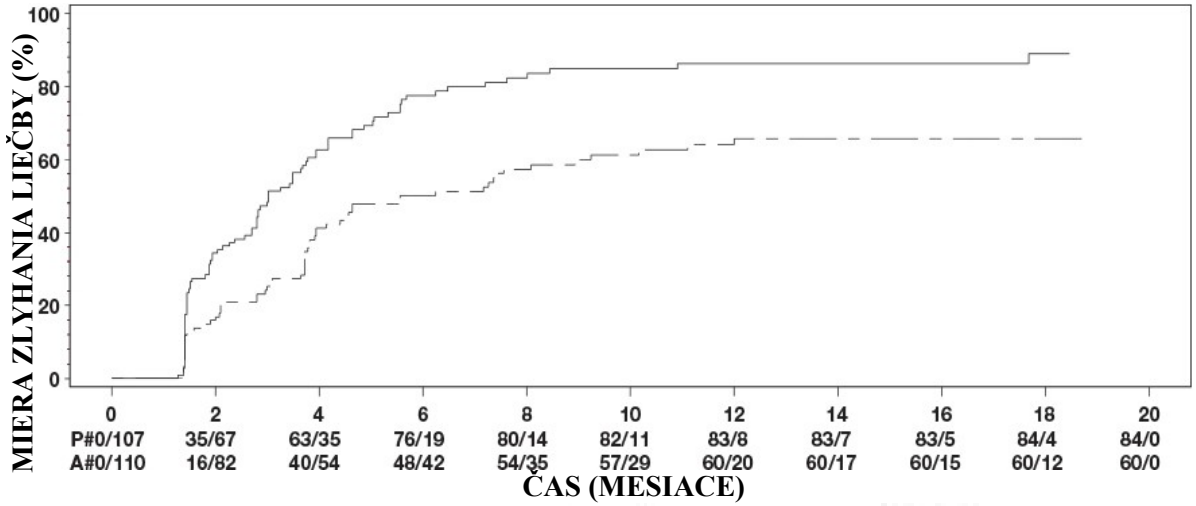
Poznámka: Ako udalosť sa započítavalo zlyhanie liečby v 6. týždni alebo neskôr (štúdia UV I), alebo v 2. týždni alebo neskôr (štúdia UV II). Prípady ukončenia liečby z iných dôvodov ako zlyhanie liečby sa vyradili v čase ukončenia.

[a] HR adalimumabu oproti placebu z regresného modelu relatívneho rizika s liečbou ako faktorom.

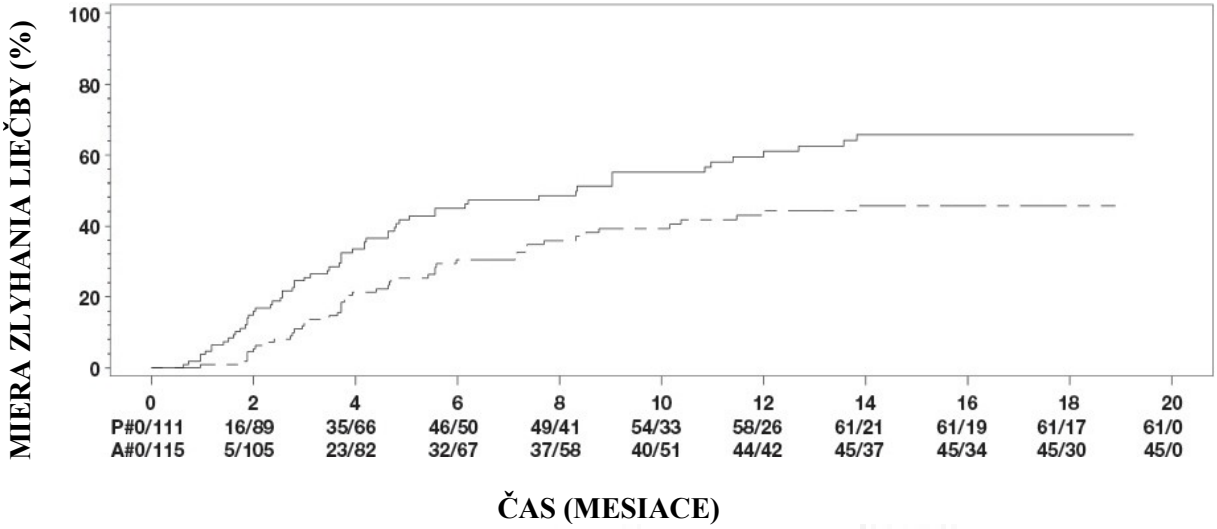
[b] 2-stranná hodnota *P* z logaritmického testu poradí.

[c] NO = nemožno odhadnúť. Udalosť sa vyskytla u menej než polovice rizikových účastníkov.

Obrázok 2: Kaplanove-Meierove krivky znázorňujúce čas do zlyhania liečby v 6. týždni alebo neskôr (štúdia UV I), alebo v 2. týždni alebo neskôr (štúdia UV II)



Štúdia UV I Liečba Placebo Adalimumab



Štúdia UV II Liečba Placebo Adalimumab

Poznámka: P# = placebo (počet udalostí/počet rizikových účastníkov); A# = adalimumab (počet udalostí/počet rizikových účastníkov).

V štúdii UV I sa pozorovali štatisticky významné rozdiely v prospech adalimumabu v porovnaní s placebom pre každú zložku zlyhania liečby. V štúdii UV II sa pozorovali štatisticky významné rozdiely len v prípade ostrosti videnia, ale aj ostatné zložky boli číselne v prospech adalimumabu.

Zo 424 pacientov zahrnutých do nekontrolovaného dlhodobého predĺženia štúdií UV I a UV II bolo 60 pacientov považovaných za nevhodných (napr. v dôsledku odchýlok alebo sekundárnych komplikácií diabetickej retinopatie v dôsledku operácie sivého zákalu alebo vitrektómie) a boli vylúčení z primárnej analýzy účinnosti. Z 364 zostávajúcich pacientov 269 hodnotiteľných pacientov (74 %) dosiahlo 78 týždňov otvorenej liečby adalimumabom. Z pozorovaných údajov vyplýva, že 216 (80,3 %) pacientov bolo v pokojovej fáze (bez aktívnych zápalových lézií, stupeň hodnotenia buniek v prednej komore ≤ 0,5 +, stupeň hodnotenia zákalu sklovca ≤ 0,5 +) so súčasnou dávkou steroidov ≤ 7,5 mg denne a 178 (66,2 %) sa nachádzalo v pokojovej fáze bez steroidov. Hodnota BCVA sa v týždni 78 buď zlepšila, alebo udržala (zhoršenie o < 5 písmen) u 88,6 % očí. Údaje po 78 týždňoch boli vo všeobecnosti konzistentné s týmito výsledkami, ale po tomto čase klesol celkový počet zaradených subjektov. Celkovo spomedzi pacientov, ktorí prerušili účasť na štúdii, 18 % prerušilo v dôsledku nežiaducich účinkov a 8 % v dôsledku nedostatočnej odpovede na liečbu adalimumabom.

Kvalita života

V oboch klinických štúdiách sa merali výsledky súvisiace s funkciou videnia hlásené pacientmi s použitím dotazníka NEI VFQ-25. Výsledky adalimumabu boli číselne priaznivejšie pre väčšinu vedľajších skóre so štatisticky významnými priemernými rozdielmi pre celkové videnie, bolesť oka, videnie na blízko, duševné zdravie a celkové skóre v štúdii UV I a pre celkové videnie a duševné zdravie v štúdii UV II. Účinky súvisiace s videním neboli číselne priaznivejšie pre adalimumab v prípade farebného videnia v štúdii UV I a farebného videnia, periférneho videnia a videnia na blízko v štúdii UV II.

Imunogenicita

Počas liečby adalimumabom sa môžu vyvinúť protilátky proti adalimumabu.
Tvorba protilátok proti adalimumabu je spojená so zvýšeným klírensom a zníženou účinnosťou adalimumabu. Nie je zrejmý vzťah medzi prítomnosťou protilátok proti adalimumabu a výskytom nežiaducich účinkov.

Pediatrická populácia

Juvenilná idiopatická artritída (JIA)

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída (pJIA)

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu boli hodnotené v dvoch štúdiách (pJIA I a II) u detí s aktívnou polyartikulárnou artritídou alebo s polyartikulárnym priebehom juvenilnej idiopatickej artritídy, ktoré mali rôzne typy vzplanutia JIA (najčastejšie polyartritída s negatívnym alebo pozitívnym reumatoidným faktorom alebo rozšírená oligoartritída).

pJIA I

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu boli hodnotené v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdii s paralelnými skupinami u 171 detí (vo veku 4 – 17 rokov) s polyartikulárnou JIA. V otvorenej úvodnej fáze (OL LI) boli pacienti rozdelení do dvoch skupín, liečení MTX (metotrexát) alebo neliečení MTX. Pacienti, ktorí boli v skupine neliečených MTX neboli nikdy MTX liečení alebo bola liečba MTX u nich prerušená najmenej dva týždne pred podaním lieku v štúdii. Pacienti ostávali na stálych dávkach nesteroidových protizápalových liekov (NSAID) a/alebo prednizónu (≤ 0,2 mg/kg/deň alebo maximálne 10 mg/deň). Vo fáze OL LI dostávali všetci pacienti adalimumab v dávke 24 mg/m^2 až do maxima 40 mg každý druhý týždeň počas 16 týždňov. V Tabuľke 25 je rozdelenie pacientov podľa veku a minimálnej, strednej a maximálnej dávky, ktorú dostávali vo fáze OL LI.

Tabuľka 25. Rozdelenie pacientov podľa veku a dávky adalimumabu, ktorú dostávali vo fáze OL LI

Veková skupina	Počet pacientov na vstupe n (%)	Minimálna, stredná a maximálna dávka
4 až 7 rokov	31 (18,1)	10, 20 a 25 mg
8 až 12 rokov	71 (41,5)	20, 25 a 40 mg
13 až 17 rokov	69 (40,4)	25, 40 a 40 mg

Pacienti, ktorí v 16. týždni vykázali odpoveď Pediatric ACR 30, boli vhodní na randomizáciu do dvojito zaslepenej (DB) fázy a dostávali každý druhý týždeň počas ďalších 32 týždňov alebo do vzplanutia ochorenia buď adalimumab v dávke 24 mg/m^2 až do maxima 40 mg, alebo placebo. Kritériá vzplanutia ochorenia boli definované ako zhoršenie ≥ 3 zo 6 hlavných kritérií Pediatric ACR o ≥ 30 % oproti vstupnej úrovni, ≥ 2 aktívnych kĺbov a zlepšenie nie viac ako 1 zo 6 kritérií o > 30 %. Po 32 týždňoch alebo po vzplanutí ochorenia boli pacienti vhodní na zaradenie do predĺženej otvorenej fázy.

Tabuľka 26. Ped ACR 30 odpovede v JIA štúdii

Skupina	MTX		bez MTX	
Fáza				
OL LI 16 týždňov				
Ped ACR 30 odpoveď (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Hodnotenie účinnosti				
Dvojito zaslepená, 32 týždňov	adalimumab/MTX (N = 38)	Placebo/MTX (N = 37)	adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
Vzplanutie ochorenia na konci 32. týždňa[a] (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37)[b]	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28)[c]
Priemerný čas do vzplanutia ochorenia	> 32 týždňov	20 týždňov	> 32 týždňov	14 týždňov

[a] odpovede Ped ACR30/50/70 boli v 48. týždni významne vyššie ako u pacientov liečených placebom
[b] p = 0,015
[c] p = 0,031

U pacientov, ktorí boli počas celej štúdie liečení adalimumabom a odpovedali v 16. týždni (n = 144), pretrvávali odpovede Pediatric ACR 30/50/70/90 počas šiestich rokov fázy OLE. Všetkých 19 pacientov, z ktorých 11 bolo na začiatku štúdie vo veku 4 až 12 rokov a 8 vo veku 13 až 17 rokov, bolo liečených počas 6 rokov alebo dlhšie.

Celkové odpovede boli všeobecne lepšie a protilátky sa vyvinuli u menšieho počtu pacientov, ak boli liečení kombináciou adalimumab a MTX v porovnaní s adalimumabom samotným. Berúc do úvahy tieto údaje, Hefiya sa odporúča na používanie v kombinácii s MTX a na používanie ako monoterapia iba u pacientov, u ktorých je podávanie MTX nevhodné (pozri časť 4.2).

pJIA II

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu boli hodnotené v otvorenej multicentrickej štúdii u 32 detí (vo veku 2 – < 4 roky alebo vo veku 4 roky a viac s hmotnosťou < 15 kg) so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou polyartikulárnou JIA. Pacienti dostávali 24 mg adalimumabu/m^2 telesného povrchu (*Body Surface Area, BSA*) až maximálne 20 mg každý druhý týždeň v jednej dávke subkutánnou injekciou aspoň po dobu 24 týždňov. V priebehu štúdie väčšina subjektov používala súbežne MTX, menej bolo hlásené používanie kortikosteroidov alebo NSAID.

Z pozorovaných údajov vyplýva, že v 12. týždni a 24. týždni bola odpoveď PedACR30 93,5 %, resp. 90,0 %. Pomer subjektov s PedACR50/70/90 v 12. týždni a v 24. týždni bol 90,3 %/61,3 %/38,7 %, resp. 83,3 %/73,3 %/36,7 %. Medzi tými, ktorí odpovedali (pediatrická ACR 30) v 24. týždni (n = 27 z 30 pacientov), sa pediatrická ACR odpoveď 30 zachovala po dobu až 60 týždňov vo fáze OLE u pacientov, ktorí dostávali adalimumab po celé toto obdobie. Celkovo bolo 20 subjektov liečených po dobu 60 týždňov alebo dlhšie.

Artritída spojená s entezitídou

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu boli hodnotené v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdii u 46 pediatrických pacientov (vo veku 6 až 17 rokov) so stredne ťažkou artritídou spojenou s entezitídou. Pacienti boli randomizovaní buď na podávanie adalimumabu v dávke 24 mg/m^2 telesného povrchu (BSA) až do maximálnej dávky 40 mg, alebo na podávanie placeba každý druhý týždeň po dobu 12 týždňov. Po dvojito zaslepenej fáze nasledovala otvorená (*open-label – OL*) fáza, počas ktorej pacienti dostávali 24 mg/m^2 BSA adalimumabu až do maximálnej dávky 40 mg každý druhý týždeň subkutánne po dobu ďalších až 192 týždňov. Primárnym koncovým ukazovateľom bola percentuálna zmena od východiskovej hodnoty do 12. týždňa v počte aktívnych kĺbov s artritídou (opuch nie pre deformáciu alebo kĺby so stratou pohyblivosti plus bolesť a/alebo citlivosť), ktorá bolo dosiahnutá s priemerným percentuálnym poklesom o −62,6 % (medián percentuálnej zmeny −88,9 %) u pacientov v skupine liečenej adalimumabom v porovnaní s −11,6 % (medián percentuálnej zmeny −50,0 %) u pacientov v skupine, ktorá dostávala placebo. Zlepšenie v počte aktívnych kĺbov s artritídou sa udržalo v priebehu otvorenej fázy až do 156. týždňa štúdie u 26 z 31 (84 %) pacientov liečených adalimumabom, ktorí zotrvali v štúdii. Aj keď to nie je štatisticky významné, u väčšiny pacientov sa prejavilo klinické zlepšenie sekundárnych koncových ukazovateľov, ako je počet miest entezitídy, počet bolestivých kĺbov (*tender joint count – TJC*), počet opuchnutých kĺbov (*swollen joint count – SJC*), pediatrická odpoveď ACR 50 a pediatrická odpoveď ACR 70.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

Účinnosť adalimumabu bola hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej, kontrolovanej štúdii zahŕňajúcej 114 pediatrických pacientov vo veku od 4 rokov s ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou (definovanou hodnotami celkového hodnotenia lekárom (*Physician's Global Assessment – PGA*) ≥ 4 alebo postihnutím > 20 % plochy telesného povrchu (BSA), alebo postihnutím > 10 % BSA s veľmi hrubými léziami, alebo indexom plochy postihnutia a závažnosti psoriázy (*Psoriasis Area and Severity Index – PASI*) ≥ 20 alebo ≥ 10 s klinicky relevantným postihnutím tváre, pohlavných orgánov alebo rúk/nôh), ktorí boli nedostatočne kontrolovaní lokálnou liečbou a helioterapiou alebo fototerapiou.

Pacienti dostávali adalimumab 0,8 mg/kg každý druhý týždeň (maximálne 40 mg), 0,4 mg/kg každý druhý týždeň (maximálne 20 mg) alebo metotrexát 0,1 – 0,4 mg/kg jedenkrát týždenne (maximálne 25 mg). V 16. týždni malo viac pacientov randomizovaných do skupiny liečenej adalimumabom 0,8 mg/kg pozitívnu reakciu, pokiaľ ide o účinnosť, (napr. PASI 75) v porovnaní s pacientmi, ktorí boli randomizovaní do skupiny liečenej 0,4 mg/kg každý druhý týždeň (*every other week – eow*) alebo MTX.

Tabuľka 27. Výsledky účinnosti liečby ložiskovej psoriázy u pediatrických pacientov v 16. týždni

	MTX[a] N = 37	adalimumab 0,8 mg/kg eow N = 38
PASI 75[b]	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: Čistý/minimálny[c]	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)

[a] MTX = metotrexát
[b] P = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg verzus MTX
[c] P = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg verzus MTX

Pacienti, ktorí dosiahli PASI 75 a PGA čisté alebo minimálne, boli vysadení z liečby po dobu najviac 36 týždňov a boli sledovaní z hľadiska straty kontroly nad ochorením (t. j. zhoršenie PGA aspoň o 2 stupne). Pacienti boli potom znova liečení adalimumabom 0,8 mg/kg každý druhý týždeň (*every other week – eow*) počas ďalších 16 týždňov a miera odpovede pozorovaná pri opakovanej liečbe bola podobná ako v predchádzajúcom dvojito zaslepenom období: PASI 75 odpoveď 78,9 % (15 z 19 subjektov) a PGA čisté alebo minimálne 52,6 % (10 z 19 subjektov).

V otvorenom období štúdie boli odpovede PASI 75 a PGA čisté alebo minimálne zachované až počas ďalších 52 týždňov bez nových bezpečnostných zistení.

Hidradenitis suppurativa u dospievajúcich

Neuskutočnili sa žiadne klinické štúdie s adalimumabom u dospievajúcich pacientov s HS. Účinnosť adalimumabu pri liečbe dospievajúcich pacientov s HS sa predpovedá na základe preukázanej účinnosti a vzťahu expozície a odpovede u dospelých pacientov s HS a pravdepodobnosti, že priebeh ochorenia, patofyziológia a účinky lieku sú do značnej miery podobné ako u dospelých pacientov s rovnakou úrovňou expozície. Bezpečnosť odporúčanej dávky adalimumabu v dospievajúcej populácii s HS je založená na bezpečnostnom profile adalimumabu naprieč indikáciami u dospelých i pediatrických pacientov s podobnou alebo vyššou frekvenciou dávok (pozri časť 5.2).

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

Adalimumab sa hodnotil v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej klinickej štúdii zameranom na hodnotenie účinnosti a bezpečnosti úvodnej a udržiavacej liečby dávkami závislými od telesnej hmotnosti (< 40 kg alebo ≥ 40 kg) u 192 pediatrických jedincov vo veku od 6 do 17 rokov (vrátane) s mierne ťažkou až ťažkou Crohnovou chorobou (CD), definovanou indexom aktivity Crohnovej choroby u detí (*Pediatric Crohn's Disease Activity Index – PCDAI*) so skóre > 30. U týchto jedincov musela zlyhať konvenčná liečba CD (vrátane kortikosteroidov a/alebo imunomodulátorov). Jedinci mohli tiež predtým stratiť odpoveď na infliximab alebo ho netolerovať.

Všetci jedinci dostávali v otvorenej fáze úvodnú liečbu dávkou založenou na ich východiskovej telesnej hmotnosti: 160 mg v týždni 0 a 80 mg v 2. týždni, jedinci ≥ 40 kg, prípadne 80 mg a 40 mg, jedinci < 40 kg.

V 4. týždni boli jedinci randomizovaní 1 : 1 na základe ich telesnej hmotnosti v tom čase buď na dávkovací režim s nízkou dávkou, alebo štandardnou udržiavacou dávkou, ako je uvedené v Tabuľke 28.

Tabuľka 28. Udržiavací režim

Hmotnosť pacienta	Nízka dávka	Štandardná dávka
< 40 kg	10 mg každý druhý týždeň	20 mg každý druhý týždeň
≥ 40 kg	20 mg každý druhý týždeň	40 mg každý druhý týždeň

Výsledky účinnosti

Primárny koncový ukazovateľ v štúdii bola klinická remisia v 26. týždni, definovaná ako skóre PCDAI 10.

Klinická remisia a klinická odpoveď na liečbu (definovaná ako zníženie skóre PCDAI o najmenej 15 bodov v porovnaní s východiskovou hodnotou) sú uvedené v Tabuľke 29. Percentá vysadenia kortikosteroidov alebo imunomodulátorov sú uvedené v Tabuľke 30.

Tabuľka 29. Pediatrická CD štúdia
Klinická remisia PCDAI a odpoveď

	Štandardná dávka 40/20 mg každý druhý týždeň N = 93	Nízka dávka 20/10 mg každý druhý týždeň N = 95	Hodnota p*
Týždeň 26			
Klinická remisia	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinická odpoveď	59,1 %	48,4 %	0,073
Týždeň 52			
Klinická remisia	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinická odpoveď	41,9 %	28,4 %	0,038

* porovnanie hodnoty p štandardná dávka verzus nízka dávka

Tabuľka 30. Pediatrická CD štúdia
Vysadenie kortikosteroidov alebo imunomodulátorov a remisia fistúl

	Štandardná dávka 40/20 mg každý druhý týždeň	Nízka dávka 20/10 mg každý druhý týždeň	Hodnota p[1]
Vysadenie kortikosteroidov	**N = 33**	**N = 38**	
26. týždeň	84,8 %	65,8 %	0,066
52. týždeň	69,7 %	60,5 %	0,420
Vysadenie imunomodulátorov[2]	**N = 60**	**N = 57**	
52. týždeň	30,0 %	29,8 %	0,983
Remisia fistúl[3]	**N = 15**	**N = 21**	
26. týždeň	46,7 %	38,1 %	0,608
52. týždeň	40,0 %	23,8 %	0,303

[1] porovnanie hodnoty p štandardná dávka verzus nízka dávka
[2] imunosupresívna liečba mohla byť zastavená len v 26. týždni alebo neskôr na základe uváženia skúšajúceho lekára o tom, či jedinec spĺňa kritériá klinickej odpovede
[3] definované ako uzavretie všetkých fistúl, ktoré secernovali na začiatku liečby, prinajmenšom pri 2 po sebe nasledujúcich návštevách po východiskovej návšteve

Štatisticky významné zvýšenia (zlepšenie) indexu telesnej hmotnosti a rýchlosti rastu z východiskového stavu do 26. a 52. týždňa boli pozorované u oboch liečebných skupín.

Štatisticky a klinicky významné zlepšenia v porovnaní s východiskovým stavom boli pozorované u oboch liečebných skupín aj pre parametre kvality života (vrátane IMPACT III).

Sto pediatrických pacientov (n = 100) zo štúdie s Crohnovou chorobou pokračovalo v otvorenej dlhodobej predĺženej štúdii. Po 5 rokoch liečby adalimumabom pretrvala klinická remisia u 74,0 % (37/50) z 50 pacientov, ktorí zotrvali v štúdii, a u 92,0 % (46/50) pacientov pretrvala klinická odpoveď podľa PCDAI.

Ulcerózna kolitída u pediatrických pacientov

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu sa hodnotila v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdii u 93 pediatrických pacientov vo veku od 5 do 17 rokov so stredne ťažkou až ťažkou ulceróznou kolitídou (Mayo skóre 6 až 12 a endoskopické podskóre 2 alebo 3 body, potvrdené centrálne vyhodnotenou endoskopiou), ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú terapiu alebo ju netolerovali. U približne 16 % pacientov v skúšaní zlyhala predchádzajúca anti-TNF liečba. Pacienti, ktorí dostávali v čase prijatia do skúšania kortikosteroidy, mohli po 4. týždni dávku kortikosteroidov znížiť.

V indukčnom období skúšania bolo 77 pacientov randomizovaných v pomere 3 : 2 na dvojito zaslepenú liečbu adalimumabom v úvodnej dávke 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni alebo v úvodnej dávke 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0, liečbu placebom v 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni. Obidve skupiny dostali v 4. a 6. týždni 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg). Po prijatí dodatku k dizajnu skúšania dostávalo zvyšných 16 pacientov, ktorí boli prijatí v indukčnom období, otvorenú liečbu adalimumabom v úvodnej dávke 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni.

V 8. týždni bolo 62 pacientov, ktorí preukázali klinickú odpoveď podľa parciálneho Mayo skóre (PMS; definovaná ako pokles PMS ≥ 2 body a ≥ 30 % v porovnaní s počiatočným stavom), randomizovaných na dvojito zaslepenú udržiavaciu liečbu adalimumabom v dávke 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý týždeň alebo udržiavaciu dávku 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý druhý týždeň. Pred prijatím dodatku k dizajnu skúšania bolo 12 dodatočných pacientov, ktorí preukázali klinickú odpoveď podľa PMS, randomizovaných na používanie placeba, neboli však zahrnutí do potvrdzujúcej analýzy účinnosti.

Vzplanutie ochorenia bolo definované ako zvýšenie PMS najmenej o 3 body (u pacientov s PMS 0 až 2 v 8. týždni), najmenej o 2 body (u pacientov s PMS 3 až 4 v 8. týždni) alebo aspoň o 1 bod (u pacientov s PMS 5 až 6 v 8. týždni).

Pacienti, ktorí v 12. týždni alebo neskôr splnili kritériá pre vzplanutie ochorenia, boli randomizovaní na opakovanú úvodnú dávku 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) alebo dávku 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) a naďalej dostávali príslušný režim udržiavacieho dávkovania.

Výsledky účinnosti

Spoločnými primárnymi ukazovateľmi skúšania boli klinická remisia podľa PMS (definovaná ako PMS ≤ 2 a žiadne individuálne podskóre > 1) v 8. týždni a klinická remisia podľa FMS (*Full Mayo Score*, celkové Mayo skóre) (definovaná ako Mayo skóre ≤ 2 a žiadne individuálne podskóre > 1) v 52. týždni u pacientov, ktorí v 8. týždni dosiahli klinickú odpoveď podľa PMS.

Miera klinickej remisie podľa PMS v 8. týždni u pacientov v každej z dvojito zaslepených indukčných skupín používajúcich adalimumab je uvedená v Tabuľke 31.

Tabuľka 31. Klinická remisia v 8. týždni podľa PMS

	Adalimumab[a] **Maximálne 160 mg** **v týždni 0/placebo v 1. týždni** N = 30	**Adalimumab[b, c]** **Maximálne 160 mg** **v týždni 0 a 1. týždni** N = 47
Klinická remisia	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)
[a] Adalimumab 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0, placebo v 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni [b] Adalimumab 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a v 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni [c] Nezahŕňa otvorenú úvodnú dávku adalimumabu 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni Poznámka č. 1: Obidve indukčné skupiny dostali v 4. a 6. týždni 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg). Poznámka č. 2: Pacienti s chýbajúcimi hodnotami v 8. týždni boli považovaní za pacientov, ktorí nedosiahli koncový parameter.		

V 52. týždni sa hodnotila klinická remisia podľa FMS u respondérov v 8. týždni, klinická odpoveď podľa FMS (definovaná ako pokles Mayo skóre ≥ 3 body a ≥ 30 % v porovnaní s počiatočným stavom) u respondérov v 8. týždni, zahojenie sliznice (definované ako Mayo endoskopické podskóre ≤ 1) u respondérov v 8. týždni, klinická remisia podľa FMS u pacientov v remisii v 8. týždni a podiel pacientov v remisii bez kortikosteroidov podľa FMS u respondérov v 8. týždni u pacientov, ktorí používali adalimumab dvojito zaslepeným spôsobom v udržiavacích dávkach maximálne 40 mg každý druhý týždeň (0,6 mg/kg) a maximálne 40 mg každý týždeň (0,6 mg/kg) (Tabuľka 32).

Tabuľka 32. Výsledky účinnosti v 52. týždni

	Adalimumab[a] **Maximálne 40 mg každý druhý týždeň** N = 31	**Adalimumab[b]** **Maximálne 40 mg každý týždeň** N = 31
Klinická remisia u respondérov podľa PMS v 8. týždni	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %)
Klinická odpoveď u respondérov podľa PMS v 8. týždni	19/31 (61,3 %)	21/31 (67,7 %)
Zahojenie sliznice u respondérov podľa PMS v 8. týždni	12/31 (38,7 %)	16/31 (51,6 %)
Klinická remisia u pacientov v remisii podľa PMS v 8. týždni	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %)
Remisia bez kortikosteroidov u respondérov podľa PMS v 8. týždni[c]	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)
[a] Adalimumab 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý druhý týždeň [b] Adalimumab 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý týždeň [c] U pacientov, ktorí na začiatku skúšania súbežne užívali kortikosteroidy Poznámka: Pacienti s chýbajúcimi hodnotami v 52. týždni alebo randomizovaní na používanie opakovanej úvodnej dávky alebo udržiavacej liečby sa vo vzťahu ku koncovým parametrom v 52. týždni považovali za non-respondérov.		

Ďalšie sledované cieľové parametre účinnosti zahŕňali klinickú odpoveď podľa indexu aktivity ulceróznej kolitídy u pediatrických pacientov (PUCAI) (definovaná ako pokles PUCAI ≥ 20 bodov v porovnaní s počiatočným stavom) a klinickú remisiu podľa PUCAI (definovanú ako PUCAI < 10) v 8. a 52. týždni (Tabuľka 33).

Tabuľka 33. Výsledky sledovaných cieľových parametrov podľa indexu PUCAI

	8. týždeň	
	Adalimumab[a] Maximálne 160 mg v týždni 0/placebo v 1. týždni N = 30	**Adalimumab[b,c] Maximálne 160 mg v týždni 0 a 1. týždni** N = 47
Klinická remisia podľa indexu PUCAI	10/30 (33,3 %)	22/47 (46,8 %)
Klinická odpoveď podľa indexu PUCAI	15/30 (50,0 %)	32/47 (68,1 %)
	52. týždeň	
	Adalimumab[d] Maximálne 40 mg každý druhý týždeň N = 31	**Adalimumab[e] Maximálne 40 mg každý týždeň** N = 31
Klinická remisia u respondérov podľa PUCAI v 8. týždni	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Klinická odpoveď u respondérov podľa PUCAI v 8. týždni	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)

[a] Adalimumab 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0, placebo v 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni
[b] Adalimumab 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni
[c] Nezahŕňa otvorenú úvodnú dávku adalimumabu 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni
[d] Adalimumab 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý druhý týždeň
[e] Adalimumab 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý týždeň

Poznámka č. 1: Obidve indukčné skupiny dostali v 4. a 6. týždni 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg).
Poznámka č. 2: Pacienti s chýbajúcimi hodnotami v 8. týždni boli považovaní za pacientov, ktorí nedosiahli koncové parametre.
Poznámka č. 3: Pacienti s chýbajúcimi hodnotami v 52. týždni alebo randomizovaní na používanie opakovanej úvodnej dávky alebo udržiavacej liečby sa vo vzťahu ku koncovým parametrom v 52. týždni považovali za non-respondérov.

Spomedzi pacientov liečených adalimumabom, ktorí dostali počas udržiavacieho obdobia opakovanú úvodnú dávku, dosiahli v 52. týždni klinickú odpoveď podľa FMS 2/6 (33 %).

Kvalita života

V skupinách liečených adalimumabom bolo pozorované klinicky významné zlepšenie v parametroch kvality života (vrátane IMPACT III) a v skóre zhoršenia produktivity práce a aktivít (*Work Productivity and Activity Impairment, WPAI*) v porovnaní s počiatočným stavom.

V skupinách liečených adalimumabom bol pozorovaný klinicky významný nárast (zlepšenie) rýchlosti rastu v porovnaní s počiatočným stavom a u účastníkov s vysokou udržiavacou dávkou maximálne 40 mg (0,6 mg/kg) každý týždeň bol pozorovaný klinicky významný nárast (zlepšenie) indexu telesnej hmotnosti v porovnaní s počiatočným stavom.

Uveitída u pediatrických pacientov

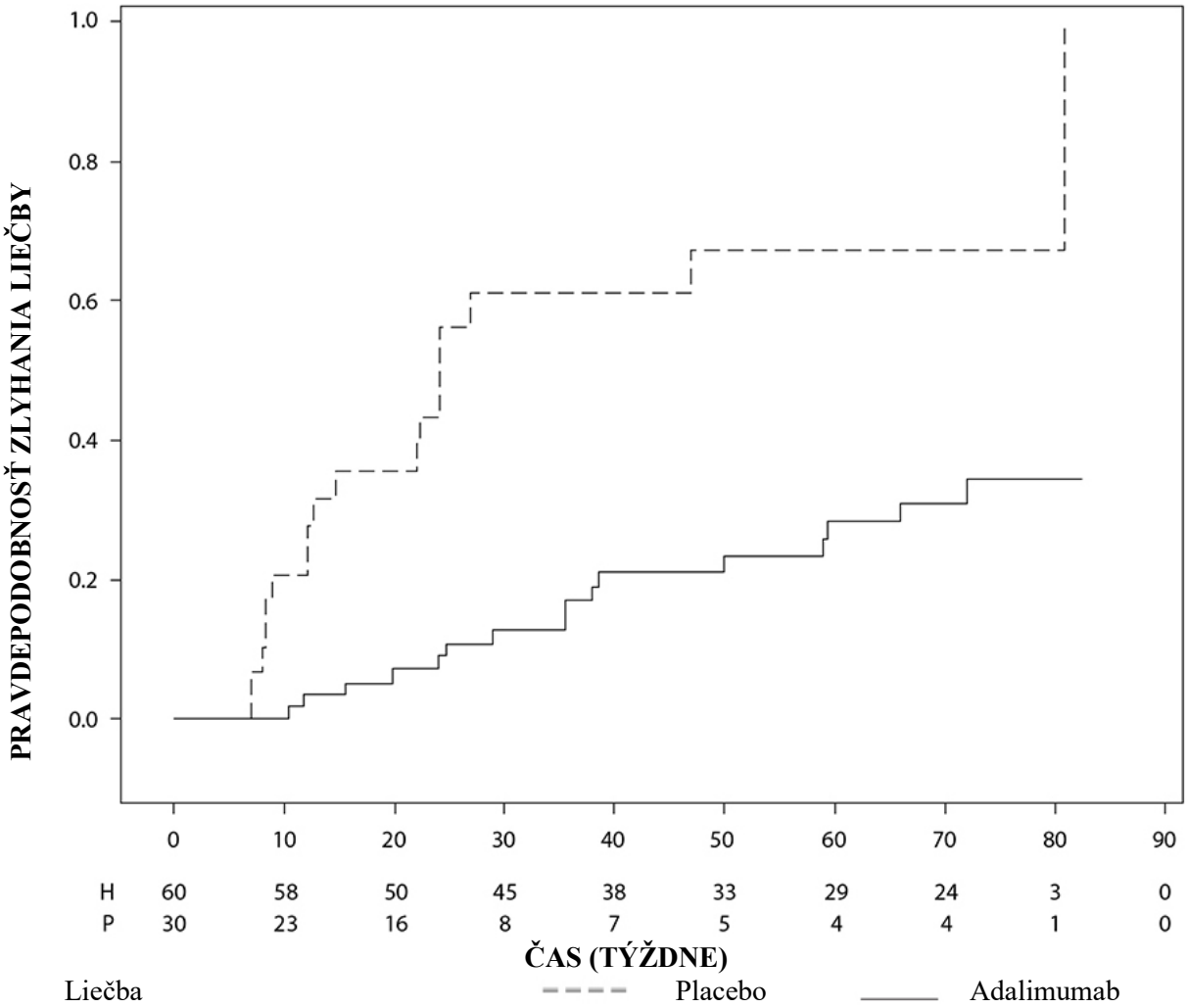
Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu sa hodnotili v randomizovanej, dvojito zaslepenej, kontrolovanej štúdii s účasťou 90 pediatrických pacientov vo veku od 2 do < 18 rokov s aktívnou neinfekčnou anteriórnou uveitídou spojenou s JIA, ktorí nereagovali na najmenej 12-týždňovú liečbu metotrexátom. Pacienti dostávali buď placebo, alebo 20 mg adalimumabu (ak < 30 kg), alebo 40 mg adalimumabu (ak ≥ 30 kg) každý druhý týždeň v kombinácii s východiskovou dávkou metotrexátu.

Primárnym koncovým ukazovateľom bol „čas do zlyhania liečby“. Kritériami zlyhania liečby boli zhoršenie alebo trvalé nezlepšenie očného zápalu, čiastočné zlepšenie s rozvojom trvalých očných komorbidít alebo zhoršenie očných komorbidít, nepovolené používanie súbežne podávaných liekov a prerušenie liečby na dlhší čas.

Klinická odpoveď

Adalimumab významne oddialil čas do zlyhania liečby v porovnaní s placebom (pozri obrázok 3, P < 0,0001 z logaritmického testu poradí). Medián času do zlyhania liečby bol 24,1 týždňa u pacientov liečených placebom, zatiaľ čo medián času do zlyhania liečby u pacientov liečených adalimumabom nebolo možné stanoviť, pretože zlyhanie liečby zaznamenalo menej ako polovica týchto pacientov. Adalimumab výrazne znížil riziko zlyhania liečby o 75 % v porovnaní s placebom, ako je to vidieť z pomeru rizika (HR = 0,25 [95 % IS: 0,12; 0,49]).

Obrázok 3: Kaplanove-Meierove krivky znázorňujúce čas do zlyhania liečby v štúdii uveitídy u pediatrických pacientov



Poznámka: P = placebo (počet rizikových účastníkov); **A = adalimumab** (počet rizikových účastníkov).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia a distribúcia

Po subkutánnom podaní jednorazovej dávky 40 mg bola absorpcia a distribúcia adalimumabu pomalá. Maximálne sérové koncentrácie sa dosiahli asi 5 dní po podaní. Priemerná absolútna biologická dostupnosť adalimumabu, na základe troch štúdií, bola 64 % po podaní jednorazovej subkutánnej dávky 40 mg. Po jednorazových intravenóznych dávkach v rozpätí od 0,25 do 10 mg/kg boli koncentrácie lieku úmerné dávke. Po dávkach 0,5 mg/kg (~ 40 mg) bol klírens v rozsahu od 11 do 15 ml/hodinu, distribučný objem (Vss) v rozsahu od 5 do 6 litrov a priemerný polčas terminálnej fázy bol približne dva týždne. Koncentrácie adalimumabu v synoviálnej tekutine, stanovené u niekoľkých pacientov s ťažkou reumatoidnou artritídou, boli v rozsahu od 31 do 96 % sérových koncentrácií.

Po subkutánnom podávaní 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň u dospelých pacientov s reumatoidnou artritídou (RA) boli najnižšie priemerné sérové koncentrácie v rovnovážnom stave približne 5 µg/ml (bez súbežnej liečby metotrexátom) a 8 až 9 µg/ml (pri súbežsnej liečbe metotrexátom). Najnižšie sérové koncentrácie adalimumabu v rovnovážnom stave sa zvyšovali približne úmerne s dávkou pri subkutánnom podávaní 20, 40 a 80 mg každý druhý týždeň aj každý týždeň.

Po podávaní dávky 24 mg/m^2 (maximálne 40 mg) subkutánne každý druhý týždeň pacientom s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou (JIA), ktorí mali 4 až 17 rokov, bola najnižšia priemerná sérová koncentrácia adalimumabu v rovnovážnom stave (hodnoty merané v týždňoch 20 až 48) 5,6 ± 5,6 µg/ml (102 % CV) pri adalimumabe bez súbežného metotrexátu a 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7 % CV) so súbežným metotrexátom.

U pacientov s polyartikulárnou JIA, ktorí boli vo veku 2 až < 4 roky alebo 4 roky a viac a mali hmotnosť < 15 kg, ktorým bol podávané dávky adalimumabu 24 mg/m^2, boli najnižšie priemerné sérové koncentrácie adalimumabu v rovnovážnom stave 6,0 ± 6,1 µg/ml (101 % CV) pri adalimumabe bez súbežného metotrexátu a 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2 % CV) so súbežným metotrexátom.

Po podávaní dávky 24 mg/m² (maximálne 40 mg) subkutánne každý druhý týždeň pacientom s artritídou spojenou s entezitídou, ktorí mali 6 až 17 rokov, boli najnižšie priemerné sérové koncentrácie adalimumabu v rovnovážnom stave 8,8 ± 6,6 mg/ml pri adalimumabe bez súbežného metotrexátu a 11,8 ± 4,3 µg/ml so súbežným metotrexátom (hodnoty merané v 24. týždni).

Po subkutánnom podávaní 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň dospelým pacientom s nerádiografickou axiálnou spondylartritídou bola v týždni 68 priemerná (± SD) najnižšia koncentrácia v rovnovážnom stave 8,0 ± 4,6 µg/ml.

U dospelých pacientov so psoriázou bola priemerná najnižšia rovnovážna koncentrácia 5 µg/ml počas liečby adalimumabom v monoterapii v dávke 40 mg každý druhý týždeň.

Po podávaní dávky 0,8 mg/kg (maximálne 40 mg) subkutánne každý druhý týždeň pediatrickým pacientom s chronickou ložiskovou psoriázou priemerná najnižšia (± SD) sérová koncentrácia adalimumabu v rovnovážnom stave približne 7,4 ± 5,8 µg/ml (79 % CV).

U dospelých pacientov s hidradenitis suppurativa sa pri dávke 160 mg adalimumabu v týždni 0 nasledovanej dávkou 80 mg v 2. týždni dosiahla počas indukčného obdobia najnižšia hodnota sérových koncentrácií adalimumabu približne od 7 do 8 µg/ml v 2. a 4. týždni. U pacientov, ktorí dostávali udržiavaciu dávku 40 mg adalimumabu každý týždeň, sa pozorovali od 12. do 36. týždňa priemerné minimálne rovnovážne hladiny približne od 8 do 10 µg/ml.

Expozícia adalimumabu u dospievajúcich pacientov s HS sa predpovedala s použitím populačného farmakokinetického modelovania a simulácie na základe farmakokinetických parametrov zistených naprieč indikáciami u iných pediatrických pacientov (s pediatrickou psoriázou, juvenilnou idiopatickou artritídou, pediatrickou Crohnovou chorobou a artritídou spojenou s entezitídou). Odporúčaná dávkovacia schéma u dospievajúcich s HS je 40 mg každý druhý týždeň. Pretože expozícia adalimumabu môže byť ovplyvnená telesnou hmotnosťou, u dospievajúcich s vyššou telesnou hmotnosťou a nedostatočnou odpoveďou môže byť prospešné dávkovanie 40 mg každý týždeň, ktoré je odporúčané pre dospelých.

U pacientov s Crohnovou chorobou začiatočná dávka 80 mg adalimumabu v týždni 0 nasledovaná dávkou 40 mg adalimumabu v týždni 2 dosahuje počas indukčného obdobia najnižšiu hodnotu sérových koncentrácií adalimumabu približne 5,5 µg/ml. Začiatočná dávka 160 mg adalimumabu v týždni 0 nasledovaná 80 mg adalimumabu v týždni 2 dosahuje počas indukčného obdobia najnižšiu hodnotu sérových koncentrácií adalimumabu približne 12 µg/ml. U tých pacientov s Crohnovou chorobou, ktorí dostávali udržiavaciu dávku 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň, sa pozorovali priemerné rovnovážne najnižšie hladiny približne 7 µg/ml.

V otvorenej liečbe detských pacientov so stredne ťažkou až ťažkou CD bola začiatočná dávka adalimumabu 160/80 alebo 80/40 mg v týždni 0 a 2, a to v závislosti od hranice telesnej hmotnosti40 kg. V týždni 4 boli pacienti randomizovaní 1:1 do skupín s udržiavacou liečbou buď so štandardnou dávkou (40/20 mg eow) alebo nízkou dávkou (20/10 mg eow) v závislosti od telesnej hmotnosti. Priemerné najnižšie (± SD) sérové koncentrácie adalimumabu dosiahnuté v týždni 4 boli 15,7 ± 6,6 µg/ml u pacientov ≥ 40 kg (160/80 mg) a 10,6 ± 6,1 µg/ml u pacientov < 40 kg (80/40 mg).

U pacientov, ktorí ostali na randomizovanej liečbe, boli v týždni 52 priemerné najnižšie (±SD) koncentrácie adalimumabu 9,5 ± 5,6 µg/ml pre skupinu so štandardnou dávkou a 3,5 ± 2,2 µg/ml pre skupinu s nízkou dávkou. Priemerné najnižšie koncentrácie sa udržali u pacientov, ktorí pokračovali v liečbe adalimumabom každý druhý týždeň počas 52 týždňov. U pacientov, u ktorých sa dávka zvýšila z režimu každý druhý týždeň na raz týždenne boli v týždni 52 priemerné (±SD) sérové koncentrácie adalimumabu 15,3 ± 11,4 µg/ml (40/20 mg, raz týždenne) a 6,7 ± 3,5 µg/ml (20/10 mg, raz týždenne).

U pacientov s ulceróznou kolitídou, ktorým sa podávala začiatočná dávka 160 mg v týždni 0, po ktorej nasledovala dávka 80 mg v týždni 2, sa dosiahli najnižšie sérové koncentrácie adalimumabu 12 µg/ml počas obdobia indukcie. Priemerne najnižšie hladiny v rovnovážnom stave s hodnotou približne 8 µg/ml sa pozorovali u pacientov s ulceróznou kolitídou, ktorým sa podávala udržovacia dávka 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň.

Po subkutánnom podaní dávky 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) podľa telesnej hmotnosti každý druhý týždeň pediatrickým pacientom s ulceróznou kolitídou bola v 52. týždni priemerná najnižšia sérová koncentrácia adalimumabu v rovnovážnom stave 5,01±3,28 µg/ml. U pacientov, ktorí dostávali 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý týždeň, bola v 52. týždni priemerná (±SD) najnižšia sérová koncentrácia adalimumabu v rovnovážnom stave 15,7±5,60 µg/ml.

U dospelých pacientov s uveitídou, ktorým sa podávala začiatočná dávka 80 mg adalimumabu v týždni 0, po ktorej nasledovala dávka 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň od 1. týždňa, sa zistili priemerné koncentrácie v rovnovážnom stave približne 8 až 10 µg/ml.

Expozícia adalimumabu u pediatrických pacientov s uveitídou sa predpovedala s použitím populačného farmakokinetického modelovania a simulácie na základe farmakokinetických parametrov zistených naprieč indikáciami u iných pediatrických pacientov (s pediatrickou psoriázou, juvenilnou idiopatickou artritídou, pediatrickou Crohnovou chorobou a artritídou spojenou s entezitídou). Nie sú dostupné žiadne klinické údaje o expozícii týkajúce sa použitia začiatočnej dávky u detí < 6 rokov. Predpokladané expozície naznačujú, že za neprítomnosti metotrexátu môže viesť začiatočná dávka k počiatočnému zvýšeniu systémovej expozície.

Populačné farmakokinetické a farmakokinetické/farmakodynamické modelovanie a simulácia predpovedali porovnateľnú expozíciu a účinnosť adalimumabu u pacientov liečených 80 mg každý druhý týždeň v porovnaní so 40 mg každý týždeň (vrátane dospelých pacientov s RA, HS, UC, CD alebo Ps, dospievajúcich pacientov s HS a pediatrických pacientov ≥ 40 kg s CD a UC).

Vzťah expozícia – odpoveď u pediatrickej populácii

Na základe údajov z klinických štúdií u pacientov s JIA (pJIA a ERA) sa stanovil vzťah expozícia – odpoveď medzi plazmatickými koncentráciami a odpoveďou PedACR 50. Zrejmá plazmatická koncentrácia adalimumabu, ktorá produkuje polovicu maximálnej pravdepodobnosti odpovede PedACR, 50 (EC50), bola 3 µg/ml (95% IS: 1-6 µg/ml).

Vzťahy expozícia – odpoveď medzi koncentráciou adalimumabu a účinnosťou u pediatrických pacientov s ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou boli stanovené pre PASI 75 resp. PGA čisté alebo minimálne. Hodnoty PASI 75 aj PGA čisté alebo minimálne rástli so zvyšujúcimi sa koncentráciami adalimumabu s podobnou zrejmou EC50 približne 4,5 µg/ml (95% IS 0,4-47,6 resp. 1,9-10,5).

Eliminácia

Populačná farmakokinetická analýza údajov od viac ako 1 300 pacientov s RA odhalila tendenciu k vyššiemu zdanlivému klírensu adalimumabu so zvyšujúcou sa telesnou hmotnosťou. Po úprave vzhľadom na hmotnostné rozdiely, pohlavie a vek sa preukázal minimálny vplyv na klírens

adalimumabu. Sérové hladiny voľného adalimumabu (neviazaného na protilátky proti adalimumabu, anti-adalimumab antibodies - AAA) boli nižšie u pacientov s merateľným AAA.

Porucha funkcie pečene alebo obličiek

Adalimumab nebola študovaná u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje, na základe štúdií toxicity po jednorazovej dávke, toxicity po opakovanom podávaní a genotoxicity, neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V štúdii embryofetálnej toxicity/perinatálneho vývoja, uskutočnenej u opíc rodu Cynomolgus, ktorým sa podávali dávky 0, 30 a 100 mg/kg (9 - 17 opíc/skupina), sa nezistil žiadny dôkaz poškodenia plodov, spôsobený adalimumabom. Ani štúdie karcinogenity ani štandardné hodnotenie fertility a postnatálnej toxicity adalimumabu sa neuskutočnili pre nedostatok vhodných modelov pre protilátku s obmedzenou skríženou reaktivitou na TNF hlodavcov a na rozvoj neutralizačných protilátok u hlodavcov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Kyselina adipová
Manitol (E 421)
Polysorbát 80 (E 433)
Kyselina chlorovodíková (na úpravu pH) (E 507)
Hydroxid sodný (na úpravu pH) (E 524)
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke. Naplnenú injekčnú striekačku alebo naplnené pero uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Jednotlivá naplnená injekčná striekačka alebo naplnené pero Hefiya sa môže skladovať pri teplote do maximálne 25 °C po dobu až 42 dní. Naplnená injekčná striekačka alebo naplnené pero sa musí chrániť pred svetlom a zlikvidovať, ak sa nepoužije v priebehu tohto 42-dňového obdobia.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hefiya 20 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

0,2 ml roztok v striekačke z bezfarebného skla typu I na jednorazové použitie s gumovou zátkou (brómbutylová guma) a ihlou z nehrdzavejúcej ocele veľkosti 29G s prstovou zarážkou, gumovým krytom ihly (termoplastický elastomér) a plastovým piestom .

Multibalenie obsahujúce obsahuje 2 (2 balenia po 1) naplnené injekčné striekačky.

Hefiya 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

0,4 ml roztok v striekačke z bezfarebného skla typu I na jednorazové použitie s gumovou zátkou (brómbutylová guma) a ihlou z nehrdzavejúcej ocele veľkosti 29G s automatickým chráničom ihly a prstovou zarážkou, gumovým krytom ihly (termoplastický elastomér) a plastovým piestom .

Balenia 1 a 2 naplnených injekčných striekačiek v blistri
Multibalenie obsahujúce 6 (3 balenia po 2) naplnených injekčných striekačiek v blistri

Hefiya 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere

0,4 ml roztok v striekačke z bezfarebného skla na jednorazové použitie nasadenej na pere trojuholníkového tvaru s priezorom s označením. Striekačka vnútri pera je vyrobená zo skla typu I s ihlou s nehrdzavejúcej ocele veľkosti 29G, vnútorným gumovým krytom ihly (termoplastický elastomér), gumovou zátkou (brómbutylová guma) .

Balenia 1, 2 a 4 naplnených pier
Multibalenie obsahujúce 6 (3 balenia po 2) naplnených pier

Hefiya 80 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

0,8 ml roztok v injekčnej striekačke z bezfarebného skla typu I na jednorazové použitie s gumovou zátkou (brómbutylová guma) a ihlou z nehrdzavejúcej ocele veľkosti 29G s automatickým chráničom ihly a prstovou zarážkou, gumovým krytom ihly (termoplastický elastomér) a plastovým piestom.

Balenia 1 a 2 naplnených injekčných striekačiek v blistri

Hefiya 80 mg injekčný roztok v naplnenom pere

0,8 ml roztok v naplnenej injekčnej striekačke na jednorazové použitie nasadenej na pere trojuholníkového tvaru s priezorom s označením. Injekčná striekačka vnútri pera je vyrobená zo skla typu I s ihlou z nehrdzavejúcej ocele veľkosti 29G, vnútorným gumovým krytom ihly (termoplastický elastomér), gumovou zátkou (brómbutylová guma, bez obsahu latexu).

Balenia 1, 2 a 3 naplnených pier

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Podrobný návod na použitie nájdete v písomnej informácii pre používateľa, časť 7, „Návod na použitie“.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Rakúsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Hefiya 20 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

EU/1/18/1287/019

Hefiya 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

EU/1/18/1287/012
EU/1/18/1287/013
EU/1/18/1287/014

Hefiya 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere

EU/1/18/1287/015
EU/1/18/1287/016
EU/1/18/1287/017
EU/1/18/1287/018

Hefiya 80 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

EU/1/18/1287/008
EU/1/18/1287/009

Hefiya 80 mg injekčný roztok v naplnenom pere

EU/1/18/1287/010
EU/1/18/1287/011
EU/1/18/1287/020

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26. júl 2018
Dátum posledného predĺženia registrácie: 6. februára 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky https://www.ema.europa.eu.

PRÍLOHA II

A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov biologického liečiva

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Rakúsko

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Kolodvorska Cesta 27
1234 Mengeš
Slovinsko

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Rakúsko

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Rakúsko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Informačné kartičky pre pacienta obsahujú nasledujúce kľúčové prvky:

  - infekcie vrátane tuberkulózy,
  - rakovina,
  - problémy s nervovým systémom,
  - očkovania,

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA JEDNOTKOVÉHO BALENIA

1. NÁZOV LIEKU

Hefiya 20 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
adalimumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna 0,4 ml naplnená injekčná striekačka obsahuje 20 mg adalimumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: kyselina adipová, monohydrát kyseliny citrónovej, chlorid sodný, manitol, polysorbát 80, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok
20 mg/0,4 ml
2 naplnené injekčné striekačky

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Subkutánne použitie.
Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.

Naplnené injekčné striekačky uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Rakúsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/18/1287/007 2 naplnené injekčné striekačky

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Hefiya 20 mg/0,4 ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Hefiya 20 mg injekcia
adalimumab

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

SANDOZ

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

s.c.
20 mg/0,4 ml

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

ETIKETA NA INJEKČNEJ STRIEKAČKE

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Hefiya 20 mg injekcia
adalimumab
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

0,4 ml

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA MULTIBALENIA (S BLUE BOXOM)

1. NÁZOV LIEKU

Hefiya 20 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
adalimumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna 0,2 ml naplnená injekčná striekačka obsahuje 20 mg adalimumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: kyselina adipová, manitol, polysorbát 80, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok
20 mg/0,2 ml

Multibalenie: 2 (2 balenia po 1) naplnené injekčné striekačky

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Subkutánne použitie.
Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.

Naplnené injekčné striekačky uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Rakúsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/18/1287/019 2 naplnené injekčné striekačky (2 balenia po 1)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Hefiya 20 mg/0,2 ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VNÚTORNÁ ŠKATUĽKA MULTIBALENIA (BEZ BLUE BOXU)

1. NÁZOV LIEKU

Hefiya 20 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
adalimumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna 0,2 ml naplnená injekčná striekačka obsahuje 20 mg adalimumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: kyselina adipová, manitol, polysorbát 80, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok
20 mg/0,2 ml
1 naplnená injekčná striekačka
Súčasť multibalenia, samostatne nepredajné.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Subkutánne použitie.
Len na jednorazové použitie.

