PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Hefiya 20 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Hefiya 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Hefiya 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Hefiya 20 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Ena 0,4 ml napolnjena injekcijska brizga z enim odmerkom vsebuje 20 mg adalimumaba.

Hefiya 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Ena 0,8 ml napolnjena injekcijska brizga z enim odmerkom vsebuje 40 mg adalimumaba.

Hefiya 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

En 0,8 ml napolnjen injekcijski peresnik z enim odmerkom vsebuje 40 mg adalimumaba.

Adalimumab je rekombinantno humano monoklonsko protitelo, proizvedeno v celicah jajčnika kitajskega hrčka.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje (injekcija) v napolnjeni injekcijski brizgi
Raztopina za injiciranje (injekcija) v napolnjenem injekcijskem peresniku (SensoReady)

bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna ali rahlo rumenkasta raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Revmatoidni artritis

Zdravilo Hefiya je v kombinaciji z metotreksatom indicirano za:

- Zdravljenje zmernega do hudega aktivnega revmatoidnega artritisa pri odraslih bolnikih, kadar odziv na imunomodulirajoča zdravila, vključno z metotreksatom, ni zadosten.
- Zdravljenje hudega, aktivnega in progresivnega revmatoidnega artritisa pri odraslih, ki prej še niso dobivali metotreksata.

Zdravilo Hefiya je mogoče uporabiti kot monoterapijo v primeru intolerance za metotreksat ali kadar nadaljnje zdravljenje z metotreksatom ni primerno.

Z rentgenskim slikanjem je bilo dokazano, da adalimumab upočasni hitrost napredovanja prizadetosti sklepov in izboljša telesno funkcijo, kadar se uporablja v kombinaciji z metotreksatom.

Juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

Zdravilo Hefiya je v kombinaciji z metotreksatom indicirano za zdravljenje aktivnega poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa pri bolnikih od 2. leta starosti, ki se ne odzovejo ustrezno na eno ali več imunomodulirajočih antirevmatičnih zdravil. Zdravilo Hefiya je mogoče uporabiti kot monoterapijo v primeru intolerance za metotreksat ali kadar nadaljnje zdravljenje z metotreksatom ni primerno (za učinkovitost monoterapije glejte poglavje 5.1). Študije z adalimumabom pri bolnikih mlajših od 2 let niso bile izvedene.

Artritis, povezan z entezitisom

Zdravilo Hefiya je indicirano za zdravljenje aktivnega artritisa, povezanega z entezitisom pri bolnikih, starih 6 let in več, ki so se neustrezno odzvali ali so intolerantni za običajno zdravljenje (glejte poglavje 5.1).

Aksialni spondiloartritis

Ankilozirajoči spondilitis (AS)

Zdravilo Hefiya je indicirano za zdravljenje hudega aktivnega ankilozirajočega spondilitisa pri odraslih, ki se na konvencionalno terapijo ne odzovejo ustrezno.

Aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za AS

Zdravilo Hefiya je indicirano za zdravljenje odraslih s hudim aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za AS, toda z objektivnimi znaki vnetja s povišanimi CRP in/ali MRI, ki so nezadostno reagirali na ali ne prenašajo nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID).

Psoriatični artritis

Zdravilo Hefiya je indicirano za zdravljenje aktivnega in napredujočega psoriatičnega artritisa pri odraslih, če odziv na predhodno zdravljenje z imunomodulirajočimi antirevmatiki ni bil ustrezen.

Z rentgenskim slikanjem je bilo dokazano, da adalimumab upočasni hitrost napredovanja prizadetosti perifernih sklepov pri bolnikih s poliartikularno, simetrično podvrsto bolezni (glejte poglavje 5.1) in izboljša telesno funkcijo.

Psoriaza

Zdravilo Hefiya je indicirano za zdravljenje zmerne do hude kronične psoriaze v plakih pri odraslih bolnikih, ki so kandidati za sistemsko zdravljenje.

Psoriaza v plakih pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Hefiya je indicirano za zdravljenje hude psoriaze v plakih pri otrocih in mladostnikih od 4. leta starosti, ki so se neustrezno odzvali na ali niso ustrezni kandidati za topikalno zdravljenje in fototerapije.