Tu otvoriť

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Rakúsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/18/1287/019 2 naplnené injekčné striekačky (2 balenia po 1)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Hefiya 20 mg/0,2 ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTRONOM OBALE

ETIKETA NA INJEKČNEJ STRIEKAČKE

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Hefiya 20 mg injekcia
adalimumab
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

0,2 ml

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA JEDNOTKOVÉHO BALENIA

1. NÁZOV LIEKU

Hefiya 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
adalimumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna 0,8 ml naplnená injekčná striekačka obsahuje 40 mg adalimumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: kyselina adipová, monohydrát kyseliny citrónovej, chlorid sodný, manitol, polysorbát 80, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok
40 mg/0,8 ml

1 naplnená injekčná striekačka

2 naplnené injekčné striekačky

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Subkutánne použitie.
Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.
Naplnené injekčné striekačky uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Rakúsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/18/1287/001 1 naplnená striekačka
EU/1/18/1287/002 2 naplnené striekačky

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Hefiya 40 mg/0,8 ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA MULTIBALENIA (S BLUE BOXOM)

1. NÁZOV LIEKU

Hefiya 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
adalimumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna 0,8 ml naplnená injekčná striekačka obsahuje 40 mg adalimumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: kyselina adipová, monohydrát kyseliny citrónovej, chlorid sodný, manitol, polysorbát 80, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok
40 mg/0,8 ml

Multibalenie: 6 (3 balenia po 2) naplnených striekačiek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Subkutánne použitie.
Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.

Naplnené injekčné striekačky uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Rakúsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/18/1287/003 6 naplnených striekačiek (3 balenia po 2)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Hefiya 40 mg/0,8 ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VNÚTORNÁ ŠKATUĽKA MULTIBALENIA (BEZ BLUE BOXU)

1. NÁZOV LIEKU

Hefiya 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
adalimumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna 0,8 ml naplnená injekčná striekačka obsahuje 40 mg adalimumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: kyselina adipová, monohydrát kyseliny citrónovej, chlorid sodný, manitol, polysorbát 80, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok
40 mg/0,8 ml

2 naplnené injekčné striekačky

Súčasť multibalenia, samostatne nepredajné.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Subkutánne použitie.
Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.

Naplnené injekčné striekačky uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Rakúsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/18/1287/003 6 naplnených striekačiek (3 balenia po 2)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Hefiya 40 mg/0,8 ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Hefiya 40 mg injekcia
adalimumab

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

SANDOZ

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

s.c.
40 mg/0,8 ml

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

ETIKETA NA INJEKČNEJ STRIEKAČKE

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Hefiya 40 mg injekcia
adalimumab
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

0,8 ml

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA JEDNOTKOVÉHO BALENIA

1. NÁZOV LIEKU

Hefiya 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere
adalimumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedno 0,8 ml naplnené pero obsahuje 40 mg adalimumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: kyselina adipová, monohydrát kyseliny citrónovej, chlorid sodný, manitol, polysorbát 80, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok
40 mg/0,8 ml

1 naplnené pero (SensoReady)

2 naplnené perá (SensoReady)

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Subkutánne použitie.
Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.

Naplnené pero uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.
Naplnené perá uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODN

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Rakúsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/18/1287/004 1 naplnené pero
EU/1/18/1287/005 2 naplnené perá

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Hefiya 40 mg/0,8 ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA MULTIBALENIA (S BLUE BOXOM)

1. NÁZOV LIEKU

Hefiya 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere
adalimumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedno 0,8 ml naplnené pero obsahuje 40 mg adalimumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: kyselina adipová, monohydrát kyseliny citrónovej, chlorid sodný, manitol, polysorbát 80, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok
40 mg/0,8 ml

Multibalenie: 6 (3 balenia po 2) naplnených pier (SensoReady)

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Subkutánne použitie.
Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.

Naplnené perá uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODN

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Rakúsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/18/1287/006 6 naplnených pier (3 balenia po 2)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Hefiya 40 mg/0,8 ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VNÚTORNÁ ŠKATUĽKA MULTIBALENIA (BEZ BLUE BOXU)

1. NÁZOV LIEKU

Hefiya 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere
adalimumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedno 0,8 ml naplnené pero obsahuje 40 mg adalimumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: kyselina adipová, monohydrát kyseliny citrónovej, chlorid sodný, manitol, polysorbát 80, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok
40 mg/0,8 ml

2 naplnené perá (SensoReady)

Súčasť multibalenia, samostatne nepredajné.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Subkutánne použitie.
Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.

Naplnené perá uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Rakúsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/18/1287/006 6 naplnených pier (3 balenia po 2)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Hefiya 40 mg/0,8 ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

ETIKETA NA PERE

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Hefiya 40 mg injekcia
adalimumab
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

0,8 ml

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA JEDNOTKOVÉHO BALENIA

1. NÁZOV LIEKU

Hefiya 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
adalimumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna 0,4 ml naplnená injekčná striekačka obsahuje 40 mg adalimumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: kyselina adipová, manitol, polysorbát 80, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok
40 mg/0,4 ml

1 naplnená injekčná striekačka
2 naplnené injekčné striekačky

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Subkutánne použitie.
Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.
Naplnené injekčné striekačky uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Rakúsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/18/1287/012 1 naplnená injekčná striekačka
EU/1/18/1287/013 2 naplnené injekčné striekačky

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Hefiya 40 mg/0,4 ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA MULTIBALENIA (S BLUE BOXOM)

1. NÁZOV LIEKU

Hefiya 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
adalimumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna 0,4 ml naplnená injekčná striekačka obsahuje 40 mg adalimumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: kyselina adipová, manitol, polysorbát 80, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok
40 mg/0,4 ml

Multibalenie: 6 (3 balenia po 2) naplnených injekčných striekačiek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Subkutánne použitie.
Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.

Naplnené injekčné striekačky uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Rakúsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/18/1287/014 6 naplnených injekčných striekačiek (3 balenia po 2)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Hefiya 40 mg/0,4 ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VNÚTORNÁ ŠKATUĽKA MULTIBALENIA (BEZ BLUE BOXU)

1. NÁZOV LIEKU

Hefiya 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
adalimumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna 0,4 ml naplnená injekčná striekačka obsahuje 40 mg adalimumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: kyselina adipová, manitol, polysorbát 80, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok
40 mg/0,4 ml

2 naplnené injekčné striekačky
Súčasť multibalenia, samostatne nepredajné.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Subkutánne použitie.
Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.

Naplnené injekčné striekačky uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Rakúsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/18/1287/014 6 naplnených injekčných striekačiek (3 balenia po 2)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Hefiya 40 mg/0,4 ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Hefiya 40 mg injekcia
adalimumab

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

SANDOZ

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

s.c.
40 mg/0,4 ml

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTRONOM OBALE

ETIKETA NA INJEKČNEJ STRIEKAČKE

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Hefiya 40 mg injekcia
adalimumab
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

0,4 ml

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA JEDNOTKOVÉHO BALENIA

1. NÁZOV LIEKU

Hefiya 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere
adalimumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedno 0,4 ml naplnené pero obsahuje 40 mg adalimumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: kyselina adipová, manitol, polysorbát 80, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok
40 mg/0,4 ml

1 naplnené pero (SensoReady)

2 naplnené perá (SensoReady)
4 naplnené perá (SensoReady)

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Subkutánne použitie.
Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.

Naplnené pero uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.
Naplnené perá uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Rakúsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/18/1287/015 1 naplnené pero
EU/1/18/1287/016 2 naplnené perá
EU/1/18/1287/017 4 naplnené perá

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Hefiya 40 mg/0,4 ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA MULTIBALENIA (S BLUE BOXOM)

1. NÁZOV LIEKU

Hefiya 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere
adalimumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedno 0,4 ml naplnené pero obsahuje 40 mg adalimumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: kyselina adipová, manitol, polysorbát 80, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok
40 mg/0,4 ml

Multibalenie: 6 (3 balenia po 2) naplnených pier (SensoReady)

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Subkutánne použitie.
Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.

Naplnené perá uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Rakúsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/18/1287/018 6 naplnených pier (3 balenia po 2)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Hefiya 40 mg/0,4 ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VNÚTORNÁ ŠKATUĽKA MULTIBALENIA (BEZ BLUE BOXU)

1. NÁZOV LIEKU

Hefiya 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere
adalimumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedno 0,4 ml naplnené pero obsahuje 40 mg adalimumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: kyselina adipová, manitol, polysorbát 80, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok
40 mg/0,4 ml

2 naplnené perá (SensoReady)

Súčasť multbalenia, nemôže sa predávať samostatne.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Subkutánne použitie.
Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.

Naplnené perá uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Rakúsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/18/1287/018 6 naplnených pier (3 balenia po 2)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Hefiya 40 mg/0,4 ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

ETIKETA NA PERE

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Hefiya 40 mg injekcia
adalimumab
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

0,4 ml

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA JEDNOTKOVÉHO BALENIA

1. NÁZOV LIEKU

Hefiya 80 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
adalimumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna 0,8 ml naplnená injekčná striekačka obsahuje 80 mg adalimumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: kyselina adipová, manitol, polysorbát 80, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok
80 mg/0,8 ml

1 naplnená injekčná striekačka
2 naplnené injekčné striekačky

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Subkutánne použitie.
Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.
Naplnené injekčné striekačky uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Rakúsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/18/1287/008 1 naplnená injekčná striekačka
EU/1/18/1287/009 2 naplnené injekčné striekačky

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Hefiya 80 mg/0,8 ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Hefiya 80 mg injekcia
adalimumab

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

SANDOZ

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

s.c.
80 mg/0,8 ml

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

ETIKETA NA INJEKČNEJ STRIEKAČKE

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Hefiya 80 mg injekcia
adalimumab
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

0,8 ml

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA JEDNOTKOVÉHO BALENIA

1. NÁZOV LIEKU

Hefiya 80 mg injekčný roztok v naplnenom pere
adalimumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedno 0,8 ml naplnené pero obsahuje 80 mg adalimumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: kyselina adipová, manitol, polysorbát 80, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok
80 mg/0,8 ml

1 naplnené pero (SensoReady)
2 naplnené perá (SensoReady)
3 naplnené perá (SensoReady)

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Subkutánne použitie.
Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.

Naplnené pero uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.
Naplnené perá uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Rakúsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/18/1287/010 1 naplnené pero
EU/1/18/1287/011 2 naplnené perá
EU/1/18/1287/020 3 naplnené perá

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Hefiya 80 mg/0,8 ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTRONOM OBALE

ETIKETA NA PERE

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Hefiya 80 mg injekcia
adalimumab
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

0,8 ml

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Hefiya 20 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
adalimumab
20 mg/0,4 ml

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vaše dieťa začne používať tento liek, pretože obsahuje dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znova prečítali.
- Váš lekár vám vydá aj Informačnú kartičku pre pacienta, ktorá obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti, ktoré musíte mať na mysli pred začatím liečby vášho dieťaťa Hefiyou a počas liečby Hefiyou. Počas liečby a 4 mesiace po poslednej injekcii vášho dieťaťa Hefiye majte vy alebo vaše dieťa túto Informačnú kartičku pre pacienta vždy pri sebe.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vášmu dieťaťu. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vaše dieťa.
- Ak sa u vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Hefiya a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vaše dieťa použije Hefiyu
3. Ako používať Hefiyu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Hefiyu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Návod na použitie

1. Čo je Hefiya a na čo sa používa

Hefiya obsahuje účinnú látku adalimumab, liečivo, ktoré pôsobí na imunitný systém vášho tela.

Hefiya je určený na liečbu nasledujúcich zápalových ochorení:
- polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída,
- artritída spojená s entezitídou,
- ložisková psoriáza u pediatrických pacientov,
- Crohnova choroba u pediatrických pacientov,
- pediatrická neinfekčná uveitída.

Liečivo Hefiye adalimumab je ľudská monoklonálna protilátka. Monoklonálne protilátky sú bielkoviny, ktoré sa viažu na špecifický cieľ v tele.

Cieľom adalimumabu je bielkovina nazývaná tumor nekrotizujúci faktor (TNFα), ktorý sa podieľa na imunitnom (obrannom) systéme a je prítomný vo zvýšených hladinách pri zápalových ochoreniach uvedených vyššie. Tým, že sa Hefiya naviaže na TNFα, blokuje jeho pôsobenie a zníži zápalový proces pri týchto ochoreniach.

<u>Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída a artritída spojená s entezitídou</u>

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída a artritída spojená s entezitídou sú zápalové ochorenia kĺbov, ktoré sa zvyčajne prvýkrát prejavujú v detstve.

Hefiya sa používa na liečbu polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy u detí a dospievajúcich vo veku 2 až 17 rokov a artritídy spojenej s entezitídou u detí a dospievajúcich vo veku 6 až 17 rokov.

Najprv môžu pacienti dostávať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát. Ak tieto lieky neboli dostatočne účinné, pacient dostane na liečbu polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy alebo artritídy spojenej s entezitídou Hefiya.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

Ložisková psoriáza je zápalové kožné ochorenie, ktoré spôsobuje začervenané, šupinaté, zrohovatené ložiská na koži pokryté striebristými šupinami. Ložisková psoriáza môže postihovať aj nechty, spôsobovať ich drobenie, zhrubnutie a oddelenie od nechtového lôžka, čo môže byť bolestivé. Psoriáza je pravdepodobne spôsobená problémom s imunitným systémom organizmu, ktorý vedie k zvýšenej tvorbe kožných buniek.

Hefiya sa používa na liečbu ťažkej ložiskovej psoriázy u detí a dospievajúcich vo veku od 4 do 17 rokov, u ktorých lokálna liečba a fotoliečba neúčinkovali veľmi dobre, alebo nie sú u nich vhodné.

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

Crohnova choroba je zápalové ochorenie čriev.

Hefiya sa používa na liečbu stredne ťažkej až ťažkej Crohnovej choroby u detí a dospievajúcich vo veku 6 až 17 rokov.

Vášmu dieťaťu budú najprv podávané iné lieky. Ak tieto lieky neboli dostatočne účinné, vaše dieťa dostane na zmiernenie prejavov a príznakov jeho ochorenia Hefiyu.

Pediatrická neinfekčná uveitída

Neinfekčná uveitída je zápalové ochorenie postihujúce niektoré časti oka. Zápal vedie k zhoršeniu zraku a/alebo prítomnosti zákalu oka (čierne bodky alebo jemné čiarky, ktoré sa pohybujú v zornom poli). Hefiya pôsobí tak, že tento zápal znižuje.

Hefiya sa používa na liečbu detí vo veku od 2 rokov s chronickou neinfekčnou uveitídou so zápalom postihujúcim prednú časť oka.

Vášmu dieťaťu budú najprv podávané iné lieky. Ak tieto lieky neboli dostatočne účinné, vaše dieťa dostane na zmiernenie prejavov a príznakov jeho ochorenia Hefiyu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vaše dieťa použije Hefiyu

Nepoužívajte Hefiyu

- Ak je vaše dieťa alergické na adalimumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- Ak má vaše dieťa závažnú infekciu, vrátane tuberkulózy, sepsy (otrava krvi) alebo iných oportúnnych infekcií (nezvyčajné infekcie spojené s oslabeným imunitným systémom). Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak má vaše dieťa príznaky infekcie, napr. horúčku, rany, pocit únavy, problémy so zubami (pozri „Upozornenia a opatrenia“).
- Ak má vaše dieťa stredne ťažké alebo ťažké srdcové zlyhávanie. Je dôležité informovať lekára, ak vaše dieťa malo alebo má vážne problémy so srdcom (pozri „Upozornenia a opatrenia“).

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika predtým, ako začnete používať Hefiyu.

Alergická reakcia

- Ak sa u vášho dieťaťa vyskytnú alergické reakcie s príznakmi ako je zvieranie na hrudníku, dýchavičnosť, závrat, opuch alebo vyrážka, nepodávajte mu ďalšiu injekciu Hefiye a ihneď kontaktuje svojho lekára, pretože tieto reakcie môžu byť, v zriedkavých prípadoch, život ohrozujúce.

Infekcia

- Ak má vaše dieťa nejakú infekciu, vrátane dlhotrvajúcej alebo lokalizovanej infekcie (napríklad vred na nohe), poraďte sa s lekárom predtým, ako začne používať Hefiyu. Ak si nie ste istý, kontaktujte svojho lekára.
- V priebehu liečby Hefiye môže vaše dieťa ľahšie dostať infekcie. Toto riziko sa môže zvýšiť, ak je funkcia pľúc vášho dieťaťa porušená. Tieto infekcie môžu byť závažnejšie a môžu zahŕňať tuberkulózu, infekcie spôsobené vírusmi, hubami, parazitmi alebo baktériami alebo inými nezvyčajnými infekčnými organizmami a sepsu (otravu krvi).
- V zriedkavých prípadoch tieto infekcie môžu byť život ohrozujúce. Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak sa u vášho dieťaťa vyskytnú príznaky, ako je horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami. Lekár môže odporučiť dočasné prerušenie liečby Hefiyou.

Tuberkulóza (TBC)

- Pretože sa u pacientov liečených Hefiyou vyskytli prípady tuberkulózy, lekár vyšetrí vaše dieťa pred začiatkom liečby Hefiyou na prejavy a príznaky tuberkulózy. Vyšetrenie bude obsahovať dôkladné lekárske posúdenie vrátane jeho anamnézy (chorobopisu) a príslušných skríningových testov (napr. röntgen hrudníka a tuberkulínový test). Vykonanie týchto vyšetrení a ich výsledky sa zaznačia do Informačnej kartičky pre pacienta vášho dieťaťa. Je veľmi dôležité, aby ste povedali lekárovi, ak vaše dieťa v minulosti prekonalo tuberkulózu alebo bolo v blízkom kontakte s niekým, kto mal tuberkulózu. Tuberkulóza sa môže vyvinúť počas liečby, aj keď vaše dieťa dostalo preventívnu liečbu tuberkulózy. Ak sa u vášho dieťaťa objavia počas liečby alebo po jej ukončení príznaky tuberkulózy (pretrvávajúci kašeľ, úbytok hmotnosti, ochabnutosť, mierna horúčka) alebo inej infekcie, ihneď to oznámte svojmu lekárovi.

Cestovná/opakujúca sa infekcia

- Poraďte sa s lekárom v prípade, že vaše dieťa cestuje alebo cestovalo do oblastí s bežným výskytom hubových infekcií, ako sú histoplazmóza, kokcidioidomykóza alebo blastomykóza.
- Poraďte sa so svojím lekárom, ak sa u vášho dieťaťa v minulosti vyskytli opakované infekcie alebo iné stavy, ktoré zvyšujú riziko infekcií.

Vírus hepatitídy B

- Informujte svojho lekára, ak je vaše dieťa nosičom vírusu hepatitídy B (HBV), ak má aktívnu HBV alebo ak si myslíte, že mohlo dostať HBV. Lekár by mal vaše dieťa vyšetriť na prítomnosť HBV. Adalimumab môže reaktivovať HBV u ľudí, ktorí sú nosičmi tohto vírusu. V niektorých zriedkavých prípadoch, najmä ak vaše dieťa užíva iné lieky, ktoré potláčajú imunitný systém, môže byť reaktivácia HBV život ohrozujúca.

Chirurgické alebo dentálne zákroky

- Ak sa má vaše dieťa podrobiť chirurgickému alebo stomatologickému zákroku, povedzte lekárovi, že používa Hefiyu. Lekár mu môže odporučiť dočasné prerušenie liečby Hefiyou.

Demyelinizačné ochorenie

- Ak vaše dieťa má alebo ak sa u neho rozvinie demyelinizačné ochorenie (ochorenie, ktoré postihuje izolačnú vrstvu okolo nervov, ako napríklad skleróza multiplex), váš lekár rozhodne, či má dostať alebo naďalej dostávať Hefiyu. Ak sa u vášho dieťaťa vyskytnú príznaky ako zmena videnia, slabosť v rukách alebo nohách alebo znížená citlivosť alebo pálenie akejkoľvek časti tela, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Vakcíny

- Určité vakcíny obsahujú živé ale oslabené formy baktérií alebo vírusov, ktoré spôsobujú ochorenie, a nemajú sa podávať počas používania Hefiye, ak spôsobujú infekciu. Prosím, overte si túto možnosť so svojím lekárom predtým, ako vaše dieťa dostane ktorúkoľvek vakcínu. Odporúča sa, aby deti, pokiaľ sa dá, dostali všetky naplánované vakcinácie pre ich vek ešte pred začatím liečby Hefiyou.
  Ak bolo vaše dieťa počas tehotenstva liečené Hefiyou, jeho dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku takejto infekcie až približne do piateho mesiaca od poslednej dávky, ktorú vaše dieťa dostalo počas tehotenstva. Je dôležité, aby ste povedali lekárovi dieťaťa vášho dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom, že vaše dieťa počas tehotenstva používalo Hefiyu, aby sa rozhodli, kedy má jej dieťa dostať jednotlivé vakcíny.

Srdcové zlyhávanie

- Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak vaše dieťa malo alebo má vážne problémy so srdcom. Ak má vaše dieťa mierne srdcové zlyhávanie a lieči sa Hefiyou, musí lekár starostlivo sledovať stav srdcového zlyhávania. Ak sa u vášho dieťaťa vyvinú nové alebo sa zhoršia už existujúce príznaky srdcového zlyhávania (napr. dýchavičnosť alebo opuch nôh), musíte sa ihneď spojiť so svojím lekárom.

Horúčka, modriny, krvácanie a bledosť

- Telo niektorých pacientov môže stratiť schopnosť tvoriť dostatočný počet krvných buniek, ktoré pomáhajú telu vášho dieťaťa bojovať s infekciami alebo pomáhajú zastaviť krvácanie. Ak vaše dieťa dostane horúčku, ktorá pretrváva, tvoria sa mu modriny alebo veľmi ľahko krváca alebo je veľmi bledé, informujte ihneď vášho lekára. Váš lekár môže rozhodnúť o ukončení liečby.

Rakovina

- Pri používaní Hefiye alebo iných TNFα blokátorov sa u detských a dospelých pacientov veľmi zriedkavo vyskytli prípady určitých typov rakoviny. Ľudia so závažnejšou reumatoidnou artritídou, ktorí majú chorobu počas dlhého obdobia, môžu mať vyššie ako priemerné riziko, že dostanú lymfóm a leukémiu. Ak vaše dieťa používa Hefiyu, môže sa u neho zvýšiť riziko výskytu lymfómu, leukémie alebo iných nádorov. U pacientov používajúcich Hefiyu boli zaznamenané zriedkavé prípady špecifických a ťažkých typov lymfómu. Niektorí z týchto pacientov boli liečení aj liečivami azatioprinom alebo merkaptopurínom. Informujte lekára v prípade, že vaše dieťa užíva spolu s adalimumabom azatioprin alebo merkaptopurín.
- U pacientov používajúcich adalimumab sa zaznamenali prípady nemelanómovej rakoviny kože. Ak sa počas liečby alebo po liečbe objavia nové oblasti poškodenej kože alebo ak existujúce známky alebo oblasti poškodenia zmenia svoj vzhľad, informujte svojho lekára.
- U pacientov so špecifickým typom pľúcnej choroby nazývanej chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) sa pri liečbe iným TNFα blokátorom hlásili prípady rakoviny, inej ako lymfóm. Ak má vaše dieťa CHOCHP alebo ak veľa fajčí, poraďte sa so svojím lekárom o tom, či je vhodná liečba TNFα blokátorom.

Autoimunitné ochorenia

- V zriedkavých prípadoch môže liečba Hefiyou viesť k vzniku lupusu podobnému syndrómu. Kontaktujte svojho lekára, ak sa vyskytnú príznaky, ako je pretrvávajúca nevysvetliteľná vyrážka, horúčka, bolesť kĺbov alebo únava.

Iné lieky a Hefiya

Ak vaše dieťa užíva alebo v poslednom čase užívalo, resp. bude užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Hefiya sa môže podávať spolu s metotrexátom alebo s určitými chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi (sulfasalazín, hydroxychlorochín, leflunomid a injekčné lieky obsahujúce zlato), steroidmi alebo liekmi proti bolesti, vrátane nesteroidových protizápalových liekov (NSAIDs).

Vaše dieťa nemá používať Hefiya s liekmi, ktoré obsahujú liečivo anakinra alebo abatacept, pre zvýšené riziko ťažkej infekcie. Kombinácia adalimumabu a iných antagonistov TNF a anakinre alebo abataceptu sa neodporúča z dôvodu zvýšeného rizika infekcií vrátane závažných infekcií a iných potenciálnych farmakologických interakcií. Ak máte otázky, opýtajte sa svojho lekára.

Tehotenstvo a dojčenie

- Vaše dieťa by malo zvážiť používanie primeranej antikoncepcie, aby zabránilo otehotneniu, a pokračovať v jej používaní aspoň 5 mesiacov po poslednom podaní Hefiye.
- Ak je vaše dieťa tehotné, myslí si, že by mohlo byť tehotné, alebo plánuje otehotnieť, poraďte sa s lekárom predtým, ako začne používať tento liek.
- Hefiya sa má používať počas tehotenstva, iba ak je to potrebné.
- Podľa štúdie zameranej na tehotenstvo sa nepreukázalo vyššie riziko vrodených chýb, keď matka dostávala adalimumab počas tehotenstva, v porovnaní s matkami s rovnakým ochorením, ktoré nedostávali adalimumab.
- Hefiya sa môže používať počas dojčenia.
- Ak vaše dieťa dostáva Hefiya počas tehotenstva, jeho dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku infekcie.
- Je dôležité informovať lekárov dieťaťa vášho dieťaťa a ďalších zdravotníckych pracovníkov, že vaše dieťa počas tehotenstva používalo Hefiya ešte predtým, ako jeho dieťa dostane akúkoľvek vakcínu (ďalšie informácie o vakcínach nájdete v časti „Upozornenia a opatrenia“).

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Hefiya môže mať mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá, bicyklovať alebo obsluhovať stroje. Po podaní Hefiye sa môže vyskytnúť pocit točenia hlavy (závraty) a poruchy zraku.

Hefiya obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej 0,4 ml dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Hefiya

Vždy používajte tento liek presne tak, ako povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Pre pacientov sú na podávanie celej 20 mg alebo 40 mg dávky Hefiye dostupné 40 mg pero, ako aj 20 mg a 40 mg naplnené injekčné striekačky.

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída		
Vek a telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Deti, dospievajúci a dospelí od 2 rokov s telesnou hmotnosťou 30 kg alebo vyššou	40 mg každý druhý týždeň	Nevzťahuje sa.
Deti, dospievajúci od 2 rokov s telesnou hmotnosťou 10 kg a nižšou ako 30 kg	20 mg každý druhý týždeň	Nevzťahuje sa.

Artritída spojená s entezitídou		
Vek a telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Deti, dospievajúci a dospelí od 6 rokov s telesnou hmotnosťou 30 kg alebo vyššou	40 mg každý druhý týždeň	Nevzťahuje sa.
Deti, dospievajúci od 6 rokov s telesnou hmotnosťou 15 kg a nižšou ako 30 kg	20 mg každý druhý týždeň	Nevzťahuje sa.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov		
Vek a telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Deti a dospievajúci vo veku 4 až 17 rokov s telesnou hmotnosťou 30 kg alebo vyššou	Začiatočná dávka 40 mg, po ktorej nasleduje 40 mg o jeden týždeň neskôr. Potom je zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	Nevzťahuje sa.
Deti a dospievajúci vo veku 4 až 17 rokov s telesnou hmotnosťou 15 kg a nižšou ako 30 kg	Začiatočná dávka 20 mg, po ktorej nasleduje 20 mg o jeden týždeň neskôr. Potom je zvyčajná dávka 20 mg každý druhý týždeň.	Nevzťahuje sa.

Crohnova choroba u pediatrických pacientov		
Vek a telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Deti a dospievajúci vo veku 6 až 17 rokov s telesnou hmotnosťou 40 kg alebo vyššou	Začiatočná dávka 80 mg (podaná ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) nasledovaná 40 mg každý druhý týždeň so začiatkom o dva týždne neskôr. Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď na liečbu, lekár vám môže predpísať začiatočnú dávku 160 mg (podaná ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní) potom 80 mg (podaná ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) o dva týždne neskôr. Potom je zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, lekár vášho dieťaťa môže zvýšiť dávku na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Crohnova choroba u pediatrických pacientov		
Vek a telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Deti a dospievajúci vo veku 6 až 17 rokov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 40 kg	Začiatočná dávka 40 mg nasledovaná 20 mg každý druhý týždeň so začiatkom o dva týždne neskôr. Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď na liečbu, lekár vám môže predpísať začiatočnú dávku 80 mg (podaná ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) potom 40 mg o dva týždne neskôr. Potom je zvyčajná dávka 20 mg každý druhý týždeň.	Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, lekár vášho dieťaťa môže zvýšiť frekvenciu dávkovania na 20 mg každý týždeň.

Pediatrická neinfekčná uveitída		
Vek a telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Deti a dospievajúci od 2 rokov s telesnou hmotnosťou 30 kg a vyššou	40 mg každý druhý týždeň v kombinácii s metotrexátom	Váš lekár môže tiež predpísať začiatočnú dávku 80 mg, ktorá sa môže podať jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej dávky.
Deti a dospievajúci od 2 rokov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 30 kg	20 mg každý druhý týždeň v kombinácii s metotrexátom	Váš lekár môže tiež predpísať začiatočnú dávku 40 mg, ktorá sa môže podať jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej dávky.

Spôsob a cesta podávania

Hefiya sa podáva injekčne pod kožu (subkutánnou injekciou).

Podrobné pokyny ohľadom podávania injekcie Hefiye nájdete v časti 7, **„Návod na použitie“.**

Ak použijete viac Hefiye, ako máte

Ak ste náhodne podali Hefiya častejšie, ako ste mali, zavolajte lekárovi alebo lekárnikovi a vysvetlite mu, že vaše dieťa použilo viac lieku ako bolo potrebné. Vždy si vezmite so sebou vonkajšiu škatuľku, aj keď je prázdna.

Ak zabudnete použiť Hefiya

Ak vášmu dieťaťu zabudnete dať injekciu, musíte mu podať nasledujúcu dávku Hefiye čo najskôr, ako si na to spomeniete. Nasledujúcu dávku mu potom podajte v ten deň, ako je naplánovaná podľa pôvodnej dávkovacej schémy, ako keby ste nevynechali dávku.

Ak prestanete používať Hefiya

Rozhodnutie prestať používať Hefiya prekonzultujte s lekárom vášho dieťaťa. Po ukončení liečby sa môžu príznaky ochorenia vrátiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Väčšina vedľajších účinkov je miernej až strednej závažnosti. Niektoré však môžu byť aj závažné a môžu vyžadovať liečbu. Vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť až do 4 mesiacov po poslednej injekcii Hefiye.

Okamžite vyhľadajte lekársku pomoc, ak sa u vás vyskytli niektoré z týchto príznakov alergickej reakcie alebo srdcového zlyhávania:

- silná vyrážka, žihľavka;
- opuchnutá tvár, ruky, nohy;
- problémy s dýchaním, prehĺtaním;
- dýchavičnosť pri námahe alebo v ľahu alebo opuch nôh.

Povedzte lekárovi čo najskôr, ako je možné, ak sa u vás vyskytol niektorý z nasledujúcich príznakov:

- prejavy a príznaky infekcie, ako je horúčka, pocit choroby, zranenie, problémy so zubami, pálenie pri močení, pocit slabosti alebo únavy alebo kašeľ;
- príznaky nervových problémov, ako je pálenie, znížená citlivosť, dvojité videnie alebo slabosť v rukách alebo nohách;
- prejavy rakoviny kože, také ako opuchlina alebo opar, ktorý sa nehojí;
- prejavy a príznaky naznačujúce krvné poruchy, také ako pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť.

Pri používaní adalimumabu boli pozorované nasledujúce vedľajšie účinky:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- reakcie v mieste podávania injekcie (vrátane bolesti, opuchu, začervenania alebo svrbenia);
- infekcie dýchacej sústavy (vrátane prechladnutia, nádchy, infekcie dutín, zápalu pľúc);
- bolesť hlavy;
- bolesť brucha;
- nevoľnosť a vracanie;
- vyrážka;
- bolesť svalov.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- závažné infekcie (vrátane otravy krvi a chrípky);
- črevné infekcie (vrátane gastroenteritídy);
- kožné infekcie (vrátane celulitídy a pásového oparu);
- infekcie ucha;
- infekcie úst (vrátane infekcie zubov a oparu na perách);
- infekcie pohlavných orgánov;
- infekcie močového ústrojenstva;
- plesňové infekcie;
- infekcie kĺbov;
- nezhubné nádory;
- rakovina kože;
- alergické reakcie (vrátane sezónnej alergie);
- dehydratácia (odvodnenie organizmu);
- výkyvy nálady (vrátane depresie);
- úzkosť;
- poruchy spánku;

- poruchy zmyslového vnímania, ako sú tŕpnutie, pichanie alebo znížená citlivosť;
- migréna;
- príznaky stlačenia nervového koreňa (vrátane bolesti krížov a nôh);
- poruchy zraku;
- zápal oka;
- zápal očného viečka a opuch oka;
- závrat (pocit, akoby sa krútila miestnosť);
- pocit rýchleho tlkotu srdca;
- vysoký krvný tlak;
- návaly horúčavy;
- krvné podliatiny (výrazný opuch s krvnou zrazeninou);
- kašeľ;
- astma;
- dýchavičnosť;
- krvácanie do tráviaceho traktu;
- porucha trávenia (zlé trávenie, plynatosť, pálenie záhy);
- refluxná choroba (ochorenie spojené so spätným tokom kyslého žalúdkového obsahu);
- Sjögrenov syndróm (vrátane suchých očí a úst);
- svrbenie;
- svrbivá vyrážka;
- tvorba modrín;
- zápal kože (napr. ekzém);
- lámanie nechtov na rukách a nohách;
- zvýšené potenie;
- vypadávanie vlasov;
- vznik alebo zhoršenie psoriázy;
- svalové kŕče;
- krv v moči;
- ťažkosti s obličkami;
- bolesť na hrudníku;
- opuch;
- horúčka;
- zníženie počtu krvných doštičiek, ktoré zvyšuje riziko krvácania alebo tvorby modrín;
- zhoršené hojenie.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- nezvyčajné infekcie (zahŕňajúce tuberkulózu a ďalšie infekcie, ktoré sa vyskytujú v prípade zníženej odolnosti proti chorobám);
- neurologické infekcie (vrátane vírusovej meningitídy);
- infekcie oka;
- bakteriálne infekcie;
- divertikulitída (zápal a infekcia hrubého čreva);
- rakovina vrátane rakoviny lymfatického systému (lymfóm) a melanómu (typ kožnej rakoviny);
- imunitné poruchy, ktoré môžu postihovať pľúca, kožu a lymfatické uzliny (najčastejšie ako stav nazývaný sarkoidóza);
- vaskulitída (zápal krvných ciev);
- trasenie;
- neuropatia (poškodenie nervov);
- mozgová príhoda;
- strata sluchu, hučanie v ušiach;
- pocit nepravidelného tlkotu srdca, ako je preskakovanie srdca;
- srdcové ťažkosti, ktoré môžu spôsobiť dýchavičnosť alebo opuchy členkov;
- infarkt myokardu;

- vydutina v stene hlavnej tepny, zápal a krvné zrazeniny v žilách, blokáda krvných ciev;
- ochorenia pľúc, spôsobujúce dýchavičnosť (vrátane zápalu);
- pľúcna embólia (upchatie tepny v pľúcach);
- pleurálny výpotok (abnormálne nahromadenie tekutiny v pleurálnej dutine);
- zápal pankreasu, spôsobujúci ťažkú bolesť brucha a chrbta;
- ťažkosti s prehĺtaním;
- edém (opuch) tváre;
- zápal žlčníka, žlčníkové kamene;
- stukovatenie pečene (vytváranie tuku v pečeňových bunkách);
- nočné potenie;
- jazvy;
- abnormálne narušenie svalov;
- systémový lupus erythematosus (porucha imunity vrátane zápalu kože, srdca, pľúc, kĺbov a ďalších orgánových systémov);
- prerušovaný spánok;
- impotencia;
- zápaly.

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 ľudí)

- leukémia (nádorové ochorenie postihujúce krv a kostnú dreň);
- ťažká alergická reakcia so šokom;
- skleróza multiplex;
- nervové poruchy (napr. zápal očného nervu a Guillainov-Barrého syndróm, stav, ktorý môže spôsobiť svalovú slabosť, abnormálne pocity, brnenie v rukách a hornej časti tela);
- zastavenie činnosti srdca;
- pľúcna fibróza (zjazvenie pľúc);
- perforácia črева (diera v črevnej stene);
- hepatitída (zápal pečene);
- reaktivácia infekcie hepatitídy B;
- autoimunitná hepatitída (zápal pečene, spôsobený vlastným imunitným systémom tela);
- kožná vaskulitída (zápal krvných ciev v koži);
- Stevensov-Johnsonov syndróm (život ohrozujúca reakcia s príznakmi podobnými chrípke a pľuzgierovitou vyrážkou);
- edém (opuch) tváre súvisiaci s alergickými reakciami;
- multiformný erytém (zápalová kožná vyrážka);
- lupusu podobný syndróm;
- angioedém (lokalizovaný opuch kože);
- lichenoidná kožná reakcia (svrbivá červenofialová kožná vyrážka).

Neznáme (frekvenciu nie je možné odhadnúť z dostupných údajov)

- hepatosplenický T-lymfóm (zriedkavá krvná rakovina, ktorá je často smrteľná);
- karcinóm z Merkelových buniek (typ rakoviny kože);
- Kaposiho sarkóm, zriedkavé nádorové ochorenie súvisiace s infekciou ľudským herpesovým vírusom typu 8. Kaposiho sarkóm sa najčastejšie vyskytuje vo forme červenofialových lézií na koži;
- zlyhanie pečene;
- zhoršenie stavu nazývaného dermatomyozitída (prejavuje sa ako kožná vyrážka sprevádzaná svalovou slabosťou);
- prírastok hmotnosti (u väčšiny pacientov bol prírastok hmotnosti malý).

Niektoré vedľajšie účinky pozorované pri liečbe adalimumabom sa neprejavujú žiadnymi príznakmi a dajú sa odhaliť len za pomoci krvných testov. Tieto nežiaduce udalosti zahŕňajú:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- znížené hodnoty bielych krviniek;
- znížené hodnoty červených krviniek;
- zvýšené hodnoty tukov v krvi;
- zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- zvýšené hodnoty bielych krviniek;
- znížené hodnoty krvných doštičiek;
- zvýšené hodnoty kyseliny močovej v krvi;
- abnormálne hladiny sodíka v krvi;
- znížené hodnoty vápnika v krvi;
- znížené hodnoty fosfátov v krvi;
- zvýšené hladiny cukru v krvi;
- zvýšené hladiny laktátdehydrogenázy v krvi;
- prítomnosť autoprotilátok v krvi;
- nízka hladina draslíka v krvi.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- zvýšené hodnoty bilirubínu (krvný test pečene).

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 ľudí)

- znížené hodnoty bielych krviniek, červených krviniek a krvných doštičiek.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Hefiya

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na etikete/blistri/škatuľke po skratke EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Alternatívne uchovávanie:

V prípade potreby (napr. ak cestujete) môžete jednotlivú naplnenú injekčnú striekačku Hefiye uchovávať pri izbovej teplote (do 25 °C) po dobu 21 dní - určite ju chráňte pred svetlom. Akonáhle naplnenú injekčnú striekačku vyberiete z chladničky a ponecháte pri izbovej teplote, **musíte ju použiť**

do 21 dní alebo zlikvidovať, a to aj vtedy, ak ste ju dali naspäť do chladničky. Zaznamenajte si dátum, keď ste naplnenú injekčnú striekačku prvýkrát vybrali z chladničky, a dátum, po ktorom sa má zlikvidovať.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Hefiya obsahuje

- Liečivo je adalimumab. Každá naplnená striekačka obsahuje 20 mg adalimumabu v 0,4 ml roztoku.
- Ďalšie zložky sú kyselina adipová, monohydrát kyseliny citrónovej, chlorid sodný, manitol (E 421), polysorbát 80 (E 433), kyselina chlorovodíková (E 507), hydroxid sodný (E 524) a voda na injekcie (pozri časť 2 „Hefiya obsahuje sodík“).

Ako Hefiya naplnená injekčná striekačka vyzerá a obsah balenia

Hefiya 20 mg injekčný roztok (injekcia) v naplnenej injekčnej striekačke na použitie u pediatrických pacientov sa dodáva ako 0,4 ml číry až mierne opalescenčný, bezfarebný alebo jemne nažltnutý roztok.

Hefiya sa dodáva v jednorazovej striekačke z bezfarebného skla typu I vybavenej ihlou kalibra 29 G z nehrdzavejúcej ocele s chráničom, prstovou zarážkou, gumovým vrchnákom na ihlu (termoplastický elastomér) a plastovou piestnicou. Táto striekačka obsahuje 0,4 ml roztoku.

Škatuľka obsahuje 2 naplnené injekčné striekačky Hefiye.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.
Hefiya môže byť dostupný ako naplnená injekčná striekačka a naplnené pero.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Rakúsko

Výrobca

Sandoz GmbH Schaftenau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Rakúsko

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Rakúsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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
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

Latvija
Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

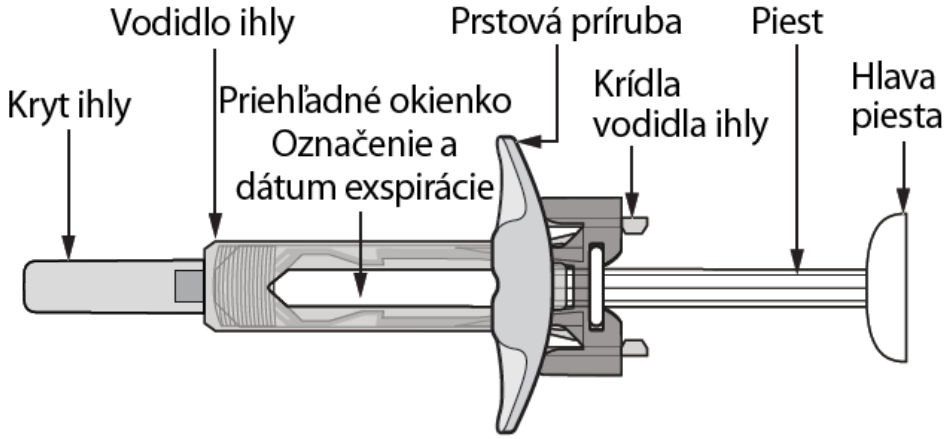
Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky https://www.ema.europa.eu.

7. Návod na použitie

Aby ste zabránili možným infekciám a aby ste zabezpečili, že používate tento liek správne, je dôležité dodržiavať tieto pokyny.

Pred podaním injekcie Hefiye si prečítajte tento návod na použitie, uistite sa, že mu rozumiete a dodržiavajte tieto pokyny. Pred prvým podaním vám má váš poskytovateľ zdravotnej starostlivosti ukázať, ako sa má Hefiya správne pripraviť a podať vopred naplnenou injekčnou striekačkou. Ak máte akékoľvek otázky, porozprávajte sa so svojím poskytovateľom zdravotnej starostlivosti.

Vaša jednorazová naplnená injekčná striekačka Hefiya s automatickým chráničom ihly s prstovou zarážkou



Obrázok A: Naplnená injekčná striekačka Hefiya s chráničom ihly a prídavnou prstovou zarážkou

Je dôležité, aby ste:

- **neotvárali** vonkajšiu škatuľku, kým nie ste pripravení na použitie striekačky.
- **nepoužívali** injekčnú striekačku, ak sú poškodené spoje blistra, pretože to nemusí byť pre vás bezpečné.
- **nikdy nenechávali** injekčnú striekačku bez dozoru, kde by s ňou iní mohli manipulovať.
- **keď vám** striekačka spadne, **nepoužívali** ju, ak vyzerá byť poškodená, alebo ak vám spadla s odstráneným krytom ihly.
- **odstraňovali** kryt ihly až tesne pred podaním injekcie.
- dbali na **to, aby ste** sa pred použitím **nedotkli** krídeliek chrániča ihly. Ak sa ich dotknete, môže dôjsť k aktivácii chrániča ihly príliš skoro. **Neodstraňujte** prstovú zarážku pred podaním injekcie.
- **podali** Hefiya 15 – 30 minút po vybratí z chladničky, aby bola injekcia príjemnejšia.
- po použití striekačku okamžite zlikvidovali. **Nepoužívajte opakovane injekčnú striekačku.** Pozri časť **„4. Likvidácia použitých striekačiek“** na konci tohto návodu na použitie.

Ako uchovávať liek Hefiya?

- Vašu vonkajšiu škatuľku so striekačkami uchovávajte v chladničke pri teplote od 2 °C do 8 °C.
- V prípade potreby (napríklad ak cestujete) možno Hefiya skladovať pri izbovej teplote (do 25 °C) maximálne 21 dní. Dbajte však na to, aby bol chránený pred svetlom. Po vybratí z chladničky na uchovávanie pri izbovej teplote je potrebné naplnenú striekačku použiť **do 21 dní alebo ju zlikvidovať**, dokonca aj keď sa neskôr vráti do chladničky. Poznačte si dátum, keď ste naplnenú striekačku prvýkrát vybrali z chladničky, a dátum, kedy je potrebné ju zlikvidovať.
- Injekčné striekačky uchovávajte v originálnom obale, kým nebudete pripravený na použitie, aby boli chránené pred svetlom.
- Injekčné striekačky neskladujte v extrémnych teplotách ani v chlade.
- Injekčné striekačky nezmrazujte.

Hefiya a všetky lieky uchovávajte mimo dosahu detí.

Čo potrebujete na podanie injekcie?

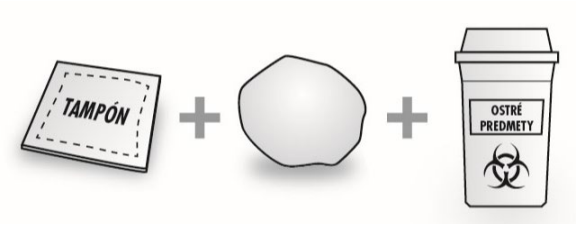
Umiestnite nasledujúce položky na čistý, rovný povrch.

Obsah balenia je:

- Naplnená injekčná striekačka Hefiya (pozri *obrázok A*). Každá striekačka obsahuje 20 mg/0,4 ml Hefiye.

Škatuľka neobsahuje (pozri *obrázok B*):

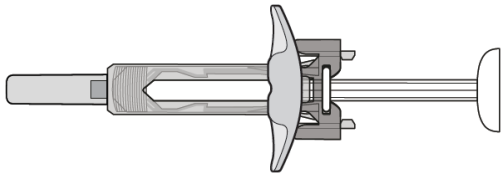
- Tampón napustený alkoholom,
- Vatový tampón alebo gázu,
- Nádobu na likvidáciu ostrých predmetov.



Obrázok B: Položky nezahrnuté v škatuľke

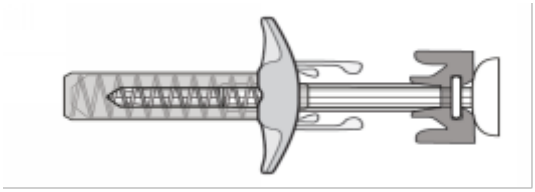
Pozri časť „**4. Likvidácia použitých striekačiek“** na konci tohto návodu na použitie.

Pred podaním injekcie



Obrázok C: Chránič ihly nie je aktivovaný – injekčná striekačka je pripravená na použitie

- V tomto nastavení chránič ihly **NIE JE AKTIVOVANÝ**.
- Striekačka je pripravená na použitie (pozri *obrázok C*).



Obrázok D: Chránič ihly je aktivovaný – nepoužívajte

- V tomto nastavení je chránič ihly **AKTIVOVANÝ.**
- **NEPOUŽÍVAJTE** striekačku (pozri *obrázok D).*

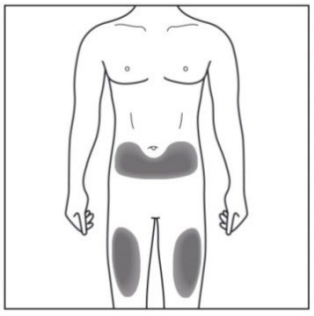
Príprava striekačky

- Aby bola injekcia príjemnejšia, vyberte blister obsahujúci injekčnú striekačku z chladničky a ponechajte ju na pracovnom povrchu neotvorený asi 15 až 30 minút, aby dosiahla izbovú teplotu.
- Vyberte injekčnú striekačku z blistra.
- Pozrite sa do priezoru. Roztok by mal byť bezfarebný alebo žltkastý, číry až slabo opalescenčný. Nepoužívajte, ak vidíte nejaké častice a/alebo zmenu zafarbenia. Ak máte obavy týkajúce sa farby roztoku, obráťte sa na svojho lekárnika.
- Nepoužívajte injekčnú striekačku, ak je poškodená alebo je aktivovaný chránič ihly. Injekčnú striekačku a balenie, v ktorom ste ju dostali, vráťte do lekárne.
- Pozrite sa na dátum exspirácie (EXP) na striekačke. Po uplynutí dátumu exspirácie striekačku nepoužívajte.

Obráťte sa na svojho lekárnika, ak injekčná striekačka nevyhovie niektorej z vyššie uvedených kontrol.

1. Výber miesta vpichu injekcie:

- Odporúčané miesto vpichu je predná časť stehien. Môžete tiež použiť spodnú časť brucha, ale nie oblasť asi 5 cm okolo pupku (pozri *obrázok E*).
- Pri každom podaní injekcie si vyberte iné miesto.
- Injekciu nepodávajte do oblastí, kde je koža citlivá, pomliaždená, červená, šupinatá alebo tvrdá. Vyhnite sa oblastiam s jazvami alebo striami. Ak máte psoriázu, NEPODÁVAJTE injekciu priamo do oblastí so psoriázovými ložiskami.



Obrázok E: Výber miesta podávania injekcie

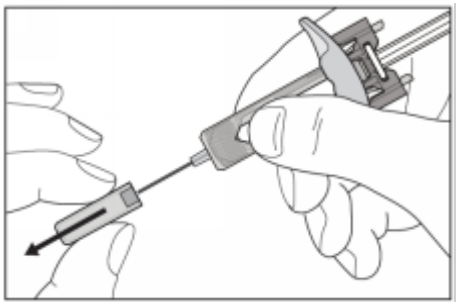
2. Očistenie miesta podávania injekcie:

- Umyte si ruky dobre mydlom a vodou.
- Krúživým pohybom očistite miesto vpichu utierkou namočenou v alkohole. Pred injekciou nechajte vyschnúť (pozri *obrázok F*).
- Pred podaním injekcie sa nedotýkajte očistenej oblasti.

Obrázok F: Vyčistenie miesta vpichu

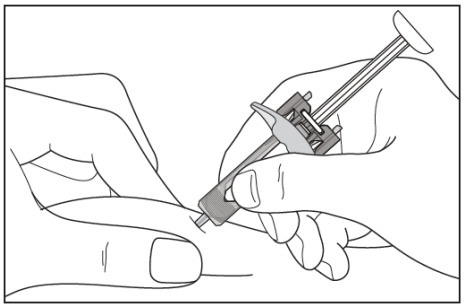
3. Podávanie injekcie:

- Opatrne vytiahnite kryt ihly tak, aby ste ho odstránili zo striekačky (pozri *obrázok G*).
- Kryt ihly zlikvidujte.
- Na konci ihly môžete vidieť kvapku roztoku. Toto je normálne.



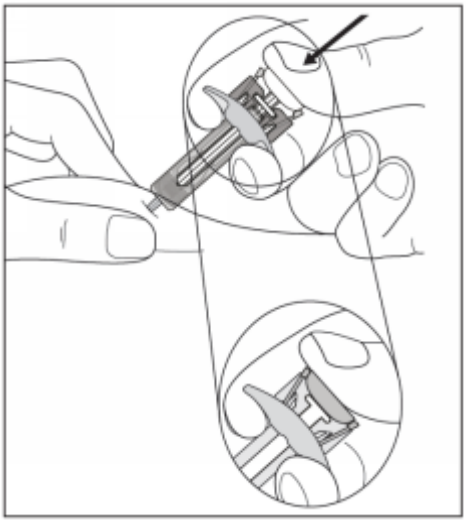
Obrázok G: Vytiahnutie krytu ihly

- Jemne urobte ryhu na pokožke v mieste vpichu (pozri *obrázok H*).
- Zaveďte ihlu do pokožky, ako je znázornené.
- Zatlačte ihlu úplne, aby ste zaistili úplné podávanie lieku.



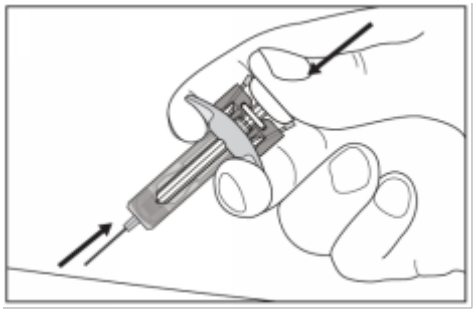
Obrázok H: Zaveďte ihlu

- Držte injekčnú striekačku podľa obrázka (pozri obrázok I).
- Pomaly stlačte piest až na doraz tak, aby hlava piesta bola úplne medzi krídlami chrániča ihly.
- Udržujte piest úplne stlačený, pričom podržte striekačku na mieste 5 sekúnd.



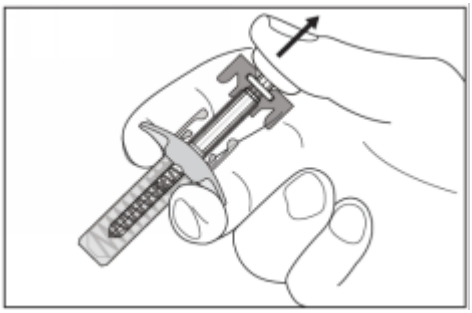
Obrázok I: Podržte injekčnú striekačku

- **Udržujte piest úplne stlačený,** zatiaľ čo opatrne zdvihnite ihlu priamo z miesta vpichu a pustite pokožku (pozri *obrázok J).*



Obrázok J: Vytiahnite ihlu rovno von

- Pomaly uvoľnite piest a nechajte chránič ihly automaticky zakryť vystavenú ihlu (pozri obrázok K).
- V mieste vpichu sa môže objaviť malé množstvo krvi. Na miesto vpichu môžete pritlačiť vatový tampón alebo gázu a držať ho tam 10 sekúnd. Miesto vpichu neutierajte. Miesto vpichu môžete prekryť malým lepiacim obväzom, ak je to potrebné.



Obrázok K: Pomaly uvoľnite piest

4. Likvidácia použitých striekačiek:

- Použitú injekčnú striekačku zlikvidujte do nádoby na ostré predmety (uzatvárateľná nádoba odolná voči prepichnutiu). V záujme bezpečnosti a ochrany zdravia vás a iných osôb sa ihly a použité injekčné striekačky nesmú znovu používať.
- Žiadne lieky nelikvidujte do odtoku ani komunálneho odpadu. Opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika, ako vyhadzovať lieky, ktoré už nepoužijete. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

Ak máte akékoľvek otázky, poraďte sa so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou, ktorí sú s Hefiyou oboznámení.

Písomná informácia pre používateľa

Hefiya 20 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
adalimumab
20 mg/0,2 ml

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vaše dieťa začne používať tento liek, pretože obsahuje dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znova prečítali.
- Váš lekár vám vydá aj Informačnú kartičku pre pacienta, ktorá obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti, ktoré musíte mať na mysli pred začatím liečby vášho dieťaťa Hefiyou a počas liečby Hefiyou. Počas liečby a 4 mesiace po poslednej injekcii vášho dieťaťa Hefiye majte vy alebo vaše dieťa túto Informačnú kartičku pre pacienta vždy pri sebe.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vášmu dieťaťu. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vaše dieťa.
- Ak sa u vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Hefiya a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vaše dieťa použije Hefiya
3. Ako používať Hefiya
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Hefiya
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Návod na použitie

1. Čo je Hefiya a na čo sa používa

Hefiya obsahuje účinnú látku adalimumab, liečivo, ktoré pôsobí na imunitný systém vášho tela.

Hefiya je určený na liečbu nasledujúcich zápalových ochorení:
- polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída,
- artritída spojená s entezitídou,
- ložisková psoriáza u pediatrických pacientov,
- Crohnova choroba u pediatrických pacientov,
- pediatrická neinfekčná uveitída.

Aktívna látka Hefiye adalimumab je ľudská monoklonálna protilátka. Monoklonálne protilátky sú bielkoviny, ktoré sa viažu na špecifický cieľ v tele.

Cieľom adalimumabu je bielkovina nazývaná tumor nekrotizujúci faktor (TNFα), ktorý sa podieľa na imunitnom (obrannom) systéme a je prítomný vo zvýšených hladinách pri zápalových ochoreniach uvedených vyššie. Tým, že sa Hefiya naviaže na TNFα, blokuje jeho pôsobenie a zníži zápalový proces pri týchto ochoreniach.

<u>Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída</u>

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída je zápalové ochorenie kĺbov.

Hefiya sa používa na liečbu polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy u detí a dospievajúcich vo veku 2 až 17 rokov. Najprv môžu pacienti dostávať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát.

Ak tieto lieky neboli dostatočne účinné, pacient dostane na liečbu polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy Hefiya.

Artritída spojená s entezitídou

Artritída spojená s entezitídou je zápalové ochorenie kĺbov a miest, kde sa šľachy pripájajú ku kosti. Hefiya sa používa na liečbu artritídy spojenej s entezitídou u detí a dospievajúcich vo veku 6 až 17 rokov. Pacienti môžu najprv dostať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát.
Ak tieto lieky nemajú dostatočný účinok, pacienti dostanú na liečbu artritídy spojenej s entezitídou Hefiya.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

Ložisková psoriáza je zápalové kožné ochorenie, ktoré spôsobuje začervenané, šupinaté, zrohovatené ložiská na koži pokryté striebristými šupinami. Ložisková psoriáza môže postihovať aj nechty, spôsobovať ich drobenie, zhrubnutie a oddelenie od nechtového lôžka, čo môže byť bolestivé. Psoriáza je pravdepodobne spôsobená problémom s imunitným systémom organizmu, ktorý vedie k zvýšenej tvorbe kožných buniek.

Hefiya sa používa na liečbu ťažkej ložiskovej psoriázy u detí a dospievajúcich vo veku od 4 do 17 rokov, u ktorých lokálna liečba a fotoliečba neúčinkovali veľmi dobre, alebo nie sú u nich vhodné.

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

Crohnova choroba je zápalové ochorenie čriev.

Hefiya sa používa na liečbu stredne ťažkej až ťažkej Crohnovej choroby u detí a dospievajúcich vo veku 6 až 17 rokov.

Vášmu dieťaťu budú najprv podávané iné lieky. Ak tieto lieky neboli dostatočne účinné, vaše dieťa dostane na zmiernenie prejavov a príznakov jeho ochorenia Hefiya.

Pediatrická neinfekčná uveitída

Neinfekčná uveitída je zápalové ochorenie postihujúce niektoré časti oka. Zápal vedie k zhoršeniu zraku a/alebo prítomnosti zákalu oka (čierne bodky alebo jemné čiarky, ktoré sa pohybujú v zornom poli). Hefiya pôsobí tak, že tento zápal znižuje.

Hefiya sa používa na liečbu detí vo veku od 2 rokov s chronickou neinfekčnou uveitídou so zápalom postihujúcim prednú časť oka.

Vášmu dieťaťu budú najprv podávané iné lieky. Ak tieto lieky neboli dostatočne účinné, vaše dieťa dostane na zmiernenie prejavov a príznakov jeho ochorenia Hefiya.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vaše dieťa použije Hefiya

Nepoužívajte Hefiya

- Ak je vaše dieťa alergické na adalimumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

- Ak má vaše dieťa závažnú infekciu, vrátane tuberkulózy, sepsy (otrava krvi) alebo iných oportúnnych infekcií (nezvyčajné infekcie spojené s oslabeným imunitným systémom). Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak má vaše dieťa príznaky infekcie, napr. horúčku, rany, pocit únavy, problémy so zubami (pozri „Upozornenia a opatrenia“).
- Ak má vaše dieťa stredne ťažké alebo ťažké srdcové zlyhávanie. Je dôležité informovať lekára, ak vaše dieťa malo alebo má vážne problémy so srdcom (pozri „Upozornenia a opatrenia“).

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika predtým, ako začnete používať Hefiya.

Alergická reakcia

- Ak sa u vášho dieťaťa vyskytnú alergické reakcie s príznakmi ako je zvieranie na hrudníku, dýchavičnosť, závrat, opuch alebo vyrážka, nepodávajte mu ďalšiu injekciu Hefiye a ihneď kontaktuje svojho lekára, pretože tieto reakcie môžu byť, v zriedkavých prípadoch, život ohrozujúce.

Infekcie

- Ak má vaše dieťa nejakú infekciu, vrátane dlhotrvajúcej alebo lokalizovanej infekcie (napríklad vred na nohe), poraďte sa s lekárom predtým, ako začne používať Hefiya. Ak si nie ste istý, kontaktujte svojho lekára.
- V priebehu liečby Hefiyou môže vaše dieťa ľahšie dostať infekcie. Toto riziko sa môže zvýšiť, ak je funkcia pľúc vášho dieťaťa porušená. Tieto infekcie môžu byť závažnejšie a môžu zahŕňať tuberkulózu, infekcie spôsobené vírusmi, hubami, parazitmi alebo baktériami alebo inými nezvyčajnými infekčnými organizmami a sepsu (otravu krvi).
- V zriedkavých prípadoch tieto infekcie môžu byť život ohrozujúce. Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak sa u vášho dieťaťa vyskytnú príznaky, ako je horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami. Lekár môže odporučiť dočasné prerušenie liečby Hefiyou.

Tuberkulóza (TBC)

- Pretože sa u pacientov liečených Hefiyou vyskytli prípady tuberkulózy, lekár vyšetrí vaše dieťa pred začiatkom liečby Hefiyou na prejavy a príznaky tuberkulózy. Vyšetrenie bude obsahovať dôkladné lekárske posúdenie vrátane jeho anamnézy (chorobopisu) a príslušných skríningových testov (napr. röntgen hrudníka a tuberkulínový test). Vykonanie týchto vyšetrení a ich výsledky sa zaznačia do **Informačnej kartičky pre pacienta** vášho dieťaťa. Je veľmi dôležité, aby ste povedali lekárovi, ak vaše dieťa v minulosti prekonalo tuberkulózu alebo bolo v blízkom kontakte s niekým, kto mal tuberkulózu. Tuberkulóza sa môže vyvinúť počas liečby, aj keď vaše dieťa dostalo preventívnu liečbu tuberkulózy. Ak sa u vášho dieťaťa objavia počas liečby alebo po jej ukončení príznaky tuberkulózy (pretrvávajúci kašeľ, úbytok hmotnosti, nedostatok energie, mierna horúčka) alebo inej infekcie, ihneď to oznámte svojmu lekárovi.

Cestovná/opakujúca sa infekcia

- Poraďte sa s lekárom v prípade, že vaše dieťa cestuje alebo cestovalo do oblastí s veľmi častým výskytom hubových infekcií, ako sú histoplazmóza, kokcidioidomykóza alebo blastomykóza.
- Poraďte sa so svojím lekárom, ak sa u vášho dieťaťa v minulosti vyskytli opakované infekcie alebo iné stavy, ktoré zvyšujú riziko infekcií.

Vírus hepatitídy B

- Informujte svojho lekára, ak je vaše dieťa nosičom vírusu hepatitídy B (HBV), ak má aktívnu HBV alebo ak si myslíte, že by mohlo dostať HBV. Lekár by mal vaše dieťa vyšetriť na prítomnosť HBV. Adalimumab môže reaktivovať HBV u ľudí, ktorí sú nosičmi tohto vírusu.

V niektorých zriedkavých prípadoch, najmä ak vaše dieťa užíva iné lieky, ktoré potláčajú imunitný systém, môže byť reaktivácia HBV život ohrozujúca.

Chirurgické alebo dentálne zákroky

- Ak sa má vaše dieťa podrobiť chirurgickému alebo stomatologickému zákroku, povedzte lekárovi, že používa Hefiya. Lekár mu môže odporučiť dočasné prerušenie liečby Hefiyou.

Demyelinizačné ochorenie

- Ak vaše dieťa má alebo ak sa u neho rozvinie demyelinizačné ochorenie (ochorenie, ktoré postihuje izolačnú vrstvu okolo nervov, ako napríklad skleróza multiplex), váš lekár rozhodne, či má dostať alebo naďalej dostávať Hefiya. Ak sa u vášho dieťaťa vyskytnú príznaky ako zmena videnia, slabosť v rukách alebo nohách alebo znížená citlivosť alebo pálenie akejkoľvek časti tela, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Vakcíny

- Určité vakcíny obsahujú živé ale oslabené formy baktérií alebo vírusov, ktoré spôsobujú ochorenie, a nemajú sa podávať počas používania Hefiye, ak spôsobujú infekciu. Prosím, overte si túto možnosť so svojím lekárom predtým, ako vaše dieťa dostane ktorúkoľvek vakcínu. Odporúča sa, aby deti, pokiaľ sa dá, dostali všetky naplánované vakcinácie pre ich vek ešte pred začatím liečby Hefiyou.
  Ak bolo vaše dieťa počas tehotenstva liečené Hefiyou, jeho dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku takejto infekcie až približne do piateho mesiaca od poslednej dávky, ktorú vaše dieťa dostalo počas tehotenstva. Je dôležité, aby ste povedali lekárovi dieťaťa vášho dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom, že vaše dieťa počas tehotenstva používalo Hefiya, aby sa rozhodli, kedy má jej dieťa dostať jednotlivé vakcíny.

Srdcové zlyhávanie

- Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak vaše dieťa malo alebo má vážne problémy so srdcom. Ak má vaše dieťa mierne srdcové zlyhávanie a lieči sa Hefiyou, musí lekár starostlivo sledovať stav srdcového zlyhávania. Ak sa u vášho dieťaťa vyvinú nové alebo sa zhoršia už existujúce príznaky srdcového zlyhávania (napr. dýchavičnosť alebo opuch nôh), musíte sa ihneď spojiť so svojím lekárom.

Horúčka, modriny, krvácanie a bledosť

- Telo niektorých pacientov môže stratiť schopnosť tvoriť dostatočný počet krvných buniek, ktoré pomáhajú telu vášho dieťaťa bojovať s infekciami alebo pomáhajú zastaviť krvácanie. Ak vaše dieťa dostane horúčku, ktorá pretrváva, tvoria sa mu modriny alebo veľmi ľahko krváca alebo je veľmi bledé, informujte ihneď vášho lekára. Váš lekár môže rozhodnúť o ukončení liečby.

Rakovina

- Pri používaní Hefiye alebo iných TNFα blokátorov sa u detských a dospelých pacientov veľmi zriedkavo vyskytli prípady určitých typov rakoviny. Ľudia so závažnejšou reumatoidnou artritídou, ktorí majú chorobu počas dlhého obdobia, môžu mať vyššie ako priemerné riziko, že dostanú lymfóm a leukémiu. Ak vaše dieťa používa Hefiya, môže sa u neho zvýšiť riziko výskytu lymfómu, leukémie alebo iných nádorov. U pacientov používajúcich Hefiya boli zaznamenané zriedkavé prípady špecifických a ťažkých typov lymfómu. Niektorí z týchto pacientov boli liečení aj liečivami azatioprinom alebo merkaptopurínom. Informujte lekára v prípade, že vaše dieťa užíva spolu s adalimumabom azatioprin alebo merkaptopurín.
- U pacientov používajúcich adalimumab sa zaznamenali prípady nemelanómovej rakoviny kože. Ak sa počas liečby alebo po liečbe objavia nové oblasti poškodenej kože alebo ak existujúce známky alebo oblasti poškodenia zmenia svoj vzhľad, informujte svojho lekára.

- U pacientov so špecifickým typom pľúcnej choroby nazývanej chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) sa pri liečbe iným TNFα blokátorom hlásili prípady rakoviny, inej ako lymfóm. Ak má vaše dieťa CHOCHP alebo ak veľa fajčí, poraďte sa so svojím lekárom o tom, či je vhodná liečba TNFα blokátorom.

Autoimunitné ochorenia

- V zriedkavých prípadoch môže liečba Hefiyou viesť k vzniku lupusu podobnému syndrómu. Kontaktujte svojho lekára, ak sa vyskytnú príznaky, ako je pretrvávajúca nevysvetliteľná vyrážka, horúčka, bolesť kĺbov alebo únava.

Iné lieky a Hefiya

Ak vaše dieťa užíva alebo v poslednom čase užívalo, resp. bude užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Hefiya sa môže podávať spolu s metotrexátom alebo s určitými chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi (sulfasalazín, hydroxychlorochín, leflunomid a injekčné lieky obsahujúce zlato), steroidmi alebo liekmi proti bolesti, vrátane nesteroidových protizápalových liekov (NSAIDs).

Vaše dieťa nemá používať Hefiya s liekmi, ktoré obsahujú liečivo anakinra alebo abatacept, pre zvýšené riziko ťažkej infekcie. Kombinácia adalimumabu a iných antagonistov TNF a anakinre alebo abataceptu sa neodporúča z dôvodu zvýšeného rizika infekcií vrátane závažných infekcií a iných potenciálnych farmakologických interakcií. Ak máte otázky, opýtajte sa svojho lekára.

Tehotenstvo a dojčenie

- Vaše dieťa by malo zvážiť používanie primeranej antikoncepcie, aby zabránilo otehotneniu, a pokračovať v jej používaní aspoň 5 mesiacov po poslednom podaní Hefiye.
- Ak je vaše dieťa tehotné, myslí si, že by mohlo byť tehotné, alebo plánuje otehotnieť, poraďte sa s lekárom predtým, ako začne používať tento liek.
- Hefiya sa má používať počas tehotenstva, iba ak je to potrebné.
- Podľa štúdie zameranej na tehotenstvo sa nepreukázalo vyššie riziko vrodených chýb, keď matka dostávala adalimumab počas tehotenstva, v porovnaní s matkami s rovnakým ochorením, ktoré nedostávali adalimumab.
- Hefiya sa môže používať počas dojčenia.
- Ak vaše dieťa dostáva Hefiya počas tehotenstva, jeho dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku infekcie.
- Je dôležité informovať lekárov dieťaťa vášho dieťaťa a ďalších zdravotníckych pracovníkov, že vaše dieťa počas tehotenstva používalo Hefiya ešte predtým, ako jeho dieťa dostane akúkoľvek vakcínu (ďalšie informácie o vakcínach nájdete v časti „Upozornenia a opatrenia“).

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Hefiya môže mať mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá, bicyklovať alebo obsluhovať stroje. Po podaní Hefiye sa môže vyskytnúť pocit točenia hlavy (závraty) a poruchy zraku.

Hefiya obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej 0,2 ml dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Hefiya

Vždy používajte tento liek presne tak, ako povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčané dávky pre Hefiya pre všetky schválené použitia sú uvedené v nasledujúcej tabuľke. Lekár môže predpísať inú silu Hefiye, ak vaše dieťa potrebuje inú dávku.

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Deti, dospievajúci a dospelí od 2 rokov s telesnou hmotnosťou 30 kg alebo vyššou	40 mg každý druhý týždeň	Nevzťahuje sa.
Deti, dospievajúci od 2 rokov s telesnou hmotnosťou 10 kg a nižšou ako 30 kg	20 mg každý druhý týždeň	Nevzťahuje sa.

Artritída spojená s entezitídou		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Deti, dospievajúci a dospelí od 6 rokov s telesnou hmotnosťou 30 kg alebo vyššou	40 mg každý druhý týždeň	Nevzťahuje sa.
Deti, dospievajúci od 6 rokov s telesnou hmotnosťou 15 kg a nižšou ako 30 kg	20 mg každý druhý týždeň	Nevzťahuje sa.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Deti a dospievajúci vo veku 4 až 17 rokov s telesnou hmotnosťou 30 kg alebo vyššou	Začiatočná dávka 40 mg, po ktorej nasleduje 40 mg o jeden týždeň neskôr. Potom je zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	Nevzťahuje sa.
Deti a dospievajúci vo veku 4 až 17 rokov s telesnou hmotnosťou 15 kg a nižšou ako 30 kg	Začiatočná dávka 20 mg, po ktorej nasleduje 20 mg o jeden týždeň neskôr. Potom je zvyčajná dávka 20 mg každý druhý týždeň.	Nevzťahuje sa.

Crohnova choroba u pediatrických pacientov		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Deti a dospievajúci vo veku 6 až 17 rokov s telesnou hmotnosťou 40 kg alebo vyššou	Začiatočná dávka 80 mg nasledovaná 40 mg o dva týždne neskôr. Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď na liečbu, lekár vám môže predpísať začiatočnú dávku 160 mg, potom 80 mg o dva týždne neskôr. Potom je zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, lekár vášho dieťaťa môže zvýšiť dávkovanie na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.
Deti a dospievajúci vo veku 6 až 17 rokov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 40 kg	Začiatočná dávka 40 mg nasledovaná 20 mg každý druhý týždeň so začiatkom o dva týždne neskôr. Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď na liečbu, lekár vám môže predpísať začiatočnú dávku 80 mg, potom 40 mg o dva týždne neskôr. Potom je zvyčajná dávka 20 mg každý druhý týždeň.	Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, lekár vášho dieťaťa môže zvýšiť frekvenciu dávky na 20 mg každý týždeň.

Pediatrická neinfekčná uveitída		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Deti a dospievajúci od 2 rokov s telesnou hmotnosťou 30 kg a vyššou	40 mg každý druhý týždeň	Váš lekár môže tiež predpísať začiatočnú dávku 80 mg, ktorá sa môže podať jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej dávky 40 mg každý druhý týždeň. Hefiya sa odporúča na používanie v kombinácii s metotrexátom.
Deti a dospievajúci od 2 rokov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 30 kg	20 mg každý druhý týždeň	Váš lekár môže tiež predpísať začiatočnú dávku 40 mg, ktorá sa môže podať jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej dávky 20 mg každý druhý týždeň. Hefiya sa odporúča na používanie v kombinácii s metotrexátom.

Spôsob a cesta podávania

Hefiya sa podáva injekčne pod kožu (subkutánnou injekciou).

Podrobné pokyny ohľadom podávania injekcie Hefiye nájdete v časti 7, **„Návod na použitie“.**

Ak použijete viac Hefiye, ako máte

Ak ste náhodne podali Hefiya častejšie, ako ste mali, zavolajte lekárovi alebo lekárnikovi a vysvetlite mu, že vaše dieťa použilo viac lieku ako bolo potrebné. Vždy si vezmite so sebou vonkajšiu škatuľku, aj keď je prázdna.

Ak zabudnete použiť Hefiya

Ak vášmu dieťaťu zabudnete dať injekciu, musíte mu podať nasledujúcu dávku Hefiye čo najskôr, ako si na to spomeniete. Nasledujúcu dávku mu potom podajte v ten deň, ako je naplánovaná podľa pôvodnej dávkovacej schémy, ako keby ste nevynechali dávku.

Ak prestanete používať Hefiya

Rozhodnutie prestať používať Hefiya prekonzultujte s lekárom vášho dieťaťa. Po ukončení liečby sa môžu príznaky ochorenia vrátiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Väčšina vedľajších účinkov je miernej až strednej závažnosti. Niektoré však môžu byť aj závažné a môžu vyžadovať liečbu. Vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť až do 4 mesiacov po poslednej injekcii Hefiye.

Okamžite vyhľadajte lekársku pomoc, ak sa u vás vyskytli niektoré z týchto príznakov alergickej reakcie alebo srdcového zlyhávania:
- silná vyrážka, žihľavka;
- opuchnutá tvár, ruky, nohy;
- problémy s dýchaním, prehĺtaním;
- dýchavičnosť pri fyzickej aktivite alebo v ľahu alebo opuch nôh.

Povedzte lekárovi čo najskôr, ako je možné, ak sa u vás vyskytol niektorý z nasledujúcich príznakov:
- prejavy a príznaky infekcie, ako je horúčka, pocit choroby, zranenie, problémy so zubami, pálenie pri močení, pocit slabosti alebo únavy alebo kašeľ;
- príznaky nervových problémov, ako je pálenie, znížená citlivosť, dvojité videnie alebo slabosť v rukách alebo nohách;
- prejavy rakoviny kože, také ako opuchlina alebo opar, ktorý sa nehojí;
- prejavy a príznaky naznačujúce krvné poruchy, také ako pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť.

Pri používaní adalimumabu boli pozorované nasledujúce vedľajšie účinky:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- reakcie v mieste podávania injekcie (vrátane bolesti, opuchu, začervenania alebo svrbenia);
- infekcie dýchacej sústavy (vrátane prechladnutia, nádchy, infekcie dutín, zápalu pľúc);
- bolesť hlavy;
- bolesť brucha;
- nevoľnosť a vracanie;

- vyrážka;
- bolesť svalov.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- závažné infekcie (vrátane otravy krvi a chrípky);
- črevné infekcie (vrátane gastroenteritídy);
- kožné infekcie (vrátane celulitídy a pásového oparu);
- infekcie ucha;
- infekcie úst (vrátane infekcie zubov a oparu na perách);
- infekcie pohlavných orgánov;
- infekcie močového ústrojenstva;
- plesňové infekcie;
- infekcie kĺbov;
- nezhubné nádory;
- rakovina kože;
- alergické reakcie (vrátane sezónnej alergie);
- dehydratácia (odvodnenie organizmu);
- výkyvy nálady (vrátane depresie);
- úzkosť;
- poruchy spánku;
- poruchy zmyslového vnímania, ako sú tŕpnutie, pichanie alebo znížená citlivosť;
- migréna;
- príznaky stlačenia nervového koreňa (vrátane bolesti krížov a nôh);
- poruchy zraku;
- zápal oka;
- zápal očného viečka a opuch oka;
- závrat (pocit, akoby sa krútila miestnosť);
- pocit rýchleho tlkotu srdca;
- vysoký krvný tlak;
- návaly horúčavy;
- krvné podliatiny (výrazný opuch s krvnou zrazeninou);
- kašeľ;
- astma;
- dýchavičnosť;
- krvácanie do tráviaceho traktu;
- porucha trávenia (zlé trávenie, plynatosť, pálenie záhy);
- refluxná choroba (ochorenie spojené so spätným tokom kyslého žalúdkového obsahu);
- Sjögrenov syndróm (vrátane suchých očí a úst);
- svrbenie;
- svrbivá vyrážka;
- tvorba modrín;
- zápal kože (napr. ekzém);
- lámanie nechtov na rukách a nohách;
- zvýšené potenie;
- vypadávanie vlasov;
- vznik alebo zhoršenie psoriázy;
- svalové kŕče;
- krv v moči;
- ťažkosti s obličkami;
- bolesť na hrudníku;
- opuch;
- horúčka;

- zníženie počtu krvných doštičiek, ktoré zvyšuje riziko krvácania alebo tvorby modrín;
- zhoršené hojenie.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- nezvyčajné infekcie (zahŕňajúce tuberkulózu a ďalšie infekcie, ktoré sa vyskytujú v prípade zníženej odolnosti proti chorobám);
- neurologické infekcie (vrátane vírusovej meningitídy);
- infekcie oka;
- bakteriálne infekcie;
- divertikulitída (zápal a infekcia hrubého čreva);
- rakovina vrátane rakoviny lymfatického systému (lymfóm) a melanómu (typ kožnej rakoviny);
- imunitné poruchy, ktoré môžu postihovať pľúca, kožu a lymfatické uzliny (najčastejšie ako stav nazývaný sarkoidóza);
- vaskulitída (zápal krvných ciev);
- tremor (trasenie);
- neuropatia (poškodenie nervov);
- mozgová príhoda;
- strata sluchu, hučanie v ušiach;
- pocit nepravidelného tlkotu srdca, ako je preskakovanie srdca;
- srdcové ťažkosti, ktoré môžu spôsobiť dýchavičnosť alebo opuchy členkov;
- infarkt myokardu;
- vydutina v stene hlavnej tepny, zápal a krvné zrazeniny v žilách, blokáda krvných ciev;
- ochorenia pľúc, spôsobujúce dýchavičnosť (vrátane zápalu);
- pľúcna embólia (upchatie tepny v pľúcach);
- pleurálny výpotok (abnormálne nahromadenie tekutiny v pleurálnej dutine);
- zápal pankreasu, spôsobujúci ťažkú bolesť brucha a chrbta;
- ťažkosti s prehĺtaním;
- edém (opuch) tváre;
- zápal žlčníka, žlčníkové kamene;
- stukovatenie pečene (vytváranie tuku v pečeňových bunkách);
- nočné potenie;
- jazvy;
- abnormálne narušenie svalov;
- systémový lupus erythematosus (porucha imunity vrátane zápalu kože, srdca, pľúc, kĺbov a ďalších orgánových systémov);
- prerušovaný spánok;
- impotencia;
- zápaly.

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 ľudí)

- leukémia (nádorové ochorenie postihujúce krv a kostnú dreň);
- ťažká alergická reakcia so šokom;
- skleróza multiplex;
- nervové poruchy (napr. zápal očného nervu a Guillainov-Barrého syndróm, stav, ktorý môže spôsobiť svalovú slabosť, abnormálne pocity, brnenie v rukách a hornej časti tela);
- zastavenie činnosti srdca;
- pľúcna fibróza (zjazvenie pľúc);
- perforácia čreva (diera v črevnej stene);
- hepatitída (zápal pečene);
- reaktivácia infekcie hepatitídy B;
- autoimunitná hepatitída (zápal pečene, spôsobený vlastným imunitným systémom tela);
- kožná vaskulitída (zápal krvných ciev v koži);

- Stevensov-Johnsonov syndróm (život ohrozujúca reakcia s príznakmi podobnými chrípke a pľuzgierovitou vyrážkou);
- edém (opuch) tváre súvisiaci s alergickými reakciami;
- multiformný erytém (zápalová kožná vyrážka);
- lupusu podobný syndróm;
- angioedém (lokalizovaný opuch kože);
- lichenoidná kožná reakcia (svrbivá červenofialová kožná vyrážka).

Neznáme (frekvenciu nie je možné odhadnúť z dostupných údajov)

- hepatosplenický T-lymfóm (zriedkavá krvná rakovina, ktorá je často smrteľná);
- karcinóm z Merkelových buniek (typ rakoviny kože);
- Kaposiho sarkóm, zriedkavé nádorové ochorenie súvisiace s infekciou ľudským herpesovým vírusom typu 8. Kaposiho sarkóm sa najčastejšie vyskytuje vo forme červenofialových lézií na koži;
- zlyhanie pečene;
- zhoršenie stavu nazývaného dermatomyozitída (prejavuje sa ako kožná vyrážka sprevádzaná svalovou slabosťou);
- prírastok hmotnosti (u väčšiny pacientov bol prírastok hmotnosti malý).

Niektoré vedľajšie účinky pozorované pri liečbe adalimumabom sa neprejavujú žiadnymi príznakmi a dajú sa odhaliť len za pomoci krvných testov. Tieto nežiaduce udalosti zahŕňajú:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- znížené hodnoty bielych krviniek;
- znížené hodnoty červených krviniek;
- zvýšené hodnoty tukov v krvi;
- zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- zvýšené hodnoty bielych krviniek;
- znížené hodnoty krvných doštičiek;
- zvýšené hodnoty kyseliny močovej v krvi;
- abnormálne hladiny sodíka v krvi;
- znížené hodnoty vápnika v krvi;
- znížené hodnoty fosfátov v krvi;
- zvýšené hladiny cukru v krvi;
- zvýšené hladiny laktátdehydrogenázy v krvi;
- prítomnosť autoprotilátok v krvi;
- nízka hladina draslíka v krvi.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- zvýšené hodnoty bilirubínu (krvný test pečene).

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 ľudí)

- znížené hodnoty bielych krviniek, červených krviniek a krvných doštičiek.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej

informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Hefiya

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na etikete/blistri/škatuľke po skratke EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Alternatívne uchovávanie:

V prípade potreby (napr. ak cestujete) môžete jednotlivú naplnenú injekčnú striekačku Hefiye uchovávať pri izbovej teplote (do 25 °C) po dobu 42 dní - určite ju chráňte pred svetlom. Akonáhle naplnenú injekčnú striekačku vyberiete z chladničky a ponecháte pri izbovej teplote, **musíte ju použiť do 42 dní alebo zlikvidovať**, a to aj vtedy, ak ste ju dali naspäť do chladničky. Zaznamenajte si dátum, keď ste naplnenú injekčnú striekačku prvýkrát vybrali z chladničky, a dátum, po ktorom sa má zlikvidovať.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Hefiya obsahuje

- Liečivo je adalimumab. Každá naplnená striekačka obsahuje 20 mg adalimumabu v 0,2 ml roztoku.
- Ďalšie zložky sú kyselina adipová, manitol (E 421), polysorbát 80 (E 433), kyselina chlorovodíková (E 507), hydroxid sodný (E 524) a voda na injekcie (pozri časť 2 „Hefiya obsahuje sodík“).

Ako Hefiya naplnená injekčná striekačka vyzerá a obsah balenia

Hefiya 20 mg injekčný roztok (injekcia) v naplnenej injekčnej striekačke na použitie u pediatrických pacientov sa dodáva ako 0,2 ml číry až mierne opalescenčný, bezfarebný alebo jemne nažltnutý roztok.

Hefiya sa dodáva v striekačke z bezfarebného skla typu I na jednorazové použitie s ihlou z nehrdzavejúcej ocele veľkosti 29G s prstovou zarážkou, gumovým krytom ihly (termoplastický elastomér) a plastovým piestom, ktorá obsahuje 0,2 ml roztoku.

Škatuľka multibalenia obsahuje 2 (2 balenia po 1) naplnené injekčné striekačky Hefiye.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.
Hefiya môže byť dostupný ako naplnená injekčná striekačka a naplnené pero.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Rakúsko

Výrobca

Sandoz GmbH Schaftenau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Rakúsko

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Rakúsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

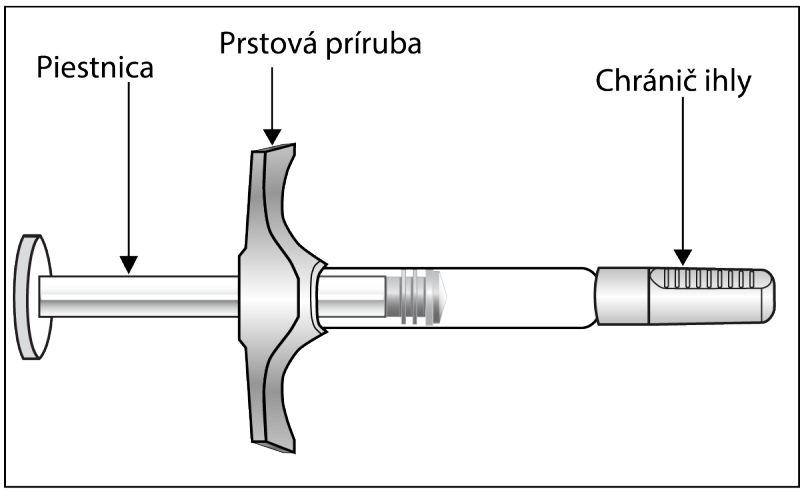
Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky https://www.ema.europa.eu.

7. Návod na použitie

Aby ste zabránili možným infekciám a aby ste zabezpečili, že používate tento liek správne, je dôležité dodržiavať tieto pokyny.

Pred podaním injekcie Hefiye si prečítajte tento návod na použitie, uistite sa, že mu rozumiete a dodržiavajte tieto pokyny. Pred prvým podaním vám má váš poskytovateľ zdravotnej starostlivosti ukázať, ako sa má Hefiya správne pripraviť a podať vopred naplnenou injekčnou striekačkou s jednou dávkou. Ak máte akékoľvek otázky, porozprávajte sa so svojím poskytovateľom zdravotnej starostlivosti.

Vaša jednorazová naplnená injekčná striekačka Hefiya



Obrázok A: Naplnená injekčná striekačka Hefiya

Je dôležité, aby ste:
• **nepoužívali** naplnenú injekčnú striekačku, ak je poškodený spoj vonkajšej škatuľky, pretože to nemusí byť bezpečné. • **neotvárali** vnútornú škatuľku, kým nie ste pripravený na použitie naplnenej striekačky Hefiye. • **nikdy nenechávali** naplnenú injekčnú striekačku bez dozoru, kde by s ňou iní mohli manipulovať. • **keď vám** striekačka spadne, **nepoužívali** ju, ak vyzerá byť poškodená, alebo ak vám spadla s odstráneným krytom ihly. • **odstraňovali** kryt ihly až tesne pred podaním injekcie. • **podali Hefiya** 15 – 30 minút po vybratí z chladničky, aby bola injekcia príjemnejšia. • po použití striekačku okamžite zlikvidovali. **Nepoužívajte opakovane injekčnú striekačku.** Pozri časť **„4. Likvidácia použitých striekačiek“** na konci tohto návodu na použitie. • požiadali o radu lekára alebo zdravotnú sestru v súvislosti s vhodným miestom a technikou vpichu, ak trpíte podváhou alebo ak injekciu podávate dieťaťu.

Ako uchovávať naplnenú injekčnú striekačku s jednou dávkou lieku Hefiya?
• Naplnenú injekčnú striekačku **Hefiye** uchovávajte v pôvodnej škatuľke na ochranu pred svetlom. • Vašu vonkajšiu škatuľku s naplnenými injekčnými striekačkami uchovávajte v chladničke pri teplote od 2 °C do 8 °C. • V prípade potreby (napríklad ak cestujete) možno naplnené injekčné striekačky skladovať pri izbovej teplote do 25 °C až 42 dní. • Naplnené injekčné striekačky, ktoré boli skladované pri izbovej teplote viac ako 42 dní, treba zlikvidovať. • Poznačte si dátum, keď ste naplnenú striekačku prvýkrát vybrali z chladničky, a dátum, kedy je potrebné ju zlikvidovať. • Naplnenú injekčnú striekačku **neskladujte** v extrémnych teplotách ani v chlade. • Naplnenú injekčnú striekačku **nezmrazujte**. • **Nepoužívajte** naplnené injekčné striekačky po uplynutí dátumu exspirácie, ktorý je uvedený na vonkajšej škatuľke alebo etikete na injekčnej striekačke. Po uplynutí dátumu exspirácie vráťte celé balenie do lekárne. **Hefiya a všetky lieky uchovávajte mimo dosahu detí.**

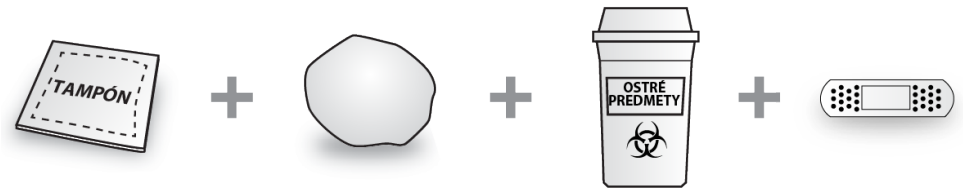
Čo potrebujete na podanie injekcie?

Umiestnite nasledujúce položky na čistý, rovný povrch.
Obsah balenia naplnenej injekčnej striekačky je:

- Naplnená injekčná striekačka Hefiya (pozri ***obrázok A***). Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 20 mg/0,2 ml adalimumabu.

Škatuľka s naplnenou injekčnou striekačkou Hefiye neobsahuje (pozri ***obrázok B***):

- Tampón napustený alkoholom,
- Vatový tampón alebo gázu,
- Nádobu na likvidáciu ostrých predmetov (pozri časť „**4. Likvidácia použitých injekčných striekačiek**“ na konci tohto návodu na použitie),
- Lepiaci obväz.



Obrázok B: Položky nezahrnuté v škatuľke

Príprava naplnenej injekčnej striekačky

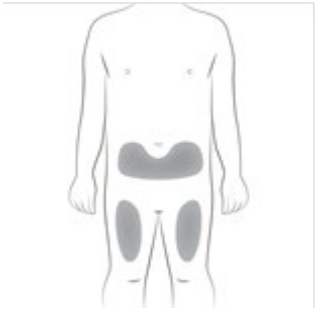
- Aby bola injekcia príjemnejšia, vyberte škatuľku obsahujúcu naplnenú injekčnú striekačku z chladničky a ponechajte ju na pracovnom povrchu **neotvorenú** asi 15 až 30 minút, aby dosiahla izbovú teplotu.
- Vyberte naplnenú injekčnú striekačku zo škatuľky a prezrite ju. Roztok by mal byť bezfarebný alebo žltkastý, číry až slabo opalescenčný. **Nepoužívajte**, ak vidíte nejaké častice alebo zmenu zafarbenia. Ak máte obavy týkajúce sa farby roztoku, obráťte sa na svojho lekárnika.
- **Nepoužívajte** naplnenú injekčnú striekačku, ak je poškodená. Celé balenie lieku vráťte do lekárne.
- Pozrite sa na dátum exspirácie (EXP) na naplnenej injekčnej striekačke. Po uplynutí dátumu exspirácie naplnenú injekčnú striekačku nepoužívajte.

Obráťte sa na svojho lekárnika, ak naplnená injekčná striekačka nevyhovie niektorej z vyššie uvedených kontrol.

1. Výber miesta vpichu injekcie:

Miesto vpichu je miesto na tele, do ktorého si vpichnete naplnenú injekčnú striekačku **Hefiye**.

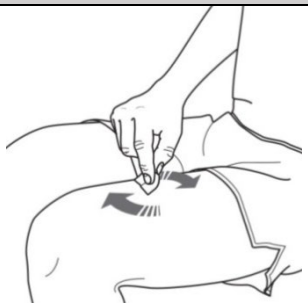
- Odporúčané miesto vpichu je predná časť stehien. Môžete tiež použiť spodnú časť brucha, ale nie oblasť asi 5 cm okolo pupku (pozri ***obrázok C***).
- Pri každom podaní injekcie vyberte iné miesto.
- Injekciu **nepodávajte** do oblastí, kde je koža citlivá, pomliaždená, červená, šupinatá alebo tvrdá. Vyhnite sa oblastiam s jazvami alebo striami.
- Ak máte psoriázu, **nepodávajte** injekciu priamo do oblastí so psoriázovými ložiskami.



Obrázok C: *Výber miesta podávania injekcie*

2. Očistenie miesta podávania injekcie:

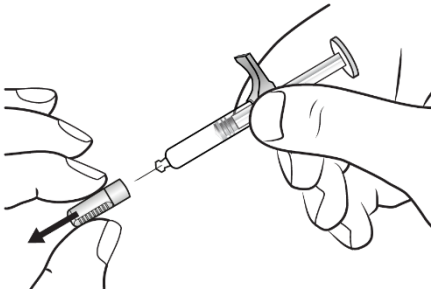
- Keď budete pripravený na použitie naplnenej injekčnej striekačky, dôkladne si umyte ruky mydlom a vodou.
- Krúživým pohybom očistite miesto vpichu utierkou namočenou v alkohole. Pred injekciou nechajte vyschnúť (pozri ***obrázok D***).
- Pred podaním injekcie sa tejto oblasti už **nedotýkajte**. Pred podaním injekcie nechajte kožu uschnúť. Na vyčistenú oblasť nefúkajte.



Obrázok D: *Vyčistenie miesta vpichu*

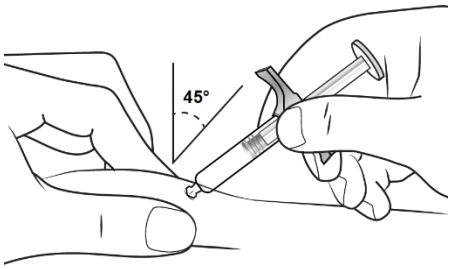
3. Podávanie injekcie:

- Opatrne vytiahnite kryt ihly tak, aby ste ho odstránili zo striekačky (pozri ***obrázok E***).
- Kryt ihly vyhoďte (zlikvidujte).
- Na konci ihly môžete vidieť kvapku roztoku. Toto je normálne.



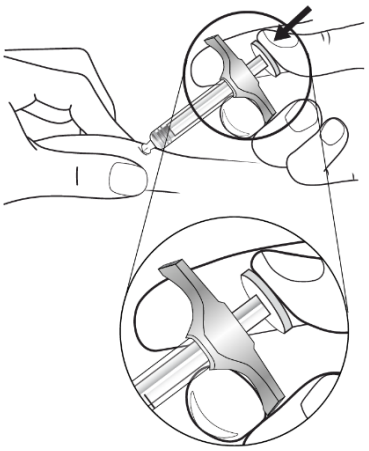
Obrázok E: *Vytiahnutie krytu ihly*

- Jemne urobte ryhu na pokožke v mieste vpichu (pozri ***obrázok F***).
- Zaveďte ihlu do pokožky pod **45-stupňovým uhlom**, ako je znázornené (pozri ***obrázok F***).



Obrázok F: Vložte ihlu

- Držte naplnenú injekčnú striekačku s jednou dávkou podľa obrázka (pozri ***obrázok G***).
- **Pomaly** stlačte piest **až na doraz**.
- Udržujte piest úplne stlačený, pričom podržte striekačku na mieste 5 sekúnd.
- Opatrne zdvihnite ihlu priamo z miesta vpichu a pustite pokožku. V mieste vpichu sa môže objaviť malé množstvo krvi. Na miesto vpichu môžete pritlačiť vatový tampón alebo gázu a držať ho tam 10 sekúnd. Miesto vpichu **neutierajte**. Miesto vpichu môžete prekryť malým lepiacim obväzom, ak je to potrebné.



Obrázok G: *Stlačte piest*

4. Likvidácia použitých naplnených injekčných striekačiek:

- Použitú injekčnú striekačku zlikvidujte do nádoby na ostré predmety (uzatvárateľná nádoba odolná voči prepichnutiu). V záujme bezpečnosti a ochrany zdravia vás a iných osôb sa ihly a použité injekčné striekačky nesmú znovu používať.
- Žiadne lieky nelikvidujte do odtoku ani komunálneho odpadu. Opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika, ako vyhadzovať lieky, ktoré už nepoužijete. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

Obrázok H: Likvidácia použitej naplnenej injekčnej striekačky

Ak máte akékoľvek otázky, poraďte sa so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou, ktorí sú s Hefiyou oboznámení.

Písomná informácia pre používateľa

Hefiya 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
adalimumab
40 mg/0,8 ml

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znova prečítali.
- Váš lekár vám vydá aj Informačnú kartičku pre pacienta, ktorá obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti, ktoré musíte mať na mysli pred začatím liečby Hefiyou a počas liečby Hefiyou. Počas liečby a 4 mesiace po vašej poslednej injekcii (alebo poslednej injekcii vášho dieťaťa) Hefiye majte túto Informačnú kartičku pre pacienta vždy pri sebe.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Hefiya a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Hefiya
3. Ako používať Hefiya
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Hefiya
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Návod na použitie

1. Čo je Hefiya a na čo sa používa

Hefiya obsahuje účinnú látku adalimumab, liečivo, ktoré pôsobí na imunitný systém vášho tela.

Hefiya je určený na liečbu nasledujúcich zápalových ochorení:
- reumatoidná artritída,
- polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída,
- artritída spojená s entezitídou,
- ankylozujúca spondylitída,
- axiálna spondyloartritída bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy,
- psoriatická artritída,
- psoriáza,hidradenitis suppurativa,
- Crohnova choroba,
- ulcerózna kolitída a
- neinfekčná uveitída

Liečivo Hefiye adalimumab je ľudská monoklonálna protilátka. Monoklonálne protilátky sú bielkoviny, ktoré sa viažu na špecifický cieľ v tele.

Cieľom adalimumabu je bielkovina nazývaná tumor nekrotizujúci faktor (TNFα), ktorý sa podieľa na imunitnom (obrannom) systéme a je prítomný vo zvýšených hladinách pri zápalových ochoreniach uvedených vyššie. Tým, že sa Hefiya naviaže na TNFα, blokuje svoje pôsobenie a zníži zápalový proces pri týchto ochoreniach.

Reumatoidná artritída

Reumatoidná artritída je zápalové ochorenie kĺbov.

Hefiya sa používa na liečbu reumatoidnej artritídy u dospelých. Ak máte stredne ťažkú až ťažkú reumatoidnú artritídu, môžete najprv užívať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát. Ak u vás tieto lieky nevyvolali dostatočnú odpoveď, dostanete na liečbu vašej reumatoidnej artritídy Hefiya.

Hefiya je možné použiť aj na liečbu ťažkej, aktívnej a progresívnej reumatoidnej artritídy bez predchádzajúcej liečby metotrexátom.

Bolo dokázané, že Hefiya môže spomaľovať poškodenie kĺbovej chrupavky a kosti spôsobené ochorením a zlepšuje fyzické funkcie.

Hefiya sa zvyčajne používa s metotrexátom. Ak lekár rozhodne, že metotrexát je nevhodný, môže sa podávať len samotná Hefiya.

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída a artritída spojená s entezitídou

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída a artritída spojená s entezitídou sú zápalové ochorenia kĺbov, ktoré sa zvyčajne prvýkrát prejavujú v detstve.

Hefiya sa používa na liečbu polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy u detí a dospievajúcich vo veku 2 až 17 rokov a artritídy spojenej s entezitídou u detí a dospievajúcich vo veku 6 až 17 rokov. Najprv môžete dostávať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát. Ak tieto lieky nevyvolali dostatočnú odpoveď, pacient dostane na liečbu polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy alebo artritídy spojenej s entezitídou Hefiya.

Ankylozujúca spondylitída a axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy

Ankylozujúca spondylitída a axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy sú zápalové ochorenia chrbtice.

Hefiya sa používa na liečbu týchto ochorení u dospelých. Ak máte ankylozujúcu spondylitídu alebo axiálnu spondylartritídu bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy, budete najprv dostávať iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú uspokojivú odpoveď, na zmiernenie prejavov a príznakov vášho ochorenia dostanete Hefiya.

Ložisková psoriáza u dospelých a u detí

Ložisková psoriáza je zápalové kožné ochorenie, ktoré spôsobuje červené, zlupujúce, zrohovatené ložiská na koži pokryté striebristými šupinami. Ložisková psoriáza môže postihovať aj nechty, spôsobovať ich drobenie, zhrubnutie a oddelenie od nechtového lôžka, čo môže byť bolestivé. Predpokladá sa, že psoriáza je spôsobená problémom s imunitným systémom organizmu, ktorý vedie k zvýšenej tvorbe kožných buniek.

Hefiya sa používa na liečbu stredne ťažkej až ťažkej ložiskovej psoriázy u dospelých. Hefiya sa používa na liečbu ťažkej ložiskovej psoriázy u detí a dospievajúcich vo veku od 4 do 17 rokov, u ktorých lokálna liečba a fotoliečby neúčinkovali veľmi dobre, alebo nie sú u nich vhodné.

Psoriatická artritída

Psoriatická artritída je zápalové ochorenie kĺbov pri lupienke (psoriáze).

Hefiya sa používa na liečbu psoriatickej artritídy u dospelých. Bolo preukázané, že Hefiya spomaľuje poškodenie chrupavky a kosti kĺbov zapríčinené ochorením a zlepšuje fyzickú funkciu.

Hidradenitis suppurativa u dospelých a dospievajúcich

Hidradenitis suppurativa (niekedy označovaná ako akné inversa) je dlhotrvajúce a často bolestivé zápalové kožné ochorenie. Príznaky môžu zahŕňať bolestivé uzlíky (hrčky) a abscesy (vriedky), z ktorých môže vytekať hnis.
Najčastejšie postihuje konkrétne oblasti kože, ako je oblasť pod prsníkmi, podpazušie, vnútorná strana stehien, slabiny a zadok. V postihnutých oblastiach môže dôjsť aj k zjazveniu.

Hefiya sa používa na liečbu hidradenitis suppurativa u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov. Hefiya môže znížiť počet uzlíkov a abscesov, ako aj bolesť, ktorá je s týmto ochorením často spojená. Najprv môžete dostávať iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete Hefiya.

Crohnova choroba u dospelých a u detí

Crohnova choroba je zápalové ochorenie čriev.

Hefiya sa používa na liečbu Crohnovej choroby u dospelých a u detí vo veku 6 až 17 rokov. Ak máte Crohnovu chorobu, budú vám najprv podávané iné lieky. Ak nebudete dostatočne reagovať na liečbu týmito liekmi, dostanete na zmiernenie prejavov a príznakov vašej Crohnovej choroby Hefiya.

Ulcerózna kolitída u dospelých a u detí

Ulcerózna kolitída je zápalové ochorenie hrubého čreva.

Hefiya sa používa na liečbu stredne ťažkej až ťažkej ulceróznej kolitídy u dospelých a u detí od 6 do 17 rokov. Ak máte ulceróznu kolitídu, najprv môžete dostať iné lieky. Ak tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, pacient dostane na zmiernenie prejavov a príznakov vašej choroby Hefiya.

Neinfekčná uveitída u dospelých a u detí

Neinfekčná uveitída je zápalové ochorenie postihujúce niektoré časti oka. Zápal vedie k zhoršeniu videnia a/alebo prítomnosti zákalu oka (čierne bodky alebo jemné čiarky, ktoré sa pohybujú v zornom poli). Hefiya pôsobí tak, že tento zápal znižuje.

Hefiya sa používa na liečbu
- dospelých s neinfekčnou uveitídou so zápalom postihujúcim zadnú stranu oka,
- detí vo veku od 2 rokov s chronickou neinfekčnou uveitídou so zápalom postihujúcim prednú časť.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Hefiya

Nepoužívajte Hefiya

- ak ste alergický na adalimumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte ťažkú infekciu, vrátane tuberkulózy, sepsy (otrava krvi) alebo iných príležitostných infekcií (nezvyčajné infekcie spojené s oslabeným imunitným systémom). Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak máte príznaky infekcie, napr. horúčku, rany, pocit únavy, problémy so zubami (pozri „Upozornenia a opatrenia“).
- ak máte stredne ťažké alebo ťažké srdcové zlyhanie. Je dôležité informovať lekára, ak ste mali alebo máte vážne problémy so srdcom (pozri „Upozornenia a opatrenia“).

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika predtým, ako začnete používať Hefiya.

Alergická reakcia

- Ak sa u vás vyskytnú alergické reakcie s príznakmi ako je zvieranie na hrudníku, dýchavičnosť, závrat, opuch alebo vyrážka, nepodávajte si ďalšiu injekciu Hefiye a ihneď kontaktuje svojho lekára, pretože tieto reakcie môžu byť, v zriedkavých prípadoch, život ohrozujúce.

Infekcia

- Ak máte nejakú infekciu, vrátane dlhotrvajúcej alebo lokalizovanej infekcie (napríklad vred na nohe), poraďte sa s lekárom predtým, ako začnete používať Hefiya. Ak si nie ste istý, kontaktujte svojho lekára.
- V priebehu liečby Hefiyou môžete ľahšie dostať infekcie. Toto riziko sa môže zvýšiť, ak je funkcia vašich pľúc porušená. Tieto infekcie môžu byť závažnejšie a môžu zahŕňať tuberkulózu, infekcie spôsobené vírusmi, hubami, parazitmi alebo baktériami alebo inými nezvyčajnými infekčnými organizmami a sepsu (otravu krvi).
- V zriedkavých prípadoch tieto infekcie môžu byť život ohrozujúce. Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak sa u vás vyskytnú príznaky, ako je horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami. Lekár vám môže odporučiť dočasné prerušenie liečby Hefiyou.

Tuberkulóza (TBC)

- Pretože sa u pacientov liečených Hefiyou vyskytli prípady tuberkulózy, vyšetrí vás lekár pred začiatkom liečby Hefiyou na prejavy a príznaky tuberkulózy. Vyšetrenie bude obsahovať dôkladné lekárske posúdenie vrátane vašej anamnézy (chorobopisu) a príslušných skríningových testov (napr. röntgen hrudníka a tuberkulínový test). Vykonanie týchto vyšetrení a ich výsledky sa zaznačia do vašej Informačnej kartičky pre pacienta. Je veľmi dôležité, aby ste povedali lekárovi, ak ste v minulosti prekonali tuberkulózu alebo ste boli v blízkom kontakte s niekým, kto mal tuberkulózu. Tuberkulóza sa môže vyvinúť počas liečby, aj keď ste dostali preventívnu liečbu tuberkulózy. Ak sa u vás objavia počas liečby alebo po jej ukončení príznaky tuberkulózy (pretrvávajúci kašeľ, úbytok hmotnosti, ochabnutosť, mierna horúčka) alebo inej infekcie, ihneď to oznámte svojmu lekárovi.

Cestovná/opakujúca sa infekcia

- Poraďte sa s lekárom v prípade, že cestujete alebo ste cestovali do oblastí s bežným výskytom hubových infekcií, ako sú histoplazmóza, kokcidioidomykóza alebo blastomykóza.
- Poraďte sa so svojím lekárom, ak sa u vás v minulosti vyskytli opakované infekcie alebo iné stavy, ktoré zvyšujú riziko infekcií.

Vírus hepatitídy B

- Informujte svojho lekára, ak ste nosičom vírusu hepatitídy B (HBV), ak máte aktívnu HBV alebo ak si myslíte, že ste mohli dostať HBV. Lekár by vás mal vyšetriť na prítomnosť HBV. Adalimumab môže reaktivovať HBV u ľudí, ktorí sú nosičmi tohto vírusu. V niektorých zriedkavých prípadoch, najmä ak užívate iné lieky, ktoré potláčajú imunitný systém, môže byť reaktivácia HBV život ohrozujúca.

Vek nad 65 rokov

- Ak ste starší ako 65 rokov, môžete byť počas liečby Hefiyou náchylnejší na infekcie. Vy a váš lekár by ste počas liečby Hefiyou mali venovať osobitnú pozornosť príznakom infekcií. Je dôležité, aby ste informovali svojho lekára, ak u seba spozorujete príznaky infekcií, ako sú horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami.

Chirurgické alebo dentálne zákroky

- Ak sa máte podrobiť chirurgickému alebo stomatologickému zákroku, povedzte lekárovi, že používate Hefiya. Lekár vám môže odporučiť dočasné prerušenie liečby Hefiyou.

Demyelinizačné ochorenie

- Ak máte alebo ak sa u vás rozvinie demyelinizačné ochorenie (ochorenie, ktoré postihuje izolačnú vrstvu okolo nervov, ako napríklad skleróza multiplex), váš lekár rozhodne, či máte dostať alebo naďalej dostávať Hefiya. Ak sa u vás vyskytnú príznaky ako zmena videnia, slabosť v rukách alebo nohách alebo znížená citlivosť alebo pálenie akejkoľvek časti tela, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Vakcíny

- Určité vakcíny obsahujú živé ale oslabené formy baktérií alebo vírusov, ktoré spôsobujú ochorenie, a nemajú sa podávať počas používania Hefiye, ak spôsobujú infekciu. Prosím, overte si túto možnosť so svojím lekárom predtým, ako dostanete ktorúkoľvek vakcínu. Odporúča sa, aby deti, pokiaľ sa dá, dostali všetky naplánované vakcinácie pre ich vek ešte pred začatím liečby Hefiyou. Ak ste počas tehotenstva liečená Hefiyou, vaše dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku takejto infekcie až približne do piateho mesiaca od poslednej dávky, ktorú ste dostali počas tehotenstva. Je dôležité, aby ste povedali lekárovi vášho dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom, že ste počas tehotenstva používali Hefiya, aby sa rozhodli, kedy má vaše dieťa dostať jednotlivé vakcíny.

Srdcové zlyhanie

- Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak ste mali alebo máte vážne problémy so srdcom. Ak máte mierne srdcové zlyhanie a ste liečený Hefiyou, musí lekár starostlivo sledovať stav vášho srdcového zlyhania. Ak sa u vás vyvinú nové alebo sa zhoršia už existujúce príznaky srdcového zlyhania (napr. dýchavičnosť alebo opuch nôh), musíte sa ihneď spojiť so svojím lekárom.

Horúčka, modriny, krvácanie a bledosť

- Telo niektorých pacientov môže stratiť schopnosť tvoriť dostatočný počet krvných buniek, ktoré pomáhajú vášmu telu bojovať s infekciami alebo pomáhajú zastaviť krvácanie. Ak dostanete horúčku, ktorá pretrváva, tvoria sa vám modriny alebo veľmi ľahko krvácate alebo ste veľmi bledý, informujte ihneď vášho lekára. Váš lekár môže rozhodnúť o ukončení liečby.

Rakovina

- Pri používaní Hefiye alebo iných TNFα blokátorov sa u detských a dospelých pacientov veľmi zriedkavo vyskytli prípady určitých typov rakoviny. Ľudia so závažnejšou reumatoidnou artritídou, ktorí majú chorobu počas dlhého obdobia, môžu mať vyššie ako priemerné riziko, že dostanú lymfóm a leukémiu. Ak používate Hefiya, môže sa u vás zvýšiť riziko výskytu lymfómu, leukémie alebo iných nádorov. U pacientov, používajúcich Hefiya, boli zaznamenané zriedkavé prípady špecifických a ťažkých typov lymfómu. Niektorí z týchto pacientov boli liečení aj liečivami azatioprinom alebo merkaptopurínom. Informujte lekára v prípade, že užívate spolu s adalimumabom azatioprin alebo merkaptopurín.
- U pacientov používajúcich adalimumab sa zaznamenali prípady nemelanómovej rakoviny kože. Ak sa počas liečby alebo po liečbe objavia nové oblasti poškodenej kože alebo ak existujúce známky alebo oblasti poškodenia zmenia svoj vzhľad, informujte svojho lekára.
- U pacientov so špecifickým typom pľúcnej choroby nazývanej chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) sa pri liečbe iným TNFα blokátorom hlásili prípady rakoviny, inej ako lymfóm. Ak máte CHOCHP alebo ak veľa fajčíte, poraďte sa so svojím lekárom o tom, či je pre vás vhodná liečba TNFα blokátorom.