Hidradenitis suppurativa (HS)

Zdravilo Hefiya je indicirano za zdravljenje aktivne, zmerne do hude oblike hidradenitis suppurativa (acne inversa) pri odraslih in mladostnikih, starejših od 12 let, ki se ne odzovejo zadovoljivo na konvencionalno sistemsko HS zdravljenje (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Crohnova bolezen

Zdravilo Hefiya je indicirano za zdravljenje zmerno do hudo aktivne Crohnove bolezni pri odraslih bolnikih, ki se ne odzovejo na popoln in ustrezen ciklus zdravljenja s kortikosteroidom in/ali imunosupresivom, ali pa takšnega zdravljenja ne prenesejo oz. imajo zanj medicinske kontraindikacije.

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Hefiya je indicirano za zdravljenje zmerno do hudo aktivne Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih (od 6. leta starosti), ki se ne odzovejo zadovoljivo na konvencionalno zdravljenje, vključno s primarno prehransko terapijo in kortikosteroidom in/ali imunomodulatorjem, ali pri tistih, ki imajo intoleranco ali kontraindikacije za tako zdravljenje.

Ulcerozni kolitis

Zdravilo Hefiya je indicirano za zdravljenje zmerno do hudo aktivnega ulceroznega kolitisa pri odraslih bolnikih, ki so se ne odzovejo zadostno na običajno zdravljenje, na primer na kortikosteroide in 6-merkaptopurin (6-MP) ali azatioprin (AZA), ali pa takšnega zdravljenja ne prenesejo oz. imajo zanj medicinske kontraindikacije.

Ulcerozni kolitis pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Hefiya je indicirano za zdravljenje zmerno do hudo aktivnega ulceroznega kolitisa pri pediatričnih bolnikih (od 6. leta starosti), ki se ne odzovejo zadovoljivo na konvencionalno zdravljenje, vključno s kortikosteroidi in/ali 6-merkaptopurinom (6-MP) ali azatioprinom (AZA), ali pri tistih, ki imajo intoleranco ali medicinske kontraindikacije za tako zdravljenje.

Uveitis

Zdravilo Hefiya je indicirano za zdravljenje neinfekcijskega intermediarnega, posteriornega uveitisa in panuveitisa pri odraslih bolnikih, ki se niso zadostno odzvali na zdravljenje s kortikosteroidi, pri bolnikih s potrebo po zmanjšani uporabi kortikosteroidov ali pri bolnikih, pri katerih je zdravljenje s kortikosteroidi neprimerno.

Uveitis pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Hefiya je indicirano za zdravljenje kroničnega, neinfekcijskega, anteriornega uveitisa pri bolnikih, ki so starejši od 2 let in se niso ustrezno odzvali na konvencionalno zdravljenje, ga ne prenašajo ali pri katerih konvencionalno zdravljenje ni primerno.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Hefiya mora uvesti in nadzorovati zdravnik specialist, izkušen v diagnosticiranju in zdravljenju bolezni, za katere je zdravilo Hefiya indicirano. Oftalmologom se svetuje, da se pred začetkom zdravljenja z zdravilom Hefiya posvetujejo z ustreznim specialistom (glejte poglavje 4.4). Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom Hefiya, morajo dobiti opozorilno kartico za bolnika.

Bolniki, ki se naučijo pravilnega postopka injiciranja, si zdravilo Hefiya lahko injicirajo sami, če zdravnik presodi, da je to primerno, in je zagotovljeno ustrezno medicinsko spremljanje.

Med zdravljenjem z zdravilom Hefiya je treba optimizirati druge sočasne terapije (npr. kortikosteroide in/ali imunomodulacijska zdravila).

Odmerjanje

Revmatoidni artritis

Priporočeni odmerek zdravila Hefiya za odrasle bolnike z revmatoidnim artritisom je 40 mg adalimumaba vsak drugi teden v enkratnem odmerku v subkutani injekciji. Med zdravljenjem z zdravilom Hefiya je treba še naprej uporabljati metotreksat.