Autoimunitné ochorenia

- V zriedkavých prípadoch môže liečba Hefiyou viesť k vzniku lupusu podobnému syndrómu. Kontaktujte svojho lekára, ak sa vyskytnú príznaky, ako je pretrvávajúca nevysvetliteľná vyrážka, horúčka, bolesť kĺbov alebo únava.

Deti a dospievajúci

- Očkovanie: ak je možné, vaše dieťa má mať aktualizované všetky očkovania pred použitím Hefiye.
- Nedávajte Hefiya deťom s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, ktoré sú mladšie ako 2 roky.

Iné lieky a Hefiya

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Hefiya sa môže podávať spolu s metotrexátom alebo s určitými chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi (sulfasalazín, hydroxychlorochín, leflunomid a injekčné lieky obsahujúce zlato), steroidmi alebo liekmi proti bolesti, vrátane nesteroidových protizápalových liekov (NSAIDs).

Nepoužívajte Hefiya s liekmi, ktoré obsahujú liečivo anakinra alebo abatacept, pre zvýšené riziko ťažkej infekcie. Kombinácia adalimumabu a iných antagonistov TNF a anakinre alebo abataceptu sa neodporúča z dôvodu zvýšeného rizika infekcií vrátane závažných infekcií a iných potenciálnych farmakologických interakcií. Ak máte otázky, opýtajte sa svojho lekára.

Tehotenstvo a dojčenie

- Mali by ste zvážiť používanie primeranej antikoncepcie, aby ste zabránili otehotneniu, a pokračovať v jej používaní aspoň 5 mesiacov po poslednom podaní Hefiye.
- Ak ste tehotná, myslíte si, že by ste mohli byť tehotná, alebo plánujete otehotnieť, poraďte sa s lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.
- Hefiya sa má používať počas tehotenstva, iba ak je to potrebné.
- Podľa štúdie zameranej na tehotenstvo sa nepreukázalo vyššie riziko vrodených chýb, keď matka dostávala adalimumab počas tehotenstva, v porovnaní s matkami s rovnakým ochorením, ktoré nedostávali adalimumab.
- Hefiya sa môže používať počas dojčenia.

- Ak dostávate Hefiya počas tehotenstva, vaše dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku infekcie.
- Je dôležité informovať lekárov vášho dieťaťa a ďalších zdravotníckych pracovníkov, že ste počas tehotenstva používali Hefiya ešte predtým, ako vaše dieťa dostane akúkoľvek vakcínu (ďalšie informácie o vakcínach nájdete v časti „Upozornenia a opatrenia“).

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Hefiya môže mať mierny vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá, bicyklovať alebo obsluhovať stroje. Po podaní Hefiye sa môže vyskytnúť pocit točenia hlavy (závraty) a poruchy zraku.

Hefiya obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej 0,8 ml dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Hefiya

Vždy používajte tento liek presne tak, ako povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Pre pacientov sú na podávanie celej 20 mg alebo 40 mg dávky Hefiye dostupné 40 mg pero, ako aj 20 mg a 40 mg naplnené injekčné striekačky.

Reumatoidná artritída, psoriatická artritída, ankylozujúca spondylitída alebo axiálna spondyloartritída bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy		
Vek a telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Dospelí	40 mg každý druhý týždeň v jednej dávke	Pri liečbe reumatoidnej artritídy Hefiyou sa pokračuje v podávaní metotrexátu. Ak lekár rozhodne, že metotrexát je nevhodný, môže sa podávať len samotný Hefiya. Ak máte reumatoidnú artritídu a nedostávate spoločne s Hefiyou metotrexát, lekár môže rozhodnúť, že budete dostávať 40 mg Hefiye každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída		
Vek a telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Deti, dospievajúci a dospelí od 2 rokov s telesnou hmotnosťou 30 kg alebo vyššou	40 mg každý druhý týždeň	Nevzťahuje sa.
Deti, dospievajúci od 2 rokov s telesnou hmotnosťou 10 kg a nižšou ako 30 kg	20 mg každý druhý týždeň	Nevzťahuje sa.

Artritída spojená s entezitídou		
Vek a telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Deti, dospievajúci a dospelí od 6 rokov s telesnou hmotnosťou 30 kg alebo vyššou	40 mg každý druhý týždeň	Nevzťahuje sa.

Artritída spojená s entezitídou		
Vek a telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Deti a dospievajúci od 6 rokov s telesnou hmotnosťou 15 kg a nižšou ako 30 kg	20 mg každý druhý týždeň	Nevzťahuje sa.

Psoriáza		
Vek a telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Dospelí	Začiatočná dávka 80 mg (podaná ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) nasledovaná 40 mg každý druhý týždeň so začiatkom o týždeň po začiatočnej dávke.	V liečbe Hefiyou pokračujte tak dlho, ako vám povedal váš lekár. Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, môže lekár zvýšiť dávku na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov		
Vek a telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Deti a dospievajúci vo veku 4 až 17 rokov s telesnou hmotnosťou 30 kg alebo vyššou	Začiatočná dávka 40 mg, po ktorej nasleduje 40 mg o jeden týždeň neskôr. Potom je zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	Nevzťahuje sa.
Deti a dospievajúci vo veku 4 až 17 rokov s telesnou hmotnosťou 15 kg a nižšou ako 30 kg	Začiatočná dávka 20 mg, po ktorej nasleduje 20 mg o jeden týždeň neskôr. Potom je zvyčajná dávka 20 mg každý druhý týždeň.	Nevzťahuje sa.

Hidradenitis suppurativa		
Vek a telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Dospelí	Začiatočná dávka 160 mg (podaná ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní) nasledovaná 80 mg dávkou (podaná ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) o dva týždne neskôr. Po ďalších dvoch týždňoch sa pokračuje s dávkou 40 mg jedenkrát za týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň podľa predpisu lekára.	Odporúča sa každý deň umývať postihnuté miesta antiseptickým prípravkom.

Hidradenitis suppurativa		
Vek a telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Dospievajúci vo veku 12 až 17 rokov s telesnou hmotnosťou 30 kg alebo vyššou	Začiatočná dávka 80 mg (podaná ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) nasledovaná 40 mg každý druhý týždeň so začiatkom o týždeň po začiatočnej dávke.	Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, môže lekár zvýšiť dávku na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň. Odporúča sa každý deň umývať postihnuté miesta antiseptickým prípravkom.

Crohnova choroba		
Vek a telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Dospelí	Začiatočná dávka 80 mg (podaná ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) nasledovaná 40 mg každý druhý týždeň so začiatkom o dva týždne neskôr. Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď na liečbu, lekár vám môže predpísať začiatočnú dávku dávku 160 mg (podaná ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní) potom 80 mg (podaná ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) o dva týždne neskôr. Potom je zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, môže lekár zvýšiť dávku na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Crohnova choroba u pediatrických pacientov		
Vek a telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Deti a dospievajúci vo veku 6 až 17 rokov s telesnou hmotnosťou 40 kg alebo vyššou	Začiatočná dávka 80 mg (podaná ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) nasledovaná 40 mg každý druhý týždeň so začiatkom o dva týždne neskôr. Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď na liečbu, lekár vám môže predpísať začiatočnú dávku 160 mg (podaná ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní) potom 80 mg (podaná ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) o dva týždne neskôr. Potom je zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, lekár vášho dieťaťa môže zvýšiť dávku na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Crohnova choroba u pediatrických pacientov		
Vek a telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Deti a dospievajúci vo veku 6 až 17 rokov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 40 kg	Začiatočná dávka 40 mg nasledovaná 20 mg každý druhý týždeň so začiatkom o dva týždne neskôr. Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď na liečbu, lekár vám môže predpísať začiatočnú dávku 80 mg (podaná ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) potom 40 mg o dva týždne neskôr. Potom je zvyčajná dávka 20 mg každý druhý týždeň.	Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, lekár vášho dieťaťa môže zvýšiť frekvenciu dávkovania na 20 mg každý týždeň.

Ulcerózna kolitída		
Vek a telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Dospelí	Začiatočná dávka 160 mg (podaná ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní) nasledovaná 80 mg dávkou (podaná ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) o dva týždne neskôr. Potom je zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, váš lekár môže zvýšiť dávku na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Ulcerózna kolitída u pediatrických pacientov		
Vek a telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Deti a dospievajúci od 6 rokov s hmotnosťou 40 kg alebo viac	Prvá dávka je 160 mg (štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), po ktorej nasleduje o dva týždne 80 mg (dve 40 mg injekcie v jeden deň). Potom je zvyčajná dávka 80 mg každý druhý týždeň (dve 40 mg injekcie v jeden deň).	Pacienti, ktorí počas používania dávky 80 mg každý druhý týždeň dosiahnu vek 18 rokov, majú pokračovať v predpísanej dávke.
Deti a dospievajúci od 6 rokov s hmotnosťou menej ako 40 kg	Prvá dávka je 80 mg (dve 40 mg injekcie v jeden deň), po ktorej nasleduje o dva týždne 40 mg (ako jedna 40 mg injekcia). Potom je zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	Pacienti, ktorí počas používania dávky 40 mg každý druhý týždeň dosiahnu vek 18 rokov, majú pokračovať v predpísanej dávke.

Neinfekčná uveitída		
Vek a telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Dospelí	Začiatočná dávka 80 mg (podaná ako dve 40 mg injekcie) nasledovaná 40 mg každý druhý týždeň so začiatkom o jeden týždeň po začiatočnej dávke.	Pri neinfekčnej uveitíde možno počas používania Hefiye pokračovať v užívaní kortikosteroidov alebo iných liekov, ktoré majú vplyv na imunitný systém. Hefiya sa môže podávať aj samostatne. Injekcie Hefiye si musíte podávať tak dlho, ako vám povedal váš lekár.
Deti a dospievajúci od 2 rokov s telesnou hmotnosťou 30 kg alebo vyššou	40 mg každý druhý týždeň v kombinácii s metotrexátom.	Váš lekár môže tiež predpísať začiatočnú dávku 80 mg, ktorá sa môže podať jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej dávky.
Deti a dospievajúci od 2 rokov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 30 kg	20 mg každý druhý týždeň v kombinácii s metotrexátom.	Váš lekár môže tiež predpísať začiatočnú dávku 40 mg, ktorá sa môže podať jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej dávky.

Spôsob a cesta podania

Hefiya sa podáva injekčne pod kožu (subkutánnou injekciou).

Podrobné pokyny ohľadom podávania injekcie Hefiye nájdete v časti 7, „Návod na použitie“.

Ak použijete viac Hefiye, ako máte

Ak ste si náhodne podali Hefiya častejšie, ako ste mali, zavolajte lekárovi alebo lekárnikovi a vysvetlite mu, že ste použili viac lieku ako bolo potrebné. Vždy si vezmite so sebou vonkajšiu škatuľku, aj keď je prázdna.

Ak zabudnete použiť Hefiya

Ak si zabudnete dať injekciu, musíte si podať nasledujúcu dávku Hefiye čo najskôr, ako si na to spomeniete. Nasledujúcu dávku si potom podajte v ten deň, ako je naplánovaná podľa pôvodnej dávkovacej schémy, ako keby ste nevynechali dávku.

Ak prestanete používať Hefiya

Rozhodnutie prestať používať Hefiya prekonzultujte so svojím lekárom. Po ukončení liečby sa vám môžu vrátiť príznaky.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Väčšina vedľajších účinkov je mierneho až stredného charakteru. Niektoré však môžu byť aj závažné a môžu vyžadovať liečbu. Vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť až do 4 mesiacov po poslednej injekcii Hefiye.

Okamžite vyhľadajte lekársku pomoc, ak sa u vás vyskytli niektoré z týchto príznakov alergickej reakcie alebo srdcového zlyhania:
- silná vyrážka, žihľavka;
- opuchnutá tvár, ruky, nohy;
- problémy s dýchaním, prehĺtaním;
- dýchavičnosť pri námahe alebo v ľahu alebo opuch nôh.

Povedzte lekárovi čo najskôr, ako je možné, ak sa u vás vyskytol niektorý z nasledujúcich príznakov:
- prejavy a príznaky infekcie, ako je horúčka, pocit choroby, rany, problémy so zubami, pálenie pri močení, pocit slabosti alebo únavy alebo kašeľ;
- príznaky nervových problémov, ako je pálenie, znížená citlivosť, dvojité videnie alebo slabosť v rukách alebo nohách;
- prejavy rakoviny kože, také ako opuchlina alebo opar, ktorý sa nehojí;
- prejavy a príznaky naznačujúce krvné poruchy, také ako pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť.

Nižšie uvedené vedľajšie účinky, ktoré sa pozorovali pri adalimumabe.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- reakcie v mieste podania injekcie (vrátane bolesti, opuchu, začervenania alebo svrbenia);
- infekcie dýchacej sústavy (vrátane prechladnutia, nádchy, infekcie dutín, zápalu pľúc);
- bolesť hlavy;
- bolesť brucha;
- nevoľnosť a vracanie;
- vyrážka;
- bolesť svalov.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- závažné infekcie (vrátane otravy krvi a chrípky);
- črevné infekcie (vrátane gastroenteritídy);
- kožné infekcie (vrátane celulitídy a pásového oparu);
- infekcie ucha;
- infekcie úst (vrátane infekcie zubov a oparu na perách);
- infekcie reprodukčného systému;
- infekcie močového ústrojenstva;
- mykotické infekcie;
- infekcie kĺbov;
- nezhubné nádory;
- rakovina kože;
- alergické reakcie (vrátane sezónnej alergie);
- dehydratácia (odvodnenie organizmu);
- výkyvy nálady (vrátane depresie);
- úzkosť;
- poruchy spánku;
- poruchy zmyslového vnímania, ako sú tŕpnutie, pichanie alebo znížená citlivosť;

- migréna;
- príznaky stlačenia nervového koreňa (vrátane bolesti krížov a nôh);
- poruchy zraku;
- zápal oka;
- zápal očného viečka a opuch oka;
- závrat (pocit, akoby sa krútila miestnosť);
- pocit rýchleho tlkotu srdca;
- vysoký krvný tlak;
- návaly horúčavy;
- krvné podliatiny (výrazný opuch s krvnou zrazeninou);
- kašeľ;
- astma;
- dýchavičnosť;
- krvácanie do tráviaceho traktu;
- porucha trávenia (zlé trávenie, plynatosť, pálenie záhy);
- refluxná choroba (ochorenie spojené so spätným tokom kyslého žalúdkového obsahu);
- Sjögrenov syndróm (vrátane suchých očí a úst);
- svrbenie;
- svrbivá vyrážka;
- tvorba modrín;
- zápal kože (napr. ekzém);
- lámanie nechtov na rukách a nohách;
- zvýšené potenie;
- vypadávanie vlasov;
- vznik alebo zhoršenie psoriázy;
- svalové kŕče;
- krv v moči;
- ťažkosti s obličkami;
- bolesť na hrudníku;
- opuch;
- horúčka;
- zníženie počtu krvných doštičiek, ktoré zvyšuje riziko krvácania alebo tvorby modrín;
- zhoršené hojenie.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- nezvyčajné infekcie (zahŕňajúce tuberkulózu a ďalšie infekcie, ktoré sa vyskytujú v prípade zníženej odolnosti proti chorobám);
- neurologické infekcie (vrátane vírusovej meningitídy);
- infekcie oka;
- bakteriálne infekcie;
- divertikulitída (zápal a infekcia hrubého čreva);
- rakovina vrátane rakoviny lymfatického systému (lymfóm) a melanómu (typ kožnej rakoviny);
- imunitné poruchy, ktoré môžu postihovať pľúca, kožu a lymfatické uzliny (najčastejšie ako stav nazývaný sarkoidóza);
- vaskulitída (zápal krvných ciev);
- trasenie;
- neuropatia (poškodenie nervov);
- mozgová príhoda;
- strata sluchu, hučanie v ušiach;
- pocit nepravidelného tlkotu srdca, ako je preskakovanie srdca;
- srdcové ťažkosti, ktoré môžu spôsobiť dýchavičnosť alebo opuchy členkov;
- infarkt myokardu;
- vydutina v stene hlavnej tepny, zápal a krvné zrazeniny v žilách, blokáda krvných ciev;

- ochorenia pľúc, spôsobujúce dýchavičnosť (vrátane zápalu);
- pľúcna embólia (upchatie tepny v pľúcach);
- pleurálny výpotok (abnormálne nahromadenie tekutiny v pleurálnej dutine);
- zápal pankreasu, spôsobujúci ťažkú bolesť brucha a chrbta;
- ťažkosti s prehĺtaním;
- edém (opuch) tváre;
- zápal žlčníka, žlčníkové kamene;
- stukovatenie pečene (vytváranie tuku v pečeňových bunkách);
- nočné potenie;
- jazvy;
- abnormálne narušenie svalov;
- systémový lupus erythematosus (porucha imunity vrátane zápalu kože, srdca, pľúc, kĺbov a ďalších orgánových systémov);
- prerušovaný spánok;
- impotencia;
- zápaly.

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 ľudí)

- leukémia (nádorové ochorenie postihujúce krv a kostnú dreň);
- ťažká alergická reakcia so šokom;
- skleróza multiplex;
- nervové poruchy (napr. zápal očného nervu a Guillainov-Barrého syndróm, stav, ktorý môže spôsobiť svalovú slabosť, abnormálne pocity, brnenie v rukách a hornej časti tela);
- zastavenie činnosti srdca;
- pľúcna fibróza (zjazvenie pľúc);
- perforácia čreva (diera v črevnej stene);
- hepatitída (zápal pečene);
- reaktivácia infekcie hepatitídy B;
- autoimunitná hepatitída (zápal pečene, spôsobený vlastným imunitným systémom tela);
- kožná vaskulitída (zápal krvných ciev v koži);
- Stevensov-Johnsonov syndróm (život ohrozujúca reakcia s príznakmi podobnými chrípke a pľuzgierovitou vyrážkou);
- edém (opuch) tváre súvisiaci s alergickými reakciami;
- multiformný erytém (zápalová kožná vyrážka);
- lupusu podobný syndróm;
- angioedém (lokalizovaný opuch kože);
- lichenoidná kožná reakcia (svrbivá červenofialová kožná vyrážka).

Neznáme (frekvenciu nie je možné odhadnúť z dostupných údajov)

- hepatosplenický T-lymfóm (zriedkavá krvná rakovina, ktorá je často smrteľná);
- karcinóm z Merkelových buniek (typ rakoviny kože);
- Kaposiho sarkóm, zriedkavé nádorové ochorenie súvisiace s infekciou ľudským herpesovým vírusom typu 8. Kaposiho sarkóm sa najčastejšie vyskytuje vo forme červenofialových lézií na koži;
- zlyhanie pečene;
- zhoršenie stavu nazývaného dermatomyozitída (prejavuje sa ako kožná vyrážka sprevádzaná svalovou slabosťou);
- prírastok hmotnosti (u väčšiny pacientov bol prírastok hmotnosti malý).

Niektoré vedľajšie účinky pozorované pri liečbe adalimumabom sa neprejavujú žiadnymi príznakmi a dajú sa odhaliť len za pomoci krvných testov. Tieto nežiaduce udalosti zahŕňajú:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- znížené hodnoty bielych krviniek;
- znížené hodnoty červených krviniek;
- zvýšené hodnoty tukov v krvi;
- zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- zvýšené hodnoty bielych krviniek;
- znížené hodnoty krvných doštičiek;
- zvýšené hodnoty kyseliny močovej v krvi;
- abnormálne hladiny sodíka v krvi;
- znížené hodnoty vápnika v krvi;
- znížené hodnoty fosfátov v krvi;
- zvýšené hladiny cukru v krvi;
- zvýšené hladiny laktátdehydrogenázy v krvi;
- prítomnosť autoprotilátok v krvi;
- nízka hladina draslíka v krvi.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- zvýšené hodnoty bilirubínu (krvný test pečene).

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 ľudí)

- znížené hodnoty bielych krviniek, červených krviniek a krvných doštičiek.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii.

Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Hefiya

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na etikete/blistri/škatuľke po skratke EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Alternatívne uchovávanie:

V prípade potreby (napr. ak cestujete) môžete jednotlivú naplnenú injekčnú striekačku Hefiye uchovávať pri izbovej teplote (do 25 °C) po dobu 21 dní - určite ju chráňte pred svetlom. Akonáhle naplnenú injekčnú striekačku vyberiete z chladničky a ponecháte pri izbovej teplote, **musíte ju použiť**

do 21 dní alebo zlikvidovať, a to aj vtedy, ak ste ju dali naspäť do chladničky. Zaznamenajte si dátum, keď ste naplnenú injekčnú striekačku prvýkrát vybrali z chladničky, a dátum, po ktorom sa má zlikvidovať.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Hefiya obsahuje

- Liečivo je adalimumab. Každá naplnená striekačka obsahuje 40 mg adalimumabu v 0,8 ml roztoku.
- Ďalšie zložky sú kyselina adipová, monohydrát kyseliny citrónovej, chlorid sodný, manitol (E 421), polysorbát 80 (E 433), kyselina chlorovodíková (E 507), hydroxid sodný (E 524) a voda na injekciu (pozri časť 2 „Hefiya obsahuje sodík“).

Ako Hefiya naplnená injekčná striekačka vyzerá a obsah balenia

Hefiya 40 mg injekčný roztok (injekcia) v naplnenej injekčnej striekačke sa dodáva ako 0,8 ml číry až mierne opalescenčný, bezfarebný alebo jemne nažltnutý roztok.

Hefiya sa dodáva v jednorazovej striekačke z bezfarebného skla typu I vybavenej ihlou kalibra 29 G z nehrdzavejúcej ocele s vodidlom, prstovou prírubou, gumovým vrchnákom na ihlu (termoplastický elastomér) a plastovou piestnicou. Táto striekačka obsahuje 0,8 ml roztoku.

Škatuľky obsahujú 1 a 2 naplnené striekačky Hefiye.
Multibalenia obsahujú 6 (3 balenia po 2) naplnených striekačiek Hefiye.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.
Hefiya môže byť dostupný ako naplnená injekčná striekačka a naplnené pero.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Rakúsko

Výrobca

Sandoz GmbH Schaftenau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Rakúsko

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Rakúsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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
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

Latvija
Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

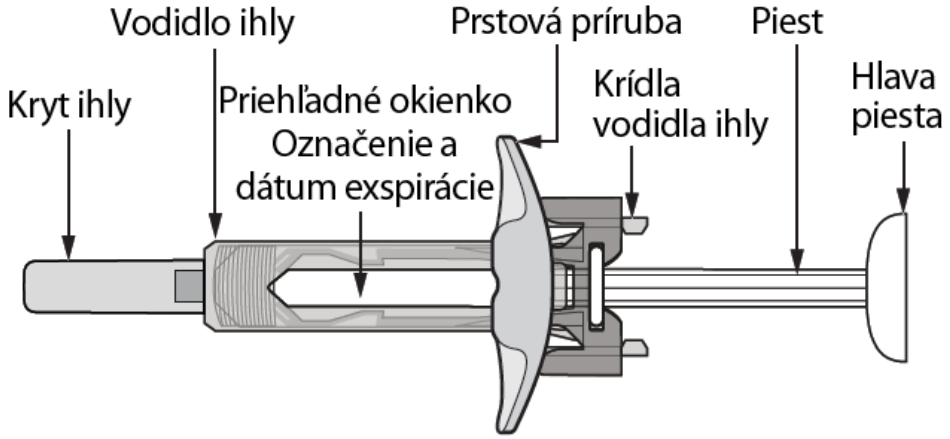
Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky https://www.ema.europa.eu.

7. Návod na použitie

Aby ste zabránili možným infekciám a aby ste zabezpečili, že používate tento liek správne, je dôležité dodržiavať tieto pokyny.

Pred podaním injekcie Hefiye si prečítajte tento návod na použitie, uistite sa, že mu rozumiete a dodržiavajte tieto pokyny. Pred prvým podaním vám má váš poskytovateľ zdravotnej starostlivosti ukázať, ako sa má Hefiya správne pripraviť a podať vopred naplnenou injekčnou striekačkou. Ak máte akékoľvek otázky, porozprávajte sa so svojím poskytovateľom zdravotnej starostlivosti.

Vaša jednorazová naplnená injekčná striekačka Hefiya s automatickým chráničom ihly s prstovou zarážkou



Obrázok A: Naplnená striekačka Hefiya s pasívnou ochranou ihly a prídavným chráničom prstov

Je dôležité, aby ste:

- **neotvárali** vonkajšiu škatuľku, kým nie ste pripravení na použitie striekačky.
- **nepoužívali** injekčnú striekačku, ak sú poškodené spoje blistra, pretože to nemusí byť pre vás bezpečné.
- **nikdy nenechávali** injekčnú striekačku bez dozoru, kde by s ňou iní mohli manipulovať.
- keď vám striekačka spadne, **nepoužívali** ju, ak vyzerá byť poškodená, alebo ak vám spadla s odstráneným krytom ihly.
- **odstraňovali** kryt ihly až tesne pred podaním injekcie.
- dbali na **to, aby ste** sa pred použitím **nedotkli** krídeliek chrániča ihly. Ak sa ich dotknete, môže dôjsť k aktivácii chrániča ihly príliš skoro. **Neodstraňujte** prstovú zarážku pred podaním injekcie.
- **podali** Hefiya 15 – 30 minút po vybratí z chladničky, aby bola injekcia príjemnejšia.
- po použití striekačku okamžite zlikvidovali. **Nepoužívajte opakovane injekčnú striekačku.** Pozri časť **„4. Likvidácia použitých striekačiek“** na konci tohto návodu na použitie.

Ako uchovávať liek Hefiya?

- Vašu vonkajšiu škatuľku so striekačkami uchovávajte v chladničke pri teplote od 2 °C do 8 °C.
- V prípade potreby (napríklad ak cestujete) možno Hefiya skladovať pri izbovej teplote (do 25 °C) maximálne 21 dní. Dbajte však na to, aby bol chránený pred svetlom. Po vybratí z chladničky na uchovávanie pri izbovej teplote je potrebné naplnenú striekačku použiť **do 21 dní alebo ju zlikvidovať**, dokonca aj keď sa neskôr vráti do chladničky. Poznačte si dátum, keď ste naplnenú striekačku prvýkrát vybrali z chladničky, a dátum, kedy je potrebné ju zlikvidovať.
- Injekčné striekačky uchovávajte v originálnom obale, kým nebudete pripravený na použitie, aby boli chránené pred svetlom.
- Injekčné striekačky neskladujte v extrémnych teplotách ani v chlade.
- Injekčné striekačky nezmrazujte.

Hefiya a všetky lieky uchovávajte mimo dosahu detí.

Čo potrebujete na podanie injekcie?

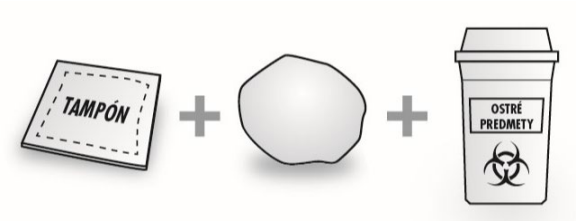
Umiestnite nasledujúce položky na čistý, rovný povrch.

Obsah balenia je:

- naplnená striekačka Hefiya (pozri *obrázok A*). Každá striekačka obsahuje 40 mg/0,8 ml Hefiye.

Škatuľka neobsahuje (pozri *obrázok B*):

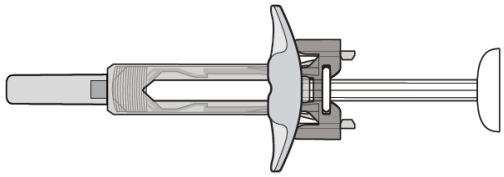
- Tampón napustený alkoholom,
- Vatový tampón alebo gázu,
- Nádobu na likvidáciu ostrých predmetov.



Obrázok B: Položky nezahrnuté v škatuľke

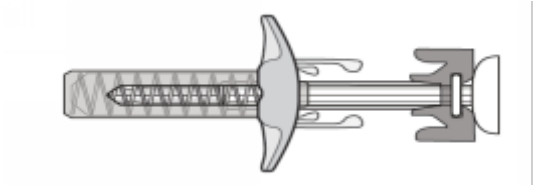
Pozri časť „**4. Likvidácia použitých striekačiek“** na konci tohto návodu na použitie.

Pred podaním injekcie



Obrázok C: Chránič ihly nie je aktivovaný – injekčná striekačka je pripravená na použitie

- V tomto nastavení chránič ihly **NIE JE AKTIVOVANÝ**.
- Striekačka je pripravená na použitie (pozri *obrázok C*).



Obrázok D: Chránič ihly je aktivovaný – nepoužívajte

- V tomto nastavení je chránič ihly **AKTIVOVANÝ.**
- **NEPOUŽÍVAJTE** striekačku (pozri *obrázok D).*

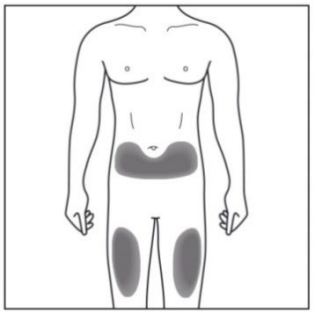
Príprava striekačky

- Aby bola injekcia príjemnejšia, vyberte blister obsahujúci injekčnú striekačku z chladničky a ponechajte ju na pracovnom povrchu neotvorený asi 15 až 30 minút, aby dosiahla izbovú teplotu.
- Vyberte injekčnú striekačku z blistra.
- Pozrite sa do priezoru. Roztok by mal byť bezfarebný alebo žltkastý, číry až slabo opalescenčný. Nepoužívajte, ak vidíte nejaké častice a/alebo zmenu zafarbenia. Ak máte obavy týkajúce sa farby roztoku, obráťte sa na svojho lekárnika.
- Nepoužívajte injekčnú striekačku, ak je poškodená alebo je aktivovaný chránič ihly. Injekčnú striekačku a balenie, v ktorom ste ju dostali, vráťte do lekárne.
- Pozrite sa na dátum exspirácie (EXP) na striekačke. Po uplynutí dátumu exspirácie striekačku nepoužívajte.

Obráťte sa na svojho lekárnika, ak injekčná striekačka nevyhovie niektorej z vyššie uvedených kontrol.

1. Výber miesta vpichu injekcie:

- Odporúčané miesto vpichu je predná časť stehien. Môžete tiež použiť spodnú časť brucha, ale nie oblasť asi 5 cm okolo pupku (pozri *obrázok E*).
- Pri každom podaní injekcie si vyberte iné miesto.
- Injekciu nepodávajte do oblastí, kde je koža citlivá, pomliaždená, červená, šupinatá alebo tvrdá. Vyhnite sa oblastiam s jazvami alebo striami. Ak máte psoriázu, NEPODÁVAJTE injekciu priamo do oblastí so psoriázovými ložiskami.



Obrázok E: Výber miesta podávania injekcie

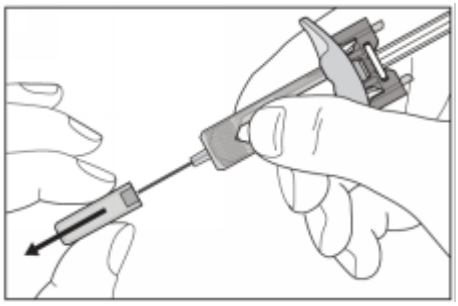
2. Očistenie miesta podania injekcie:

- Umyte si ruky dobre mydlom a vodou.
- Krúživým pohybom očistite miesto vpichu utierkou namočenou v alkohole. Pred injekciou nechajte vyschnúť (pozri *obrázok F*).
- Pred podaním injekcie sa nedotýkajte očistenej oblasti.

Obrázok F: Vyčistenie miesta vpichu

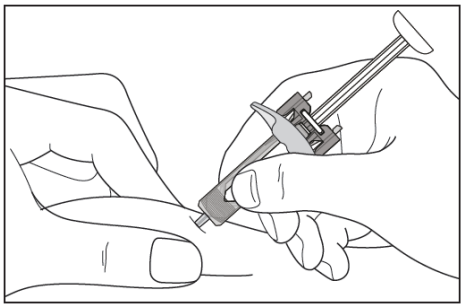
3. Podanie injekcie:

- Opatrne vytiahnite kryt ihly tak, aby ste ho odstránili zo striekačky (pozri *obrázok G*).
- Kryt ihly zlikvidujte.
- Na konci ihly môžete vidieť kvapku roztoku. Toto je normálne.



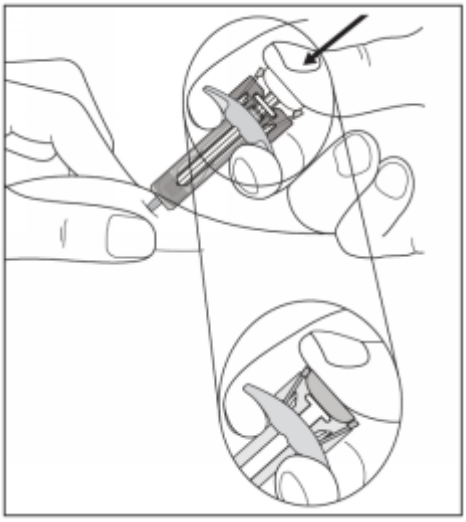
Obrázok G: Vytiahnutie krytu ihly

- Jemne urobte ryhu na pokožke v mieste vpichu (pozri *obrázok H*).
- Zaveďte ihlu do pokožky, ako je znázornené.
- Zatlačte ihlu úplne, aby ste zaistili úplné podanie lieku.



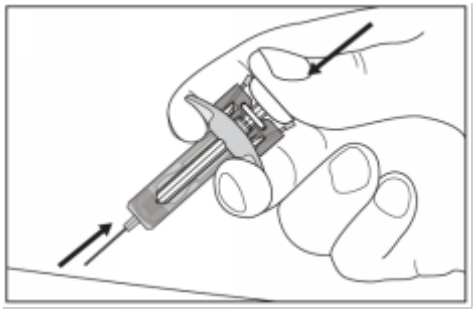
Obrázok H: Zaveďte ihlu

- Držte injekčnú striekačku podľa obrázka (pozri obrázok I).
- Pomaly stlačte piest až na doraz tak, aby hlava piesta bola úplne medzi krídlami chrániča ihly.
- Udržujte piest úplne stlačený, pričom podržte striekačku na mieste 5 sekúnd.



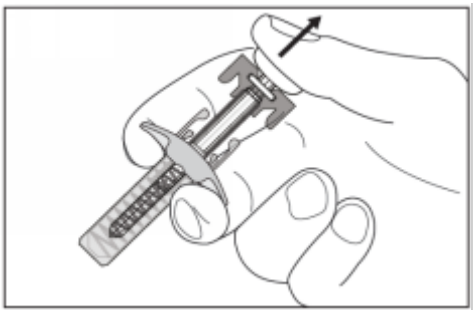
Obrázok I: Podržte injekčnú striekačku

- **Udržujte piest úplne stlačený,** zatiaľ čo opatrne zdvihnite ihlu priamo z miesta vpichu a pustite pokožku (pozri *obrázok J).*



Obrázok J: Vytiahnite ihlu rovno von

- Pomaly uvoľnite piest a nechajte chránič ihly automaticky zakryť vystavenú ihlu (pozri obrázok K).
- V mieste vpichu sa môže objaviť malé množstvo krvi. Na miesto vpichu môžete pritlačiť vatový tampón alebo gázu a držať ho tam 10 sekúnd. Miesto vpichu neutierajte. Miesto vpichu môžete prekryť malým lepiacim obväzom, ak je to potrebné.



Obrázok K: Pomaly uvoľnite piest

4. Likvidácia použitých striekačiek:

- Použitú injekčnú striekačku zlikvidujte do nádoby na ostré predmety (uzatvárateľná nádoba odolná voči prepichnutiu). V záujme bezpečnosti a ochrany zdravia vás a iných osôb sa ihly a použité injekčné striekačky nesmú znovu používať.
- Žiadne lieky nelikvidujte do odtoku ani komunálneho odpadu. Opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika, ako vyhadzovať lieky, ktoré už nepoužijete. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

Ak máte akékoľvek otázky, poraďte sa so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou, ktorí sú s Hefiyou oboznámení.

Písomná informácia pre používateľa

Hefiya 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere
adalimumab
40 mg/0,8 ml

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znova prečítali.
- Váš lekár vám vydá aj Informačnú kartičku pre pacienta, ktorá obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti, ktoré musíte mať na mysli pred začatím liečby Hefiyou a počas liečby Hefiyou. Počas liečby a 4 mesiace po vašej poslednej injekcii (alebo poslednej injekcii vášho dieťaťa) Hefiye majte túto Informačnú kartičku pre pacienta vždy pri sebe.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Hefiya a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Hefiya
3. Ako používať Hefiya
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Hefiya
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Návod na použitie

1. `Čo je Hefiya a na čo sa používa

Hefiya obsahuje účinnú látku adalimumab, liečivo, ktoré pôsobí na imunitný systém vášho tela. Hefiya je určený na liečbu nasledujúcich zápalových ochorení:

- reumatoidná artritída,
- polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída,
- artritída spojená s entezitídou,
- ankylozujúca spondylitída,
- axiálna spondyloartritída bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy,
- psoriatická artritída,
- psoriáza,hidradenitis suppurativa,
- Crohnova choroba,
- ulcerózna kolitída a
- neinfekčná uveitída.

Liečivo Hefiye, adalimumab, je ľudská monoklonálna protilátka. Monoklonálne protilátky sú bielkoviny, ktoré sa viažu na špecifický cieľ v tele.

Cieľom adalimumabu je bielkovina nazývaná tumor nekrotizujúci faktor (TNFα), ktorý sa podieľa na imunitnom (obrannom) systéme a je prítomný vo zvýšených hladinách pri zápalových ochoreniach uvedených vyššie. Tým, že sa Hefiya naviaže na TNFα, blokuje svoje pôsobenie a zníži zápalový proces pri týchto ochoreniach.

Reumatoidná artritída

Reumatoidná artritída je zápalové ochorenie kĺbov.

Hefiya sa používa na liečbu reumatoidnej artritídy u dospelých. Ak máte stredne ťažkú až ťažkú reumatoidnú artritídu, môžete najprv užívať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát. Ak u vás tieto lieky nevyvolali dostatočnú odpoveď, dostanete na liečbu vašej reumatoidnej artritídy Hefiya.

Hefiya je možné použiť aj na liečbu ťažkej, aktívnej a progresívnej reumatoidnej artritídy bez predchádzajúcej liečby metotrexátom.

Bolo dokázané, že Hefiya môže spomaľovať poškodenie kĺbovej chrupavky a kosti spôsobené ochorením a zlepšuje fyzické funkcie.

Hefiya sa zvyčajne používa s metotrexátom. Ak lekár rozhodne, že metotrexát je nevhodný, môže sa podávať len samotný Hefiya.

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída a artritída spojená s entezitídou

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída a artritída spojená s entezitídou sú zápalové ochorenia kĺbov, ktoré sa zvyčajne prvýkrát prejavujú v detstve.

Hefiya sa používa na liečbu polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy u detí a dospievajúcich vo veku 2 až 17 rokov a artritídy spojenej s entezitídou u detí a dospievajúcich vo veku 6 až 17 rokov. Najprv môžete dostávať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát. Ak tieto lieky nevyvolali dostatočnú odpoveď, pacient dostane na liečbu polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy alebo artritídy spojenej s entezitídou Hefiya.

Ankylozujúca spondylitída a axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy

Ankylozujúca spondylitída a axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy sú zápalové ochorenia chrbtice.

Hefiya sa používa na liečbu týchto ochorení u dospelých. Ak máte ankylozujúcu spondylitídu alebo axiálnu spondylartritídu bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy, budete najprv dostávať iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú uspokojivú odpoveď, na zmiernenie prejavov a príznakov vášho ochorenia dostanete Hefiya.

Ložisková psoriáza u dospelých a u detí

Ložisková psoriáza je zápalové kožné ochorenie, ktoré spôsobuje začervenané, šupinaté, zrohovatené ložiská na koži pokryté striebristými šupinami. Ložisková psoriáza môže postihovať aj nechty, spôsobovať ich drobenie, zhrubnutie a oddelenie od nechtového lôžka, čo môže byť bolestivé. Psoriáza je pravdepodobne spôsobená problémom s imunitným systémom organizmu, ktorý vedie k zvýšenej tvorbe kožných buniek.

Hefiya sa používa na liečbu stredne ťažkej až ťažkej ložiskovej psoriázy u dospelých. Hefiya sa používa na liečbu ťažkej ložiskovej psoriázy u detí a dospievajúcich vo veku od 4 do 17 rokov, u ktorých lokálna liečba a fotoliečba neúčinkovali veľmi dobre, alebo nie sú u nich vhodné.

Psoriatická artritída

Psoriatická artritída je zápalové ochorenie kĺbov pri lupienke (psoriáze).

Hefiya sa používa na liečbu psoriatickej artritídy u dospelých. Bolo preukázané, že Hefiya spomaľuje poškodenie chrupavky a kosti kĺbov zapríčinené ochorením a zlepšuje fyzickú funkciu.

Hidradenitis suppurativa u dospelých a dospievajúcich

Hidradenitis suppurativa (niekedy označovaná ako akné inversa) je dlhotrvajúce a často bolestivé zápalové kožné ochorenie. Príznaky môžu zahŕňať bolestivé uzlíky (hrčky) a abscesy (vriedky), z ktorých môže vytekať hnis.
Najčastejšie postihuje konkrétne oblasti kože, ako je oblasť pod prsníkmi, podpazušie, vnútorná strana stehien, slabiny a zadok. V postihnutých oblastiach môže dôjsť aj k zjazveniu.

Hefiya sa používa na liečbu hidradenitis suppurativa u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov. Hefiya môže znížiť počet uzlíkov a abscesov, ako aj bolesť, ktorá je s týmto ochorením často spojená. Najprv môžete dostávať iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete Hefiya.

Crohnova choroba u dospelých a u detí

Crohnova choroba je zápalové ochorenie čriev.

Hefiya sa používa na liečbu Crohnovej choroby u dospelých a u detí vo veku 6 až 17 rokov. Ak máte Crohnovu chorobu, budú vám najprv podávané iné lieky. Ak nebudete dostatočne reagovať na liečbu týmito liekmi, dostanete na zmiernenie prejavov a príznakov vašej Crohnovej choroby Hefiya.

Ulcerózna kolitída u dospelých a u detí

Ulcerózna kolitída je zápalové ochorenie hrubého čreva.

Hefiya sa používa na liečbu stredne ťažkej až ťažkej ulceróznej kolitídy u dospelých a u detí od 6 do 17 rokov. Ak máte ulceróznu kolitídu, najprv môžete dostať iné lieky. Ak tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, pacient dostane na zmiernenie prejavov a príznakov choroby Hefiya.

Neinfekčná uveitída u dospelých a u detí

Neinfekčná uveitída je zápalové ochorenie postihujúce niektoré časti oka. Zápal vedie k zhoršeniu videnia a/alebo prítomnosti zákalu oka (čierne bodky alebo jemné čiarky, ktoré sa pohybujú v zornom poli). Hefiya pôsobí tak, že tento zápal znižuje.

Hefiya sa používa na liečbu
- dospelých s neinfekčnou uveitídou so zápalom postihujúcim zadnú stranu oka,
- detí vo veku od 2 rokov s chronickou neinfekčnou uveitídou so zápalom postihujúcim prednú časť.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Hefiya

Nepoužívajte Hefiya

- ak ste alergický na adalimumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte ťažkú infekciu, vrátane tuberkulózy, sepsy (otrava krvi) alebo iných príležitostných infekcií (nezvyčajné infekcie spojené s oslabeným imunitným systémom). Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak máte príznaky infekcie, napr. horúčku, rany, pocit únavy, problémy so zubami (pozri „Upozornenia a opatrenia“).
- ak máte stredne ťažké alebo ťažké srdcové zlyhanie. Je dôležité informovať lekára, ak ste mali alebo máte vážne problémy so srdcom (pozri „Upozornenia a opatrenia“).

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika predtým, ako začnete používať Hefiya.

Alergická reakcia

- Ak sa u vás vyskytnú alergické reakcie s príznakmi ako je zvieranie na hrudníku, dýchavičnosť, závrat, opuch alebo vyrážka, nepodávajte si ďalšiu injekciu Hefiye a ihneď kontaktuje svojho lekára, pretože tieto reakcie môžu byť, v zriedkavých prípadoch, život ohrozujúce.

Infekcia

- Ak máte nejakú infekciu, vrátane dlhotrvajúcej alebo lokalizovanej infekcie (napríklad vred na nohe), poraďte sa s lekárom predtým, ako začnete používať Hefiya. Ak si nie ste istý, kontaktujte svojho lekára.
- V priebehu liečby Hefiyou môžete ľahšie dostať infekcie. Toto riziko sa môže zvýšiť, ak je funkcia vašich pľúc porušená. Tieto infekcie môžu byť závažnejšie a môžu zahŕňať tuberkulózu, infekcie spôsobené vírusmi, hubami, parazitmi alebo baktériami alebo inými nezvyčajnými infekčnými organizmami a sepsu (otravu krvi).
- V zriedkavých prípadoch tieto infekcie môžu byť život ohrozujúce. Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak sa u vás vyskytnú príznaky, ako je horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami. Lekár vám môže odporučiť dočasné prerušenie liečby Hefiyou.

Tuberkulóza (TBC)

- Pretože sa u pacientov liečených Hefiyou vyskytli prípady tuberkulózy, vyšetrí vás lekár pred začiatkom liečby Hefiyou na prejavy a príznaky tuberkulózy. Vyšetrenie bude obsahovať dôkladné lekárske posúdenie vrátane vašej anamnézy (chorobopisu) a príslušných skríningových testov (napr. röntgen hrudníka a tuberkulínový test). Vykonanie týchto vyšetrení a ich výsledky sa zaznačia do vašej Informačnej kartičky pre pacienta. Je veľmi dôležité, aby ste povedali lekárovi, ak ste v minulosti prekonali tuberkulózu alebo ste boli v blízkom kontakte s niekým, kto mal tuberkulózu. Tuberkulóza sa môže vyvinúť počas liečby, aj keď ste dostali preventívnu liečbu tuberkulózy. Ak sa u vás objavia počas liečby alebo po jej ukončení príznaky tuberkulózy (pretrvávajúci kašeľ, úbytok hmotnosti, ochabnutosť, mierna horúčka) alebo inej infekcie, ihneď to oznámte svojmu lekárovi.

Cestovná/opakujúca sa infekcia

- Poraďte sa s lekárom v prípade, že cestujete alebo ste cestovali do oblastí s bežným výskytom hubových infekcií, ako sú histoplazmóza, kokcidioidomykóza alebo blastomykóza.
- Poraďte sa so svojím lekárom, ak sa u vás v minulosti vyskytli opakované infekcie alebo iné stavy, ktoré zvyšujú riziko infekcií.

Vírus hepatitídy B

- Informujte svojho lekára, ak ste nosičom vírusu hepatitídy B (HBV), ak máte aktívnu HBV alebo ak si myslíte, že ste mohli dostať HBV. Lekár by vás mal vyšetriť na prítomnosť HBV. Adalimumab môže reaktivovať infekciu HBV u ľudí, ktorí sú nosičmi tohto vírusu. V niektorých zriedkavých prípadoch, najmä ak užívate iné lieky, ktoré potláčajú imunitný systém, môže byť reaktivácia infekcie HBV život ohrozujúca.

Vek nad 65 rokov

- Ak ste starší ako 65 rokov, môžete byť počas liečby Hefiyou náchylnejší na infekcie. Vy a váš lekár by ste počas liečby Hefiyou mali venovať osobitnú pozornosť príznakom infekcií. Je

dôležité, aby ste informovali svojho lekára, ak u seba spozorujete príznaky infekcií, ako sú horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami.

Chirurgické alebo dentálne zákroky

- Ak sa máte podrobiť chirurgickému alebo stomatologickému zákroku, povedzte lekárovi, že používate Hefiya. Lekár vám môže odporučiť dočasné prerušenie liečby Hefiyou.

Demyelinizačné ochorenie

- Ak máte alebo ak sa u vás rozvinie demyelinizačné ochorenie (ochorenie, ktoré postihuje izolačnú vrstvu okolo nervov, ako napríklad skleróza multiplex), váš lekár rozhodne, či máte dostať alebo naďalej dostávať Hefiya. Ak sa u vás vyskytnú príznaky ako zmena videnia, slabosť v rukách alebo nohách alebo znížená citlivosť alebo pálenie akejkoľvek časti tela, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Vakcíny

- Určité vakcíny obsahujú živé ale oslabené formy baktérií alebo vírusov, ktoré spôsobujú ochorenie, a nemajú sa podávať počas používania Hefiye, ak spôsobujú infekciu. Prosím, overte si túto možnosť so svojím lekárom predtým, ako dostanete ktorúkoľvek vakcínu. Odporúča sa, aby deti, pokiaľ sa dá, dostali všetky naplánované vakcinácie pre ich vek ešte pred začatím liečby Hefiyou. Ak ste počas tehotenstva liečená Hefiyou, vaše dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku takejto infekcie až približne do piateho mesiaca od poslednej dávky, ktorú ste dostali počas tehotenstva. Je dôležité, aby ste povedali lekárovi vášho dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom, že ste počas tehotenstva používali Hefiya, aby sa rozhodli, kedy má vaše dieťa dostať jednotlivé vakcíny.

Srdcové zlyhanie

- Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak ste mali alebo máte vážne problémy so srdcom. Ak máte mierne srdcové zlyhanie a ste liečený Hefiyou, musí lekár starostlivo sledovať stav vášho srdcového zlyhania. Ak sa u vás vyvinú nové alebo sa zhoršia už existujúce príznaky srdcového zlyhania (napr. dýchavičnosť alebo opuch nôh), musíte sa ihneď spojiť so svojím lekárom.

Horúčka, modriny, krvácanie a bledosť

- Telo niektorých pacientov môže stratiť schopnosť tvoriť dostatočný počet krvných buniek, ktoré pomáhajú bojovať s infekciami alebo pomáhajú zastaviť krvácanie. Ak dostanete horúčku, ktorá pretrváva, tvoria sa vám modriny alebo veľmi ľahko krvácate alebo ste veľmi bledí, informujte ihneď vášho lekára. Váš lekár môže rozhodnúť o ukončení liečby.

Rakovina

- Pri používaní Hefiye alebo iných TNFα blokátorov sa u detských a dospelých pacientov veľmi zriedkavo vyskytli prípady určitých typov rakoviny. Ľudia so závažnejšou reumatoidnou artritídou, ktorí majú chorobu počas dlhého obdobia, môžu mať vyššie ako priemerné riziko, že dostanú lymfóm a leukémiu. Ak používate Hefiya, môže sa u vás zvýšiť riziko výskytu lymfómu, leukémie alebo iných nádorov. U pacientov používajúcich Hefiya boli zaznamenané zriedkavé prípady špecifických a ťažkých typov lymfómu. Niektorí z týchto pacientov boli liečení aj liečivami azatioprinom alebo merkaptopurínom. Informujte lekára v prípade, že užívate spolu s adalimumabom azatioprin alebo merkaptopurín.
- Okrem toho sa u pacientov užívajúcich adalimumab zaznamenali prípady nemelanómovej rakoviny kože. Ak sa počas liečby alebo po liečbe objavia nové oblasti poškodenej kože alebo ak existujúce známky alebo oblasti poškodenia zmenia svoj vzhľad, informujte svojho lekára.
- U pacientov so špecifickým typom pľúcnej choroby nazývanej chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) sa pri liečbe iným TNFα blokátorom hlásili prípady rakoviny, inej ako

lymfóm. Ak máte CHOCHP alebo ak veľa fajčíte, poraďte sa so svojím lekárom o tom, či je pre vás vhodná liečba TNFα blokátorom.

Autoimunitné ochorenia

- V zriedkavých prípadoch môže liečba Hefiyou viesť k vzniku lupusu podobnému syndrómu. Kontaktujte svojho lekára, ak sa vyskytnú príznaky, ako je pretrvávajúca nevysvetliteľná vyrážka, horúčka, bolesť kĺbov alebo únava.

Deti a dospievajúci

- Očkovanie: ak je možné, vaše dieťa má mať aktualizované všetky očkovania pred použitím Hefiye.
- Nedávajte Hefiya deťom s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, ktoré sú mladšie ako 2 roky.

Iné lieky a Hefiya

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Hefiya sa môže podávať spolu s metotrexátom alebo s určitými chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi (sulfasalazín, hydroxychlorochín, leflunomid a injekčné lieky obsahujúce zlato), steroidmi alebo liekmi proti bolesti, vrátane nesteroidových protizápalových liekov (NSAIDs).

Nepoužívajte Hefiya s liekmi, ktoré obsahujú liečivo anakinra alebo abatacept, pre zvýšené riziko ťažkej infekcie. Kombinácia adalimumabu a iných antagonistov TNF a anakinry alebo abataceptu sa neodporúča z dôvodu zvýšeného rizika infekcií vrátane závažných infekcií a iných potenciálnych farmakologických interakcií. Ak máte otázky, opýtajte sa svojho lekára.

Tehotenstvo a dojčenie

- Mali by ste zvážiť používanie primeranej antikoncepcie, aby ste zabránili otehotneniu, a pokračovať v jej používaní aspoň 5 mesiacov po poslednom podaní Hefiye.
- Ak ste tehotná, myslíte si, že by ste mohli byť tehotná, alebo plánujete otehotnieť, poraďte sa s lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.
- Hefiya sa má používať počas tehotenstva, iba ak je to potrebné.
- Podľa štúdie zameranej na tehotenstvo sa nepreukázalo vyššie riziko vrodených chýb, keď matka dostávala adalimumab počas tehotenstva, v porovnaní s matkami s rovnakým ochorením, ktoré nedostávali adalimumab.
- Hefiya sa môže používať počas dojčenia.
- Ak dostávate Hefiya počas tehotenstva, vaše dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku infekcie.
- Je dôležité informovať lekárov vášho dieťaťa a ďalších zdravotníckych pracovníkov, že ste počas tehotenstva používali Hefiya ešte predtým, ako vaše dieťa dostane akúkoľvek vakcínu (ďalšie informácie o vakcínach nájdete v časti „Upozornenia a opatrenia“).

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Hefiya môže mať mierny vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá, bicyklovať alebo obsluhovať stroje. Po podaní Hefiye sa môže vyskytnúť pocit točenia hlavy (závraty) a poruchy zraku.

Hefiya obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej 0,8 ml dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Hefiya

Vždy používajte tento liek presne tak, ako povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istí, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Pre pacientov sú na podávanie celej 20 mg alebo 40 mg dávky Hefiye dostupné 40 mg pero, ako aj 20 mg a 40 mg naplnené injekčné striekačky.

Reumatoidná artritída, psoriatická artritída, ankylozujúca spondylitída alebo axiálna spondyloartritída bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy		
Vek a telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Dospelí	40 mg každý druhý týždeň v jednej dávke	Pri liečbe reumatoidnej artritídy Hefiyou sa pokračuje v podávaní metotrexátu. Ak lekár rozhodne, že metotrexát je nevhodný, môže sa podávať len samotný Hefiya. Ak máte reumatoidnú artritídu a nedostávate spoločne s Hefiyou metotrexát, lekár môže rozhodnúť, že budete dostávať 40 mg Hefiye každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída		
Vek a telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Deti, dospievajúci a dospelí od 2 rokov s telesnou hmotnosťou 30 kg alebo vyššou	40 mg každý druhý týždeň	Nevzťahuje sa.
Deti, dospievajúci od 2 rokov s telesnou hmotnosťou 10 kg a nižšou ako 30 kg	20 mg každý druhý týždeň	Nevzťahuje sa.

Artritída spojená s entezitídou		
Vek a telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Deti, dospievajúci a dospelí od 6 rokov s telesnou hmotnosťou 30 kg alebo vyššou	40 mg každý druhý týždeň	Nevzťahuje sa.
Deti a dospievajúci od 6 rokov s telesnou hmotnosťou 15 kg a nižšou ako 30 kg	20 mg každý druhý týždeň	Nevzťahuje sa.

Psoriáza		
Vek a telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Dospelí	Začiatočná dávka 80 mg (podaná ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) nasledovaná 40 mg každý druhý týždeň so začiatkom o týždeň po začiatočnej dávke.	V liečbe Hefiyou pokračujte tak dlho, ako vám povedal váš lekár. Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, môže lekár zvýšiť dávku na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Ložisková psoriáza		
Vek a telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Deti a dospievajúci vo veku 4 až 17 rokov s telesnou hmotnosťou 30 kg alebo vyššou	Začiatočná dávka 40 mg, po ktorej nasleduje 40 mg o jeden týždeň neskôr. Potom je zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	Nevzťahuje sa.
Deti a dospievajúci vo veku 4 až 17 rokov s telesnou hmotnosťou 15 kg a nižšou ako 30 kg	Začiatočná dávka 20 mg, po ktorej nasleduje 20 mg o jeden týždeň neskôr. Potom je zvyčajná dávka 20 mg každý druhý týždeň.	Nevzťahuje sa.

Hidradenitis suppurativa		
Vek a telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Dospelí	Začiatočná dávka 160 mg (podaná ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní) nasledovaná 80 mg dávkou (podaná ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) o dva týždne neskôr. Po ďalších dvoch týždňoch sa pokračuje s dávkou 40 mg jedenkrát za týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň podľa predpisu lekára.	Odporúča sa každý deň umývať postihnuté miesta antiseptickým prípravkom.
Dospievajúci vo veku 12 až 17 rokov s telesnou hmotnosťou 30 kg alebo vyššou	Začiatočná dávka 80 mg (podaná ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) nasledovaná 40 mg každý druhý týždeň so začiatkom o týždeň po začiatočnej dávke.	Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, váš lekár môže zvýšiť dávku na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň. Odporúča sa každý deň umývať postihnuté miesta antiseptickým prípravkom.

Crohnova choroba		
Vek a telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Dospelí	Začiatočná dávka 80 mg (podaná ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) nasledovaná 40 mg každý druhý týždeň so začiatkom o dva týždne neskôr. Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď na liečbu, lekár vám môže predpísať začiatočnú dávku 160 mg (podaná ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní) potom 80 mg (podaná ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) o dva týždne neskôr. Potom je zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, váš lekár môže zvýšiť dávku na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Crohnova choroba u pediatrických pacientov		
Vek a telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Deti a dospievajúci vo veku 6 až 17 rokov s telesnou hmotnosťou 40 kg alebo vyššou	Začiatočná dávka 80 mg (podaná ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) nasledovaná 40 mg každý druhý týždeň so začiatkom o dva týždne neskôr. Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď na liečbu, lekár vám môže predpísať začiatočnú dávku 160 mg (podaná ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní) potom 80 mg (podaná ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) o dva týždne neskôr. Potom je zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, lekár vášho dieťaťa môže zvýšiť dávku na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Crohnova choroba u pediatrických pacientov		
Vek a telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Deti a dospievajúci vo veku 6 až 17 rokov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 40 kg	Začiatočná dávka 40 mg nasledovaná 20 mg každý druhý týždeň so začiatkom o dva týždne neskôr. Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď na liečbu, lekár vám môže predpísať začiatočnú dávku 80 mg (podaná ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) potom 40 mg o dva týždne neskôr. Potom je zvyčajná dávka 20 mg každý druhý týždeň.	Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, lekár vášho dieťaťa môže zvýšiť frekvenciu dávkovania na 20 mg každý týždeň.

Ulcerózna kolitída		
Vek a telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Dospelí	Začiatočná dávka 160 mg (podaná ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní) nasledovaná 80 mg dávkou (podaná ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) o dva týždne neskôr. Potom je zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, váš lekár môže zvýšiť dávku na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Ulcerózna kolitída u pediatrických pacientov		
Vek a telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Deti a dospievajúci od 6 rokov s hmotnosťou 40 kg alebo viac	Prvá dávka je 160 mg (štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), po ktorej nasleduje o dva týždne 80 mg (dve 40 mg injekcie v jeden deň). Potom je zvyčajná dávka 80 mg každý druhý týždeň (dve 40 mg injekcie v jeden deň).	Pacienti, ktorí počas používania dávky 80 mg každý druhý týždeň dosiahnu vek 18 rokov, majú pokračovať v predpísanej dávke.
Deti a dospievajúci od 6 rokov s hmotnosťou menej ako 40 kg	Prvá dávka je 80 mg (dve 40 mg injekcie v jeden deň), po ktorej nasleduje o dva týždne 40 mg (ako jedna 40 mg injekcia). Potom je zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	Pacienti, ktorí počas používania dávky 40 mg každý druhý týždeň dosiahnu vek 18 rokov, majú pokračovať v predpísanej dávke.

Neinfekčná uveitída		
Vek a telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Dospelí	Začiatočná dávka 80 mg (podaná ako dve 40 mg injekcie) nasledovaná 40 mg každý druhý týždeň so začiatkom o jeden týždeň po začiatočnej dávke.	Pri neinfekčnej uveitíde možno počas používania Hefiye pokračovať v užívaní kortikosteroidov alebo iných liekov, ktoré majú vplyv na imunitný systém. Hefiya sa môže podávať aj samostatne. Injekcie Hefiye si musíte podávať tak dlho, ako vám povedal váš lekár.
Deti a dospievajúci od 2 rokov s telesnou hmotnosťou 30 kg alebo vyššou	40 mg každý druhý týždeň v kombinácii s metotrexátom.	Váš lekár môže tiež predpísať začiatočnú dávku 80 mg, ktorá sa môže podať jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej dávky.
Deti a dospievajúci od 2 rokov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 30 kg	20 mg každý druhý týždeň v kombinácii s metotrexátom.	Váš lekár môže tiež predpísať začiatočnú dávku 40 mg, ktorá sa môže podať jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej dávky.

Spôsob a cesta podania

Hefiya sa podáva injekčne pod kožu (subkutánnou injekciou).

Podrobné pokyny ohľadom podávania injekcie Hefiye nájdete v časti 7, „**Návod na použitie**“.

Ak použijete viac Hefiye, ako máte

Ak ste si náhodne podali Hefiya častejšie, ako ste mali, zavolajte lekárovi alebo lekárnikovi a vysvetlite mu, že ste použili viac lieku ako bolo potrebné. Vždy si vezmite so sebou vonkajšiu škatuľku, aj keď je prázdna.

Ak zabudnete použiť Hefiya

Ak si zabudnete dať injekciu, musíte si podať nasledujúcu dávku Hefiye čo najskôr, ako si na to spomeniete. Nasledujúcu dávku si potom podajte v ten deň, ako je naplánovaná podľa pôvodnej dávkovacej schémy, ako keby ste nevynechali dávku.

Ak prestanete používať Hefiya

Rozhodnutie prestať používať Hefiya prekonzultujte so svojím lekárom. Po ukončení liečby sa vám môžu vrátiť príznaky.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Väčšina vedľajších účinkov je mierneho až stredného charakteru. Niektoré však môžu byť aj závažné a môžu vyžadovať liečbu. Vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť až do 4 mesiacov po poslednej injekcii Hefiye.

Okamžite vyhľadajte lekársku pomoc, ak sa u vás vyskytli niektoré z týchto príznakov alergickej reakcie alebo srdcového zlyhania:

- silná vyrážka, žihľavka;
- opuchnutá tvár, ruky, nohy;
- problémy s dýchaním, prehĺtaním;
- dýchavičnosť pri námahe alebo v ľahu alebo opuch nôh.

Povedzte lekárovi čo najskôr, ako je možné, ak sa u vás vyskytol niektorý z nasledujúcich príznakov:

- prejavy a príznaky infekcie, ako je horúčka, pocit choroby, rany, problémy so zubami, pálenie pri močení, pocit slabosti alebo únavy alebo kašeľ;
- príznaky nervových problémov, ako je pálenie, znížená citlivosť, dvojité videnie alebo slabosť v rukách alebo nohách;
- prejavy rakoviny kože, také ako opuchlina alebo opar, ktorý sa nehojí;
- prejavy a príznaky naznačujúce krvné poruchy, také ako pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť.

Nižšie uvedené vedľajšie účinky, ktoré sa pozorovali pri adalimumabe.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- reakcie v mieste podania injekcie (vrátane bolesti, opuchu, začervenania alebo svrbenia);
- infekcie dýchacej sústavy (vrátane prechladnutia, nádchy, infekcie dutín, zápalu pľúc);
- bolesť hlavy;
- bolesť brucha;
- nevoľnosť a vracanie;
- vyrážka;
- bolesť svalov.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- závažné infekcie (vrátane otravy krvi a chrípky);
- črevné infekcie (vrátane gastroenteritídy);
- kožné infekcie (vrátane celulitídy a pásového oparu);
- infekcie ucha;
- infekcie úst (vrátane infekcie zubov a oparu na perách);
- infekcie reprodukčného systému;
- infekcie močového ústrojenstva;
- mykotické infekcie;
- infekcie kĺbov;
- nezhubné nádory;
- rakovina kože;
- alergické reakcie (vrátane sezónnej alergie);
- dehydratácia (odvodnenie organizmu);
- výkyvy nálady (vrátane depresie);
- úzkosť;
- poruchy spánku;
- poruchy zmyslového vnímania, ako sú tŕpnutie, pichanie alebo znížená citlivosť;
- migréna;
- príznaky stlačenia nervového koreňa (vrátane bolesti krížov a nôh);
- poruchy zraku;
- zápal oka;
- zápal očného viečka a opuch oka;
- závrat (pocit, akoby sa krútila miestnosť);

- pocit rýchleho tlkotu srdca;
- vysoký krvný tlak;
- návaly horúčavy;
- krvné podliatiny (výrazný opuch s krvnou zrazeninou);
- kašeľ;
- astma;
- dýchavičnosť;
- krvácanie do tráviaceho traktu;
- porucha trávenia (zlé trávenie, plynatosť, pálenie záhy);
- refluxná choroba (ochorenie spojené so spätným tokom kyslého žalúdkového obsahu);
- Sjögrenov syndróm (vrátane suchých očí a úst);
- svrbenie;
- svrbivá vyrážka;
- tvorba modrín;
- zápal kože (napr. ekzém);
- lámanie nechtov na rukách a nohách;
- zvýšené potenie;
- vypadávanie vlasov;
- vznik alebo zhoršenie psoriázy;
- svalové kŕče;
- krv v moči;
- ťažkosti s obličkami;
- bolesť na hrudníku;
- opuch;
- horúčka;
- zníženie počtu krvných doštičiek, ktoré zvyšuje riziko krvácania alebo tvorby modrín;
- zhoršené hojenie.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- nezvyčajné infekcie (zahŕňajúce tuberkulózu a ďalšie infekcie, ktoré sa vyskytujú v prípade zníženej odolnosti proti chorobám);
- neurologické infekcie (vrátane vírusovej meningitídy);
- infekcie oka;
- bakteriálne infekcie;
- divertikulitída (zápal a infekcia hrubého čreva);
- rakovina vrátane rakoviny lymfatického systému (lymfóm) a melanómu (typ kožnej rakoviny);
- imunitné poruchy, ktoré môžu postihovať pľúca, kožu a lymfatické uzliny (najčastejšie ako stav nazývaný sarkoidóza);
- vaskulitída (zápal krvných ciev);
- trasenie;
- neuropatia (poškodenie nervov);
- mozgová príhoda;
- strata sluchu, hučanie v ušiach;
- pocit nepravidelného tlkotu srdca, ako je preskakovanie srdca;
- srdcové ťažkosti, ktoré môžu spôsobiť dýchavičnosť alebo opuchy členkov;
- infarkt myokardu;
- vydutina v stene hlavnej tepny, zápal a krvné zrazeniny v žilách, blokáda krvných ciev;
- ochorenia pľúc, spôsobujúce dýchavičnosť (vrátane zápalu);
- pľúcna embólia (upchatie tepny v pľúcach);
- pleurálny výpotok (abnormálne nahromadenie tekutiny v pleurálnej dutine);
- zápal pankreasu, spôsobujúci ťažkú bolesť brucha a chrbta;
- ťažkosti s prehĺtaním;
- edém (opuch) tváre;

- zápal žlčníka, žlčníkové kamene;
- stukovatenie pečene (vytváranie tuku v pečeňových bunkách);
- nočné potenie;
- jazvy;
- abnormálne narušenie svalov;
- systémový lupus erythematosus (porucha imunity vrátane zápalu kože, srdca, pľúc, kĺbov a ďalších orgánových systémov);
- prerušovaný spánok;
- impotencia;
- zápaly.

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 ľudí)

- leukémia (nádorové ochorenie postihujúce krv a kostnú dreň);
- ťažká alergická reakcia so šokom;
- skleróza multiplex;
- nervové poruchy (napr. zápal očného nervu a Guillainov-Barrého syndróm, stav, ktorý môže spôsobiť svalovú slabosť, abnormálne pocity, brnenie v rukách a hornej časti tela);
- zastavenie činnosti srdca;
- pľúcna fibróza (zjazvenie pľúc);
- perforácia čreva (diera v črevnej stene);
- hepatitída (zápal pečene);
- reaktivácia infekcie hepatitídy B;
- autoimunitná hepatitída (zápal pečene, spôsobený vlastným imunitným systémom tela);
- kožná vaskulitída (zápal krvných ciev v koži);
- Stevensov-Johnsonov syndróm (život ohrozujúca reakcia s príznakmi podobnými chrípke a pľuzgierovitou vyrážkou);
- edém (opuch) tváre súvisiaci s alergickými reakciami;
- multiformný erytém (zápalová kožná vyrážka);
- lupusu podobný syndróm;
- angioedém (lokalizovaný opuch kože);
- lichenoidná kožná reakcia (svrbivá červenofialová kožná vyrážka).

Neznáme (frekvenciu nie je možné odhadnúť z dostupných údajov)

- hepatosplenický T-lymfóm (zriedkavá krvná rakovina, ktorá je často smrteľná);
- karcinóm z Merkelových buniek (typ rakoviny kože);
- Kaposiho sarkóm, zriedkavé nádorové ochorenie súvisiace s infekciou ľudským herpesovým vírusom typu 8. Kaposiho sarkóm sa najčastejšie vyskytuje vo forme červenofialových lézií na koži;
- zlyhanie pečene;
- zhoršenie stavu nazývaného dermatomyozitída (prejavuje sa ako kožná vyrážka sprevádzaná svalovou slabosťou);
- prírastok hmotnosti (u väčšiny pacientov bol prírastok hmotnosti malý).

Niektoré vedľajšie účinky pozorované pri liečbe adalimumabom sa neprejavujú žiadnymi príznakmi a dajú sa odhaliť len za pomoci krvných testov. Tieto nežiaduce udalosti zahŕňajú:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- znížené hodnoty bielych krviniek;
- znížené hodnoty červených krviniek;
- zvýšené hodnoty tukov v krvi;
- zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- zvýšené hodnoty bielych krviniek;
- znížené hodnoty krvných doštičiek;
- zvýšené hodnoty kyseliny močovej v krvi;
- abnormálne hladiny sodíka v krvi;
- znížené hodnoty vápnika v krvi;
- znížené hodnoty fosfátov v krvi;
- zvýšené hladiny cukru v krvi;
- zvýšené hladiny laktátdehydrogenázy v krvi;
- prítomnosť autoprotilátok v krvi;
- nízka hladina draslíka v krvi.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- zvýšené hodnoty bilirubínu (krvný test pečene).

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 ľudí)

- znížené hodnoty bielych krviniek, červených krviniek a krvných doštičiek.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii.

Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Hefiya

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na etikete/blistri/škatuľke po skratke EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.

Naplnené pero uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Alternatívne uchovávanie:

V prípade potreby (napr. ak cestujete) môžete Hefiya uchovávať pri izbovej teplote (do 25 °C) po dobu maximálne 21 dní – určite ho chráňte pred svetlom. Akonáhle pero vyberiete z chladničky a ponecháte pri izbovej teplote, **musíte ho použiť do 21 dní alebo zlikvidovať**, a to aj vtedy, ak ste ho dali naspäť do chladničky. Zaznamenajte si dátum, keď ste naplnené pero prvýkrát vybrali z chladničky, a dátum, po ktorom sa má zlikvidovať.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Hefiya obsahuje

- Liečivo je adalimumab. Každá naplnená striekačka obsahuje 40 mg adalimumabu v 0,8 ml roztoku.
- Ďalšie zložky sú kyselina adipová, monohydrát kyseliny citrónovej, chlorid sodný, manitol (E 421), polysorbát 80 (E 433), kyselina chlorovodíková (E 507), hydroxid sodný (E 524) a voda na injekciu (pozri časť 2 „Hefiya obsahuje sodík“).

Ako Hefiya naplnené pero vyzerá a obsah balenia

Hefiya 40 mg injekčný roztok (injekcia) v naplnenej injekčnej striekačke sa dodáva ako 0,8 ml číry alebo mierne opalescenčný, bezfarebný alebo jemne nažltnutý roztok.

Hefiya sa dodáva v jednorazovej naplnenej injekčnej striekačke, ktorá je nasadená na trojuholníkovom pere s priezorom a štítkom. Injekčná striekačka vnútri pera je vyrobená zo skla typu I s ihlou kalibra 29 G z nehrdzavejúcej ocele a vnútorným gumovým uzáverom (termoplastický elastomér) s ihlou, ktorá obsahuje 0,8 ml roztoku.

Škatuľky obsahujú 1 a 2 naplnené perá Hefiye.
Multibalenia obsahujú 6 (3 balenia po 2) naplnených pier Hefiye.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.
Hefiya môže byť dostupný ako naplnená injekčná striekačka a naplnené pero.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Rakúsko

Výrobca

Sandoz GmbH Schaftenau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Rakúsko

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Rakúsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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
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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Iné zdroje informácií

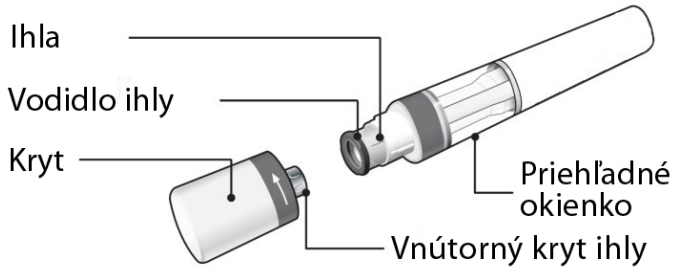
Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky https://www.ema.europa.eu.

7. Návod na použitie

Aby ste zabránili možným infekciám a aby ste zabezpečili, že používate tento liek správne, je dôležité dodržiavať tieto pokyny.

Pred podaním injekcie Hefiye si prečítajte tento návod na použitie, uistite sa, že mu rozumiete a dodržiavajte tieto pokyny. Pred prvým podaním vám má váš poskytovateľ zdravotnej starostlivosti ukázať, ako sa má Hefiya správne pripraviť a podať perom. Ak máte akékoľvek otázky, porozprávajte sa so svojím poskytovateľom zdravotnej starostlivosti.

Jednorazové naplnené pero Hefiya



Obrázok A: Časti naplneného pera Hefiya

Na obrázku A je znázornené pero s odstráneným krytom. Kryt **neodstraňujte**, kým nie ste pripravení podať injekciu.

Je dôležité, aby ste:

- **neotvárali** vonkajšiu škatuľku, kým nie ste pripravení na použitie pera.
- **nepoužívali** pero, ak sú poškodené spoje vonkajšej škatuľky alebo ak je poškodená pečať na pere.
- **nikdy** nenechávali pero bez dozoru, kde by s ním iní mohli manipulovať.
- keď vám pero spadne, **nepoužívali** ho, ak vyzerá byť poškodené alebo ak vám spadlo s odstráneným krytom.
- podali Hefiya 15 – 30 minút po vybratí z chladničky, aby bola injekcia príjemnejšia.
- po použití pero okamžite zlikvidovali. **Pero nepoužívajte opakovane.** Pozri časť **„4. Likvidácia použitých pier“** na konci tohto návodu na použitie.

Ako uchovávať pero?

- Vonkajšiu škatuľku uchovávajte v chladničke pri teplote od 2 do 8 °C.
- V prípade potreby (napríklad ak cestujete) možno Hefiya skladovať pri izbovej teplote (do 25 °C) maximálne 21 dní. Dbajte však na to, aby bol chránený pred svetlom. Po vybratí z chladničky na uchovávanie pri izbovej teplote je potrebné naplnené pero **použiť do 21 dní alebo ho zlikvidovať**, dokonca aj keď sa neskôr vráti do chladničky. Poznačte si dátum, keď ste naplnené pero prvýkrát vybrali z chladničky, ako aj dátum, kedy je potrebné ho zlikvidovať.
- Pero uchovávajte v originálnom obale, kým nebudete pripravení na použitie, aby bolo chránené pred svetlom.
- Pero neskladujte v extrémnych teplotách ani v chlade.
- Pero nezmrazujte.

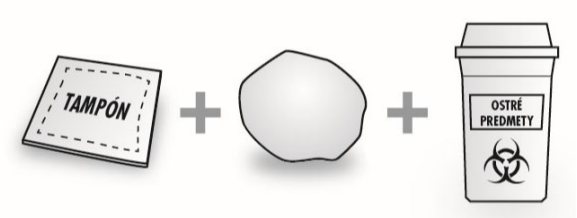
Hefiya a všetky lieky uchovávajte mimo dosahu detí.

Čo potrebujete na podanie injekcie?

Nasledujúce položky uložte na čistý rovný povrch.
Obsahom balenia je:

- naplnené pero Hefiya (pozri *obrázok A*). Každé pero obsahuje 40 mg/0,8 ml Hefiye.

Škatuľka neobsahuje (pozri *obrázok B*):

- Tampón napustený alkoholom,
- Vatový tampón alebo gázu,
- Nádobu na likvidáciu ostrých predmetov
- 

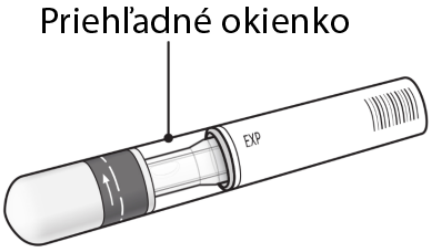
Obrázok B: Položky nezahrnuté v škatuľke

Pozri časť „**8. Likvidácia použitých pier“ na konci tohto návodu na použitie.**

Pred injekciou

Príprava pera

- Pre pohodlnejšiu injekciu vyberte pero z chladničky a ponechajte ho na pracovnom povrchu neotvorené asi 15 až 30 minút, aby dosiahlo izbovú teplotu.
- Pozrite sa do priezoru. Roztok by mal byť bezfarebný alebo žltkastý, číry až slabo opalescenčný. **Nepoužívajte** ho, ak vidíte nejaké častice a/alebo zmenu zafarbenia. Ak máte obavy týkajúce sa farby roztoku, obráťte sa na svojho lekárnika.



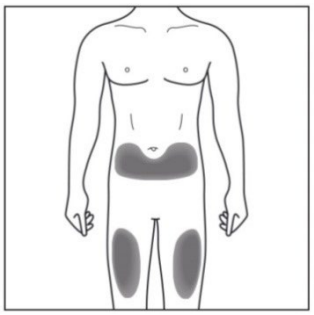
Obrázok C: Bezpečnostné kontroly pred injekciou

- Pozrite sa na dátum exspirácie (EXP) na pere. Po uplynutí dátumu exspirácie pero nepoužívajte.
- Nepoužívajte ho, ak je poškodená bezpečnostná pečať.

Obráťte sa na svojho lekárnika, ak pero nevyhovie niektorej z vyššie uvedených kontrol.

1. Výber miesta vpichu injekcie:

- Odporúčané miesto vpichu je predná časť stehien. Môžete tiež použiť spodnú časť brucha, ale nie oblasť asi 5 cm okolo pupku (pozri *obrázok D*).
- Pri každom podaní injekcie si vyberte iné miesto.
- Injekciu nepodávajte do oblastí, kde je koža citlivá, pomliaždená, červená, šupinatá alebo tvrdá. Vyhnite sa oblastiam s jazvami alebo striami. Ak máte psoriázu, NEPODÁVAJTE injekciu priamo do oblastí s psoriázovými ložiskami.



Obrázok D: Výber miesta podania injekcie

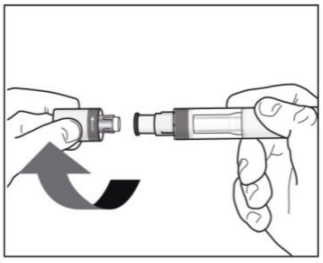
2. Očistenie miesta podania injekcie:

- Umyte si ruky dobre mydlom a vodou.
- Krúživým pohybom očistite miesto vpichu utierkou navlhčenou v alkohole. Pred injekciou nechajte vyschnúť (pozri *obrázok E*).
- Pred podaním injekcie sa nedotýkajte očistenej oblasti.

Obrázok E: Vyčistenie miesta vpichu

3. Odstránenie krytu pera:

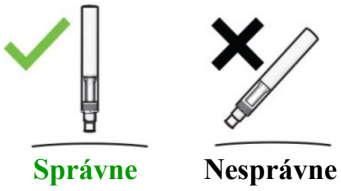
- Kryt pera odstráňte, len keď ste pripravení pero použiť.
- Odskrutkujte kryt v smere šípok (pozri *obrázok F*).
- Po odstránení kryt vyhoďte. **Nepokúšajte sa kryt znova založiť späť.**
- Pero použite do 5 minút po odstránení krytu.
- Na konci ihly môžete vidieť pár kvapiek roztoku. Toto je normálne.



Obrázok F: Odstránenie krytu

4. Držanie pera:

- Pero držte pod uhlom 90 stupňov nad čistým miestom na podanie injekcie (pozri *obrázok G*).



Obrázok G: Držanie pera

Podanie injekcie

Pred podaním injekcie si prečítajte nasledujúce informácie

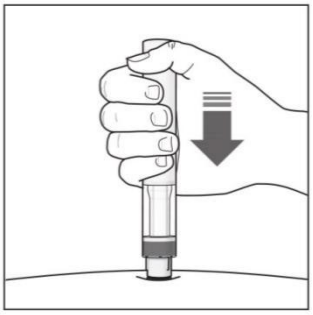
Počas injekcie začujete **dve hlasné zacvaknutia**:

- **prvé** naznačuje, že sa podanie injekcie **začalo;**
- **druhé zacvaknutie** po niekoľkých sekundách naznačuje, že sa podanie injekcie **takmer** skončilo.

Pero musíte držať pevne proti vašej pokožke, až kým sa zelený indikátor v priezore nezaplní a nezastaví.

5. Začatie s podaním injekcie:

- Zatlačte pero pevne proti pokožke, aby ste začali s podaním injekcie (pozri *obrázok H*).
- **Prvé kliknutie** naznačuje, že sa podanie injekcie začalo.
- **Držte pero** pevne proti pokožke.
- **Zelený indikátor** ukazuje postup podania injekcie.



Obrázok H: Začiatok podania injekcie

6. Dokončenie podania injekcie:

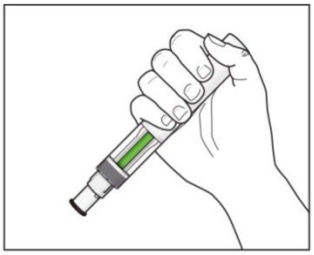
- Počúvajte druhé kliknutie. To naznačuje, že sa podanie injekcie **takmer** dokončilo.
- Kontrolujte, ako **zelený indikátor** vyplní priezor a zastaví sa (pozri *obrázok I*).
- Teraz môžete pero odstrániť.

Obrázok I: Dokončenie podania injekcie

Po podaní injekcie

7. Kontrolujte, ako zelený indikátor zaplní priezor (pozri obrázok J)**:**

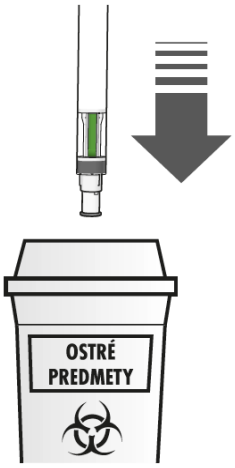
- To znamená, že liek bol podaný. Ak indikátor nie je viditeľný, obráťte sa na svojho lekára.
- V mieste vpichu sa môže objaviť malé množstvo krvi. Na miesto vpichu môžete pritlačiť vankúšik alebo gázu a držať ho tam 10 sekúnd. Miesto vpichu neutierajte. Miesto vpichu môžete prekryť malým lepiacim obväzom, ak je to potrebné.



Obrázok J: Kontrola zeleného indikátora

8. Likvidácia použitých pier:

- Použité pero zlikvidujte do nádoby na ostré predmety (uzatvárateľná nádoba odolná voči prepichnutiu). Pre bezpečnosť a ochranu zdravia vás a iných osôb sa ihly a použité perá nesmú znovu používať.
- Žiadne lieky nelikvidujte do odtoku ani do komunálneho odpadu. Opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika, ako vyhadzovať lieky, ktoré už nepoužijete. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.



Ak máte akékoľvek otázky, poraďte sa so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou, ktorí sú s Hefiyou oboznámení.

Písomná informácia pre používateľa

Hefiya 40 mg injekčný roztok v naplnenej v injekčnej striekačke
adalimumab
40 mg/0,4 ml

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znova prečítali.
- Váš lekár vám vydá aj Informačnú kartičku pre pacienta, ktorá obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti, ktoré musíte mať na mysli pred začatím liečby Hefiyou a počas liečby Hefiyou. Počas liečby a 4 mesiace po vašej poslednej injekcii (alebo poslednej injekcii vášho dieťaťa) Hefiye majte túto Informačnú kartičku pre pacienta vždy pri sebe.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Hefiya a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Hefiya
3. Ako používať Hefiya
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Hefiya
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Návod na použitie

1. Čo je Hefiya a na čo sa používa

Hefiya obsahuje účinnú látku adalimumab, liečivo, ktoré pôsobí na imunitný systém vášho tela.

Hefiya je určený na liečbu nasledujúcich zápalových ochorení:
- reumatoidná artritída,
- polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída,
- artritída spojená s entezitídou,
- ankylozujúca spondylitída,
- axiálna spondyloartritída bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy,
- psoriatická artritída,
- ložisková psoriáza,
- hidradenitis suppurativa,
- Crohnova choroba,
- ulcerózna kolitída,
- neinfekčná uveitída.

Aktívna látka Hefiye adalimumab je ľudská monoklonálna protilátka. Monoklonálne protilátky sú bielkoviny, ktoré sa viažu na špecifický cieľ v tele.

Cieľom adalimumabu je bielkovina nazývaná tumor nekrotizujúci faktor (TNFα), ktorý sa podieľa na imunitnom (obrannom) systéme a je prítomný vo zvýšených hladinách pri zápalových ochoreniach uvedených vyššie. Tým, že sa Hefiya naviaže na TNFα, blokuje svoje pôsobenie a zníži zápalový proces pri týchto ochoreniach.

Reumatoidná artritída

Reumatoidná artritída je zápalové ochorenie kĺbov.

Hefiya sa používa na liečbu reumatoidnej artritídy u dospelých. Ak máte stredne ťažkú až ťažkú reumatoidnú artritídu, môžete najprv užívať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát. Ak u vás tieto lieky nevyvolali dostatočnú odpoveď, dostanete na liečbu vašej reumatoidnej artritídy Hefiya.

Hefiya je možné použiť aj na liečbu ťažkej, aktívnej a progresívnej reumatoidnej artritídy bez predchádzajúcej liečby metotrexátom.

Bolo dokázané, že Hefiya môže spomaľovať poškodenie kĺbovej chrupavky a kosti spôsobené ochorením a zlepšuje fyzické funkcie.

Hefiya sa zvyčajne používa s metotrexátom. Ak lekár rozhodne, že metotrexát je nevhodný, môže sa podávať len samotná Hefiya.

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída je zápalové ochorenie kĺbov.

Hefiya sa používa na liečbu polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy u detí a dospievajúcich vo veku 2 až 17 rokov. Najprv môžete dostávať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát. Ak tieto lieky nevyvolali dostatočnú odpoveď, pacient dostane Hefiya.

Artritída spojená s entezitídou

Artritída spojená s entezitídou je zápalové ochorenie kĺbov a miest, kde sa šľachy pripájajú ku kosti.
Hefiya sa používa na liečbu artritídy spojenej s entezitídou u pacientov od 6 rokov.
Pacienti môžu najprv dostať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát.
Ak tieto lieky nemajú dostatočný účinok, pacienti dostanú Hefiya.

Ankylozujúca spondylitída a axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy

Ankylozujúca spondylitída a axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy sú zápalové ochorenia chrbtice.

Hefiya sa používa na liečbu týchto ochorení u dospelých. Ak máte ankylozujúcu spondylitídu alebo axiálnu spondylartritídu bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy, budete najprv dostávať iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú uspokojivú odpoveď, na zmiernenie prejavov a príznakov vášho ochorenia dostanete Hefiya.

Ložisková psoriáza u dospelých a u detí

Ložisková psoriáza je zápalové kožné ochorenie, ktoré spôsobuje červené, zlupujúce, zrohovatené ložiská na koži pokryté striebristými šupinami. Ložisková psoriáza môže postihovať aj nechty, spôsobovať ich drobenie, zhrubnutie a oddelenie od nechtového lôžka, čo môže byť bolestivé. Predpokladá sa, že psoriáza je spôsobená problémom s imunitným systémom organizmu, ktorý vedie k zvýšenej tvorbe kožných buniek.

Hefiya sa používa na liečbu stredne ťažkej až ťažkej ložiskovej psoriázy u dospelých. Hefiya sa používa na liečbu ťažkej ložiskovej psoriázy u detí a dospievajúcich vo veku od 4 do 17 rokov, u ktorých lokálna liečba a fotoliečby neúčinkovali veľmi dobre, alebo nie sú u nich vhodné.

Psoriatická artritída

Psoriatická artritída je zápalové ochorenie kĺbov pri lupienke (psoriáze).

Hefiya sa používa na liečbu psoriatickej artritídy u dospelých. Bolo preukázané, že Hefiya spomaľuje poškodenie chrupavky a kosti kĺbov zapríčinené ochorením a zlepšuje fyzickú funkciu.

Hidradenitis suppurativa u dospelých a dospievajúcich

Hidradenitis suppurativa (niekedy označovaná ako akné inversa) je dlhotrvajúce a často bolestivé zápalové kožné ochorenie. Príznaky môžu zahŕňať bolestivé uzlíky (hrčky) a abscesy (vriedky), z ktorých môže vytekať hnis.
Najčastejšie postihuje konkrétne oblasti kože, ako je oblasť pod prsníkmi, podpazušie, vnútorná strana stehien, slabiny a zadok. V postihnutých oblastiach môže dôjsť aj k zjazveniu.

Hefiya sa používa na liečbu
- stredne ťažkej až ťažkej hidradenitis suppurativa u dospelých a
- stredne ťažkej až ťažkej hidradenitis suppurativa u dospievajúcich vo veku 12 až 17 rokov.

Hefiya môže znížiť počet uzlíkov a abscesov, ako aj bolesť, ktorá je s týmto ochorením často spojená. Najprv môžete dostávať iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete Hefiya.

Crohnova choroba u dospelých a u detí

Crohnova choroba je zápalové ochorenie čriev.

Hefiya sa používa na liečbu
- stredne ťažkej až ťažkej Crohnovej choroby u dospelých a
- stredne ťažkej až ťažkej Crohnovej choroby u detí a dospievajúcich vo veku 6 až 17 rokov.

Ak máte Crohnovu chorobu, budú vám najprv podávané iné lieky. Ak nebudete dostatočne reagovať na liečbu týmito liekmi, dostanete na zmiernenie prejavov a príznakov vašej Crohnovej choroby Hefiya.

Ulcerózna kolitída u dospelých a u detí

Ulcerózna kolitída je zápalové ochorenie hrubého čreva.

Hefiya sa používa na liečbu
- stredne ťažkej až ťažkej ulceróznej kolitídy u dospelých a
- stredne ťažkej až ťažkej ulceróznej kolitídy u detí a dospievajúcich od 6 do 17 rokov.

Ak máte ulceróznu kolitídu, najprv môžete dostať iné lieky. Ak tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, pacient dostane na zmiernenie prejavov a príznakov vašej ulceróznej kolitídy Hefiya.

Neinfekčná uveitída u dospelých a u detí

Neinfekčná uveitída je zápalové ochorenie postihujúce niektoré časti oka. Zápal vedie k zhoršeniu videnia a/alebo prítomnosti zákalu oka (čierne bodky alebo jemné čiarky, ktoré sa pohybujú v zornom poli). Hefiya pôsobí tak, že tento zápal znižuje.

Hefiya sa používa na liečbu
- dospelých s neinfekčnou uveitídou so zápalom postihujúcim zadnú stranu oka,
- detí vo veku od 2 rokov s chronickou neinfekčnou uveitídou so zápalom postihujúcim prednú časť.

Najprv môžete dostávať iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete Hefiya.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Hefiya

Nepoužívajte Hefiya

- ak ste alergický na adalimumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte ťažkú infekciu, vrátane tuberkulózy, sepsy (otrava krvi) alebo iných príležitostných infekcií (nezvyčajné infekcie spojené s oslabeným imunitným systémom). Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak máte príznaky infekcie, napr. horúčku, rany, pocit únavy, problémy so zubami (pozri „Upozornenia a opatrenia“).
- ak máte stredne ťažké alebo ťažké srdcové zlyhanie. Je dôležité informovať lekára, ak ste mali alebo máte vážne problémy so srdcom (pozri „Upozornenia a opatrenia“).

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika predtým, ako začnete používať Hefiya.

Alergická reakcia

- Ak sa u vás vyskytnú alergické reakcie s príznakmi ako je zvieranie na hrudníku, dýchavičnosť, závrat, opuch alebo vyrážka, nepodávajte si ďalšiu injekciu Hefiye a ihneď kontaktuje svojho lekára, pretože tieto reakcie môžu byť, v zriedkavých prípadoch, život ohrozujúce.

Infekcie

- Ak máte nejakú infekciu, vrátane dlhotrvajúcej alebo lokalizovanej infekcie (napríklad vred na nohe), poraďte sa s lekárom predtým, ako začnete používať Hefiya. Ak si nie ste istý, kontaktujte svojho lekára.

- V priebehu liečby Hefiyou môžete ľahšie dostať infekcie. Toto riziko sa môže zvýšiť, ak je funkcia vašich pľúc porušená. Tieto infekcie môžu byť závažnejšie a môžu zahŕňať tuberkulózu, infekcie spôsobené vírusmi, hubami, parazitmi alebo baktériami alebo inými nezvyčajnými infekčnými organizmami a sepsu (otravu krvi).

- V zriedkavých prípadoch tieto infekcie môžu byť život ohrozujúce. Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak sa u vás vyskytnú príznaky, ako je horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami. Lekár vám môže odporučiť dočasné prerušenie liečby Hefiyou.

Tuberkulóza (TBC)

- Pretože sa u pacientov liečených Hefiyou vyskytli prípady tuberkulózy, vyšetrí vás lekár pred začiatkom liečby Hefiyou na prejavy a príznaky tuberkulózy. Vyšetrenie bude obsahovať dôkladné lekárske posúdenie vrátane vašej anamnézy (chorobopisu) a príslušných skríningových testov (napr. röntgen hrudníka a tuberkulínový test). Vykonanie týchto vyšetrení a ich výsledky sa zaznačia do vašej **Informačnej kartičky pre pacienta**. Je veľmi dôležité, aby ste povedali lekárovi, ak ste v minulosti prekonali tuberkulózu alebo ste boli v blízkom kontakte s niekým, kto mal tuberkulózu. Tuberkulóza sa môže vyvinúť počas liečby, aj keď ste dostali preventívnu liečbu tuberkulózy. Ak sa u vás objavia počas liečby alebo po jej ukončení príznaky tuberkulózy (pretrvávajúci kašeľ, úbytok hmotnosti, nedostatok energie, mierna horúčka) alebo inej infekcie, ihneď to oznámte svojmu lekárovi.

Cestovná/opakujúca sa infekcia

- Poraďte sa s lekárom v prípade, že cestujete alebo ste cestovali do oblastí s veľmi častým výskytom hubových infekcií, ako sú histoplazmóza, kokcidioidomykóza alebo blastomykóza.

- Poraďte sa so svojím lekárom, ak sa u vás v minulosti vyskytli opakované infekcie alebo iné stavy, ktoré zvyšujú riziko infekcií.

Vírus hepatitídy B

- Informujte svojho lekára, ak ste nosičom vírusu hepatitídy B (HBV), ak máte aktívnu HBV alebo ak si myslíte, že ste mohli dostať HBV. Lekár by vás mal vyšetriť na prítomnosť HBV. Adalimumab môže reaktivovať HBV u ľudí, ktorí sú nosičmi tohto vírusu. V niektorých zriedkavých prípadoch, najmä ak užívate iné lieky, ktoré potláčajú imunitný systém, môže byť reaktivácia HBV život ohrozujúca.

Vek nad 65 rokov

- Ak ste starší ako 65 rokov, môžete byť počas liečby Hefiyou náchylnejší na infekcie. Vy a váš lekár by ste počas liečby Hefiyou mali venovať osobitnú pozornosť príznakom infekcií. Je dôležité, aby ste informovali svojho lekára, ak u seba spozorujete príznaky infekcií, ako sú horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami.

Chirurgické alebo dentálne zákroky

- Ak sa máte podrobiť chirurgickému alebo stomatologickému zákroku, povedzte lekárovi, že používate Hefiya. Lekár vám môže odporučiť dočasné prerušenie liečby Hefiyou.

Demyelinizačné ochorenie

- Ak máte alebo ak sa u vás rozvinie demyelinizačné ochorenie (ochorenie, ktoré postihuje izolačnú vrstvu okolo nervov, ako napríklad skleróza multiplex), váš lekár rozhodne, či máte dostať alebo naďalej dostávať Hefiya. Ak sa u vás vyskytnú príznaky ako zmena videnia, slabosť v rukách alebo nohách alebo znížená citlivosť alebo pálenie akejkoľvek časti tela, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Vakcíny

- Určité vakcíny obsahujú živé ale oslabené formy baktérií alebo vírusov, ktoré spôsobujú ochorenie, a nemajú sa podávať počas používania Hefiye, ak spôsobujú infekciu. Prosím, overte si túto možnosť so svojím lekárom predtým, ako dostanete ktorúkoľvek vakcínu. Odporúča sa, aby deti, pokiaľ sa dá, dostali všetky naplánované vakcinácie pre ich vek ešte pred začatím liečby Hefiyou. Ak ste počas tehotenstva liečená Hefiyou, vaše dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku takejto infekcie až približne do piateho mesiaca od poslednej dávky, ktorú ste dostali počas tehotenstva. Je dôležité, aby ste povedali lekárovi vášho dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom, že ste počas tehotenstva používali Hefiya, aby sa rozhodli, kedy má vaše dieťa dostať jednotlivé vakcíny.

Srdcové zlyhanie

- Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak ste mali alebo máte vážne problémy so srdcom. Ak máte mierne srdcové zlyhanie a ste liečený Hefiyou, musí lekár starostlivo sledovať stav vášho srdcového zlyhania. Ak sa u vás vyvinú nové alebo sa zhoršia už existujúce príznaky srdcového zlyhania (napr. dýchavičnosť alebo opuch nôh), musíte sa ihneď spojiť so svojím lekárom.

Horúčka, modriny, krvácanie a bledosť

- Telo niektorých pacientov môže stratiť schopnosť tvoriť dostatočný počet krvných buniek, ktoré pomáhajú vášmu telu bojovať s infekciami alebo pomáhajú zastaviť krvácanie. Ak dostanete horúčku, ktorá pretrváva, tvoria sa vám modriny alebo veľmi ľahko krvácate alebo ste veľmi bledý, informujte ihneď vášho lekára. Váš lekár môže rozhodnúť o ukončení liečby.

Rakovina

Pri používaní Hefiye alebo iných TNFα blokátorov sa u detských a dospelých pacientov veľmi zriedkavo vyskytli prípady určitých typov rakoviny. Ľudia so závažnejšou reumatoidnou artritídou, ktorí majú chorobu počas dlhého obdobia, môžu mať vyššie ako priemerné riziko, že dostanú lymfóm a leukémiu. Ak používate Hefiya, môže sa u vás zvýšiť riziko výskytu lymfómu, leukémie alebo iných nádorov. U pacientov, používajúcich Hefiya, boli zaznamenané zriedkavé prípady špecifických a ťažkých typov lymfómu. Niektorí z týchto pacientov boli liečení aj liečivami azatioprinom alebo merkaptopurínom. Informujte lekára v prípade, že užívate spolu s adalimumabom azatioprin alebo merkaptopurín.
U pacientov používajúcich adalimumab sa zaznamenali prípady nemelanómovej rakoviny kože. Ak sa počas liečby alebo po liečbe objavia nové oblasti poškodenej kože alebo ak existujúce známky alebo oblasti poškodenia zmenia svoj vzhľad, informujte svojho lekára.

- U pacientov so špecifickým typom pľúcnej choroby nazývanej chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) sa pri liečbe iným TNFα blokátorom hlásili prípady rakoviny, inej ako lymfóm. Ak máte CHOCHP alebo ak veľa fajčíte, poraďte sa so svojím lekárom o tom, či je pre vás vhodná liečba TNFα blokátorom.

Autoimunitné ochorenia

- V zriedkavých prípadoch môže liečba Hefiyou viesť k vzniku lupusu podobnému syndrómu. Kontaktujte svojho lekára, ak sa vyskytnú príznaky, ako je pretrvávajúca nevysvetliteľná vyrážka, horúčka, bolesť kĺbov alebo únava.

Deti a dospievajúci

- Očkovanie: ak je možné, vaše dieťa má mať aktualizované všetky očkovania pred použitím Hefiye.

Iné lieky a Hefiya

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Hefiya sa môže podávať spolu s metotrexátom alebo s určitými chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi (sulfasalazín, hydroxychlorochín, leflunomid a injekčné lieky obsahujúce zlato), steroidmi alebo liekmi proti bolesti, vrátane nesteroidových protizápalových liekov (NSAIDs).

Nepoužívajte Hefiya s liekmi, ktoré obsahujú liečivo anakinra alebo abatacept, pre zvýšené riziko ťažkej infekcie. Kombinácia adalimumabu a iných antagonistov TNF a anakinre alebo abataceptu sa neodporúča z dôvodu zvýšeného rizika infekcií vrátane závažných infekcií a iných potenciálnych farmakologických interakcií. Ak máte otázky, opýtajte sa svojho lekára.

Tehotenstvo a dojčenie

- Mali by ste zvážiť používanie primeranej antikoncepcie, aby ste zabránili otehotneniu, a pokračovať v jej používaní aspoň 5 mesiacov po poslednom podaní Hefiye.
- Ak ste tehotná, myslíte si, že by ste mohli byť tehotná, alebo plánujete otehotnieť, poraďte sa s lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.
- Hefiya sa má používať počas tehotenstva, iba ak je to potrebné.

- Podľa štúdie zameranej na tehotenstvo sa nepreukázalo vyššie riziko vrodených chýb, keď matka dostávala adalimumab počas tehotenstva, v porovnaní s matkami s rovnakým ochorením, ktoré nedostávali adalimumab.
- Hefiya sa môže používať počas dojčenia.
- Ak dostávate Hefiya počas tehotenstva, vaše dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku infekcie.
- Je dôležité informovať lekárov vášho dieťaťa a ďalších zdravotníckych pracovníkov, že ste počas tehotenstva používali Hefiya ešte predtým, ako vaše dieťa dostane akúkoľvek vakcínu (ďalšie informácie o vakcínach nájdete v časti „Upozornenia a opatrenia“).

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Hefiya môže mať mierny vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá, bicyklovať alebo obsluhovať stroje. Po podaní Hefiye sa môže vyskytnúť pocit točenia hlavy (závraty) a poruchy zraku.

Hefiya obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej 0,4 ml dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Hefiya

Vždy používajte tento liek presne tak, ako povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčané dávky pre Hefiya pre všetky schválené použitia sú uvedené v nasledujúcej tabuľke. Váš lekár môže predpísať inú silu Hefiye, ak potrebujete inú dávku.

Reumatoidná artritída, psoriatická artritída, ankylozujúca spondylitída alebo axiálna spondyloartritída bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Dospelí	40 mg každý druhý týždeň v jednej dávke	Pri liečbe reumatoidnej artritídy Hefiyou sa pokračuje v podávaní metotrexátu. Ak lekár rozhodne, že metotrexát je nevhodný, môže sa podávať len samotný Hefiya. Ak máte reumatoidnú artritídu a nedostávate spoločne s Hefiyou metotrexát, lekár môže rozhodnúť, že budete dostávať 40 mg Hefiye každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Deti, dospievajúci a dospelí od 2 rokov s telesnou hmotnosťou 30 kg alebo vyššou	40 mg každý druhý týždeň	Nevzťahuje sa.

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Deti, dospievajúci od 2 rokov s telesnou hmotnosťou 10 kg a nižšou ako 30 kg	20 mg každý druhý týždeň	Nevzťahuje sa.

Artritída spojená s entezitídou		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Deti, dospievajúci a dospelí od 6 rokov s telesnou hmotnosťou 30 kg alebo vyššou	40 mg každý druhý týždeň	Nevzťahuje sa.
Deti a dospievajúci od 6 rokov s telesnou hmotnosťou 15 kg a nižšou ako 30 kg	20 mg každý druhý týždeň	Nevzťahuje sa.

Ložisková psoriáza		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Dospelí	Začiatočná dávka 80 mg (podaná ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) nasledovaná 40 mg každý druhý týždeň so začiatkom o týždeň po začiatočnej dávke.	V liečbe Hefiyou pokračujte tak dlho, ako vám povedal váš lekár. Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, môže lekár zvýšiť dávku na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Deti a dospievajúci vo veku 4 až 17 rokov s telesnou hmotnosťou 30 kg alebo vyššou	Začiatočná dávka 40 mg, po ktorej nasleduje 40 mg o jeden týždeň neskôr. Potom je zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	Nevzťahuje sa.
Deti a dospievajúci vo veku 4 až 17 rokov s telesnou hmotnosťou 15 kg a nižšou ako 30 kg	Začiatočná dávka 20 mg, po ktorej nasleduje 20 mg o jeden týždeň neskôr. Potom je zvyčajná dávka 20 mg každý druhý týždeň.	Nevzťahuje sa.

Hidradenitis suppurativa		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Dospelí	Začiatočná dávka 160 mg (podaná ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní) nasledovaná 80 mg dávkou (podaná ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) o dva týždne neskôr. Po ďalších dvoch týždňoch sa pokračuje s dávkou 40 mg jedenkrát za týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň podľa predpisu lekára.	Odporúča sa každý deň umývať postihnuté miesta antiseptickým prípravkom.
Dospievajúci vo veku 12 až 17 rokov s telesnou hmotnosťou 30 kg alebo vyššou	Začiatočná dávka 80 mg (podaná ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) nasledovaná 40 mg každý druhý týždeň so začiatkom o týždeň po začiatočnej dávke.	Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, môže lekár zvýšiť dávku na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň. Odporúča sa každý deň umývať postihnuté miesta antiseptickým prípravkom.

Crohnova choroba		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Dospelí	Začiatočná dávka 80 mg (podaná ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) nasledovaná 40 mg každý druhý týždeň so začiatkom o dva týždne neskôr. Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď na liečbu, lekár vám môže predpísať začiatočnú dávku dávku 160 mg (podaná ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní) potom 80 mg (podaná ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) o dva týždne neskôr. Potom je zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, môže lekár zvýšiť dávku na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Crohnova choroba u pediatrických pacientov		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Deti a dospievajúci vo veku 6 až 17 rokov s telesnou hmotnosťou 40 kg alebo vyššou	Začiatočná dávka 80 mg (podaná ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) nasledovaná 40 mg každý druhý týždeň so začiatkom o dva týždne neskôr. Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď na liečbu, lekár vám môže predpísať začiatočnú dávku 160 mg (podaná ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní) potom 80 mg (podaná ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) o dva týždne neskôr. Potom je zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, lekár vášho dieťaťa môže zvýšiť dávku na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.
Deti a dospievajúci vo veku 6 až 17 rokov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 40 kg	Začiatočná dávka 40 mg nasledovaná 20 mg každý druhý týždeň so začiatkom o dva týždne neskôr. Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď na liečbu, lekár vám môže predpísať začiatočnú dávku 80 mg (podaná ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) potom 40 mg o dva týždne neskôr. Potom je zvyčajná dávka 20 mg každý druhý týždeň.	Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, lekár vášho dieťaťa môže zvýšiť frekvenciu dávkovania na 20 mg každý týždeň.

Ulcerózna kolitída		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Dospelí	Začiatočná dávka 160 mg (podaná ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní) nasledovaná 80 mg dávkou (podaná ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) o dva týždne neskôr. Potom je zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, váš lekár môže zvýšiť dávku na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Ulcerózna kolitída u pediatrických pacientov		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Deti a dospievajúci od 6 rokov s hmotnosťou 40 kg alebo viac	Prvá dávka je 160 mg (štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), po ktorej nasleduje o dva týždne 80 mg (dve 40 mg injekcie v jeden deň). Potom je zvyčajná dávka 80 mg každý druhý týždeň.	Pacienti, ktorí počas používania dávky 80 mg každý druhý týždeň dosiahnu vek 18 rokov, majú pokračovať v predpísanej dávke.
Deti a dospievajúci od 6 rokov s hmotnosťou menej ako 40 kg	Prvá dávka je 80 mg (dve 40 mg injekcie v jeden deň), po ktorej nasleduje o dva týždne 40 mg (ako jedna 40 mg injekcia). Potom je zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	Pacienti, ktorí počas používania dávky 40 mg každý druhý týždeň dosiahnu vek 18 rokov, majú pokračovať v predpísanej dávke.

Neinfekčná uveitída		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Dospelí	Začiatočná dávka 80 mg (podaná ako dve 40 mg injekcie) nasledovaná 40 mg každý druhý týždeň so začiatkom o jeden týždeň po začiatočnej dávke.	Pri neinfekčnej uveitíde možno počas používania Hefiye pokračovať v užívaní kortikosteroidov alebo iných liekov, ktoré majú vplyv na imunitný systém. Hefiya sa môže podávať aj samostatne. Injekcie Hefiye si musíte podávať tak dlho, ako vám povedal váš lekár.
Deti a dospievajúci od 2 rokov s telesnou hmotnosťou 30 kg alebo vyššou	40 mg každý druhý týždeň.	Váš lekár môže tiež predpísať začiatočnú dávku 80 mg, ktorá sa môže podať jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej dávky 40 mg každý druhý týždeň. Hefiya sa odporúča na používanie v kombinácii s metotrexátom.
Deti a dospievajúci od 2 rokov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 30 kg	20 mg každý druhý týždeň.	Váš lekár môže tiež predpísať začiatočnú dávku 40 mg, ktorá sa môže podať jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej dávky 20 mg každý druhý týždeň. Hefiya sa odporúča na používanie v kombinácii s metotrexátom.

Spôsob a cesta podania

Hefiya sa podáva injekčne pod kožu (subkutánnou injekciou).

Podrobné pokyny ohľadom podávania injekcie Hefiye nájdete v časti **7, „Návod na použitie“.**

Ak použijete viac Hefiye, ako máte

Ak ste si náhodne podali Hefiya častejšie, ako ste mali, zavolajte lekárovi alebo lekárnikovi a vysvetlite mu, že ste použili viac lieku ako bolo potrebné. Vždy si vezmite so sebou vonkajšiu škatuľku, aj keď je prázdna.

Ak zabudnete použiť Hefiya

Ak si zabudnete dať injekciu, musíte si podať nasledujúcu dávku Hefiye čo najskôr, ako si na to spomeniete. Nasledujúcu dávku si potom podajte v ten deň, ako je naplánovaná podľa pôvodnej dávkovacej schémy, ako keby ste nevynechali dávku.

Ak prestanete používať Hefiya

Rozhodnutie prestať používať Hefiya prekonzultujte so svojím lekárom. Po ukončení liečby sa vám môžu vrátiť príznaky.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Väčšina vedľajších účinkov je mierneho až stredného charakteru. Niektoré však môžu byť aj závažné a môžu vyžadovať liečbu. Vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť až do 4 mesiacov po poslednej injekcii Hefiye.

Okamžite vyhľadajte lekársku pomoc, ak sa u vás vyskytli niektoré z týchto príznakov alergickej reakcie alebo srdcového zlyhania:

- silná vyrážka, žihľavka;
- opuchnutá tvár, ruky, nohy;
- problémy s dýchaním, prehĺtaním;
- dýchavičnosť pri fyzickej aktivite alebo v ľahu alebo opuch nôh.

Povedzte lekárovi čo najskôr, ako je možné, ak sa u vás vyskytol niektorý z nasledujúcich príznakov:

- prejavy a príznaky infekcie, ako je horúčka, pocit choroby, rany, problémy so zubami, pálenie pri močení, pocit slabosti alebo únavy alebo kašeľ;
- príznaky nervových problémov, ako je pálenie, znížená citlivosť, dvojité videnie alebo slabosť v rukách alebo nohách;
- prejavy rakoviny kože, také ako opuchlina alebo opar, ktorý sa nehojí;
- prejavy a príznaky naznačujúce krvné poruchy, také ako pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť.