Med zdravljenjem z zdravilom Hefiya je mogoče nadaljevati z uporabo glukokortikoidov, salicilatov, nesteroidnih protivnetnih zdravil ali analgetikov. Za kombinirano uporabo z drugimi imunomodulirajočimi zdravili razen metotreksata glejte poglavji 4.4 in 5.1.

Med monoterapijo lahko nekaterim bolnikom, ki se jim zmanjša odziv na zdravilo Hefiya 40 mg vsak drugi teden, koristi povečanje odmerka adalimumaba na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Razpoložljivi podatki kažejo, da se klinični odziv običajno pojavi v 12 tednih zdravljenja. Pri bolniku, ki se v tem času ne odzove na zdravljenje je treba ponovno razmisliti o nadaljevanju zdravljenja.

Prekinitev uporabe

Potrebna je lahko prekinitev uporabe, npr. pred operacijo ali če se pojavi resna okužba.

Razpoložljivi podatki kažejo, da je adalimumab po ponovni uvedbi, ki je sledila prekinitvi za 70 dni ali več, dosegel enako velik klinični odziv in je imel podobne varnostne značilnosti kot pred prekinitvijo.

Ankilozirajoči spondilitis, aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za AS in psoriatični artritis

Priporočeni odmerek zdravila Hefiya pri bolnikih z ankilozirajočim spondilitisom, aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za AS in pri bolnikih s psoriatičnim artritisom je 40 mg adalimumaba, apliciran v enkratni subkutani injekciji vsak drugi teden.

Razpoložljivi podatki kažejo, da se klinični odziv ponavadi pojavi v 12 tednih zdravljenja. Pri bolnikih, ki se v tem obdobju ne odzovejo, je treba ponovno razmisliti, ali naj nadaljujejo zdravljenje.

Psoriaza

Priporočeno odmerjanje zdravila Hefiya za odrasle bolnike je začetni odmerek 80 mg subkutano in nato 40 mg subkutano vsak drugi teden, začenši en teden po začetnem odmerku.

Če se bolnik med tem obdobjem ne odzove, je pred podaljšanjem zdravljenja na več kot 16 tednov potreben natančen ponoven razmislek.

Od 16. tedna dalje lahko bolnikom z nezadostnim odzivom na zdravilo Hefiya 40 mg vsak drugi teden koristi povečanje odmerka na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden. Koristi in tveganja nadaljevanja zdravljenja z 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden je treba ponovno natančno pretehtati pri bolniku z nezadostnim odzivom na zdravljenje po povečanju odmerka (glejte poglavje 5.1). Če je z 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden dosežen zadosten odziv na zdravljenje, se lahko odmerek pozneje zmanjša na 40 mg vsak drugi teden.

Hidradenitis suppurativa

Priporočena shema odmerjanja zdravila Hefiya pri odraslih bolnikih s hidradenitis suppurativa (HS) je 160 mg na 1. dan (aplicirano v obliki štirih 40 mg injiciranj na dan ali z dvema 40 mg injiciranjema na dan dva dni zapored), ki mu sledi 80 mg dva tedna kasneje na 15. dan (aplicirano v obliki

dveh 40 mg injiciranj v enem dnevu). Čez dva tedna (29. dan) nadaljujte z odmerkom 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden (aplicirano v obliki dveh 40 mg injekcij v enem dnevu). Med zdravljenjem z zdravilom Hefiya lahko nadaljujete z antibiotičnim zdravljenjem, če je potrebno. Priporoča se, da med zdravljenjem z zdravilom Hefiya bolnik izpira HS lezije s topikalnim antiseptikom.

Če se bolniku stanje po 12 tednih ne izboljša, je pred podaljšanjem zdravljenja na več kot 12 tednov potreben natančen ponoven premislek.
Če je potrebno z zdravljenjem prekiniti, lahko ponovno uvedete zdravljenje z zdravilom Hefiya z odmerkom 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden (glejte poglavje 5.1).

Tveganja in koristi neprekinjenega dolgotrajnega zdravljenja je treba periodično pretehtati (glejte poglavje 5.1).