Nižšie uvedené vedľajšie účinky, ktoré sa pozorovali pri adalimumabe.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- reakcie v mieste podania injekcie (vrátane bolesti, opuchu, začervenania alebo svrbenia);
- infekcie dýchacej sústavy (vrátane prechladnutia, nádchy, infekcie dutín, zápalu pľúc);
- bolesť hlavy;
- bolesť brucha;
- nevoľnosť a vracanie;

- vyrážka;
- bolesť svalov.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- závažné infekcie (vrátane otravy krvi a chrípky);
- črevné infekcie (vrátane gastroenteritídy);
- kožné infekcie (vrátane celulitídy a pásového oparu);
- infekcie ucha;
- infekcie úst (vrátane infekcie zubov a oparu na perách);
- infekcie reprodukčného systému;
- infekcie močového ústrojenstva;
- mykotické infekcie;
- infekcie kĺbov;
- nezhubné nádory;
- rakovina kože;
- alergické reakcie (vrátane sezónnej alergie);
- dehydratácia (odvodnenie organizmu);
- výkyvy nálady (vrátane depresie);
- úzkosť;
- poruchy spánku;
- poruchy zmyslového vnímania, ako sú tŕpnutie, pichanie alebo znížená citlivosť;
- migréna;
- príznaky stlačenia nervového koreňa (vrátane bolesti krížov a nôh);
- poruchy zraku;
- zápal oka;
- zápal očného viečka a opuch oka;
- závrat (pocit, akoby sa krútila miestnosť);
- pocit rýchleho tlkotu srdca;
- vysoký krvný tlak;
- návaly horúčavy;
- krvné podliatiny (výrazný opuch s krvnou zrazeninou);
- kašeľ;
- astma;
- dýchavičnosť;
- krvácanie do tráviaceho traktu;
- porucha trávenia (zlé trávenie, plynatosť, pálenie záhy);
- refluxná choroba (ochorenie spojené so spätným tokom kyslého žalúdkového obsahu);
- Sjögrenov syndróm (vrátane suchých očí a úst);
- svrbenie;
- svrbivá vyrážka;
- tvorba modrín;
- zápal kože (napr. ekzém);
- lámanie nechtov na rukách a nohách;
- zvýšené potenie;
- vypadávanie vlasov;
- vznik alebo zhoršenie psoriázy;
- svalové kŕče;
- krv v moči;
- ťažkosti s obličkami;
- bolesť na hrudníku;
- opuch;
- horúčka;
- zníženie počtu krvných doštičiek, ktoré zvyšuje riziko krvácania alebo tvorby modrín;

- zhoršené hojenie.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- nezvyčajné infekcie (zahŕňajúce tuberkulózu a ďalšie infekcie, ktoré sa vyskytujú v prípade zníženej odolnosti proti chorobám);
- neurologické infekcie (vrátane vírusovej meningitídy);
- infekcie oka;
- bakteriálne infekcie;
- divertikulitída (zápal a infekcia hrubého čreva);
- rakovina vrátane rakoviny lymfatického systému (lymfóm) a melanómu (typ kožnej rakoviny);
- imunitné poruchy, ktoré môžu postihovať pľúca, kožu a lymfatické uzliny (najčastejšie ako stav nazývaný sarkoidóza);
- vaskulitída (zápal krvných ciev);
- tremor (trasenie);
- neuropatia (poškodenie nervov);
- mozgová príhoda;
- strata sluchu, hučanie v ušiach;
- pocit nepravidelného tlkotu srdca, ako je preskakovanie srdca;
- srdcové ťažkosti, ktoré môžu spôsobiť dýchavičnosť alebo opuchy členkov;
- infarkt myokardu;
- vydutina v stene hlavnej tepny, zápal a krvné zrazeniny v žilách, blokáda krvných ciev;
- ochorenia pľúc, spôsobujúce dýchavičnosť (vrátane zápalu);
- pľúcna embólia (upchatie tepny v pľúcach);
- pleurálny výpotok (abnormálne nahromadenie tekutiny v pleurálnej dutine);
- zápal pankreasu, spôsobujúci ťažkú bolesť brucha a chrbta;
- ťažkosti s prehĺtaním;
- edém (opuch) tváre;
- zápal žlčníka, žlčníkové kamene;
- stukovatenie pečene (vytváranie tuku v pečeňových bunkách);
- nočné potenie;
- jazvy;
- abnormálne narušenie svalov;
- systémový lupus erythematosus (porucha imunity vrátane zápalu kože, srdca, pľúc, kĺbov a ďalších orgánových systémov);
- prerušovaný spánok;
- impotencia;
- zápaly.

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 ľudí)

- leukémia (nádorové ochorenie postihujúce krv a kostnú dreň);
- ťažká alergická reakcia so šokom;
- skleróza multiplex;
- nervové poruchy (napr. zápal očného nervu a Guillainov-Barrého syndróm, stav, ktorý môže spôsobiť svalovú slabosť, abnormálne pocity, brnenie v rukách a hornej časti tela);
- zastavenie činnosti srdca;
- pľúcna fibróza (zjazvenie pľúc);
- perforácia čreva (diera v črevnej stene);
- hepatitída (zápal pečene);
- reaktivácia infekcie hepatitídy B;
- autoimunitná hepatitída (zápal pečene, spôsobený vlastným imunitným systémom tela);
- kožná vaskulitída (zápal krvných ciev v koži);

- Stevensov-Johnsonov syndróm (život ohrozujúca reakcia s príznakmi podobnými chrípke a pľuzgierovitou vyrážkou);
- edém (opuch) tváre súvisiaci s alergickými reakciami;
- multiformný erytém (zápalová kožná vyrážka);
- lupusu podobný syndróm;
- angioedém (lokalizovaný opuch kože);
- lichenoidná kožná reakcia (svrbivá červenofialová kožná vyrážka).

Neznáme (frekvenciu nie je možné odhadnúť z dostupných údajov)

- hepatosplenický T-lymfóm (zriedkavá krvná rakovina, ktorá je často smrteľná);
- karcinóm z Merkelových buniek (typ rakoviny kože);
- Kaposiho sarkóm, zriedkavé nádorové ochorenie súvisiace s infekciou ľudským herpesovým vírusom typu 8. Kaposiho sarkóm sa najčastejšie vyskytuje vo forme červenofialových lézií na koži;
- zlyhanie pečene;
- zhoršenie stavu nazývaného dermatomyozitída (prejavuje sa ako kožná vyrážka sprevádzaná svalovou slabosťou);
- prírastok hmotnosti (u väčšiny pacientov bol prírastok hmotnosti malý).

Niektoré vedľajšie účinky pozorované pri liečbe adalimumabom sa neprejavujú žiadnymi príznakmi a dajú sa odhaliť len za pomoci krvných testov. Tieto nežiaduce udalosti zahŕňajú:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- znížené hodnoty bielych krviniek;
- znížené hodnoty červených krviniek;
- zvýšené hodnoty tukov v krvi;
- zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- zvýšené hodnoty bielych krviniek;
- znížené hodnoty krvných doštičiek;
- zvýšené hodnoty kyseliny močovej v krvi;
- abnormálne hladiny sodíka v krvi;
- znížené hodnoty vápnika v krvi;
- znížené hodnoty fosfátov v krvi;
- zvýšené hladiny cukru v krvi;
- zvýšené hladiny laktátdehydrogenázy v krvi;
- prítomnosť autoprotilátok v krvi;
- nízka hladina draslíka v krvi.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- zvýšené hodnoty bilirubínu (krvný test pečene).

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 ľudí)

- znížené hodnoty bielych krviniek, červených krviniek a krvných doštičiek.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii.

Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Hefiya

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na etikete/blistri/škatuľke po skratke EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Alternatívne uchovávanie:

V prípade potreby (napr. ak cestujete) môžete jednotlivú naplnenú injekčnú striekačku Hefiye uchovávať pri izbovej teplote (do 25 °C) po dobu 42 dní - určite ju chráňte pred svetlom. Akonáhle naplnenú injekčnú striekačku vyberiete z chladničky a ponecháte pri izbovej teplote, **musíte ju použiť do 42 dní alebo zlikvidovať**, a to aj vtedy, ak ste ju dali naspäť do chladničky. Zaznamenajte si dátum, keď ste naplnenú injekčnú striekačku prvýkrát vybrali z chladničky, a dátum, po ktorom sa má zlikvidovať.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Hefiya obsahuje

- Liečivo je adalimumab. Každá naplnená striekačka obsahuje 40 mg adalimumabu v 0,4 ml roztoku.
- Ďalšie zložky sú kyselina adipová, manitol (E 421), polysorbát 80 (E 433), kyselina chlorovodíková (E 507), hydroxid sodný (E 524) a voda na injekciu (pozri časť 2 „Hefiya obsahuje sodík“).

Ako Hefiya naplnená injekčná striekačka vyzerá a obsah balenia

Hefiya 40 mg injekčný roztok (injekcia) v naplnenej injekčnej striekačke sa dodáva ako 0,4 ml číry až mierne opalescenčný, bezfarebný alebo jemne nažltnutý roztok.

Hefiya sa dodáva v striekačke z bezfarebného skla typu I na jednorazové použitie s ihlou z nehrdzavejúcej ocele veľkosti 29G s chráničom ihly a prstovou zarážkou, gumovým krytom ihly (termoplastický elastomér) a plastovým piestom. Táto striekačka obsahuje 0,4 ml roztoku.

Škatuľky obsahujú 1 a 2 naplnené striekačky Hefiye.
Multibalenia obsahujú 6 (3 balenia po 2) naplnených striekačiek Hefiye.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.
Hefiya môže byť dostupný ako naplnená injekčná striekačka a naplnené pero.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Rakúsko

Výrobca

Sandoz GmbH Schaftenau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Rakúsko

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Rakúsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

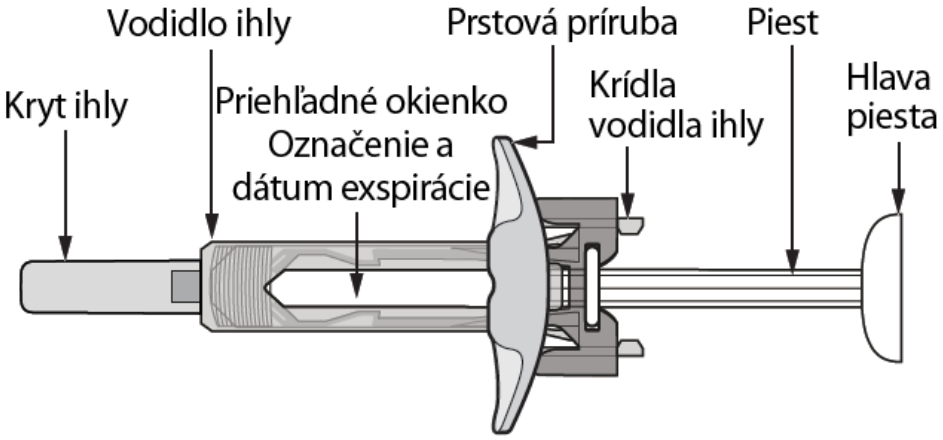
Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky https://www.ema.europa.eu.

7. Návod na použitie

Aby ste zabránili možným infekciám a aby ste zabezpečili, že používate tento liek správne, je dôležité dodržiavať tieto pokyny.

Pred podaním injekcie Hefiye si prečítajte tento návod na použitie, uistite sa, že mu rozumiete a dodržiavajte tieto pokyny. Pred prvým podaním vám má váš poskytovateľ zdravotnej starostlivosti ukázať, ako sa má Hefiya správne pripraviť a podať vopred naplnenou injekčnou striekačkou s jednou dávkou. Ak máte akékoľvek otázky, porozprávajte sa so svojím poskytovateľom zdravotnej starostlivosti.

Vaša jednorazová naplnená injekčná striekačka Hefiya s automatickým chráničom ihly s prstovou zarážkou



Obrázok A: Naplnená striekačka Hefiya s pasívnou ochranou ihly a chráničom prstov

Je dôležité, aby ste:
• **nepoužívali** naplnenú injekčnú striekačku, ak sú poškodené spoje blistra, pretože to nemusí byť pre vás bezpečné. • **neotvárali** vonkajšiu škatuľku, kým nie ste pripravení na použitie naplnenej injekčnej striekačky. • **nikdy nenechávali** naplnenú injekčnú striekačku bez dozoru, kde by s ňou iní mohli manipulovať. • keď vám striekačka spadne, **nepoužívali** ju, ak vyzerá byť poškodená, alebo ak vám spadla s odstráneným krytom ihly. • **odstraňovali** kryt ihly až tesne pred podaním injekcie. • **dbali na to, aby ste sa** pred použitím **nedotkli krídeliek chrániča ihly**. Ak sa ich dotknete, môže dôjsť k aktivácii chrániča ihly príliš skoro. • **neodstraňovali** prstovú zarážku pred podaním injekcie. • **podali** Hefiya 15 – 30 minút po vybratí z chladničky, aby bola injekcia príjemnejšia. • po použití striekačku okamžite zlikvidovali. **Nepoužívajte opakovane naplnenú injekčnú striekačku.** Pozri časť **„4. Likvidácia použitých naplnených injekčných striekačiek“** na konci tohto návodu na použitie.

Ako uchovávať naplnenú injekčnú striekačku s jednou dávkou lieku Hefiya?
• Vašu vonkajšiu škatuľku s naplnenými injekčnými striekačkami uchovávajte v chladničke pri teplote od 2 °C do 8 °C. • V prípade potreby (napríklad ak cestujete) možno Hefiya skladovať pri izbovej teplote (do 25 °C) maximálne 42 dní. Dbajte však na to, aby bol chránený pred svetlom. Po vybratí z chladničky na uchovávanie pri izbovej teplote je potrebné naplnenú striekačku použiť **do 42 dní alebo ju zlikvidovať**, dokonca aj keď sa neskôr vráti do chladničky. Poznačte si dátum, keď ste naplnenú striekačku prvýkrát vybrali z chladničky, a dátum, kedy je potrebné ju zlikvidovať. • Naplnené injekčné striekačky uchovávajte v originálnom obale, kým nebudete pripravený na použitie, aby boli chránené pred svetlom. • Naplnené injekčné striekačky neskladujte v extrémnych teplotách ani v chlade. • Naplnené injekčné striekačky nezmrazujte. **Hefiya a všetky lieky uchovávajte mimo dosahu detí.**

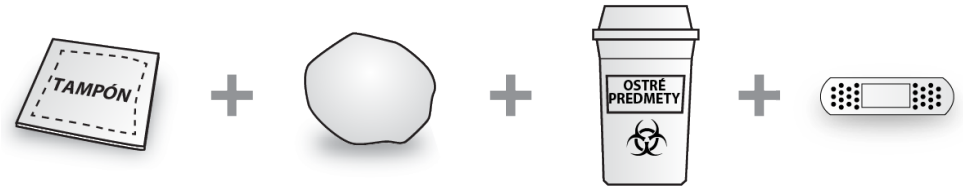
Čo potrebujete na podanie injekcie?

Umiestnite nasledujúce položky na čistý, rovný povrch.
Obsah balenia s naplnenou injekčnou striekačkou je:

- naplnená striekačka Hefiya (pozri ***obrázok A***). Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 40 mg/0,4 ml adalimumabu.

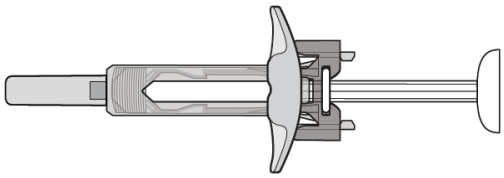
Škatuľka s naplnenou injekčnou striekačkou liekom Hefiya neobsahuje (pozri ***obrázok B***):

- Tampón napustený alkoholom,
- Vatový tampón alebo gázu,
- Nádobu na likvidáciu ostrých predmetov(pozri časť „4. Likvidácia použitých naplnených injekčných striekačiek“ na konci tohto návodu na použitie),
- Lepiaci obväz.



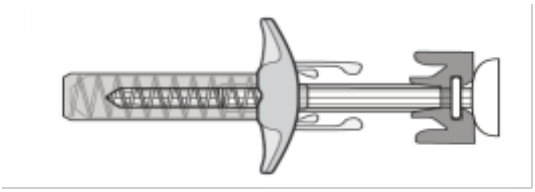
Obrázok B: Položky **nezahrnuté** v škatuľke

Pred podaním injekcie



Obrázok C: Chránič ihly nie je aktivovaný – injekčná striekačka je pripravená na použitie

- V tomto nastavení chránič ihly **NIE JE AKTIVOVANÝ**.
- Striekačka je pripravená na použitie (pozri ***obrázok C***).



Obrázok D: Chránič ihly je aktivovaný – nepoužívajte

- V tomto nastavení je chránič ihly **AKTIVOVANÝ.**
- **NEPOUŽÍVAJTE** striekačku (pozri ***obrázok D)***.

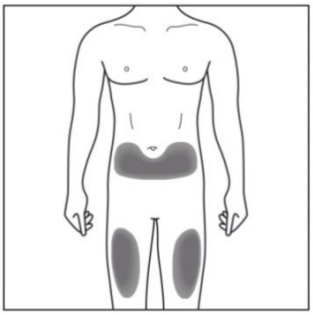
Príprava injekčnej striekačky

- Aby bola injekcia príjemnejšia, vyberte škatuľku obsahujúcu naplnenú injekčnú striekačku z chladničky a ponechajte ju na pracovnom povrchu **neotvorenú** asi 15 až 30 minút, aby dosiahla izbovú teplotu.
- Vyberte naplnenú injekčnú striekačku z blistra.
- Pozrite sa do priezoru. Roztok by mal byť bezfarebný alebo žltkastý, číry až slabo opalescenčný. Nepoužívajte, ak vidíte nejaké častice alebo zmenu zafarbenia. Ak máte obavy týkajúce sa farby roztoku, obráťte sa na svojho lekárnika.
- **Nepoužívajte** naplnenú injekčnú striekačku, ak je poškodená alebo je aktivovaný chránič ihly. Naplnenú njekčnú striekačku a balenie, v ktorom ste ju dostali, vráťte do lekárne.
- Pozrite sa na dátum exspirácie (EXP) na naplnenej injekčnej striekačke. Po uplynutí dátumu exspirácie naplnenú injekčnú striekačku nepoužívajte.

Obráťte sa na svojho lekárnika, ak injekčná striekačka nevyhovie niektorej z vyššie uvedených kontrol.

1.	Výber miesta vpichu injekcie:

- Odporúčané miesto vpichu je predná časť stehien. Môžete tiež použiť spodnú časť brucha, ale nie oblasť asi 5 cm okolo pupku (pozri ***obrázok E***).
- Pri každom podaní injekcie si vyberte iné miesto.
- Injekciu nepodávajte do oblastí, kde je koža citlivá, pomliaždená, červená, šupinatá alebo tvrdá. Vyhnite sa oblastiam s jazvami alebo striami. Ak máte psoriázu, NEPODÁVAJTE injekciu priamo do oblastí so psoriázovými ložiskami.



Obrázok E: Výber miesta podávania injekcie

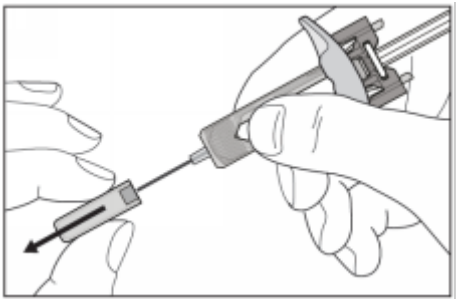
2.	Očistenie miesta podania injekcie:

- Umyte si ruky dobre mydlom a vodou.
- Krúživým pohybom očistite miesto vpichu utierkou namočenou v alkohole. Pred injekciou nechajte vyschnúť (pozri ***obrázok F***).
- Pred podaním injekcie sa **nedotýkajte** očistenej oblasti.

Obrázok F: Vyčistenie miesta vpichu

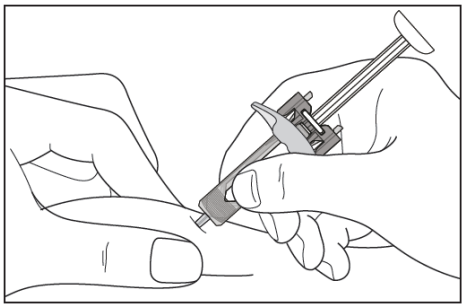
3.	Podanie injekcie:

- Opatrne vytiahnite kryt ihly tak, aby ste ho odstránili z naplnenej injekčnej striekačky (pozri ***obrázok G***).
- Kryt ihly zlikvidujte.
- Na konci ihly môžete vidieť kvapku roztoku. Toto je normálne.



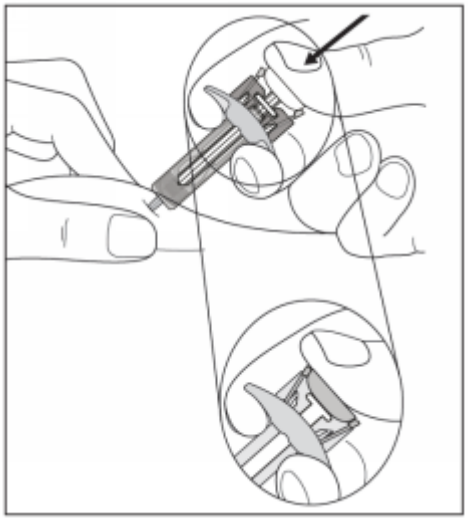
Obrázok G: Vytiahnutie krytu ihly

- Jemne urobte ryhu na pokožke v mieste vpichu (pozri ***obrázok H***).
- Zaveďte ihlu do pokožky, ako je znázornené.
- Zatlačte ihlu úplne, aby ste zaistili úplné podanie lieku.
- Injekčnú striekačku použitie do 5 minút po odstránení krytu.



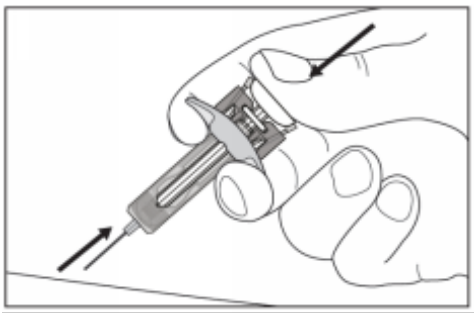
Obrázok H: Zaveďte ihlu

- Držte naplnenú injekčnú striekačku podľa obrázka (pozri ***obrázok I***).
- Pomaly stlačte piest až na doraz tak, aby hlava piesta bola úplne medzi krídlami chrániča ihly.
- Udržujte piest úplne stlačený, pričom podržte striekačku na mieste 5 sekúnd.



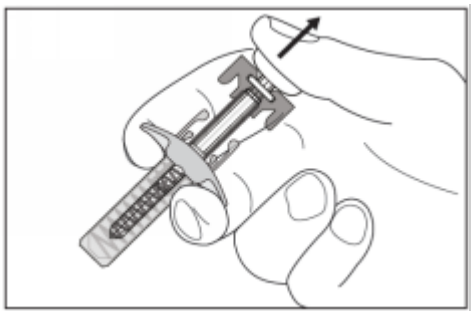
Obrázok I: Podržte injekčnú striekačku

- **Udržujte piest úplne stlačený,** zatiaľ čo opatrne zdvihnite ihlu priamo z miesta vpichu a pustite pokožku (pozri ***obrázok J)***.



Obrázok J: Vytiahnite ihlu rovno von

- Pomaly uvoľnite piest a nechajte chránič ihly automaticky zakryť vystavenú ihlu (pozri ***obrázok K***).
- V mieste vpichu sa môže objaviť malé množstvo krvi. Na miesto vpichu môžete pritlačiť vatový tampón alebo gázu a držať ho tam 10 sekúnd. Miesto vpichu neutierajte. Miesto vpichu môžete prekryť malým lepiacim obväzom, ak je to potrebné.



Obrázok K: Pomaly uvoľnite piest

4. Likvidácia použitých striekačiek:	
• Použitú injekčnú striekačku zlikvidujte do nádoby na ostré predmety (uzatvárateľná nádoba odolná voči prepichnutiu, pozri ***obrázok L***). V záujme bezpečnosti a ochrany zdravia vás a iných osôb sa ihly a použité injekčné striekačky nesmú znovu používať. • Žiadne lieky nelikvidujte do odtoku ani komunálneho odpadu. Opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika, ako vyhadzovať lieky, ktoré už nepoužijete. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.	 ***Obrázok L*:** Likvidácia použitej injekčnej striekačky

Ak máte akékoľvek otázky, poraďte sa so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou, ktorí sú s Hefiyou oboznámení.

Písomná informácia pre používateľa

Hefiya 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere
adalimumab
40 mg/0,4 ml

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znova prečítali.
- Váš lekár vám vydá aj **Informačnú kartičku pre pacienta**, ktorá obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti, ktoré musíte mať na mysli pred začatím liečby Hefiyou a počas liečby Hefiyou. Počas liečby a 4 mesiace po vašej poslednej injekcii (alebo poslednej injekcii vášho dieťaťa) Hefiye majte túto **Informačnú kartičku pre pacienta** vždy pri sebe.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Hefiya a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Hefiya
3. Ako používať Hefiya
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Hefiya
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Návod na použitie

1. Čo je Hefiya a na čo sa používa

Hefiya obsahuje účinnú látku adalimumab, liečivo, ktoré pôsobí na imunitný systém vášho tela. Hefiya je určený na liečbu nasledujúcich zápalových ochorení:

- reumatoidná artritída,
- polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída,
- artritída spojená s entezitídou,
- ankylozujúca spondylitída,
- axiálna spondyloartritída bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy,
- psoriatická artritída,
- ložisková psoriáza,
- hidradenitis suppurativa,
- Crohnova choroba,
- ulcerózna kolitída,
- neinfekčná uveitída.

Aktívna látka Hefiye, adalimumab, je ľudská monoklonálna protilátka. Monoklonálne protilátky sú bielkoviny, ktoré sa viažu na špecifický cieľ v tele.

Cieľom adalimumabu je bielkovina nazývaná tumor nekrotizujúci faktor (TNFα), ktorý sa podieľa na imunitnom (obrannom) systéme a je prítomný vo zvýšených hladinách pri zápalových ochoreniach uvedených vyššie. Tým, že sa Hefiya naviaže na TNFα, blokuje svoje pôsobenie a zníži zápalový proces pri týchto ochoreniach.

Reumatoidná artritída

Reumatoidná artritída je zápalové ochorenie kĺbov.

Hefiya sa používa na liečbu reumatoidnej artritídy u dospelých. Ak máte stredne ťažkú až ťažkú reumatoidnú artritídu, môžete najprv užívať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát. Ak u vás tieto lieky nevyvolali dostatočnú odpoveď, dostanete na liečbu vašej reumatoidnej artritídy Hefiya.

Hefiya je možné použiť aj na liečbu ťažkej, aktívnej a progresívnej reumatoidnej artritídy bez predchádzajúcej liečby metotrexátom.

Bolo dokázané, že Hefiya môže spomaľovať poškodenie kĺbovej chrupavky a kosti spôsobené ochorením a zlepšuje fyzické funkcie.

Hefiya sa zvyčajne používa s metotrexátom. Ak lekár rozhodne, že metotrexát je nevhodný, môže sa podávať len samotný Hefiya.

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída je zápalové ochorenie kĺbov, ktoré sa zvyčajne prvýkrát prejavuje v detstve.

Hefiya sa používa na liečbu polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy u detí a dospievajúcich vo veku 2 až 17 rokov. Najprv môžete dostávať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát. Ak tieto lieky nevyvolali dostatočnú odpoveď, pacient Hefiya.

Artritída spojená s entezitídou

Artritída spojená s entezitídou je zápalové ochorenie kĺbov a miest, kde sa šľachy pripájajú ku kosti. Hefiya sa používa na liečbu artritídy spojenej s entezitídou u pacientov vo veku od 6 rokov. Pacienti môžu najprv dostať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát.
Ak tieto lieky nemajú dostatočný účinok, pacienti dostanú Hefiya.

Ankylozujúca spondylitída a axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy

Ankylozujúca spondylitída a axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy sú zápalové ochorenia chrbtice.

Hefiya sa používa na liečbu týchto ochorení u dospelých. Ak máte ankylozujúcu spondylitídu alebo axiálnu spondylartritídu bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy, budete najprv dostávať iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú uspokojivú odpoveď, na zmiernenie prejavov a príznakov vášho ochorenia dostanete Hefiya.

Ložisková psoriáza u dospelých a u detí

Ložisková psoriáza je zápalové kožné ochorenie, ktoré spôsobuje začervenané, šupinaté, zrohovatené ložiská na koži pokryté striebristými šupinami. Ložisková psoriáza môže postihovať aj nechty, spôsobovať ich drobenie, zhrubnutie a oddelenie od nechtového lôžka, čo môže byť bolestivé. Psoriáza je pravdepodobne spôsobená problémom s imunitným systémom organizmu, ktorý vedie k zvýšenej tvorbe kožných buniek.

Hefiya sa používa na liečbu stredne ťažkej až ťažkej ložiskovej psoriázy u dospelých. Hefiya sa používa na liečbu ťažkej ložiskovej psoriázy u detí a dospievajúcich vo veku od 4 do 17 rokov, u ktorých lokálna liečba a fotoliečba neúčinkovali veľmi dobre, alebo nie sú u nich vhodné.

Psoriatická artritída

Psoriatická artritída je zápalové ochorenie kĺbov pri lupienke (psoriáze).

Hefiya sa používa na liečbu psoriatickej artritídy u dospelých. Bolo preukázané, že Hefiya spomaľuje poškodenie chrupavky a kosti kĺbov zapríčinené ochorením a zlepšuje fyzickú funkciu.

Hidradenitis suppurativa u dospelých a dospievajúcich

Hidradenitis suppurativa (niekedy označovaná ako akné inversa) je dlhotrvajúce a často bolestivé zápalové kožné ochorenie. Príznaky môžu zahŕňať bolestivé uzlíky (hrčky) a abscesy (vriedky), z ktorých môže vytekať hnis.
Najčastejšie postihuje konkrétne oblasti kože, ako je oblasť pod prsníkmi, podpazušie, vnútorná strana stehien, slabiny a zadok. V postihnutých oblastiach môže dôjsť aj k zjazveniu.

Hefiya sa používa na liečbu
- stredne ťažkej až ťažkej hidradenitis suppurativa u dospelých a
- stredne ťažkej až ťažkej hidradenitis suppurativa u dospievajúcich vo veku 12 až 17 rokov.

Hefiya môže znížiť počet uzlíkov a abscesov, ako aj bolesť, ktorá je s týmto ochorením často spojená. Najprv môžete dostávať iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete Hefiya.

Crohnova choroba u dospelých a u detí

Crohnova choroba je zápalové ochorenie čriev.

Hefiya sa používa na liečbu
- stredne ťažkej až ťažkej Crohnovej choroby u dospelých
- stredne ťažkej až ťažkej Crohnovej choroby u detí a dospievajúcich vo veku 6 až 17 rokov.

Ak máte Crohnovu chorobu, budú vám najprv podávané iné lieky. Ak nebudete dostatočne reagovať na liečbu týmito liekmi, dostanete na zmiernenie prejavov a príznakov vašej Crohnovej choroby Hefiya.

Ulcerózna kolitída u dospelých a u detí

Ulcerózna kolitída je zápalové ochorenie hrubého čreva.

Hefiya sa používa na liečbu
- stredne ťažkej až ťažkej ulceróznej kolitídy u dospelých a
- stredne ťažkej až ťažkej ulceróznej kolitídy u detí a dospievajúcich vo veku 6 až 17 rokov.

Ak máte ulceróznu kolitídu, najprv môžete dostať iné lieky. Ak tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, pacient dostane na zmiernenie prejavov a príznakov ulceróznej kolitídy Hefiya.

Neinfekčná uveitída u dospelých a u detí

Neinfekčná uveitída je zápalové ochorenie postihujúce niektoré časti oka. Zápal vedie k zhoršeniu videnia a/alebo prítomnosti zákalu oka (čierne bodky alebo jemné čiarky, ktoré sa pohybujú v zornom poli). Hefiya pôsobí tak, že tento zápal znižuje.

Hefiya sa používa na liečbu
- dospelých s neinfekčnou uveitídou so zápalom postihujúcim zadnú stranu oka,
- detí vo veku od 2 rokov s chronickou neinfekčnou uveitídou so zápalom postihujúcim prednú časť.

Najprv môžete dostávať iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete Hefiya.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Hefiya

Nepoužívajte Hefiya

- ak ste alergický na adalimumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte ťažkú infekciu, vrátane tuberkulózy, sepsy (otrava krvi) alebo iných príležitostných infekcií (nezvyčajné infekcie spojené s oslabeným imunitným systémom). Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak máte príznaky infekcie, napr. horúčku, rany, pocit únavy, problémy so zubami (pozri „Upozornenia a opatrenia“).
- ak máte stredne ťažké alebo ťažké srdcové zlyhanie. Je dôležité informovať lekára, ak ste mali alebo máte vážne problémy so srdcom (pozri „Upozornenia a opatrenia“).

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika predtým, ako začnete používať Hefiya.

Alergická reakcia

- Ak sa u vás vyskytnú alergické reakcie s príznakmi ako je zvieranie na hrudníku, dýchavičnosť, závrat, opuch alebo vyrážka, nepodávajte si ďalšiu injekciu Hefiye a ihneď kontaktuje svojho lekára, pretože tieto reakcie môžu byť, v zriedkavých prípadoch, život ohrozujúce.

Infekcie

- Ak máte nejakú infekciu, vrátane dlhotrvajúcej alebo lokalizovanej infekcie (napríklad vred na nohe), poraďte sa s lekárom predtým, ako začnete používať Hefiya. Ak si nie ste istý, kontaktujte svojho lekára.
- V priebehu liečby Hefiyou môžete ľahšie dostať infekcie. Toto riziko sa môže zvýšiť, ak je funkcia vašich pľúc porušená. Tieto infekcie môžu byť závažnejšie a môžu zahŕňať tuberkulózu, infekcie spôsobené vírusmi, hubami, parazitmi alebo baktériami alebo inými nezvyčajnými infekčnými organizmami a sepsu (otravu krvi).
- V zriedkavých prípadoch tieto infekcie môžu byť život ohrozujúce. Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak sa u vás vyskytnú príznaky, ako je horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami. Lekár vám môže odporučiť dočasné prerušenie liečby Hefiyou.

Tuberkulóza (TBC)

- Pretože sa u pacientov liečených Hefiyou vyskytli prípady tuberkulózy, vyšetrí vás lekár pred začiatkom liečby Hefiyou na prejavy a príznaky tuberkulózy. Vyšetrenie bude obsahovať dôkladné lekárske posúdenie vrátane vašej anamnézy (chorobopisu) a príslušných skríningových testov (napr. röntgen hrudníka a tuberkulínový test). Vykonanie týchto vyšetrení a ich výsledky sa zaznačia do vašej **Informačnej kartičky pre pacienta**. Je veľmi dôležité, aby ste povedali lekárovi, ak ste v minulosti prekonali tuberkulózu alebo ste boli v blízkom kontakte s niekým, kto mal tuberkulózu. Tuberkulóza sa môže vyvinúť počas liečby, aj keď ste dostali preventívnu liečbu tuberkulózy. Ak sa u vás objavia počas liečby alebo po jej ukončení príznaky tuberkulózy (pretrvávajúci kašeľ, úbytok hmotnosti, nedostatok energie, mierna horúčka) alebo inej infekcie, ihneď to oznámte svojmu lekárovi.

Cestovná/opakujúca sa infekcia

- Poraďte sa s lekárom v prípade, že cestujete alebo ste cestovali do oblastí s veľmi častým výskytom hubových infekcií, ako sú histoplazmóza, kokcidioidomykóza alebo blastomykóza.
- Poraďte sa so svojím lekárom, ak sa u vás v minulosti vyskytli opakované infekcie alebo iné stavy, ktoré zvyšujú riziko infekcií.

Vírus hepatitídy B

- Informujte svojho lekára, ak ste nosičom vírusu hepatitídy B (HBV), ak máte aktívnu HBV alebo ak si myslíte, že ste mohli dostať HBV. Lekár by vás mal vyšetriť na prítomnosť HBV. Adalimumab môže reaktivovať infekciu HBV u ľudí, ktorí sú nosičmi tohto vírusu. V niektorých zriedkavých prípadoch, najmä ak užívate iné lieky, ktoré potláčajú imunitný systém, môže byť reaktivácia infekcie HBV život ohrozujúca.

Vek nad 65 rokov

- Ak ste starší ako 65 rokov, môžete byť počas liečby Hefiyou náchylnejší na infekcie. Vy a váš lekár by ste počas liečby Hefiyou mali venovať osobitnú pozornosť príznakom infekcií. Je dôležité, aby ste informovali svojho lekára, ak u seba spozorujete príznaky infekcií, ako sú horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami.

Chirurgické alebo dentálne zákroky

- Ak sa máte podrobiť chirurgickému alebo stomatologickému zákroku, povedzte lekárovi, že používate Hefiya. Lekár vám môže odporučiť dočasné prerušenie liečby Hefiyou.

Demyelinizačné ochorenie

- Ak máte alebo ak sa u vás rozvinie demyelinizačné ochorenie (ochorenie, ktoré postihuje izolačnú vrstvu okolo nervov, ako napríklad skleróza multiplex), váš lekár rozhodne, či máte dostať alebo naďalej dostávať Hefiya. Ak sa u vás vyskytnú príznaky ako zmena videnia, slabosť v rukách alebo nohách alebo znížená citlivosť alebo pálenie akejkoľvek časti tela, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Vakcíny

- Určité vakcíny obsahujú živé ale oslabené formy baktérií alebo vírusov, ktoré spôsobujú ochorenie, a nemajú sa podávať počas používania Hefiye, ak spôsobujú infekciu. Prosím, overte si túto možnosť so svojím lekárom predtým, ako dostanete ktorúkoľvek vakcínu. Odporúča sa, aby deti, pokiaľ sa dá, dostali všetky naplánované vakcinácie pre ich vek ešte pred začatím liečby Hefiyou. Ak ste počas tehotenstva liečená Hefiyou, vaše dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku takejto infekcie až približne do piateho mesiaca od poslednej dávky, ktorú ste dostali počas tehotenstva. Je dôležité, aby ste povedali lekárovi vášho dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom, že ste počas tehotenstva používali Hefiya, aby sa rozhodli, kedy má vaše dieťa dostať jednotlivé vakcíny.

Srdcové zlyhanie

- Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak ste mali alebo máte vážne problémy so srdcom. Ak máte mierne srdcové zlyhanie a ste liečený Hefiyou, musí lekár starostlivo sledovať stav vášho srdcového zlyhania. Ak sa u vás vyvinú nové alebo sa zhoršia už existujúce príznaky srdcového zlyhania (napr. dýchavičnosť alebo opuch nôh), musíte sa ihneď spojiť so svojím lekárom.

Horúčka, modriny, krvácanie a bledosť

- Telo niektorých pacientov môže stratiť schopnosť tvoriť dostatočný počet krvných buniek, ktoré pomáhajú bojovať s infekciami alebo pomáhajú zastaviť krvácanie. Ak dostanete horúčku, ktorá pretrváva, tvoria sa vám modriny alebo veľmi ľahko krvácate alebo ste veľmi bledí, informujte ihneď vášho lekára. Váš lekár môže rozhodnúť o ukončení liečby.

Rakovina

- Pri používaní Hefiye alebo iných TNFα blokátorov sa u detských a dospelých pacientov veľmi zriedkavo vyskytli prípady určitých typov rakoviny. Ľudia so závažnejšou reumatoidnou artritídou, ktorí majú chorobu počas dlhého obdobia, môžu mať vyššie ako priemerné riziko, že dostanú lymfóm a leukémiu. Ak používate Hefiya, môže sa u vás zvýšiť riziko výskytu lymfómu, leukémie alebo iných nádorov. U pacientov používajúcich Hefiya boli zaznamenané zriedkavé prípady špecifických a ťažkých typov lymfómu. Niektorí z týchto pacientov boli liečení aj liečivami azatioprinom alebo merkaptopurínom. Informujte lekára v prípade, že užívate spolu s adalimumabom azatioprin alebo merkaptopurín.
- Okrem toho sa u pacientov užívajúcich adalimumab zaznamenali prípady nemelanómovej rakoviny kože. Ak sa počas liečby alebo po liečbe objavia nové oblasti poškodenej kože alebo ak existujúce známky alebo oblasti poškodenia zmenia svoj vzhľad, informujte svojho lekára.
- U pacientov so špecifickým typom pľúcnej choroby nazývanej chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) sa pri liečbe iným TNFα blokátorom hlásili prípady rakoviny, inej ako lymfóm. Ak máte CHOCHP alebo ak veľa fajčíte, poraďte sa so svojím lekárom o tom, či je pre vás vhodná liečba TNFα blokátorom.

Autoimunitné ochorenia

- V zriedkavých prípadoch môže liečba Hefiyou viesť k vzniku lupusu podobnému syndrómu. Kontaktujte svojho lekára, ak sa vyskytnú príznaky, ako je pretrvávajúca nevysvetliteľná vyrážka, horúčka, bolesť kĺbov alebo únava.

Deti a dospievajúci

- Očkovanie: ak je možné, vaše dieťa má mať aktualizované všetky očkovania pred použitím Hefiye.

Iné lieky a Hefiya

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Hefiya sa môže podávať spolu s metotrexátom alebo s určitými chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi (sulfasalazín, hydroxychlorochín, leflunomid a injekčné lieky obsahujúce zlato), steroidmi alebo liekmi proti bolesti, vrátane nesteroidových protizápalových liekov (NSAIDs).

Nepoužívajte Hefiya s liekmi, ktoré obsahujú liečivo anakinra alebo abatacept, pre zvýšené riziko ťažkej infekcie. Kombinácia adalimumabu a iných antagonistov TNF a anakinry alebo abataceptu sa neodporúča z dôvodu zvýšeného rizika infekcií vrátane závažných infekcií a iných potenciálnych farmakologických interakcií. Ak máte otázky, opýtajte sa svojho lekára.

Tehotenstvo a dojčenie

- Mali by ste zvážiť používanie primeranej antikoncepcie, aby ste zabránili otehotneniu, a pokračovať v jej používaní aspoň 5 mesiacov po poslednom podaní Hefiye.

- Ak ste tehotná, myslíte si, že by ste mohli byť tehotná, alebo plánujete otehotnieť, poraďte sa s lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.
- Hefiya sa má používať počas tehotenstva, iba ak je to potrebné.
- Podľa štúdie zameranej na tehotenstvo sa nepreukázalo vyššie riziko vrodených chýb, keď matka dostávala adalimumab počas tehotenstva, v porovnaní s matkami s rovnakým ochorením, ktoré nedostávali adalimumab.
- Hefiya sa môže používať počas dojčenia.
- Ak dostávate Hefiya počas tehotenstva, vaše dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku infekcie.
- Je dôležité informovať lekárov vášho dieťaťa a ďalších zdravotníckych pracovníkov, že ste počas tehotenstva používali Hefiya ešte predtým, ako vaše dieťa dostane akúkoľvek vakcínu (ďalšie informácie o vakcínach nájdete v časti „Upozornenia a opatrenia“).

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Hefiya môže mať mierny vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá, bicyklovať alebo obsluhovať stroje. Po podaní Hefiye sa môže vyskytnúť pocit točenia hlavy (závraty) a poruchy zraku.

Hefiya obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej 0,4 ml dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Hefiya

Vždy používajte tento liek presne tak, ako povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istí, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčané dávky pre Hefiya pre všetky schválené použitia sú uvedené v nasledujúcej tabuľke. Váš lekár môže predpísať inú silu Hefiye, ak potrebujete inú dávku.

Reumatoidná artritída, psoriatická artritída, ankylozujúca spondylitída alebo axiálna spondyloartritída bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Dospelí	40 mg každý druhý týždeň v jednej dávke.	Pri liečbe reumatoidnej artritídy Hefiyou sa pokračuje v podávaní metotrexátu. Ak lekár rozhodne, že metotrexát je nevhodný, môže sa podávať len samotný Hefiya. Ak máte reumatoidnú artritídu a nedostávate spoločne s Hefiyou metotrexát, lekár môže rozhodnúť, že budete dostávať 40 mg Hefiye každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Deti, dospievajúci a dospelí od 2 rokov s telesnou hmotnosťou 30 kg alebo vyššou	40 mg každý druhý týždeň	Nevzťahuje sa.
Deti, dospievajúci od 2 rokov s telesnou hmotnosťou 10 kg a nižšou ako 30 kg	20 mg každý druhý týždeň	Nevzťahuje sa.

Artritída spojená s entezitídou		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Deti, dospievajúci a dospelí od 6 rokov s telesnou hmotnosťou 30 kg alebo vyššou	40 mg každý druhý týždeň	Nevzťahuje sa.
Deti a dospievajúci od 6 rokov s telesnou hmotnosťou 15 kg a nižšou ako 30 kg	20 mg každý druhý týždeň	Nevzťahuje sa.

Ložisková psoriáza		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Dospelí	Začiatočná dávka 80 mg (podaná ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) nasledovaná 40 mg každý druhý týždeň so začiatkom o týždeň po začiatočnej dávke.	V liečbe Hefiyou pokračujte tak dlho, ako vám povedal váš lekár. Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, môže lekár zvýšiť dávku na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Deti a dospievajúci vo veku 4 až 17 rokov s telesnou hmotnosťou 30 kg alebo vyššou	Začiatočná dávka 40 mg, po ktorej nasleduje 40 mg o jeden týždeň neskôr. Potom je zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	Nevzťahuje sa.
Deti a dospievajúci vo veku 4 až 17 rokov s telesnou hmotnosťou 15 kg a nižšou ako 30 kg	Začiatočná dávka 20 mg, po ktorej nasleduje 20 mg o jeden týždeň neskôr. Potom je zvyčajná dávka 20 mg každý druhý týždeň.	Nevzťahuje sa.

Hidradenitis suppurativa		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Dospelí	Začiatočná dávka 160 mg (podaná ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní) nasledovaná 80 mg dávkou (podaná ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) o dva týždne neskôr. Po ďalších dvoch týždňoch sa pokračuje s dávkou 40 mg jedenkrát za týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň podľa predpisu lekára.	Odporúča sa každý deň umývať postihnuté miesta antiseptickým prípravkom.
Dospievajúci vo veku 12 až 17 rokov s telesnou hmotnosťou 30 kg alebo vyššou	Začiatočná dávka 80 mg (podaná ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) nasledovaná 40 mg každý druhý týždeň so začiatkom o týždeň po začiatočnej dávke.	Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, váš lekár môže zvýšiť dávku na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň. Odporúča sa každý deň umývať postihnuté miesta antiseptickým prípravkom.

Crohnova choroba		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Dospelí	Začiatočná dávka 80 mg (podaná ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) nasledovaná 40 mg každý druhý týždeň so začiatkom o dva týždne neskôr. Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď na liečbu, lekár vám môže predpísať začiatočnú dávku 160 mg (podaná ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní) potom 80 mg (podaná ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) o dva týždne neskôr. Potom je zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, váš lekár môže zvýšiť dávku na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Crohnova choroba u pediatrických pacientov		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Deti a dospievajúci vo veku 6 až 17 rokov s telesnou hmotnosťou 40 kg alebo vyššou	Začiatočná dávka 80 mg (podaná ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) nasledovaná 40 mg každý druhý týždeň so začiatkom o dva týždne neskôr. Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď na liečbu, lekár vám môže predpísať začiatočnú dávku 160 mg (podaná ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní) potom 80 mg (podaná ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) o dva týždne neskôr. Potom je zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, lekár vášho dieťaťa môže zvýšiť dávku na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.
Deti a dospievajúci vo veku 6 až 17 rokov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 40 kg	Začiatočná dávka 40 mg nasledovaná 20 mg každý druhý týždeň so začiatkom o dva týždne neskôr. Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď na liečbu, lekár vám môže predpísať začiatočnú dávku 80 mg (podaná ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) potom 40 mg o dva týždne neskôr. Potom je zvyčajná dávka 20 mg každý druhý týždeň.	Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, lekár vášho dieťaťa môže zvýšiť frekvenciu dávkovania na 20 mg každý týždeň.

Ulcerózna kolitída		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Dospelí	Začiatočná dávka 160 mg (podaná ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní) nasledovaná 80 mg dávkou (podaná ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) o dva týždne neskôr. Potom je zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, váš lekár môže zvýšiť dávku na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Ulcerózna kolitída u pediatrických pacientov		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Deti a dospievajúci od 6 rokov s hmotnosťou 40 kg alebo viac	Prvá dávka je 160 mg (štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), po ktorej nasleduje o dva týždne 80 mg (dve 40 mg injekcie v jeden deň). Potom je zvyčajná dávka 80 mg každý druhý týždeň.	Pacienti, ktorí počas používania dávky 80 mg každý druhý týždeň dosiahnu vek 18 rokov, majú pokračovať v predpísanej dávke.
Deti a dospievajúci od 6 rokov s hmotnosťou menej ako 40 kg	Prvá dávka je 80 mg (dve 40 mg injekcie v jeden deň), po ktorej nasleduje o dva týždne 40 mg (ako jedna 40 mg injekcia). Potom je zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	Pacienti, ktorí počas používania dávky 40 mg každý druhý týždeň dosiahnu vek 18 rokov, majú pokračovať v predpísanej dávke.

Neinfekčná uveitída		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Dospelí	Začiatočná dávka 80 mg (podaná ako dve 40 mg injekcie) nasledovaná 40 mg každý druhý týždeň so začiatkom o jeden týždeň po začiatočnej dávke.	Pri neinfekčnej uveitíde možno počas používania Hefiye pokračovať v užívaní kortikosteroidov alebo iných liekov, ktoré majú vplyv na imunitný systém. Hefiya sa môže podávať aj samostatne. Injekcie Hefiye si musíte podávať tak dlho, ako vám povedal váš lekár.

Neinfekčná uveitída		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Deti a dospievajúci od 2 rokov s telesnou hmotnosťou 30 kg alebo vyššou	40 mg každý druhý týždeň.	Váš lekár môže tiež predpísať začiatočnú dávku 80 mg, ktorá sa môže podať jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej dávky 40 mg každý druhý týždeň. Hefiya sa odporúča na používanie v kombinácii s metotrexátom.
Deti a dospievajúci od 2 rokov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 30 kg	20 mg každý druhý týždeň.	Váš lekár môže tiež predpísať začiatočnú dávku 40 mg, ktorá sa môže podať jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej dávky 20 mg každý druhý týždeň. Hefiya sa odporúča na používanie v kombinácii s metotrexátom.

Spôsob a cesta podania

Hefiya sa podáva injekčne pod kožu (podkožnou injekciou).

Podrobné pokyny ohľadom podávania injekcie Hefiye nájdete v časti 7, „**Návod na použitie**“.

Ak použijete viac Hefiye, ako máte

Ak ste si náhodne podali Hefiya častejšie, ako ste mali, zavolajte lekárovi alebo lekárnikovi a vysvetlite mu, že ste použili viac lieku ako bolo potrebné. Vždy si vezmite so sebou vonkajšiu škatuľku, aj keď je prázdna.

Ak zabudnete použiť Hefiya

Ak si zabudnete dať injekciu, musíte si podať nasledujúcu dávku Hefiye čo najskôr, ako si na to spomeniete. Nasledujúcu dávku si potom podajte v ten deň, ako je naplánovaná podľa pôvodnej dávkovacej schémy, ako keby ste nevynechali dávku.

Ak prestanete používať Hefiya

Rozhodnutie prestať používať Hefiya prekonzultujte so svojím lekárom. Po ukončení liečby sa vám môžu vrátiť príznaky.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Väčšina vedľajších účinkov je mierneho až stredného charakteru. Niektoré však môžu byť aj závažné a môžu vyžadovať liečbu. Vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť až do 4 mesiacov po poslednej injekcii Hefiye.

Okamžite vyhľadajte lekársku pomoc, ak sa u vás vyskytli niektoré z týchto príznakov alergickej reakcie alebo srdcového zlyhania:

- silná vyrážka, žihľavka;
- opuchnutá tvár, ruky, nohy;
- problémy s dýchaním, prehĺtaním;
- dýchavičnosť pri fyzickej aktivite alebo v ľahu alebo opuch nôh.

Povedzte lekárovi čo najskôr, ako je možné, ak sa u vás vyskytol niektorý z nasledujúcich príznakov:

- prejavy a príznaky infekcie, ako je horúčka, pocit choroby, rany, problémy so zubami, pálenie pri močení, pocit slabosti alebo únavy alebo kašeľ;
- príznaky nervových problémov, ako je pálenie, znížená citlivosť, dvojité videnie alebo slabosť v rukách alebo nohách;
- prejavy rakoviny kože, také ako opuchlina alebo opar, ktorý sa nehojí;
- prejavy a príznaky naznačujúce krvné poruchy, také ako pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť.

Nižšie uvedené vedľajšie účinky, ktoré sa pozorovali pri adalimumabe.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- reakcie v mieste podania injekcie (vrátane bolesti, opuchu, začervenania alebo svrbenia);
- infekcie dýchacej sústavy (vrátane prechladnutia, nádchy, infekcie dutín, zápalu pľúc);
- bolesť hlavy;
- bolesť brucha;
- nevoľnosť a vracanie;
- vyrážka;
- bolesť svalov.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- závažné infekcie (vrátane otravy krvi a chrípky);
- črevné infekcie (vrátane gastroenteritídy);
- kožné infekcie (vrátane celulitídy a pásového oparu);
- infekcie ucha;
- infekcie úst (vrátane infekcie zubov a oparu na perách);
- infekcie reprodukčného systému;
- infekcie močového ústrojenstva;
- mykotické infekcie;
- infekcie kĺbov;
- nezhubné nádory;
- rakovina kože;
- alergické reakcie (vrátane sezónnej alergie);
- dehydratácia (odvodnenie organizmu);
- výkyvy nálady (vrátane depresie);
- úzkosť;
- poruchy spánku;
- poruchy zmyslového vnímania, ako sú tŕpnutie, pichanie alebo znížená citlivosť;
- migréna;
- príznaky stlačenia nervového koreňa (vrátane bolesti krížov a nôh);
- poruchy zraku;
- zápal oka;
- zápal očného viečka a opuch oka;

- závrat (pocit, akoby sa krútila miestnosť);
- pocit rýchleho tlkotu srdca;
- vysoký krvný tlak;
- návaly horúčavy;
- krvné podliatiny (výrazný opuch s krvnou zrazeninou);
- kašeľ;
- astma;
- dýchavičnosť;
- krvácanie do tráviaceho traktu;
- porucha trávenia (zlé trávenie, plynatosť, pálenie záhy);
- refluxná choroba (ochorenie spojené so spätným tokom kyslého žalúdkového obsahu);
- Sjögrenov syndróm (vrátane suchých očí a úst);
- svrbenie;
- svrbivá vyrážka;
- tvorba modrín;
- zápal kože (napr. ekzém);
- lámanie nechtov na rukách a nohách;
- zvýšené potenie;
- vypadávanie vlasov;
- vznik alebo zhoršenie psoriázy;
- svalové kŕče;
- krv v moči;
- ťažkosti s obličkami;
- bolesť na hrudníku;
- opuch;
- horúčka;
- zníženie počtu krvných doštičiek, ktoré zvyšuje riziko krvácania alebo tvorby modrín;
- zhoršené hojenie.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- nezvyčajné infekcie (zahŕňajúce tuberkulózu a ďalšie infekcie, ktoré sa vyskytujú v prípade zníženej odolnosti proti chorobám);
- neurologické infekcie (vrátane vírusovej meningitídy);
- infekcie oka;
- bakteriálne infekcie;
- divertikulitída (zápal a infekcia hrubého čreva);
- rakovina vrátane rakoviny lymfatického systému (lymfóm) a melanómu (typ kožnej rakoviny);
- imunitné poruchy, ktoré môžu postihovať pľúca, kožu a lymfatické uzliny (najčastejšie ako stav nazývaný sarkoidóza);
- vaskulitída (zápal krvných ciev);
- tremor (trasenie);
- neuropatia (poškodenie nervov);
- mozgová príhoda;
- strata sluchu, hučanie v ušiach;
- pocit nepravidelného tlkotu srdca, ako je preskakovanie srdca;
- srdcové ťažkosti, ktoré môžu spôsobiť dýchavičnosť alebo opuchy členkov;
- infarkt myokardu;
- vydutina v stene hlavnej tepny, zápal a krvné zrazeniny v žilách, blokáda krvných ciev;
- ochorenia pľúc, spôsobujúce dýchavičnosť (vrátane zápalu);
- pľúcna embólia (upchatie tepny v pľúcach);
- pleurálny výpotok (abnormálne nahromadenie tekutiny v pleurálnej dutine);
- zápal pankreasu, spôsobujúci ťažkú bolesť brucha a chrbta;
- ťažkosti s prehĺtaním;

- edém (opuch) tváre;
- zápal žlčníka, žlčníkové kamene;
- stukovatenie pečene (vytváranie tuku v pečeňových bunkách);
- nočné potenie;
- jazvy;
- abnormálne narušenie svalov;
- systémový lupus erythematosus (porucha imunity vrátane zápalu kože, srdca, pľúc, kĺbov a ďalších orgánových systémov);
- prerušovaný spánok;
- impotencia;
- zápaly.

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 ľudí)

- leukémia (nádorové ochorenie postihujúce krv a kostnú dreň);
- ťažká alergická reakcia so šokom;
- skleróza multiplex;
- nervové poruchy (napr. zápal očného nervu a Guillainov-Barrého syndróm, stav, ktorý môže spôsobiť svalovú slabosť, abnormálne pocity, brnenie v rukách a hornej časti tela);
- zastavenie činnosti srdca;
- pľúcna fibróza (zjazvenie pľúc);
- perforácia čreva (diera v črevnej stene);
- hepatitída (zápal pečene);
- reaktivácia infekcie hepatitídy B;
- autoimunitná hepatitída (zápal pečene, spôsobený vlastným imunitným systémom tela);
- kožná vaskulitída (zápal krvných ciev v koži);
- Stevensov-Johnsonov syndróm (život ohrozujúca reakcia s príznakmi podobnými chrípke a pľuzgierovitou vyrážkou);
- edém (opuch) tváre súvisiaci s alergickými reakciami;
- multiformný erytém (zápalová kožná vyrážka);
- lupusu podobný syndróm;
- angioedém (lokalizovaný opuch kože);
- lichenoidná kožná reakcia (svrbivá červenofialová kožná vyrážka).

Neznáme (frekvenciu nie je možné odhadnúť z dostupných údajov)

- hepatosplenický T-lymfóm (zriedkavá krvná rakovina, ktorá je často smrteľná);
- karcinóm z Merkelových buniek (typ rakoviny kože);
- Kaposiho sarkóm, zriedkavé nádorové ochorenie súvisiace s infekciou ľudským herpesovým vírusom typu 8. Kaposiho sarkóm sa najčastejšie vyskytuje vo forme červenofialových lézií na koži;
- zlyhanie pečene;
- zhoršenie stavu nazývaného dermatomyozitída (prejavuje sa ako kožná vyrážka sprevádzaná svalovou slabosťou);
- prírastok hmotnosti (u väčšiny pacientov bol prírastok hmotnosti malý).

Niektoré vedľajšie účinky pozorované pri liečbe adalimumabom sa neprejavujú žiadnymi príznakmi a dajú sa odhaliť len za pomoci krvných testov. Tieto nežiaduce udalosti zahŕňajú:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- znížené hodnoty bielych krviniek;
- znížené hodnoty červených krviniek;
- zvýšené hodnoty tukov v krvi;
- zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- zvýšené hodnoty bielych krviniek;
- znížené hodnoty krvných doštičiek;
- zvýšené hodnoty kyseliny močovej v krvi;
- abnormálne hladiny sodíka v krvi;
- znížené hodnoty vápnika v krvi;
- znížené hodnoty fosfátov v krvi;
- zvýšené hladiny cukru v krvi;
- zvýšené hladiny laktátdehydrogenázy v krvi;
- prítomnosť autoprotilátok v krvi;
- nízka hladina draslíka v krvi.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- zvýšené hodnoty bilirubínu (krvný test pečene).

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 ľudí)

- znížené hodnoty bielych krviniek, červených krviniek a krvných doštičiek.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii.

Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Hefiya

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na etikete/blistri/škatuľke po skratke EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.

Naplnené pero uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Alternatívne uchovávanie:

V prípade potreby (napr. ak cestujete) môžete Hefiya uchovávať pri izbovej teplote (do 25 °C) po dobu maximálne 42 dní – určite ho chráňte pred svetlom. Akonáhle pero vyberiete z chladničky a ponecháte pri izbovej teplote, **musíte ho použiť do 42 dní alebo zlikvidovať**, a to aj vtedy, ak ste ho dali naspäť do chladničky. Zaznamenajte si dátum, keď ste naplnené pero prvýkrát vybrali z chladničky, a dátum, po ktorom sa má zlikvidovať.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Hefiya obsahuje

- Liečivo je adalimumab. Každá naplnená striekačka obsahuje 40 mg adalimumabu v 0,4 ml roztoku.
- Ďalšie zložky sú kyselina adipová, manitol (E 421), polysorbát 80 (E 433), kyselina chlorovodíková (E 507), hydroxid sodný (E 524) a voda na injekciu (pozri časť 2 „Hefiya obsahuje sodík“).

Ako Hefiya naplnené pero vyzerá a obsah balenia

Hefiya 40 mg injekčný roztok (injekcia) v naplnenej injekčnej striekačke sa dodáva ako 0,4 ml číry alebo mierne opalescenčný, bezfarebný až jemne nažltnutý roztok.

Hefiya sa dodáva v jednorazovej naplnenej injekčnej striekačke, ktorá je nasadená na trojuholníkovom pere s priezorom a štítkom. Injekčná striekačka vnútri pera je vyrobená zo skla typu I s ihlou z nehrdzavejúcej ocele veľkosti 29G a vnútorným gumovým krytom ihly (termoplastický elastomér), ktorá obsahuje 0,4 ml roztoku.

Škatuľky obsahujú 1, 2 a 4 naplnené perá Hefiye.
Multibalenia obsahujú 6 (3 balenia po 2) naplnených pier Hefiye.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.
Hefiya môže byť dostupný ako naplnená injekčná striekačka a naplnené pero.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Rakúsko

Výrobca

Sandoz GmbH Schaftenau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Rakúsko

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Rakúsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien
Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

Lietuva
Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

България
Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Luxembourg/Luxemburg
Sandoz nv/sa (Belgique/Belgien)
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Česká republika
Sandoz s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark/Norge/Ísland/Sverige
Sandoz A/S
Tlf./Sími/Tel: +45 63 95 10 00

Deutschland
Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti
Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Ελλάδα
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España
Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

France
Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska
Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland
Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia
Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Κύπρος
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
(Ελλάδα)
Τηλ: +30 216 600 5000

Latvija
Sandoz d.d. 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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Iné zdroje informácií

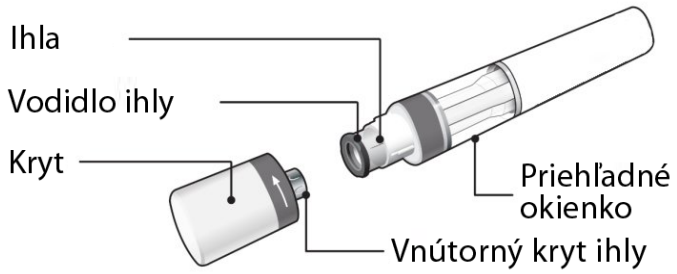
Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky https://www.ema.europa.eu.

7. Návod na použitie

Aby ste zabránili možným infekciám a aby ste zabezpečili, že používate Hefiya správne, je dôležité dodržiavať tieto pokyny.

Pred podaním injekcie Hefiye si prečítajte tento návod na použitie, uistite sa, že mu rozumiete a dodržiavajte tieto pokyny. Pred prvým podaním vám má váš poskytovateľ zdravotnej starostlivosti ukázať, ako sa má Hefiya správne pripraviť a podať naplneným perom s jednou dávkou Hefiye. Ak máte akékoľvek otázky, porozprávajte sa so svojím poskytovateľom zdravotnej starostlivosti.

Jednorazové naplnené pero Hefiya



Obrázok A: Časti naplneného pera Hefiya

Na ***obrázku A*** je znázornené pero s odstráneným krytom. Kryt **neodstraňujte**, kým nie ste pripravení podať injekciu.

Je dôležité, aby ste:
• **nepoužívali** pero, ak sú poškodené spoje vonkajšej škatuľky alebo ak je poškodená pečať na pere. • uchovávali pero v utesnenej vonkajšej škatuľke, kým nebudete pripravený na jeho použite. • **nikdy nenechávali** pero bez dozoru, kde by s ním iní mohli manipulovať. • **nepoužívali** pero, ak vám spadne, ak vyzerá byť poškodené alebo ak vám spadlo s odstráneným krytom. • **podali** Hefiya 15 – 30 minút po vybratí z chladničky, aby bola injekcia príjemnejšia. • po použití pero okamžite zlikvidovali. **Pero nepoužívajte opakovane.** Pozri časť **„8. Likvidácia použitých pier“** na konci tohto návodu na použitie.

Ako uchovávať pero?
• Škatuľku s perom uchovávajte v chladničke pri teplote od 2 do 8 °C. • V prípade potreby, napríklad ak cestujete, možno Hefiya skladovať pri izbovej teplote (do 25 °C) maximálne 42 dní. Dbajte však na to, aby bol chránený pred svetlom. Po vybratí z chladničky na uchovávanie pri izbovej teplote je potrebné naplnené pero **použiť do 42 dní alebo ho zlikvidovať**, dokonca aj keď sa neskôr vráti do chladničky. • Poznačte si dátum, keď ste naplnené pero prvýkrát vybrali z chladničky, ako aj dátum, kedy je potrebné ho zlikvidovať. • Pero uchovávajte v originálnom obale, kým nebudete pripravení na použitie, aby bolo chránené pred svetlom. • Pero neskladujte v extrémnych teplotách ani v chlade. • Pero nezmrazujte. **Hefiya a všetky lieky uchovávajte mimo dosahu detí.**

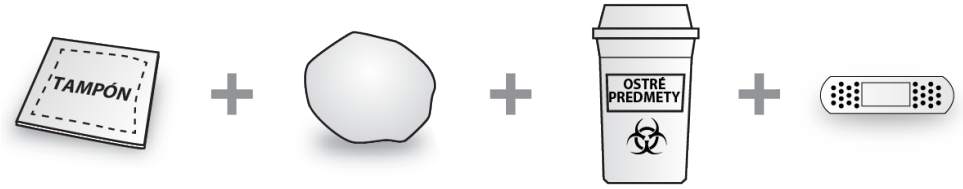
Čo potrebujete na podanie injekcie?

Nasledujúce položky uložte na čistý rovný povrch.
Obsahom balenia sú:

- naplnené pero/perá s Hefiyou (pozri ***obrázok A***). Každé pero obsahuje 40 mg/0,4 ml adalimumabu.

Škatuľka s perom neobsahuje (pozri ***obrázok B***):

- Tampón napustený alkoholom,
- Vatový tampón alebo gázu,
- Nádobu na likvidáciu ostrých predmetov (pozri časť „**8. Likvidácia použitých pier**“ na konci tohto návodu na použitie),
- Lepiaci obväz

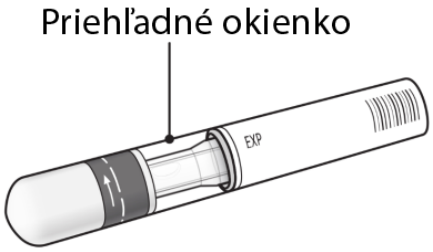


Obrázok B: Položky nezahrnuté v škatuľke

Pred injekciou

Príprava pera

- Pre pohodlnejšiu injekciu vyberte pero z chladničky a ponechajte ho na pracovnom povrchu neotvorené asi 15 až 30 minút, aby dosiahlo izbovú teplotu.
- Pozrite sa do priezoru. Roztok by mal byť bezfarebný alebo žltkastý, číry až slabo opalescenčný. **Nepoužívajte** ho, ak vidíte nejaké častice alebo zmenu zafarbenia. Možno spozorujete malé vzduchové bublinky, čo je normálne. Ak máte obavy týkajúce sa farby roztoku, obráťte sa na svojho lekárnika.



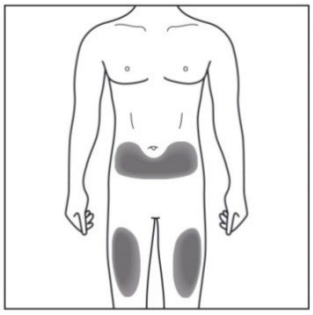
Obrázok C: Bezpečnostné kontroly pred injekciou

- Pozrite sa na dátum exspirácie (EXP) na pere (pozri ***obrázok C***). Po uplynutí dátumu exspirácie pero nepoužívajte.
- Nepoužívajte ho, ak je poškodená bezpečnostná pečať.

Obráťte sa na svojho lekárnika, ak pero nevyhovie niektorej z vyššie uvedených kontrol.

1.	Výber miesta vpichu injekcie:

- Odporúčané miesto vpichu je predná časť stehien. Môžete tiež použiť spodnú časť brucha, ale nie oblasť asi 5 cm okolo pupku (pozri ***obrázok D***).
- Pri každom podaní injekcie si vyberte iné miesto.
- Injekciu **nepodávajte** do oblastí, kde je koža citlivá, pomliaždená, červená, šupinatá alebo tvrdá. Vyhnite sa oblastiam s jazvami alebo striami.
- Ak máte psoriázu, **NEPODÁVAJTE** injekciu priamo do oblastí s psoriázovými ložiskami.



Obrázok D: Výber miesta podania injekcie

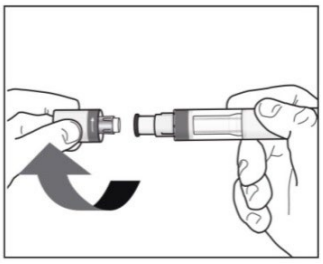
2.	Očistenie miesta podania injekcie:

- Umyte si ruky dobre mydlom a vodou.
- Krúživým pohybom očistite miesto vpichu utierkou navlhčenou v alkohole. Pred injekciou nechajte vyschnúť (pozri ***obrázok E***).
- Pred podaním injekcie sa **nedotýkajte** očistenej oblasti.

Obrázok E: Vyčistenie miesta vpichu

3.	Odstránenie krytu vášho pera:

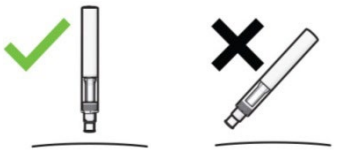
- Kryt pera odstráňte, len keď ste pripravení pero použiť.
- Odskrutkujte kryt v smere šípok (pozri ***obrázok F***).
- Po odstránení kryt vyhoďte. **Nepokúšajte sa** kryt znova založiť späť.
- Pero použite do 5 minút po odstránení krytu.
- Na konci ihly môžete vidieť pár kvapiek roztoku. Toto je normálne.



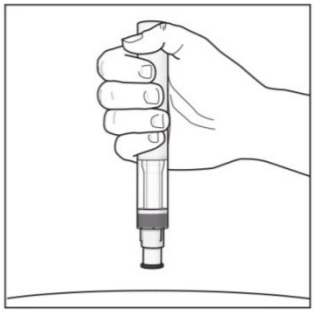
Obrázok F: Odstránenie krytu

4.	Držanie pera:

- Pero držte pod uhlom 90 stupňov nad čistým miestom na podanie injekcie (pozri ***obrázok G***).



Správne **Nesprávne**



Obrázok G: Držanie pera

Podanie injekcie

Pred podaním injekcie si prečítajte nasledujúce informácie

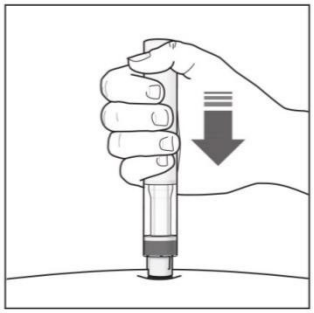
Počas injekcie začujete **dve hlasné zacvaknutia**:

- **prvé** naznačuje, že sa podanie injekcie **začalo;**
- **druhé zacvaknutie** po niekoľkých sekundách naznačuje, že sa podanie injekcie **takmer** skončilo.

Pero **musíte** držať pevne proti vašej pokožke, až kým sa **zelený indikátor** v priezore nezaplní a nezastaví.

5. Začatie s podaním injekcie:

- Zatlačte pero pevne proti pokožke, aby ste začali s podaním injekcie (pozri ***obrázok H***).
- Prvé kliknutie naznačuje, že sa podanie injekcie začalo.
- **Držte pero** pevne proti pokožke.
- Zelený indikátor ukazuje postup podania injekcie.



Obrázok H: Začiatok podania injekcie

6. Dokončenie podania injekcie:

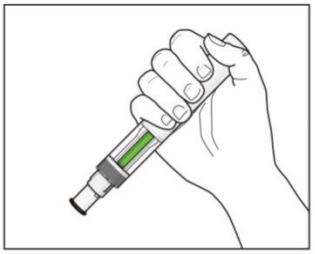
- Počúvajte druhé kliknutie. To naznačuje, že sa podanie injekcie takmer dokončilo.
- Kontrolujte, ako zelený indikátor vyplní priezor a zastaví sa (pozri ***obrázok I***).
- Teraz môžete pero odstrániť.

Obrázok I: Dokončenie podania injekcie

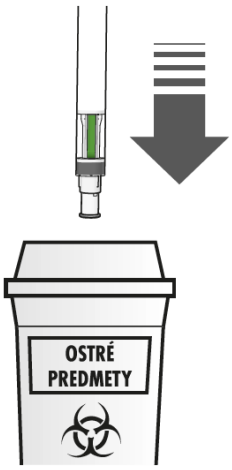
Po podaní injekcie

7. Kontrolujte, ako zelený indikátor zaplní priezor (pozri ***obrázok J***)**:**

- To znamená, že liek bol podaný. Ak indikátor nie je viditeľný, obráťte sa na svojho lekára.
- V mieste vpichu sa môže objaviť malé množstvo krvi. Na miesto vpichu môžete pritlačiť vankúšik alebo gázu a držať ho tam 10 sekúnd. Miesto vpichu neutierajte. Miesto vpichu môžete prekryť malým lepiacim obväzom, ak je to potrebné.



Obrázok J: Kontrola zeleného indikátora

8. Likvidácia použitých pier:	
• Použité pero zlikvidujte do nádoby na ostré predmety (uzatvárateľná nádoba odolná voči prepichnutiu, pozri ***obrázok K***). Pre bezpečnosť a ochranu zdravia vás a iných osôb sa ihly a použité perá nesmú znovu používať. • Žiadne lieky nelikvidujte do odtoku ani do komunálneho odpadu. Opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika, ako vyhadzovať lieky, ktoré už nepoužijete. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.	 ***Obrázok K:*** Likvidácia použitého pera

Ak máte akékoľvek otázky, poraďte sa so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou, ktorí sú s Hefiyou oboznámení.

Písomná informácia pre používateľa

Hefiya 80 mg injekčný roztok v naplnenej v injekčnej striekačke
adalimumab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znova prečítali.
- Váš lekár vám vydá aj **Informačnú kartičku pre pacienta**, ktorá obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti, ktoré musíte mať na mysli pred začatím liečby Hefiyou a počas liečby Hefiyou. Počas liečby a 4 mesiace po vašej poslednej injekcii (alebo poslednej injekcii vášho dieťaťa) Hefiye majte túto **Informačnú kartičku pre pacienta** vždy pri sebe.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Hefiya a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Hefiya
3. Ako používať Hefiya
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Hefiya
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Návod na použitie

1. Čo je Hefiya a na čo sa používa

Hefiya obsahuje účinnú látku adalimumab, liečivo, ktoré pôsobí na imunitný systém vášho tela.

Hefiya je určený na liečbu nasledujúcich zápalových ochorení:
- reumatoidná artritída,
- ložisková psoriáza,
- hidradenitis suppurativa,
- Crohnova choroba,
- ulcerózna kolitída,
- neinfekčná uveitída.

Aktívna látka Hefiye adalimumab je ľudská monoklonálna protilátka. Monoklonálne protilátky sú bielkoviny, ktoré sa viažu na špecifický cieľ v tele.

Cieľom adalimumabu je bielkovina nazývaná tumor nekrotizujúci faktor (TNFα), ktorý sa podieľa na imunitnom (obrannom) systéme a je prítomný vo zvýšených hladinách pri zápalových ochoreniach uvedených vyššie. Tým, že sa Hefiya naviaže na TNFα, blokuje svoje pôsobenie a zníži zápalový proces pri týchto ochoreniach.

<u>Reumatoidná artritída</u>

Reumatoidná artritída je zápalové ochorenie kĺbov.

Hefiya sa používa na liečbu reumatoidnej artritídy u dospelých. Ak máte stredne ťažkú až ťažkú reumatoidnú artritídu, môžete najprv užívať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát. Ak u vás tieto lieky nevyvolali dostatočnú odpoveď, dostanete na liečbu vašej reumatoidnej artritídy Hefiya.

Hefiya je možné použiť aj na liečbu ťažkej, aktívnej a progresívnej reumatoidnej artritídy bez predchádzajúcej liečby metotrexátom.

Bolo dokázané, že Hefiya môže spomaľovať poškodenie kĺbovej chrupavky a kosti spôsobené ochorením a zlepšuje fyzické funkcie.

Hefiya sa zvyčajne používa s metotrexátom. Ak lekár rozhodne, že metotrexát je nevhodný, môže sa podávať len samotná Hefiya.

Ložisková psoriáza

Ložisková psoriáza je zápalové kožné ochorenie, ktoré spôsobuje červené, zlupujúce, zrohovatené ložiská na koži pokryté striebristými šupinami. Ložisková psoriáza môže postihovať aj nechty, spôsobovať ich drobenie, zhrubnutie a oddelenie od nechtového lôžka, čo môže byť bolestivé. Predpokladá sa, že psoriáza je spôsobená problémom s imunitným systémom organizmu, ktorý vedie k zvýšenej tvorbe kožných buniek.

Hefiya sa používa na liečbu stredne ťažkej až ťažkej ložiskovej psoriázy u dospelých.

Hidradenitis suppurativa u dospelých a dospievajúcich

Hidradenitis suppurativa (niekedy označovaná ako akné inversa) je dlhotrvajúce a často bolestivé zápalové kožné ochorenie. Príznaky môžu zahŕňať bolestivé uzlíky (hrčky) a abscesy (vriedky), z ktorých môže vytekať hnis.
Najčastejšie postihuje konkrétne oblasti kože, ako je oblasť pod prsníkmi, podpazušie, vnútorná strana stehien, slabiny a zadok. V postihnutých oblastiach môže dôjsť aj k zjazveniu.

Hefiya sa používa na liečbu
- stredne ťažkej až ťažkej hidradenitis suppurativa u dospelých a
- stredne ťažkej až ťažkej hidradenitis suppurativa u dospievajúcich vo veku 12 až 17 rokov.

Hefiya môže znížiť počet uzlíkov a abscesov, ako aj bolesť, ktorá je s týmto ochorením často spojená. Najprv môžete dostávať iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete Hefiya.

Crohnova choroba u dospelých a u detí

Crohnova choroba je zápalové ochorenie čriev.

Hefiya sa používa na liečbu
- stredne ťažkej až ťažkej Crohnovej choroby u dospelých a
- stredne ťažkej až ťažkej Crohnovej choroby u detí a dospievajúcich vo veku 6 až 17 rokov.

Ak máte Crohnovu chorobu, budú vám najprv podávané iné lieky. Ak nebudete dostatočne reagovať na liečbu týmito liekmi, dostanete na zmiernenie prejavov a príznakov vašej Crohnovej choroby Hefiya.

Ulcerózna kolitída u dospelých a u detí

Ulcerózna kolitída je zápalové ochorenie hrubého čreva.

Hefiya sa používa na liečbu
- stredne ťažkej až ťažkej ulceróznej kolitídy u dospelých a
- stredne ťažkej až ťažkej ulceróznej kolitídy u detí a dospievajúcich vo veku 6 až 17 rokov.

Ak máte ulceróznu kolitídu, najprv môžete dostať iné lieky. Ak tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, pacient dostane na zmiernenie prejavov a príznakov vašej ulceróznej kolitídy Hefiya.

Neinfekčná uveitída u dospelých a u detí

Neinfekčná uveitída je zápalové ochorenie postihujúce niektoré časti oka. Zápal vedie k zhoršeniu videnia a/alebo prítomnosti zákalu oka (čierne bodky alebo jemné čiarky, ktoré sa pohybujú v zornom poli). Hefiya pôsobí tak, že tento zápal znižuje.

Hefiya sa používa na liečbu
- dospelých s neinfekčnou uveitídou so zápalom postihujúcim zadnú stranu oka,
- detí vo veku od 2 rokov s chronickou neinfekčnou uveitídou so zápalom postihujúcim prednú časť.

Najprv môžete dostávať iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete Hefiya.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Hefiya

Nepoužívajte Hefiya

- ak ste alergický na adalimumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte ťažkú infekciu, vrátane tuberkulózy, sepsy (otrava krvi) alebo iných príležitostných infekcií (nezvyčajné infekcie spojené s oslabeným imunitným systémom). Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak máte príznaky infekcie, napr. horúčku, rany, pocit únavy, problémy so zubami (pozri „Upozornenia a opatrenia“).
- ak máte stredne ťažké alebo ťažké srdcové zlyhanie. Je dôležité informovať lekára, ak ste mali alebo máte vážne problémy so srdcom (pozri „Upozornenia a opatrenia“).

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika predtým, ako začnete používať Hefiya.

Alergická reakcia

- Ak sa u vás vyskytnú alergické reakcie s príznakmi ako je zvieranie na hrudníku, dýchavičnosť, závrat, opuch alebo vyrážka, nepodávajte si ďalšiu injekciu Hefiye a ihneď kontaktuje svojho lekára, pretože tieto reakcie môžu byť, v zriedkavých prípadoch, život ohrozujúce.

Infekcie

- Ak máte nejakú infekciu, vrátane dlhotrvajúcej alebo lokalizovanej infekcie (napríklad vred na nohe), poraďte sa s lekárom predtým, ako začnete používať Hefiya. Ak si nie ste istý, kontaktujte svojho lekára.
- V priebehu liečby Hefiyou môžete ľahšie dostať infekcie. Toto riziko sa môže zvýšiť, ak je funkcia vašich pľúc porušená. Tieto infekcie môžu byť závažnejšie a môžu zahŕňať tuberkulózu, infekcie spôsobené vírusmi, hubami, parazitmi alebo baktériami alebo inými nezvyčajnými infekčnými organizmami a sepsu (otravu krvi).
- V zriedkavých prípadoch tieto infekcie môžu byť život ohrozujúce. Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak sa u vás vyskytnú príznaky, ako je horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami. Lekár vám môže odporučiť dočasné prerušenie liečby Hefiyou.

Tuberkulóza (TBC)

- Pretože sa u pacientov liečených Hefiyou vyskytli prípady tuberkulózy, vyšetrí vás lekár pred začiatkom liečby Hefiyou na prejavy a príznaky tuberkulózy. Vyšetrenie bude obsahovať dôkladné lekárske posúdenie vrátane vašej anamnézy (chorobopisu) a príslušných skríningových testov (napr. röntgen hrudníka a tuberkulínový test). Vykonanie týchto vyšetrení a ich výsledky sa zaznačia do vašej **Informačnej kartičky pre pacienta**. Je veľmi dôležité, aby ste povedali lekárovi, ak ste v minulosti prekonali tuberkulózu alebo ste boli v blízkom kontakte s niekým, kto mal tuberkulózu. Tuberkulóza sa môže vyvinúť počas liečby, aj keď ste dostali preventívnu liečbu tuberkulózy. Ak sa u vás objavia počas liečby alebo po jej ukončení príznaky tuberkulózy (pretrvávajúci kašeľ, úbytok hmotnosti, nedostatok energie, mierna horúčka) alebo inej infekcie, ihneď to oznámte svojmu lekárovi.

Cestovná/opakujúca sa infekcia

- Poraďte sa s lekárom v prípade, že cestujete alebo ste cestovali do oblastí s veľmi častým výskytom hubových infekcií, ako sú histoplazmóza, kokcidioidomykóza alebo blastomykóza.

- Poraďte sa so svojím lekárom, ak sa u vás v minulosti vyskytli opakované infekcie alebo iné stavy, ktoré zvyšujú riziko infekcií.

Vírus hepatitídy B

- Informujte svojho lekára, ak ste nosičom vírusu hepatitídy B (HBV), ak máte aktívnu HBV alebo ak si myslíte, že ste mohli dostať HBV. Lekár by vás mal vyšetriť na prítomnosť HBV. Adalimumab môže reaktivovať HBV u ľudí, ktorí sú nosičmi tohto vírusu. V niektorých zriedkavých prípadoch, najmä ak užívate iné lieky, ktoré potláčajú imunitný systém, môže byť reaktivácia HBV život ohrozujúca.

Vek nad 65 rokov

- Ak ste starší ako 65 rokov, môžete byť počas liečby Hefiyou náchylnejší na infekcie. Vy a váš lekár by ste počas liečby Hefiyou mali venovať osobitnú pozornosť príznakom infekcií. Je dôležité, aby ste informovali svojho lekára, ak u seba spozorujete príznaky infekcií, ako sú horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami.

Chirurgické alebo dentálne zákroky

- Ak sa máte podrobiť chirurgickému alebo stomatologickému zákroku, povedzte lekárovi, že používate Hefiya. Lekár vám môže odporučiť dočasné prerušenie liečby Hefiyou.

Demyelinizačné ochorenie

- Ak máte alebo ak sa u vás rozvinie demyelinizačné ochorenie (ochorenie, ktoré postihuje izolačnú vrstvu okolo nervov, ako napríklad skleróza multiplex), váš lekár rozhodne, či máte dostať alebo naďalej dostávať Hefiya. Ak sa u vás vyskytnú príznaky ako zmena videnia, slabosť v rukách alebo nohách alebo znížená citlivosť alebo pálenie akejkoľvek časti tela, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Vakcíny

- Určité vakcíny obsahujú živé ale oslabené formy baktérií alebo vírusov, ktoré spôsobujú ochorenie, a nemajú sa podávať počas používania Hefiye, ak spôsobujú infekciu. Prosím, overte si túto možnosť so svojím lekárom predtým, ako dostanete ktorúkoľvek vakcínu. Odporúča sa, aby deti, pokiaľ sa dá, dostali všetky naplánované vakcinácie pre ich vek ešte pred začatím liečby Hefiyou. Ak ste počas tehotenstva liečená Hefiyou, vaše dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku takejto infekcie až približne do piateho mesiaca od poslednej dávky, ktorú ste dostali

počas tehotenstva. Je dôležité, aby ste povedali lekárovi vášho dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom, že ste počas tehotenstva používali Hefiya, aby sa rozhodli, kedy má vaše dieťa dostať jednotlivé vakcíny.

Srdcové zlyhanie

- Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak ste mali alebo máte vážne problémy so srdcom. Ak máte mierne srdcové zlyhanie a ste liečený Hefiyou, musí lekár starostlivo sledovať stav vášho srdcového zlyhania. Ak sa u vás vyvinú nové alebo sa zhoršia už existujúce príznaky srdcového zlyhania (napr. dýchavičnosť alebo opuch nôh), musíte sa ihneď spojiť so svojím lekárom.

Horúčka, modriny, krvácanie a bledosť

- Telo niektorých pacientov môže stratiť schopnosť tvoriť dostatočný počet krvných buniek, ktoré pomáhajú vášmu telu bojovať s infekciami alebo pomáhajú zastaviť krvácanie. Ak dostanete horúčku, ktorá pretrváva, tvoria sa vám modriny alebo veľmi ľahko krvácate alebo ste veľmi bledý, informujte ihneď vášho lekára. Váš lekár môže rozhodnúť o ukončení liečby.

Rakovina

Pri používaní Hefiye alebo iných TNFα blokátorov sa u detských a dospelých pacientov veľmi zriedkavo vyskytli prípady určitých typov rakoviny. Ľudia so závažnejšou reumatoidnou artritídou, ktorí majú chorobu počas dlhého obdobia, môžu mať vyššie ako priemerné riziko, že dostanú lymfóm a leukémiu. Ak používate Hefiya, môže sa u vás zvýšiť riziko výskytu lymfómu, leukémie alebo iných nádorov. U pacientov, používajúcich Hefiya, boli zaznamenané zriedkavé prípady špecifických a ťažkých typov lymfómu. Niektorí z týchto pacientov boli liečení aj liečivami azatioprinom alebo merkaptopurínom. Informujte lekára v prípade, že užívate spolu s adalimumabom azatioprin alebo merkaptopurín.
U pacientov používajúcich adalimumab sa zaznamenali prípady nemelanómovej rakoviny kože. Ak sa počas liečby alebo po liečbe objavia nové oblasti poškodenej kože alebo ak existujúce známky alebo oblasti poškodenia zmenia svoj vzhľad, informujte svojho lekára.

- U pacientov so špecifickým typom pľúcnej choroby nazývanej chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) sa pri liečbe iným TNFα blokátorom hlásili prípady rakoviny, inej ako lymfóm. Ak máte CHOCHP alebo ak veľa fajčíte, poraďte sa so svojím lekárom o tom, či je pre vás vhodná liečba TNFα blokátorom.

Autoimunitné ochorenia

- V zriedkavých prípadoch môže liečba Hefiyou viesť k vzniku lupusu podobnému syndrómu. Kontaktujte svojho lekára, ak sa vyskytnú príznaky, ako je pretrvávajúca nevysvetliteľná vyrážka, horúčka, bolesť kĺbov alebo únava.

Deti a dospievajúci

- Očkovanie: ak je možné, vaše dieťa má mať aktualizované všetky očkovania pred použitím Hefiye.

Iné lieky a Hefiya

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Hefiya sa môže podávať spolu s metotrexátom alebo s určitými chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi (sulfasalazín, hydroxychlorochín, leflunomid a injekčné lieky obsahujúce zlato), steroidmi alebo liekmi proti bolesti, vrátane nesteroidových protizápalových liekov (NSAIDs).

Nepoužívajte Hefiya s liekmi, ktoré obsahujú liečivo anakinra alebo abatacept, pre zvýšené riziko ťažkej infekcie. Kombinácia adalimumabu a iných antagonistov TNF a anakinre alebo abataceptu sa neodporúča z dôvodu zvýšeného rizika infekcií vrátane závažných infekcií a iných potenciálnych farmakologických interakcií. Ak máte otázky, opýtajte sa svojho lekára.

Tehotenstvo a dojčenie

- Mali by ste zvážiť používanie primeranej antikoncepcie, aby ste zabránili otehotneniu, a pokračovať v jej používaní aspoň 5 mesiacov po poslednom podaní Hefiye.
- Ak ste tehotná, myslíte si, že by ste mohli byť tehotná, alebo plánujete otehotnieť, poraďte sa s lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.
- Hefiya sa má používať počas tehotenstva, iba ak je to potrebné.
- Podľa štúdie zameranej na tehotenstvo sa nepreukázalo vyššie riziko vrodených chýb, keď matka dostávala adalimumab počas tehotenstva, v porovnaní s matkami s rovnakým ochorením, ktoré nedostávali adalimumab.
- Hefiya sa môže používať počas dojčenia.
- Ak dostávate Hefiya počas tehotenstva, vaše dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku infekcie.
- Je dôležité informovať lekárov vášho dieťaťa a ďalších zdravotníckych pracovníkov, že ste počas tehotenstva používali Hefiya ešte predtým, ako vaše dieťa dostane akúkoľvek vakcínu (ďalšie informácie o vakcínach nájdete v časti „Upozornenia a opatrenia“).

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Hefiya môže mať mierny vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá, bicyklovať alebo obsluhovať stroje. Po podaní Hefiye sa môže vyskytnúť pocit točenia hlavy (závraty) a poruchy zraku.

Hefiya obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej 0,8 ml dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Hefiya

Vždy používajte tento liek presne tak, ako povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčané dávky pre Hefiya pre všetky schválené použitia sú uvedené v nasledujúcej tabuľke. Váš lekár môže predpísať inú silu Hefiye, ak potrebujete inú dávku.

Reumatoidná artritída, psoriatická artritída, ankylozujúca spondylitída alebo axiálna spondyloartritída bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Dospelí	40 mg každý druhý týždeň v jednej dávke.	Pri liečbe reumatoidnej artritídy Hefiyou sa pokračuje v podávaní metotrexátu. Ak lekár rozhodne, že metotrexát je nevhodný, môže sa podávať len samotný Hefiya. Ak máte reumatoidnú artritídu a nedostávate spoločne s Hefiyou metotrexát, lekár môže rozhodnúť, že budete dostávať 40 mg Hefiye každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Ložisková psoriáza		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Dospelí	Začiatočná dávka 80 mg (jedna 80 mg injekcia) nasledovaná 40 mg každý druhý týždeň so začiatkom o týždeň po začiatočnej dávke.	V liečbe Hefiyou pokračujte tak dlho, ako vám povedal váš lekár. Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, môže lekár zvýšiť dávku na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Hidradenitis suppurativa		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Dospelí	Začiatočná dávka 160 mg (dve 80 mg injekcie v jeden deň alebo jedna 80 mg injekcia denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní) nasledovaná 80 mg dávkou (jedna 80 mg injekcia) o dva týždne neskôr. Po ďalších dvoch týždňoch sa pokračuje s dávkou 40 mg jedenkrát za týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň podľa predpisu lekára.	Odporúča sa každý deň umývať postihnuté miesta antisepticým prípravkom.
Dospievajúci vo veku 12 až 17 rokov s telesnou hmotnosťou 30 kg alebo vyššou	Začiatočná dávka 80 mg (jedna 80 mg injekcia) nasledovaná 40 mg každý druhý týždeň so začiatkom o týždeň po začiatočnej dávke.	Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, môže lekár zvýšiť dávku na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň. Odporúča sa každý deň umývať postihnuté miesta antisepticým prípravkom.

Crohnova choroba		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Deti, dospievajúci a dospelí s telesnou hmotnosťou 40 kg alebo viac	Začiatočná dávka 80 mg (jedna 80 mg injekcia) nasledovaná 40 mg každý druhý týždeň so začiatkom o dva týždne neskôr. Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď na liečbu, lekár vám môže predpísať začiatočnú dávku dávku 160 mg (dve 80 mg injekcie v jeden deň alebo jedna 80 mg injekcia denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), potom 80 mg (jedna 80 mg injekcia) o dva týždne neskôr. Potom je zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, môže lekár zvýšiť dávku na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Crohnova choroba u pediatrických pacientov		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Deti a dospievajúci vo veku 6 až 17 rokov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 40 kg	Začiatočná dávka 40 mg nasledovaná 20 mg každý druhý týždeň so začiatkom o dva týždne neskôr. Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď na liečbu, lekár vám môže predpísať začiatočnú dávku 80 mg (jedna 80 mg injekcia) potom 40 mg o dva týždne neskôr. Potom je zvyčajná dávka 20 mg každý druhý týždeň.	Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, lekár vášho dieťaťa môže zvýšiť frekvenciu dávkovania na 20 mg každý týždeň.

Ulcerózna kolitída		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Dospelí	Začiatočná dávka 160 mg (dve 80 mg injekcie v jeden deň alebo jedna 80 mg injekcia denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní) nasledovaná 80 mg dávkou (jedna 80 mg injekcia) o dva týždne neskôr. Potom je zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, váš lekár môže zvýšiť dávku na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Ulcerózna kolitída u pediatrických pacientov		
Vek a telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Deti a dospievajúci od 6 rokov s hmotnosťou 40 kg alebo viac	Prvá dávka je 160 mg (dve 80 mg injekcie v jeden deň alebo jedna 80 mg injekcia denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), po ktorej nasleduje o dva týždne 80 mg (jedna 80 mg injekcia). Potom je zvyčajná dávka 80 mg každý druhý týždeň.	Pacienti, ktorí počas používania dávky 80 mg každý druhý týždeň dosiahnu vek 18 rokov, majú pokračovať v predpísanej dávke.
Deti a dospievajúci od 6 rokov s hmotnosťou menej ako 40 kg	Prvá dávka je 80 mg (jedna 80 mg injekcia), po ktorej nasleduje o dva týždne 40 mg (ako jedna 40 mg injekcia). Potom je zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	Pacienti, ktorí počas používania dávky 40 mg každý druhý týždeň dosiahnu vek 18 rokov, majú pokračovať v predpísanej dávke.

Neinfekčná uveitída		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Dospelí	Začiatočná dávka 80 mg (jedna 80 mg injekcia) nasledovaná 40 mg každý druhý týždeň so začiatkom o jeden týždeň po začiatočnej dávke.	Pri neinfekčnej uveitíde možno počas používania Hefiye pokračovať v užívaní kortikosteroidov alebo iných liekov, ktoré majú vplyv na imunitný systém. Hefiya sa môže podávať aj samostatne. Injekcie Hefiye si musíte podávať tak dlho, ako vám povedal váš lekár.
Deti a dospievajúci od 2 rokov s telesnou hmotnosťou 30 kg alebo vyššou	40 mg každý druhý týždeň.	Váš lekár môže tiež predpísať začiatočnú dávku 80 mg, ktorá sa môže podať jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej dávky 40 mg každý druhý týždeň. Hefiya sa odporúča na používanie v kombinácii s metotrexátom.
Deti a dospievajúci od 2 rokov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 30 kg	20 mg každý druhý týždeň.	Váš lekár môže tiež predpísať začiatočnú dávku 40 mg, ktorá sa môže podať jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej dávky 20 mg každý druhý týždeň. Hefiya sa odporúča na používanie v kombinácii s metotrexátom.

Spôsob a cesta podania

Hefiya sa podáva injekčne pod kožu (subkutánnou injekciou).

Podrobné pokyny ohľadom podávania injekcie Hefiye nájdete v časti 7, „Návod na použitie“.

Ak použijete viac Hefiye, ako máte

Ak ste si náhodne podali Hefiya častejšie, ako ste mali, zavolajte lekárovi alebo lekárnikovi a vysvetlite mu, že ste použili viac lieku ako bolo potrebné. Vždy si vezmite so sebou vonkajšiu škatuľku, aj keď je prázdna.

Ak zabudnete použiť Hefiya

Ak si zabudnete dať injekciu, musíte si podať nasledujúcu dávku Hefiye čo najskôr, ako si na to spomeniete. Nasledujúcu dávku si potom podajte v ten deň, ako je naplánovaná podľa pôvodnej dávkovacej schémy, ako keby ste nevynechali dávku.

Ak prestanete používať Hefiya

Rozhodnutie prestať používať Hefiya prekonzultujte so svojím lekárom. Po ukončení liečby sa vám môžu vrátiť príznaky.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Väčšina vedľajších účinkov je mierneho až stredného charakteru. Niektoré však môžu byť aj závažné a môžu vyžadovať liečbu. Vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť až do 4 mesiacov po poslednej injekcii Hefiye.

Okamžite vyhľadajte lekársku pomoc, ak sa u vás vyskytli niektoré z týchto príznakov alergickej reakcie alebo srdcového zlyhania:
- silná vyrážka, žihľavka;
- opuchnutá tvár, ruky, nohy;
- problémy s dýchaním, prehĺtaním;
- dýchavičnosť pri fyzickej aktivite alebo v ľahu alebo opuch nôh.

Povedzte lekárovi čo najskôr, ako je možné, ak sa u vás vyskytol niektorý z nasledujúcich príznakov:
- prejavy a príznaky infekcie, ako je horúčka, pocit choroby, rany, problémy so zubami, pálenie pri močení, pocit slabosti alebo únavy alebo kašeľ;
- príznaky nervových problémov, ako je pálenie, znížená citlivosť, dvojité videnie alebo slabosť v rukách alebo nohách;
- prejavy rakoviny kože, také ako opuchlina alebo opar, ktorý sa nehojí;
- prejavy a príznaky naznačujúce krvné poruchy, také ako pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť.

Nižšie uvedené vedľajšie účinky, ktoré sa pozorovali pri adalimumabe.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- reakcie v mieste podania injekcie (vrátane bolesti, opuchu, začervenania alebo svrbenia);
- infekcie dýchacej sústavy (vrátane prechladnutia, nádchy, infekcie dutín, zápalu pľúc);
- bolesť hlavy;
- bolesť brucha;
- nevoľnosť a vracanie;
- vyrážka;
- bolesť svalov.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- závažné infekcie (vrátane otravy krvi a chrípky);
- črevné infekcie (vrátane gastroenteritídy);
- kožné infekcie (vrátane celulitídy a pásového oparu);
- infekcie ucha;
- infekcie úst (vrátane infekcie zubov a oparu na perách);
- infekcie reprodukčného systému;
- infekcie močového ústrojenstva;
- mykotické infekcie;
- infekcie kĺbov;
- nezhubné nádory;
- rakovina kože;
- alergické reakcie (vrátane sezónnej alergie);
- dehydratácia (odvodnenie organizmu);
- výkyvy nálady (vrátane depresie);
- úzkosť;
- poruchy spánku;
- poruchy zmyslového vnímania, ako sú trpnutie, pichanie alebo znížená citlivosť;
- migréna;
- príznaky stlačenia nervového koreňa (vrátane bolesti krížov a nôh);
- poruchy zraku;
- zápal oka;
- zápal očného viečka a opuch oka;
- závrat (pocit, akoby sa krútila miestnosť);
- pocit rýchleho tlkotu srdca;
- vysoký krvný tlak;
- návaly horúčavy;
- krvné podliatiny (výrazný opuch s krvnou zrazeninou);
- kašeľ;
- astma;
- dýchavičnosť;
- krvácanie do tráviaceho traktu;
- porucha trávenia (zlé trávenie, plynatosť, pálenie záhy);
- refluxná choroba (ochorenie spojené so spätným tokom kyslého žalúdkového obsahu);
- Sjögrenov syndróm (vrátane suchých očí a úst);
- svrbenie;
- svrbivá vyrážka;
- tvorba modrín;
- zápal kože (napr. ekzém);
- lámanie nechtov na rukách a nohách;
- zvýšené potenie;
- vypadávanie vlasov;
- vznik alebo zhoršenie psoriázy;
- svalové kŕče;
- krv v moči;
- ťažkosti s obličkami;
- bolesť na hrudníku;
- opuch;
- horúčka;
- zníženie počtu krvných doštičiek, ktoré zvyšuje riziko krvácania alebo tvorby modrín;
- zhoršené hojenie.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- nezvyčajné infekcie (zahŕňajúce tuberkulózu a ďalšie infekcie, ktoré sa vyskytujú v prípade zníženej odolnosti proti chorobám);
- neurologické infekcie (vrátane vírusovej meningitídy);
- infekcie oka;
- bakteriálne infekcie;
- divertikulitída (zápal a infekcia hrubého čreva);
- rakovina vrátane rakoviny lymfatického systému (lymfóm) a melanómu (typ kožnej rakoviny);
- imunitné poruchy, ktoré môžu postihovať pľúca, kožu a lymfatické uzliny (najčastejšie ako stav nazývaný sarkoidóza);
- vaskulitída (zápal krvných ciev);
- tremor (trasenie);
- neuropatia (poškodenie nervov);
- mozgová príhoda;
- strata sluchu, hučanie v ušiach;
- pocit nepravidelného tlkotu srdca, ako je preskakovanie srdca;
- srdcové ťažkosti, ktoré môžu spôsobiť dýchavičnosť alebo opuchy členkov;
- infarkt myokardu;
- vydutina v stene hlavnej tepny, zápal a krvné zrazeniny v žilách, blokáda krvných ciev;
- ochorenia pľúc, spôsobujúce dýchavičnosť (vrátane zápalu);
- pľúcna embólia (upchatie tepny v pľúcach);
- pleurálny výpotok (abnormálne nahromadenie tekutiny v pleurálnej dutine);
- zápal pankreasu, spôsobujúci ťažkú bolesť brucha a chrbta;
- ťažkosti s prehĺtaním;
- edém (opuch) tváre;
- zápal žlčníka, žlčníkové kamene;
- stukovatenie pečene (vytváranie tuku v pečeňových bunkách);
- nočné potenie;
- jazvy;
- abnormálne narušenie svalov;
- systémový lupus erythematosus (porucha imunity vrátane zápalu kože, srdca, pľúc, kĺbov a ďalších orgánových systémov);
- prerušovaný spánok;
- impotencia;
- zápaly.

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 ľudí)

- leukémia (nádorové ochorenie postihujúce krv a kostnú dreň);
- ťažká alergická reakcia so šokom;
- skleróza multiplex;
- nervové poruchy (napr. zápal očného nervu a Guillainov-Barrého syndróm, stav, ktorý môže spôsobiť svalovú slabosť, abnormálne pocity, brnenie v rukách a hornej časti tela);
- zastavenie činnosti srdca;
- pľúcna fibróza (zjazvenie pľúc);
- perforácia čreva (diera v črevnej stene);
- hepatitída (zápal pečene);
- reaktivácia infekcie hepatitídy B;
- autoimunitná hepatitída (zápal pečene, spôsobený vlastným imunitným systémom tela);
- kožná vaskulitída (zápal krvných ciev v koži);
- Stevensov-Johnsonov syndróm (život ohrozujúca reakcia s príznakmi podobnými chrípke a pľuzgierovitou vyrážkou);
- edém (opuch) tváre súvisiaci s alergickými reakciami;

- multiformný erytém (zápalová kožná vyrážka);
- lupusu podobný syndróm;
- angioedém (lokalizovaný opuch kože);
- lichenoidná kožná reakcia (svrbivá červenofialová kožná vyrážka).

Neznáme (frekvenciu nie je možné odhadnúť z dostupných údajov)

- hepatosplenický T-lymfóm (zriedkavá krvná rakovina, ktorá je často smrteľná);
- karcinóm z Merkelových buniek (typ rakoviny kože);
- Kaposiho sarkóm, zriedkavé nádorové ochorenie súvisiace s infekciou ľudským herpesovým vírusom typu 8. Kaposiho sarkóm sa najčastejšie vyskytuje vo forme červenofialových lézií na koži;
- zlyhanie pečene;
- zhoršenie stavu nazývaného dermatomyozitída (prejavuje sa ako kožná vyrážka sprevádzaná svalovou slabosťou);
- prírastok hmotnosti (u väčšiny pacientov bol prírastok hmotnosti malý).

Niektoré vedľajšie účinky pozorované pri liečbe adalimumabom sa neprejavujú žiadnymi príznakmi a dajú sa odhaliť len za pomoci krvných testov. Tieto nežiaduce udalosti zahŕňajú:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- znížené hodnoty bielych krviniek;
- znížené hodnoty červených krviniek;
- zvýšené hodnoty tukov v krvi;
- zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- zvýšené hodnoty bielych krviniek;
- znížené hodnoty krvných doštičiek;
- zvýšené hodnoty kyseliny močovej v krvi;
- abnormálne hladiny sodíka v krvi;
- znížené hodnoty vápnika v krvi;
- znížené hodnoty fosfátov v krvi;
- zvýšené hladiny cukru v krvi;
- zvýšené hladiny laktátdehydrogenázy v krvi;
- prítomnosť autoprotilátok v krvi;
- nízka hladina draslíka v krvi.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- zvýšené hodnoty bilirubínu (krvný test pečene).

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 ľudí)

- znížené hodnoty bielych krviniek, červených krviniek a krvných doštičiek.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii.

Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Hefiya

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na etikete/blistri/škatuľke po skratke EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Alternatívne uchovávanie:

V prípade potreby (napr. ak cestujete) môžete jednotlivú naplnenú injekčnú striekačku Hefiye uchovávať pri izbovej teplote (do 25 °C) po dobu 42 dní - určite ju chráňte pred svetlom. Akonáhle naplnenú injekčnú striekačku vyberiete z chladničky a ponecháte pri izbovej teplote, **musíte ju použiť do 42 dní alebo zlikvidovať**, a to aj vtedy, ak ste ju dali naspäť do chladničky. Zaznamenajte si dátum, keď ste naplnenú injekčnú striekačku prvýkrát vybrali z chladničky, a dátum, po ktorom sa má zlikvidovať.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Hefiya obsahuje

- Liečivo je adalimumab. Každá naplnená striekačka obsahuje 80 mg adalimumabu v 0,8 ml roztoku.
- Ďalšie zložky sú kyselina adipová, manitol (E 421), polysorbát 80 (E 433), kyselina chlorovodíková (E 507), hydroxid sodný (E 524) a voda na injekciu (pozri časť 2 „Hefiya obsahuje sodík“).

Ako Hefiya naplnená injekčná striekačka vyzerá a obsah balenia

Hefiya 80 mg injekčný roztok (injekcia) v naplnenej injekčnej striekačke sa dodáva ako 0,8 ml číry až mierne opalescenčný, bezfarebný alebo jemne nažltnutý roztok.

Hefiya sa dodáva v striekačke z bezfarebného skla typu I na jednorazové použitie s ihlou z nehrdzavejúcej ocele veľkosti 29G s chráničom ihly a prstovou zarážkou, gumovým krytom ihly (termoplastický elastomér) a plastovým piestom. Táto striekačka obsahuje 0,8 ml roztoku.

Škatuľky obsahujú 1 a 2 naplnené striekačky Hefiye.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.
Hefiya môže byť dostupný ako naplnená injekčná striekačka a naplnené pero.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Rakúsko

Výrobca

Sandoz GmbH Schaftenau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Rakúsko

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Rakúsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

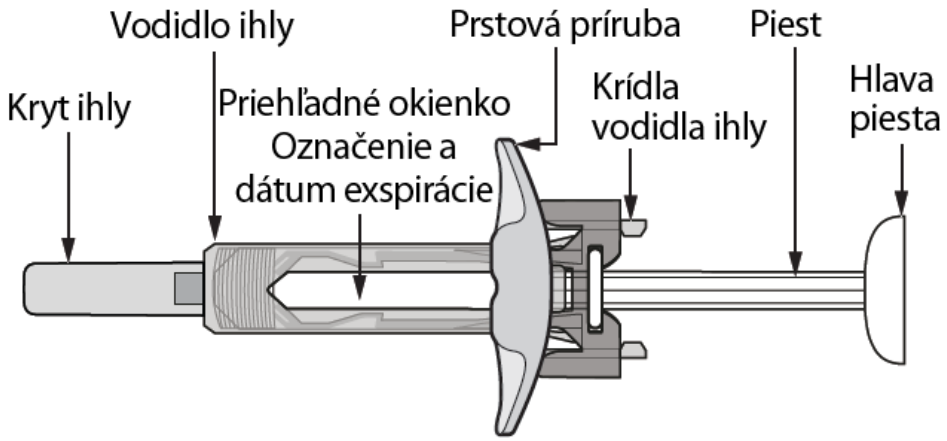
Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky https://www.ema.europa.eu.

7. Návod na použitie

Aby ste zabránili možným infekciám a aby ste zabezpečili, že používate tento liek správne, je dôležité dodržiavať tieto pokyny.

Pred podaním injekcie Hefiye si prečítajte tento návod na použitie, uistite sa, že mu rozumiete a dodržiavajte tieto pokyny. Pred prvým podaním vám má váš poskytovateľ zdravotnej starostlivosti ukázať, ako sa má Hefiya správne pripraviť a podať vopred naplnenou injekčnou striekačkou s jednou dávkou. Ak máte akékoľvek otázky, porozprávajte sa so svojím poskytovateľom zdravotnej starostlivosti.

Vaša jednorazová naplnená injekčná striekačka Hefiya s automatickým chráničom ihly s prstovou zarážkou



Obrázok A: Naplnená striekačka Hefiya s pasívnou ochranou ihly a chráničom prstov

Je dôležité, aby ste:

- **nepoužívali** naplnenú injekčnú striekačku, ak sú poškodené spoje blistra, pretože to nemusí byť pre vás bezpečné.
- **neotvárali** vonkajšiu škatuľku, kým nie ste pripravení na použitie naplnenej injekčnej striekačky.
- **nikdy nenechávali** naplnenú injekčnú striekačku bez dozoru, kde by s ňou iní mohli manipulovať.
- keď vám striekačka spadne, **nepoužívali** ju, ak vyzerá byť poškodená, alebo ak vám spadla s odstráneným krytom ihly.
- **odstraňovali** kryt ihly až tesne pred podaním injekcie.
- **dbali na to, aby ste sa** pred použitím **nedotkli krídeliek chrániča ihly**. Ak sa ich dotknete, môže dôjsť k aktivácii chrániča ihly príliš skoro.
- **neodstraňovali** prstovú zarážku pred podaním injekcie.
- **podali** Hefiya 15 – 30 minút po vybratí z chladničky, aby bola injekcia príjemnejšia.
- po použití striekačku okamžite zlikvidovali. **Nepoužívajte opakovane naplnenú injekčnú striekačku.** Pozri časť **„4. Likvidácia použitých naplnených injekčných striekačiek“** na konci tohto návodu na použitie.

Ako uchovávať naplnenú injekčnú striekačku s jednou dávkou lieku Hefiya?

- Vašu vonkajšiu škatuľku s naplnenými injekčnými striekačkami uchovávajte v chladničke pri teplote od 2 °C do 8 °C.
- V prípade potreby (napríklad ak cestujete) možno Hefiya skladovať pri izbovej teplote (do 25 °C) maximálne 42 dní. Dbajte však na to, aby bol chránený pred svetlom. Po vybratí z chladničky na uchovávanie pri izbovej teplote je potrebné naplnenú striekačku použiť **do 42 dní alebo ju zlikvidovať**, dokonca aj keď sa neskôr vráti do chladničky. Poznačte si dátum, keď ste naplnenú striekačku prvýkrát vybrali z chladničky, a dátum, kedy je potrebné ju zlikvidovať.
- Naplnené injekčné striekačky uchovávajte v originálnom obale, kým nebudete pripravený na použitie, aby boli chránené pred svetlom.
- Naplnené injekčné striekačky neskladujte v extrémnych teplotách ani v chlade.
- Naplnené injekčné striekačky nezmrazujte.

Hefiya a všetky lieky uchovávajte mimo dosahu detí.

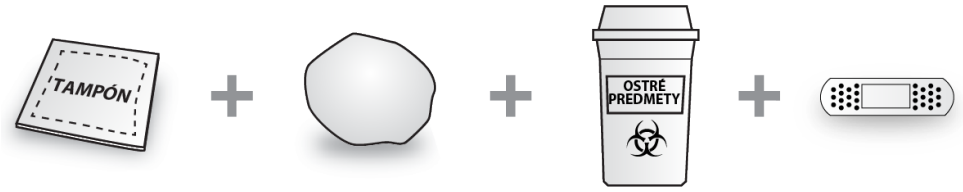
Čo potrebujete na podanie injekcie?

Umiestnite nasledujúce položky na čistý, rovný povrch.
Obsah balenia s naplnenou injekčnou striekačkou je:

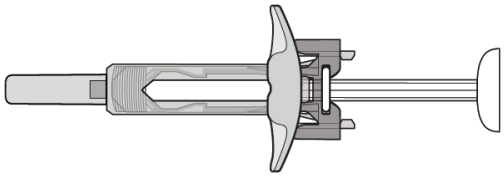
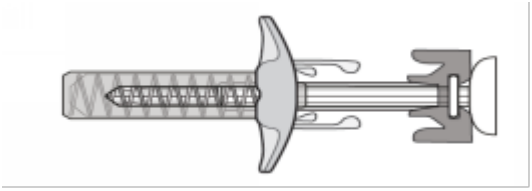
- naplnená striekačka Hefiya (pozri ***obrázok A***). Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 80 mg/0,8 ml adalimumabu.

Škatuľka s naplnenou injekčnou striekačkou liekom Hefiya neobsahuje (pozri ***obrázok B***):

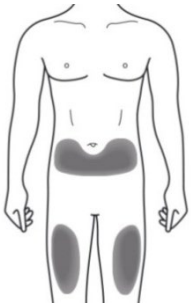
- Tampón napustený alkoholom,
- Vatový tampón alebo gázu,
- Nádobu na likvidáciu ostrých predmetov (pozri časť „4. Likvidácia použitých naplnených injekčných striekačiek“ na konci tohto návodu na použitie),
- Lepiaci obväz.



***Obrázok B**:* Položky **nezahrnuté** v škatuľke

Pred podaním injekcie	
 ***Obrázok C:*** Chránič ihly nie je aktivovaný – naplnená injekčná striekačka s jednou dávkou je pripravená na použitie o V tomto nastavení chránič ihly **nie je aktivovaný**. o Striekačka je pripravená na použitie (pozri ***obrázok C***).	 ***Obrázok D:*** Chránič ihly je aktivovaný – nepoužívajte o V tomto nastavení je chránič ihly naplnenej injekčnej striekačky **aktivovaný.** o **Nepoužívajte** striekačku (pozri ***obrázok D)***.

Príprava injekčnej striekačky
• Aby bola injekcia príjemnejšia, vyberte škatuľku obsahujúcu naplnenú injekčnú striekačku z chladničky a ponechajte ju na pracovnom povrchu **neotvorenú** asi 15 až 30 minút, aby dosiahla izbovú teplotu. • Vyberte naplnenú injekčnú striekačku z blistra. • Pozrite sa do priezoru. Roztok by mal byť bezfarebný alebo žltkastý, číry až slabo opalescenčný. Nepoužívajte, ak vidíte nejaké častice alebo zmenu zafarbenia. Ak máte obavy týkajúce sa farby roztoku, obráťte sa na svojho lekárnika. • **Nepoužívajte** naplnenú injekčnú striekačku, ak je poškodená alebo je aktivovaný chránič ihly. Naplnenú njekčnú striekačku a balenie, v ktorom ste ju dostali, vráťte do lekárne. • Pozrite sa na dátum exspirácie (EXP) na naplnenej injekčnej striekačke. Po uplynutí dátumu exspirácie naplnenú injekčnú striekačku nepoužívajte. **Obráťte sa na svojho lekárnika, ak injekčná striekačka nevyhovie niektorej z vyššie uvedených kontrol.**

1. Výber miesta vpichu injekcie:	
• Odporúčané miesto vpichu je predná časť stehien. Môžete tiež použiť spodnú časť brucha, ale nie oblasť asi 5 cm okolo pupku (pozri ***obrázok E***). • Pri každom podaní injekcie si vyberte iné miesto. • Injekciu **nepodávajte** do oblastí, kde je koža citlivá, pomliaždená, červená, šupinatá alebo tvrdá. Vyhnite sa oblastiam s jazvami alebo striami. Ak máte psoriázu, NEPODÁVAJTE injekciu priamo do oblastí so psoriázovými ložiskami.	 ***Obrázok E:*** Výber miesta podávania injekcie

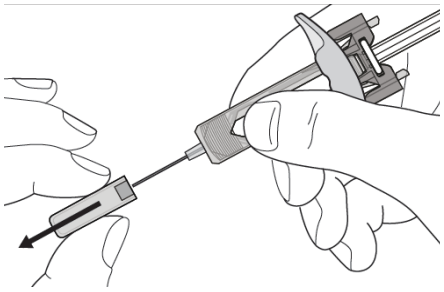
2.	Očistenie miesta podania injekcie:

- Umyte si ruky dobre mydlom a vodou.
- Krúživým pohybom očistite miesto vpichu utierkou namočenou v alkohole. Pred injekciou nechajte vyschnúť (pozri ***obrázok F***).
- Pred podaním injekcie sa **nedotýkajte** očistenej oblasti.

Obrázok F: Vyčistenie miesta vpichu

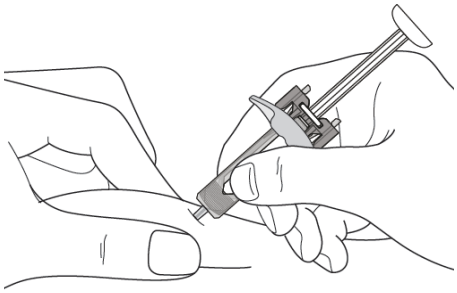
3.	Podanie injekcie:

- Opatrne vytiahnite kryt ihly tak, aby ste ho odstránili z naplnenej injekčnej striekačky (pozri ***obrázok G***).
- Kryt ihly zlikvidujte.
- Na konci ihly môžete vidieť kvapku roztoku. Toto je normálne.



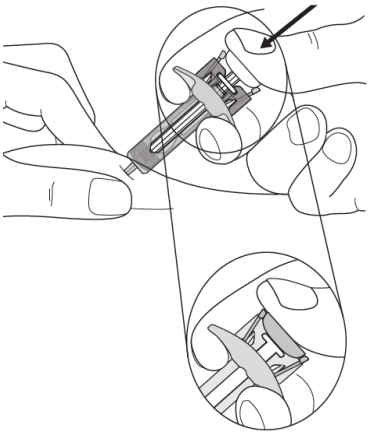
Obrázok G*:* Vytiahnutie krytu ihly

- Jemne urobte ryhu na pokožke v mieste vpichu (pozri ***obrázok H***).
- Zaveďte ihlu do pokožky, ako je znázornené.
- Zatlačte ihlu úplne, aby ste zaistili úplné podanie lieku.
- Injekčnú striekačku použitie do 5 minút po odstránení krytu.



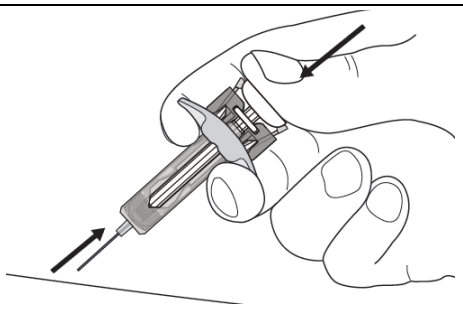
Obrázok H: Zaveďte ihlu

- Držte naplnenú injekčnú striekačku podľa obrázka (pozri ***obrázok I***).
- Pomaly stlačte piest až na doraz tak, aby hlava piesta bola úplne medzi krídlami chrániča ihly.
- Udržujte piest úplne stlačený, pričom podržte striekačku na mieste 5 sekúnd.



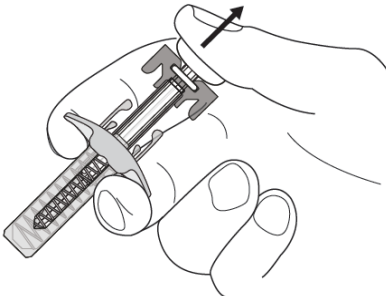
Obrázok I: Podržte injekčnú striekačku

- **Udržujte piest úplne stlačený,** zatiaľ čo opatrne zdvihnite ihlu priamo z miesta vpichu a pustite pokožku (pozri ***obrázok J)***.



Obrázok J: Vytiahnite ihlu rovno von

- Pomaly uvoľnite piest a nechajte chránič ihly automaticky zakryť vystavenú ihlu (pozri ***obrázok K***).
- V mieste vpichu sa môže objaviť malé množstvo krvi. Na miesto vpichu môžete pritlačiť vatový tampón alebo gázu a držať ho tam 10 sekúnd. Miesto vpichu neutierajte. Miesto vpichu môžete prekryť malým lepiacim obväzom, ak je to potrebné.



Obrázok K: Pomaly uvoľnite piest

4. Likvidácia použitých striekačiek:

- Použitú injekčnú striekačku zlikvidujte do nádoby na ostré predmety (uzatvárateľná nádoba odolná voči prepichnutiu, pozri ***obrázok L***). V záujme bezpečnosti a ochrany zdravia vás a iných osôb sa ihly a použité injekčné striekačky nesmú znovu používať.
- Žiadne lieky nelikvidujte do odtoku ani komunálneho odpadu. Opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika, ako vyhadzovať lieky, ktoré už nepoužijete. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

***Obrázok L*:** Likvidácia použitej injekčnej striekačky

Ak máte akékoľvek otázky, poraďte sa so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou, ktorí sú s Hefiyou oboznámení.

Písomná informácia pre používateľa

Hefiya 80 mg injekčný roztok v naplnenom pere
adalimumab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znova prečítali.
- Váš lekár vám vydá aj **Informačnú kartičku pre pacienta**, ktorá obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti, ktoré musíte mať na mysli pred začatím liečby Hefiyou a počas liečby Hefiyou. Počas liečby a 4 mesiace po vašej poslednej injekcii (alebo poslednej injekcii vášho dieťaťa) Hefiye majte túto **Informačnú kartičku pre pacienta** vždy pri sebe.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Hefiya a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Hefiya
3. Ako používať Hefiya
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Hefiya
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Návod na použitie

1. `Čo je Hefiya a na čo sa používa

Hefiya obsahuje účinnú látku adalimumab, liečivo, ktoré pôsobí na imunitný systém vášho tela. Hefiya je určený na liečbu nasledujúcich zápalových ochorení:

- reumatoidná artritída,
- ložisková psoriáza,
- hidradenitis suppurativa,
- Crohnova choroba,
- ulcerózna kolitída,
- neinfekčná uveitída.

Aktívna látka Hefiye, adalimumab, je ľudská monoklonálna protilátka. Monoklonálne protilátky sú bielkoviny, ktoré sa viažu na špecifický cieľ v tele.

Cieľom adalimumabu je bielkovina nazývaná tumor nekrotizujúci faktor (TNFα), ktorý sa podieľa na imunitnom (obrannom) systéme a je prítomný vo zvýšených hladinách pri zápalových ochoreniach uvedených vyššie. Tým, že sa Hefiya naviaže na TNFα, blokuje svoje pôsobenie a zníži zápalový proces pri týchto ochoreniach.

<u>Reumatoidná artritída</u>

Reumatoidná artritída je zápalové ochorenie kĺbov.

Hefiya sa používa na liečbu reumatoidnej artritídy u dospelých. Ak máte stredne ťažkú až ťažkú reumatoidnú artritídu, môžete najprv užívať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát. Ak u vás tieto lieky nevyvolali dostatočnú odpoveď, dostanete na liečbu vašej reumatoidnej artritídy Hefiya.

Hefiya je možné použiť aj na liečbu ťažkej, aktívnej a progresívnej reumatoidnej artritídy bez predchádzajúcej liečby metotrexátom.

Bolo dokázané, že Hefiya môže spomaľovať poškodenie kĺbovej chrupavky a kosti spôsobené ochorením a zlepšuje fyzické funkcie.

Hefiya sa zvyčajne používa s metotrexátom. Ak lekár rozhodne, že metotrexát je nevhodný, môže sa podávať len samotný Hefiya.

Ložisková psoriáza

Ložisková psoriáza je zápalové kožné ochorenie, ktoré spôsobuje začervenané, šupinaté, zrohovatené ložiská na koži pokryté striebristými šupinami. Ložisková psoriáza môže postihovať aj nechty, spôsobovať ich drobenie, zhrubnutie a oddelenie od nechtového lôžka, čo môže byť bolestivé. Psoriáza je pravdepodobne spôsobená problémom s imunitným systémom organizmu, ktorý vedie k zvýšenej tvorbe kožných buniek.

Hefiya sa používa na liečbu stredne ťažkej až ťažkej ložiskovej psoriázy u dospelých.

Hidradenitis suppurativa u dospelých a dospievajúcich

Hidradenitis suppurativa (niekedy označovaná ako akné inversa) je dlhotrvajúce a často bolestivé zápalové kožné ochorenie. Príznaky môžu zahŕňať bolestivé uzlíky (hrčky) a abscesy (vriedky), z ktorých môže vytekať hnis.
Najčastejšie postihuje konkrétne oblasti kože, ako je oblasť pod prsníkmi, podpazušie, vnútorná strana stehien, slabiny a zadok. V postihnutých oblastiach môže dôjsť aj k zjazveniu.

Hefiya sa používa na liečbu
- stredne ťažkej až ťažkej hidradenitis suppurativa u dospelých a
- stredne ťažkej až ťažkej hidradenitis suppurativa u dospievajúcich vo veku 12 až 17 rokov.

Hefiya môže znížiť počet uzlíkov a abscesov, ako aj bolesť, ktorá je s týmto ochorením často spojená. Najprv môžete dostávať iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete Hefiya.

Crohnova choroba u dospelých a u detí

Crohnova choroba je zápalové ochorenie čriev.

Hefiya sa používa na liečbu
- stredne ťažkej až ťažkej Crohnovej choroby u dospelých a
- stredne ťažkej až ťažkej Crohnovej choroby u detí a dospievajúcich vo veku 6 až 17 rokov.

Ak máte Crohnovu chorobu, budú vám najprv podávané iné lieky. Ak nebudete dostatočne reagovať na liečbu týmito liekmi, dostanete na zmiernenie prejavov a príznakov vašej Crohnovej choroby Hefiya.

Ulcerózna kolitída u dospelých a u detí

Ulcerózna kolitída je zápalové ochorenie hrubého čreva.

Hefiya sa používa na liečbu
- stredne ťažkej až ťažkej ulceróznej kolitídy u dospelých a

- stredne ťažkej až ťažkej ulceróznej kolitídy u detí a dospievajúcich vo veku 6 až 17 rokov.

Ak máte ulceróznu kolitídu, najprv môžete dostať iné lieky. Ak tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, pacient dostane na zmiernenie prejavov a príznakov ochorenia Hefiya.

Neinfekčná uveitída u dospelých a u detí

Neinfekčná uveitída je zápalové ochorenie postihujúce niektoré časti oka. Zápal vedie k zhoršeniu videnia a/alebo prítomnosti zákalu oka (čierne bodky alebo jemné čiarky, ktoré sa pohybujú v zornom poli). Hefiya pôsobí tak, že tento zápal znižuje.

Hefiya sa používa na liečbu
- dospelých s neinfekčnou uveitídou so zápalom postihujúcim zadnú stranu oka,
- detí vo veku od 2 rokov s chronickou neinfekčnou uveitídou so zápalom postihujúcim prednú časť.

Najprv môžete dostávať iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete Hefiya.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Hefiya

Nepoužívajte Hefiya

- ak ste alergický na adalimumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte ťažkú infekciu, vrátane tuberkulózy, sepsy (otrava krvi) alebo iných príležitostných infekcií (nezvyčajné infekcie spojené s oslabeným imunitným systémom). Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak máte príznaky infekcie, napr. horúčku, rany, pocit únavy, problémy so zubami (pozri „Upozornenia a opatrenia“).
- ak máte stredne ťažké alebo ťažké srdcové zlyhanie. Je dôležité informovať lekára, ak ste mali alebo máte vážne problémy so srdcom (pozri „Upozornenia a opatrenia“).

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika predtým, ako začnete používať Hefiya.

Alergická reakcia

- Ak sa u vás vyskytnú alergické reakcie s príznakmi ako je zvieranie na hrudníku, dýchavičnosť, závrat, opuch alebo vyrážka, nepodávajte si ďalšiu injekciu Hefiye a ihneď kontaktuje svojho lekára, pretože tieto reakcie môžu byť, v zriedkavých prípadoch, život ohrozujúce.

Infekcie

- Ak máte nejakú infekciu, vrátane dlhotrvajúcej alebo lokalizovanej infekcie (napríklad vred na nohe), poraďte sa s lekárom predtým, ako začnete používať Hefiya. Ak si nie ste istý, kontaktujte svojho lekára.
- V priebehu liečby Hefiyou môžete ľahšie dostať infekcie. Toto riziko sa môže zvýšiť, ak je funkcia vašich pľúc porušená. Tieto infekcie môžu byť závažnejšie a môžu zahŕňať tuberkulózu, infekcie spôsobené vírusmi, hubami, parazitmi alebo baktériami alebo inými nezvyčajnými infekčnými organizmami a sepsu (otravu krvi).
- V zriedkavých prípadoch tieto infekcie môžu byť život ohrozujúce. Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak sa u vás vyskytnú príznaky, ako je horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami. Lekár vám môže odporučiť dočasné prerušenie liečby Hefiyou.

Tuberkulóza (TBC)

- Pretože sa u pacientov liečených Hefiyou vyskytli prípady tuberkulózy, vyšetrí vás lekár pred začiatkom liečby Hefiyou na prejavy a príznaky tuberkulózy. Vyšetrenie bude obsahovať dôkladné lekárske posúdenie vrátane vašej anamnézy (chorobopisu) a príslušných skríningových testov (napr. röntgen hrudníka a tuberkulínový test). Vykonanie týchto vyšetrení a ich výsledky sa zaznačia do vašej **Informačnej kartičky pre pacienta**. Je veľmi dôležité, aby ste povedali lekárovi, ak ste v minulosti prekonali tuberkulózu alebo ste boli v blízkom kontakte s niekým, kto mal tuberkulózu. Tuberkulóza sa môže vyvinúť počas liečby, aj keď ste dostali preventívnu liečbu tuberkulózy. Ak sa u vás objavia počas liečby alebo po jej ukončení príznaky tuberkulózy (pretrvávajúci kašeľ, úbytok hmotnosti, nedostatok energie, mierna horúčka) alebo inej infekcie, ihneď to oznámte svojmu lekárovi.

Cestovná/opakujúca sa infekcia

- Poraďte sa s lekárom v prípade, že cestujete alebo ste cestovali do oblastí s veľmi častým výskytom hubových infekcií, ako sú histoplazmóza, kokcidioidomykóza alebo blastomykóza.
- Poraďte sa so svojím lekárom, ak sa u vás v minulosti vyskytli opakované infekcie alebo iné stavy, ktoré zvyšujú riziko infekcií.

Vírus hepatitídy B

- Informujte svojho lekára, ak ste nosičom vírusu hepatitídy B (HBV), ak máte aktívnu HBV alebo ak si myslíte, že ste mohli dostať HBV. Lekár by vás mal vyšetriť na prítomnosť HBV. Adalimumab môže reaktivovať infekciu HBV u ľudí, ktorí sú nosičmi tohto vírusu. V niektorých zriedkavých prípadoch, najmä ak užívate iné lieky, ktoré potláčajú imunitný systém, môže byť reaktivácia infekcie HBV život ohrozujúca.

Vek nad 65 rokov

- Ak ste starší ako 65 rokov, môžete byť počas liečby Hefiyou náchylnejší na infekcie. Vy a váš lekár by ste počas liečby Hefiyou mali venovať osobitnú pozornosť príznakom infekcií. Je dôležité, aby ste informovali svojho lekára, ak u seba spozorujete príznaky infekcií, ako sú horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami.

Chirurgické alebo dentálne zákroky

- Ak sa máte podrobiť chirurgickému alebo stomatologickému zákroku, povedzte lekárovi, že používate Hefiya. Lekár vám môže odporučiť dočasné prerušenie liečby Hefiyou.

Demyelinizačné ochorenie

- Ak máte alebo ak sa u vás rozvinie demyelinizačné ochorenie (ochorenie, ktoré postihuje izolačnú vrstvu okolo nervov, ako napríklad skleróza multiplex), váš lekár rozhodne, či máte dostať alebo naďalej dostávať Hefiya. Ak sa u vás vyskytnú príznaky ako zmena videnia, slabosť v rukách alebo nohách alebo znížená citlivosť alebo pálenie akejkoľvek časti tela, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Vakcíny

- Určité vakcíny obsahujú živé ale oslabené formy baktérií alebo vírusov, ktoré spôsobujú ochorenie, a nemajú sa podávať počas používania Hefiye, ak spôsobujú infekciu. Prosím, overte si túto možnosť so svojím lekárom predtým, ako dostanete ktorúkoľvek vakcínu. Odporúča sa, aby deti, pokiaľ sa dá, dostali všetky naplánované vakcinácie pre ich vek ešte pred začatím liečby Hefiyou. Ak ste počas tehotenstva liečená Hefiyou, vaše dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku takejto infekcie až približne do piateho mesiaca od poslednej dávky, ktorú ste dostali

počas tehotenstva. Je dôležité, aby ste povedali lekárovi vášho dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom, že ste počas tehotenstva používali Hefiya, aby sa rozhodli, kedy má vaše dieťa dostať jednotlivé vakcíny.

Srdcové zlyhanie

- Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak ste mali alebo máte vážne problémy so srdcom. Ak máte mierne srdcové zlyhanie a ste liečený Hefiyou, musí lekár starostlivo sledovať stav vášho srdcového zlyhania. Ak sa u vás vyvinú nové alebo sa zhoršia už existujúce príznaky srdcového zlyhania (napr. dýchavičnosť alebo opuch nôh), musíte sa ihneď spojiť so svojím lekárom.

Horúčka, modriny, krvácanie a bledosť

- Telo niektorých pacientov môže stratiť schopnosť tvoriť dostatočný počet krvných buniek, ktoré pomáhajú bojovať s infekciami alebo pomáhajú zastaviť krvácanie. Ak dostanete horúčku, ktorá pretrváva, tvoria sa vám modriny alebo veľmi ľahko krvácate alebo ste veľmi bledí, informujte ihneď vášho lekára. Váš lekár môže rozhodnúť o ukončení liečby.

Rakovina

- Pri používaní Hefiye alebo iných TNFα blokátorov sa u detských a dospelých pacientov veľmi zriedkavo vyskytli prípady určitých typov rakoviny. Ľudia so závažnejšou reumatoidnou artritídou, ktorí majú chorobu počas dlhého obdobia, môžu mať vyššie ako priemerné riziko, že dostanú lymfóm a leukémiu. Ak používate Hefiya, môže sa u vás zvýšiť riziko výskytu lymfómu, leukémie alebo iných nádorov. U pacientov používajúcich Hefiya boli zaznamenané zriedkavé prípady špecifických a ťažkých typov lymfómu. Niektorí z týchto pacientov boli liečení aj liečivami azatioprinom alebo merkaptopurínom. Informujte lekára v prípade, že užívate spolu s adalimumabom azatioprin alebo merkaptopurín.
- Okrem toho sa u pacientov užívajúcich adalimumab zaznamenali prípady nemelanómovej rakoviny kože. Ak sa počas liečby alebo po liečbe objavia nové oblasti poškodenej kože alebo ak existujúce známky alebo oblasti poškodenia zmenia svoj vzhľad, informujte svojho lekára.
- U pacientov so špecifickým typom pľúcnej choroby nazývanej chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) sa pri liečbe iným TNFα blokátorom hlásili prípady rakoviny, inej ako lymfóm. Ak máte CHOCHP alebo ak veľa fajčíte, poraďte sa so svojím lekárom o tom, či je pre vás vhodná liečba TNFα blokátorom.

Autoimunitné ochorenia

- V zriedkavých prípadoch môže liečba Hefiyou viesť k vzniku lupusu podobnému syndrómu. Kontaktujte svojho lekára, ak sa vyskytnú príznaky, ako je pretrvávajúca nevysvetliteľná vyrážka, horúčka, bolesť kĺbov alebo únava.

Deti a dospievajúci

- Očkovanie: ak je možné, vaše dieťa má mať aktualizované všetky očkovania pred použitím Hefiye.

Iné lieky a Hefiya

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Hefiya sa môže podávať spolu s metotrexátom alebo s určitými chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi (sulfasalazín, hydroxychlorochín, leflunomid a injekčné lieky obsahujúce zlato), steroidmi alebo liekmi proti bolesti, vrátane nesteroidových protizápalových liekov (NSAIDs).

Nepoužívajte Hefiya s liekmi, ktoré obsahujú liečivo anakinra alebo abatacept, pre zvýšené riziko ťažkej infekcie. Kombinácia adalimumabu a iných antagonistov TNF a anakinry alebo abataceptu sa neodporúča z dôvodu zvýšeného rizika infekcií vrátane závažných infekcií a iných potenciálnych farmakologických interakcií. Ak máte otázky, opýtajte sa svojho lekára.

Tehotenstvo a dojčenie

- Mali by ste zvážiť používanie primeranej antikoncepcie, aby ste zabránili otehotneniu, a pokračovať v jej používaní aspoň 5 mesiacov po poslednom podaní Hefiye.
- Ak ste tehotná, myslíte si, že by ste mohli byť tehotná, alebo plánujete otehotnieť, poraďte sa s lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.
- Hefiya sa má používať počas tehotenstva, iba ak je to potrebné.
- Podľa štúdie zameranej na tehotenstvo sa nepreukázalo vyššie riziko vrodených chýb, keď matka dostávala adalimumab počas tehotenstva, v porovnaní s matkami s rovnakým ochorením, ktoré nedostávali adalimumab.
- Hefiya sa môže používať počas dojčenia.
- Ak dostávate Hefiya počas tehotenstva, vaše dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku infekcie.
- Je dôležité informovať lekárov vášho dieťaťa a ďalších zdravotníckych pracovníkov, že ste počas tehotenstva používali Hefiya ešte predtým, ako vaše dieťa dostane akúkoľvek vakcínu (ďalšie informácie o vakcínach nájdete v časti „Upozornenia a opatrenia“).

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Hefiya môže mať mierny vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá, bicyklovať alebo obsluhovať stroje. Po podaní Hefiye sa môže vyskytnúť pocit točenia hlavy (závraty) a poruchy zraku.

Hefiya obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej 0,8 ml dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Hefiya

Vždy používajte tento liek presne tak, ako povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istí, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčané dávky pre Hefiya pre všetky schválené použitia sú uvedené v nasledujúcej tabuľke. Váš lekár môže predpísať inú silu Hefiye, ak potrebujete inú dávku.

Reumatoidná artritída, psoriatická artritída, ankylozujúca spondylitída alebo axiálna spondyloartritída bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Dospelí	40 mg každý druhý týždeň v jednej dávke.	Pri liečbe reumatoidnej artritídy Hefiyou sa pokračuje v podávaní metotrexátu. Ak lekár rozhodne, že metotrexát je nevhodný, môže sa podávať len samotný Hefiya. Ak máte reumatoidnú artritídu a nedostávate spoločne s Hefiyou metotrexát, lekár môže rozhodnúť, že budete dostávať 40 mg Hefiye každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Ložisková psoriáza		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Dospelí	Začiatočná dávka 80 mg (jedna 80 mg injekcia) nasledovaná 40 mg každý druhý týždeň so začiatkom o týždeň po začiatočnej dávke.	V liečbe Hefiyou pokračujte tak dlho, ako vám povedal váš lekár. Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, môže lekár zvýšiť dávku na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Hidradenitis suppurativa		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Dospelí	Začiatočná dávka 160 mg (dve 80 mg injekcie v jeden deň alebo jedna 80 mg injekcia denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní) nasledovaná 80 mg dávkou (jedna 80 mg injekcia) o dva týždne neskôr. Po ďalších dvoch týždňoch sa pokračuje s dávkou 40 mg jedenkrát za týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň podľa predpisu lekára.	Odporúča sa každý deň umývať postihnuté miesta antiseptickým prípravkom.

Hidradenitis suppurativa		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Dospievajúci vo veku 12 až 17 rokov s telesnou hmotnosťou 30 kg alebo vyššou	Začiatočná dávka 80 mg (jedna 80 mg injekcia) nasledovaná 40 mg každý druhý týždeň so začiatkom o týždeň po začiatočnej dávke.	Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, váš lekár môže zvýšiť dávku na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň. Odporúča sa každý deň umývať postihnuté miesta antiseptickým prípravkom.

Crohnova choroba		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Deti, dospievajúci a dospelí s telesnou hmotnosťou 40 kg alebo viac	Začiatočná dávka 80 mg (jedna 80 mg injekcia) nasledovaná 40 mg každý druhý týždeň so začiatkom o dva týždne neskôr. Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď na liečbu, lekár vám môže predpísať začiatočnú dávku 160 mg (dve 80 mg injekcie v jeden deň alebo jedna 80 mg injekcia denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), potom 80 mg (jedna 80 mg injekcia v jeden deň) o dva týždne neskôr. Potom je zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, váš lekár môže zvýšiť dávku na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Crohnova choroba u pediatrických pacientov		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Deti a dospievajúci vo veku 6 až 17 rokov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 40 kg	Začiatočná dávka 40 mg nasledovaná 20 mg každý druhý týždeň so začiatkom o dva týždne neskôr. Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď na liečbu, lekár vám môže predpísať začiatočnú dávku 80 mg (jedna 80 mg injekcia v jeden deň) potom 40 mg o dva týždne neskôr. Potom je zvyčajná dávka 20 mg každý druhý týždeň.	Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, lekár vášho dieťaťa môže zvýšiť frekvenciu dávkovania na 20 mg každý týždeň.

Ulcerózna kolitída		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Dospelí	Začiatočná dávka 160 mg (dve 80 mg injekcie v jeden deň alebo jedna 80 mg injekcia denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní) nasledovaná 80 mg dávkou (jedna 80 mg injekcia) o dva týždne neskôr. Potom je zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, váš lekár môže zvýšiť dávku na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Ulcerózna kolitída u pediatrických pacientov		
Vek a telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Deti a dospievajúci od 6 rokov s hmotnosťou 40 kg alebo viac	Prvá dávka je 160 mg (dve 80 mg injekcie v jeden deň alebo jedna 80 mg injekcia denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), po ktorej nasleduje o dva týždne 80 mg (jedna 80 mg injekcia v jeden deň). Potom je zvyčajná dávka 80 mg každý druhý týždeň.	Pacienti, ktorí počas používania dávky 80 mg každý druhý týždeň dosiahnu vek 18 rokov, majú pokračovať v predpísanej dávke.
Deti a dospievajúci od 6 rokov s hmotnosťou menej ako 40 kg	Prvá dávka je 80 mg (jedna 80 mg injekcia), po ktorej nasleduje o dva týždne 40 mg (ako jedna 40 mg injekcia). Potom je zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.	Pacienti, ktorí počas používania dávky 40 mg každý druhý týždeň dosiahnu vek 18 rokov, majú pokračovať v predpísanej dávke.

Neinfekčná uveitída		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Dospelí	Začiatočná dávka 80 mg (jedna 80 mg injekcia) nasledovaná 40 mg každý druhý týždeň so začiatkom o jeden týždeň po začiatočnej dávke.	Pri neinfekčnej uveitíde možno počas používania Hefiye pokračovať v užívaní kortikosteroidov alebo iných liekov, ktoré majú vplyv na imunitný systém. Hefiya sa môže podávať aj samostatne. Injekcie Hefiye si musíte podávať tak dlho, ako vám povedal váš lekár.

Neinfekčná uveitída		
Vek alebo telesná hmotnosť	**Koľko a ako často používať?**	**Poznámky**
Deti a dospievajúci od 2 rokov s telesnou hmotnosťou 30 kg alebo vyššou	40 mg každý druhý týždeň.	Váš lekár môže tiež predpísať začiatočnú dávku 80 mg, ktorá sa môže podať jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej dávky 40 mg každý druhý týždeň. Hefiya sa odporúča na používanie v kombinácii s metotrexátom.
Deti a dospievajúci od 2 rokov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 30 kg	20 mg každý druhý týždeň.	Váš lekár môže tiež predpísať začiatočnú dávku 40 mg, ktorá sa môže podať jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej dávky 20 mg každý druhý týždeň. Hefiya sa odporúča na používanie v kombinácii s metotrexátom.

Spôsob a cesta podania

Hefiya sa podáva injekčne pod kožu (subkutánnou injekciou).

Podrobné pokyny ohľadom podávania injekcie Hefiye nájdete v časti 7, „**Návod na použitie**“.

Ak použijete viac Hefiye, ako máte

Ak ste si náhodne podali Hefiya častejšie, ako ste mali, zavolajte lekárovi alebo lekárnikovi a vysvetlite mu, že ste použili viac lieku ako bolo potrebné. Vždy si vezmite so sebou vonkajšiu škatuľku, aj keď je prázdna.

Ak zabudnete použiť Hefiya

Ak si zabudnete dať injekciu, musíte si podať nasledujúcu dávku Hefiye čo najskôr, ako si na to spomeniete. Nasledujúcu dávku si potom podajte v ten deň, ako je naplánovaná podľa pôvodnej dávkovacej schémy, ako keby ste nevynechali dávku.

Ak prestanete používať Hefiya

Rozhodnutie prestať používať Hefiya prekonzultujte so svojím lekárom. Po ukončení liečby sa vám môžu vrátiť príznaky.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Väčšina vedľajších účinkov je mierneho až stredného charakteru. Niektoré však môžu byť aj závažné a môžu vyžadovať liečbu. Vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť až do 4 mesiacov po poslednej injekcii Hefiye.

Okamžite vyhľadajte lekársku pomoc, ak sa u vás vyskytli niektoré z týchto príznakov alergickej reakcie alebo srdcového zlyhania:

- silná vyrážka, žihľavka;
- opuchnutá tvár, ruky, nohy;
- problémy s dýchaním, prehĺtaním;
- dýchavičnosť pri fyzickej aktivite alebo v ľahu alebo opuch nôh.

Povedzte lekárovi čo najskôr, ako je možné, ak sa u vás vyskytol niektorý z nasledujúcich príznakov:

- prejavy a príznaky infekcie, ako je horúčka, pocit choroby, rany, problémy so zubami, pálenie pri močení, pocit slabosti alebo únavy alebo kašeľ;
- príznaky nervových problémov, ako je pálenie, znížená citlivosť, dvojité videnie alebo slabosť v rukách alebo nohách;
- prejavy rakoviny kože, také ako opuchlina alebo opar, ktorý sa nehojí;
- prejavy a príznaky naznačujúce krvné poruchy, také ako pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť.

Nižšie uvedené vedľajšie účinky, ktoré sa pozorovali pri adalimumabe.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- reakcie v mieste podania injekcie (vrátane bolesti, opuchu, začervenania alebo svrbenia);
- infekcie dýchacej sústavy (vrátane prechladnutia, nádchy, infekcie dutín, zápalu pľúc);
- bolesť hlavy;
- bolesť brucha;
- nevoľnosť a vracanie;
- vyrážka;
- bolesť svalov.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- závažné infekcie (vrátane otravy krvi a chrípky);
- črevné infekcie (vrátane gastroenteritídy);
- kožné infekcie (vrátane celulitídy a pásového oparu);
- infekcie ucha;
- infekcie úst (vrátane infekcie zubov a oparu na perách);
- infekcie reprodukčného systému;
- infekcie močového ústrojenstva;
- mykotické infekcie;
- infekcie kĺbov;
- nezhubné nádory;
- rakovina kože;
- alergické reakcie (vrátane sezónnej alergie);
- dehydratácia (odvodnenie organizmu);
- výkyvy nálady (vrátane depresie);
- úzkosť;
- poruchy spánku;
- poruchy zmyslového vnímania, ako sú trpnutie, pichanie alebo znížená citlivosť;
- migréna;
- príznaky stlačenia nervového koreňa (vrátane bolesti krížov a nôh);
- poruchy zraku;
- zápal oka;
- zápal očného viečka a opuch oka;
- závrat (pocit, akoby sa krútila miestnosť);
- pocit rýchleho tlkotu srdca;

- vysoký krvný tlak;
- návaly horúčavy;
- krvné podliatiny (výrazný opuch s krvnou zrazeninou);
- kašeľ;
- astma;
- dýchavičnosť;
- krvácanie do tráviaceho traktu;
- porucha trávenia (zlé trávenie, plynatosť, pálenie záhy);
- refluxná choroba (ochorenie spojené so spätným tokom kyslého žalúdkového obsahu);
- Sjögrenov syndróm (vrátane suchých očí a úst);
- svrbenie;
- svrbivá vyrážka;
- tvorba modrín;
- zápal kože (napr. ekzém);
- lámanie nechtov na rukách a nohách;
- zvýšené potenie;
- vypadávanie vlasov;
- vznik alebo zhoršenie psoriázy;
- svalové kŕče;
- krv v moči;
- ťažkosti s obličkami;
- bolesť na hrudníku;
- opuch;
- horúčka;
- zníženie počtu krvných doštičiek, ktoré zvyšuje riziko krvácania alebo tvorby modrín;
- zhoršené hojenie.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- nezvyčajné infekcie (zahŕňajúce tuberkulózu a ďalšie infekcie, ktoré sa vyskytujú v prípade zníženej odolnosti proti chorobám);
- neurologické infekcie (vrátane vírusovej meningitídy);
- infekcie oka;
- bakteriálne infekcie;
- divertikulitída (zápal a infekcia hrubého čreva);
- rakovina vrátane rakoviny lymfatického systému (lymfóm) a melanómu (typ kožnej rakoviny);
- imunitné poruchy, ktoré môžu postihovať pľúca, kožu a lymfatické uzliny (najčastejšie ako stav nazývaný sarkoidóza);
- vaskulitída (zápal krvných ciev);
- tremor (trasenie);
- neuropatia (poškodenie nervov);
- mozgová príhoda;
- strata sluchu, hučanie v ušiach;
- pocit nepravidelného tlkotu srdca, ako je preskakovanie srdca;
- srdcové ťažkosti, ktoré môžu spôsobiť dýchavičnosť alebo opuchy členkov;
- infarkt myokardu;
- vydutina v stene hlavnej tepny, zápal a krvné zrazeniny v žilách, blokáda krvných ciev;
- ochorenia pľúc, spôsobujúce dýchavičnosť (vrátane zápalu);
- pľúcna embólia (upchatie tepny v pľúcach);
- pleurálny výpotok (abnormálne nahromadenie tekutiny v pleurálnej dutine);
- zápal pankreasu, spôsobujúci ťažkú bolesť brucha a chrbta;
- ťažkosti s prehĺtaním;
- edém (opuch) tváre;
- zápal žlčníka, žlčníkové kamene;

- stukovatenie pečene (vytváranie tuku v pečeňových bunkách);
- nočné potenie;
- jazvy;
- abnormálne narušenie svalov;
- systémový lupus erythematosus (porucha imunity vrátane zápalu kože, srdca, pľúc, kĺbov a ďalších orgánových systémov);
- prerušovaný spánok;
- impotencia;
- zápaly.

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 ľudí)

- leukémia (nádorové ochorenie postihujúce krv a kostnú dreň);
- ťažká alergická reakcia so šokom;
- skleróza multiplex;
- nervové poruchy (napr. zápal očného nervu a Guillainov-Barrého syndróm, stav, ktorý môže spôsobiť svalovú slabosť, abnormálne pocity, brnenie v rukách a hornej časti tela);
- zastavenie činnosti srdca;
- pľúcna fibróza (zjazvenie pľúc);
- perforácia čreva (diera v črevnej stene);
- hepatitída (zápal pečene);
- reaktivácia infekcie hepatitídy B;
- autoimunitná hepatitída (zápal pečene, spôsobený vlastným imunitným systémom tela);
- kožná vaskulitída (zápal krvných ciev v koži);
- Stevensov-Johnsonov syndróm (život ohrozujúca reakcia s príznakmi podobnými chrípke a pľuzgierovitou vyrážkou);
- edém (opuch) tváre súvisiaci s alergickými reakciami;
- multiformný erytém (zápalová kožná vyrážka);
- lupusu podobný syndróm;
- angioedém (lokalizovaný opuch kože);
- lichenoidná kožná reakcia (svrbivá červenofialová kožná vyrážka).

Neznáme (frekvenciu nie je možné odhadnúť z dostupných údajov)

- hepatosplenický T-lymfóm (zriedkavá krvná rakovina, ktorá je často smrteľná);
- karcinóm z Merkelových buniek (typ rakoviny kože);
- Kaposiho sarkóm, zriedkavé nádorové ochorenie súvisiace s infekciou ľudským herpesovým vírusom typu 8. Kaposiho sarkóm sa najčastejšie vyskytuje vo forme červenofialových lézií na koži;
- zlyhanie pečene;
- zhoršenie stavu nazývaného dermatomyozitída (prejavuje sa ako kožná vyrážka sprevádzaná svalovou slabosťou);
- prírastok hmotnosti (u väčšiny pacientov bol prírastok hmotnosti malý).

Niektoré vedľajšie účinky pozorované pri liečbe adalimumabom sa neprejavujú žiadnymi príznakmi a dajú sa odhaliť len za pomoci krvných testov. Tieto nežiaduce udalosti zahŕňajú:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- znížené hodnoty bielych krviniek;
- znížené hodnoty červených krviniek;
- zvýšené hodnoty tukov v krvi;
- zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- zvýšené hodnoty bielych krviniek;
- znížené hodnoty krvných doštičiek;
- zvýšené hodnoty kyseliny močovej v krvi;
- abnormálne hladiny sodíka v krvi;
- znížené hodnoty vápnika v krvi;
- znížené hodnoty fosfátov v krvi;
- zvýšené hladiny cukru v krvi;
- zvýšené hladiny laktátdehydrogenázy v krvi;
- prítomnosť autoprotilátok v krvi;
- nízka hladina draslíka v krvi.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- zvýšené hodnoty bilirubínu (krvný test pečene).

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 ľudí)

- znížené hodnoty bielych krviniek, červených krviniek a krvných doštičiek.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii.

Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Hefiya

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na etikete/blistri/škatuľke po skratke EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.

Naplnené pero uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Alternatívne uchovávanie:

V prípade potreby (napr. ak cestujete) môžete Hefiya uchovávať pri izbovej teplote (do 25 °C) po dobu maximálne 42 dní – určite ho chráňte pred svetlom. Akonáhle pero vyberiete z chladničky a ponecháte pri izbovej teplote, **musíte ho použiť do 42 dní alebo zlikvidovať**, a to aj vtedy, ak ste ho dali naspäť do chladničky. Zaznamenajte si dátum, keď ste naplnené pero prvýkrát vybrali z chladničky, a dátum, po ktorom sa má zlikvidovať.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Hefiya obsahuje

- Liečivo je adalimumab. Každá naplnená striekačka obsahuje 80 mg adalimumabu v 0,8 ml roztoku.
- Ďalšie zložky sú kyselina adipová, manitol (E 421), polysorbát 80 (E 433), kyselina chlorovodíková (E 507), hydroxid sodný (E 524) a voda na injekciu (pozri časť 2 „Hefiya obsahuje sodík“).

Ako Hefiya naplnené pero vyzerá a obsah balenia

Hefiya 80 mg injekčný roztok (injekcia) v naplnenej injekčnej striekačke sa dodáva ako 0,8 ml číry alebo mierne opalescenčný, bezfarebný až jemne nažltnutý roztok.

Hefiya sa dodáva v jednorazovej naplnenej injekčnej striekačke, ktorá je nasadená na trojuholníkovom pere s priezorom a štítkom. Injekčná striekačka vnútri pera je vyrobená zo skla typu I s ihlou z nehrdzavejúcej ocele veľkosti 29G a vnútorným gumovým krytom ihly (termoplastický elastomér), ktorá obsahuje 0,8 ml roztoku.

Škatuľky obsahujú 1, 2 a 3 naplnené perá Hefiye.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.
Hefiya môže byť dostupný ako naplnená injekčná striekačka a naplnené pero.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Rakúsko

Výrobca

Sandoz GmbH Schaftenau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Rakúsko

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Rakúsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien
Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

Lietuva
Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

България
Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Luxembourg/Luxemburg
Sandoz nv/sa (Belgique/Belgien)
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Česká republika
Sandoz s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark/Norge/Ísland/Sverige
Sandoz A/S
Tlf./Sími/Tel: +45 63 95 10 00

Deutschland
Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti
Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Ελλάδα
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España
Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

France
Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska
Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland
Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia
Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Κύπρος
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
(Ελλάδα)
Τηλ: +30 216 600 5000

Latvija
Sandoz d.d. 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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Iné zdroje informácií

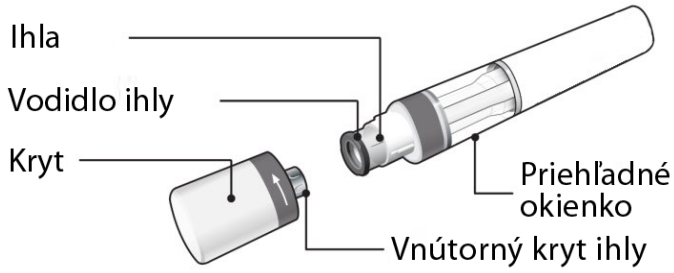
Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky https://www.ema.europa.eu.

7. Návod na použitie

Aby ste zabránili možným infekciám a aby ste zabezpečili, že používate Hefiya správne, je dôležité dodržiavať tieto pokyny.

Pred podaním injekcie Hefiye si prečítajte tento návod na použitie, uistite sa, že mu rozumiete a dodržiavajte tieto pokyny. Pred prvým podaním vám má váš poskytovateľ zdravotnej starostlivosti ukázať, ako sa má Hefiya správne pripraviť a podať naplneným perom s jednou dávkou Hefiye. Ak máte akékoľvek otázky, porozprávajte sa so svojím poskytovateľom zdravotnej starostlivosti.

Jednorazové naplnené pero Hefiya



Obrázok A: Časti naplneného pera Hefiya

Na ***obrázku A*** je znázornené pero s odstráneným krytom. Kryt **neodstraňujte**, kým nie ste pripravení podať injekciu.

Je dôležité, aby ste:
• **nepoužívali** pero, ak sú poškodené spoje vonkajšej škatuľky alebo ak je poškodená pečať na pere. • uchovávali pero v utesnenej vonkajšej škatuľke, kým nebudete pripravený na jeho použite. • **nikdy nenechávali** pero bez dozoru, kde by s ním iní mohli manipulovať. • **nepoužívali** pero, ak vám spadne, ak vyzerá byť poškodené alebo ak vám spadlo s odstráneným krytom. • **podali** Hefiya 15 – 30 minút po vybratí z chladničky, aby bola injekcia príjemnejšia. • po použití pero okamžite zlikvidovali. **Pero nepoužívajte opakovane.** Pozri časť **„8. Likvidácia použitých pier“** na konci tohto návodu na použitie.

Ako uchovávať pero?
• Škatuľku s perom uchovávajte v chladničke pri teplote od 2 do 8 °C. • V prípade potreby, napríklad ak cestujete, možno Hefiya skladovať pri izbovej teplote (do 25 °C) maximálne 42 dní. Dbajte však na to, aby bol chránený pred svetlom. Po vybratí z chladničky na uchovávanie pri izbovej teplote je potrebné naplnené pero **použiť do 42 dní alebo ho zlikvidovať**, dokonca aj keď sa neskôr vráti do chladničky. • Poznačte si dátum, keď ste naplnené pero prvýkrát vybrali z chladničky, ako aj dátum, kedy je potrebné ho zlikvidovať. • Pero uchovávajte v originálnom obale, kým nebudete pripravení na použitie, aby bolo chránené pred svetlom. • Pero neskladujte v extrémnych teplotách ani v chlade. • Pero nezmrazujte. **Hefiya a všetky lieky uchovávajte mimo dosahu detí.**

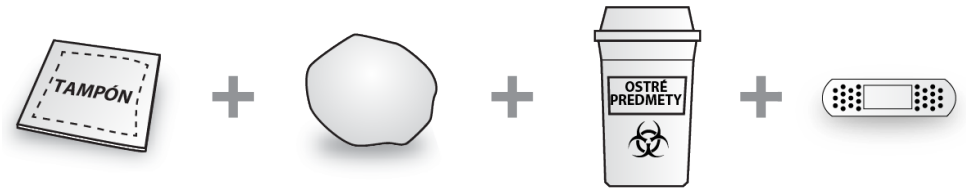
Čo potrebujete na podanie injekcie?

Nasledujúce položky uložte na čistý rovný povrch.
Obsahom balenia sú:

- naplnené pero/perá s Hefiyou (pozri ***obrázok A***). Každé pero obsahuje 80 mg/0,8 ml adalimumabu.

Škatuľka s perom neobsahuje (pozri ***obrázok B***):

- Tampón napustený alkoholom,
- Vatový tampón alebo gázu,
- Nádobu na likvidáciu ostrých predmetov (pozri časť „**8. Likvidácia použitých pier**“ na konci tohto návodu na použitie),
- Lepiaci obväz



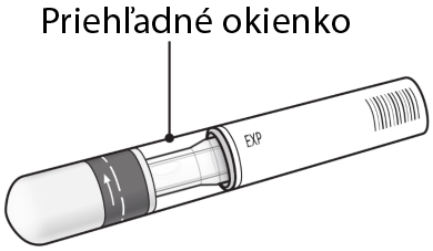
Obrázok B: Položky nezahrnuté v škatuľke

Pred injekciou

Príprava pera

- Pre pohodlnejšiu injekciu vyberte pero z chladničky a ponechajte ho na pracovnom povrchu neotvorené asi 15 až 30 minút, aby dosiahlo izbovú teplotu.
- Pozrite sa do priezoru. Roztok by mal byť bezfarebný alebo žltkastý, číry až slabo opalescenčný. **Nepoužívajte** ho, ak vidíte nejaké častice alebo zmenu zafarbenia. Možno spozorujete malé vzduchové bublinky, čo je normálne. Ak máte obavy týkajúce sa farby roztoku, obráťte sa na svojho lekárnika.
- Pozrite sa na dátum exspirácie (EXP) na pere (pozri ***obrázok C***). Po uplynutí dátumu exspirácie pero nepoužívajte.
- Nepoužívajte ho, ak je poškodená bezpečnostná pečať.

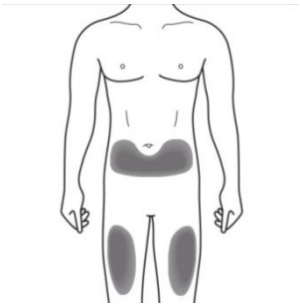
Obráťte sa na svojho lekárnika, ak pero nevyhovie niektorej z vyššie uvedených kontrol.



Obrázok C: Bezpečnostné kontroly pred injekciou

1.	Výber miesta vpichu injekcie:

- Odporúčané miesto vpichu je predná časť stehien. Môžete tiež použiť spodnú časť brucha, ale nie oblasť asi 5 cm okolo pupku (pozri ***obrázok D***).
- Pri každom podaní injekcie si vyberte iné miesto.
- Injekciu **nepodávajte** do oblastí, kde je koža citlivá, pomliaždená, červená, šupinatá alebo tvrdá. Vyhnite sa oblastiam s jazvami alebo striami.
- Ak máte psoriázu, **NEPODÁVAJTE** injekciu priamo do oblastí s psoriázovými ložiskami.



Obrázok D: Výber miesta podania injekcie

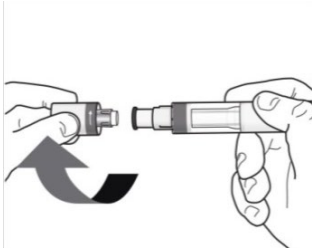
2.	Očistenie miesta podania injekcie:

- Umyte si ruky dobre mydlom a vodou.
- Krúživým pohybom očistite miesto vpichu utierkou navlhčenou v alkohole. Pred injekciou nechajte vyschnúť (pozri ***obrázok E***).
- Pred podaním injekcie sa nedotýkajte očistenej oblasti.

Obrázok E: Vyčistenie miesta vpichu

3.	Odstránenie krytu vášho pera:

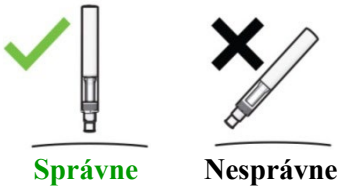
- Kryt pera odstráňte, len keď ste pripravení pero použiť.
- Odskrutkujte kryt v smere šípok (pozri ***obrázok F***).
- Po odstránení kryt vyhoďte. **Nepokúšajte sa** kryt znova založiť späť.
- Pero použite do 5 minút po odstránení krytu.
- Na konci ihly môžete vidieť pár kvapiek roztoku. Toto je normálne.



Obrázok F: Odstránenie krytu

4.	Držanie pera:

- Pero držte pod uhlom 90 stupňov nad čistým miestom na podanie injekcie (pozri ***obrázok G***).



Obrázok G: Držanie pera

Podanie injekcie

Pred podaním injekcie si prečítajte nasledujúce informácie

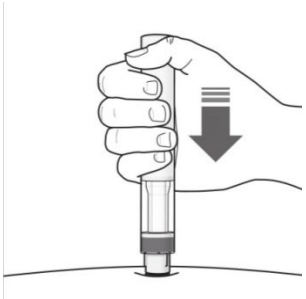
Počas injekcie začujete **dve hlasné zacvaknutia**:

- **prvé** naznačuje, že sa podanie injekcie **začalo;**
- **druhé zacvaknutie** po niekoľkých sekundách naznačuje, že sa podanie injekcie **takmer** skončilo.

Pero **musíte** držať pevne proti vašej pokožke, až kým sa **zelený indikátor** v priezore nezaplní a nezastaví.

5. Začatie s podaním injekcie:

- Zatlačte pero pevne proti pokožke, aby ste začali s podaním injekcie (pozri ***obrázok H***).
- **Prvé kliknutie** naznačuje, že sa podanie injekcie začalo.
- **Držte pero** pevne proti pokožke.
- **Zelený indikátor** ukazuje postup podania injekcie.



Obrázok H: Začiatok podania injekcie

6. Dokončenie podania injekcie:

- Počúvajte **druhé kliknutie**. To naznačuje, že sa podanie injekcie **takmer** dokončilo.
- Kontrolujte, ako **zelený indikátor** vyplní priezor a zastaví sa (pozri ***obrázok I***).
- Teraz môžete pero odstrániť.

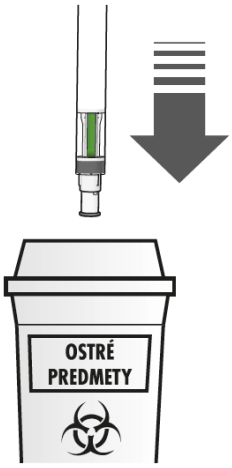
Obrázok I: Dokončenie podania injekcie

Po podaní injekcie

7. Kontrolujte, ako zelený indikátor zaplní priezor (pozri ***obrázok J***)**:**

- To znamená, že liek bol podaný. Ak indikátor nie je viditeľný, obráťte sa na svojho lekára.
- V mieste vpichu sa môže objaviť malé množstvo krvi. Na miesto vpichu môžete pritlačiť vankúšik alebo gázu a držať ho tam 10 sekúnd. Miesto vpichu neutierajte. Miesto vpichu môžete prekryť malým lepiacim obväzom, ak je to potrebné.

Obrázok J: Kontrola zeleného indikátora

8. Likvidácia použitých pier:	
• Použité pero zlikvidujte do nádoby na ostré predmety (uzatvárateľná nádoba odolná voči prepichnutiu, pozri ***obrázok K***). Pre bezpečnosť a ochranu zdravia vás a iných osôb sa ihly a použité perá nesmú znovu používať. • Žiadne lieky nelikvidujte do odtoku ani do komunálneho odpadu. Opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika, ako vyhadzovať lieky, ktoré už nepoužijete. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.	 ***Obrázok K:*** Likvidácia použitého pera

Ak máte akékoľvek otázky, poraďte sa so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou, ktorí sú s Hefiyou oboznámení.