Crohnova bolezen

Priporočena shema odmerjanja zdravila Hefiya med indukcijo je pri odraslih bolnikih z zmerno do hudo, aktivno Crohnovo boleznijo 80 mg 0. teden in nato 40 mg 2. teden. Če je potreben hitrejši odziv na zdravljenje, lahko uporabite shemo 160 mg 0. teden (aplicirano kot štiri 40 mg injekcije v enem dnevu ali dve 40 mg injekciji na dan dva dni zapored) in nato 80 mg 2. teden (aplicirano kot dve 40 mg injekciji v enem dnevu). Ob tem se morate zavedati, da je tveganje za neželene učinke med indukcijo večje.

Po indukcijskem zdravljenju je priporočeni odmerek 40 mg v subkutani injekciji vsak drugi teden. Če bolnik neha uporabljati zdravilo Hefiya, pa se znaki in simptomi bolezni ponovijo, je mogoče zdravilo Hefiya znova uvesti. Izkušenj s ponovno uporabo po več kot 8 tednih od prejšnjega odmerka je malo.

Med vzdrževalnim zdravljenjem, je mogoče kortikosteroide postopoma zmanjšati v skladu s smernicami za klinično prakso.

Nekaterim bolnikom, ki se jim zmanjša odziv na zdravilo Hefiya 40 mg vsak drugi teden, lahko koristi povečanje odmerka zdravila Hefiya na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Nekaterim bolnikom, ki se ne odzovejo do 4. tedna, lahko koristi nadaljnje vzdrževalno zdravljenje do 12. tedna. Pri bolnikih, ki se v tem obdobju ne odzovejo, je treba nadaljevanje zdravljenja dobro pretehtati.

Ulcerozni kolitis

Priporočena shema odmerjanja zdravila Hefiya med indukcijo je pri odraslih bolnikih z zmerno do hudo aktivnim ulceroznim kolitisom 160 mg 0. teden (aplicirano kot štiri 40 mg injekcije v enem dnevu ali kot dve 40 mg injekciji na dan dva dni zapored) in 80 mg 2. teden (aplicirano kot dve 40 mg injekciji v enem dnevu). Po indukcijskem zdravljenju je priporočeni odmerek 40 mg v subkutani injekciji vsak drugi teden.

Med vzdrževalnim zdravljenjem je mogoče kortikosteroide postopoma zmanjšati v skladu s smernicami za klinično prakso.

Nekaterim bolnikom, ki se jim zmanjša odziv na zdravilo Hefiya 40 mg vsak drugi teden, lahko koristi povečanje odmerka zdravila Hefiya na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Razpoložljivi podatki kažejo, da se klinični odziv po navadi doseže v 2-8 tednih zdravljenja. Pri bolnikih, ki se v tem času ne odzovejo, zdravljenja z zdravilom Hefiya ni priporočljivo nadaljevati.

Uveitis

Priporočeni začetni odmerek zdravila Hefiya za odrasle bolnike z uveitisom je 80 mg, čemur sledi 40 mg odmerek vsak drugi teden, ki se ga začne dajati en teden po začetnem odmerku. O začetku zdravljenja samo z adalimumabom so izkušnje omejene. Zdravljenje z zdravilom Hefiya se lahko začne v kombinaciji s kortikosteroidi in/ali z drugimi nebiološkimi imunomodulatorji. Kortikosteroide, ki se jih daje sočasno, se lahko postopoma ukinja v skladu s klinično prakso, z začetkom dva tedna po začetku zdravljenja z zdravilom Hefiya.

Priporočljivo je, da se vsako leto ocenijo koristi in tveganja nadaljnjega dolgotrajnega zdravljenja (glejte poglavje 5.1).

Posebne populacije

Starejši

Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Okvara jeter in/ali ledvic

Adalimumab pri teh populacijah bolnikov še ni bila preskušen, zato priporočil za odmerjanje ni mogoče dati.

Pediatrična populacija

Juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis od 2. do 12. leta starosti.

Priporočeni odmerek zdravila Hefiya pri bolnikih s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom od 2. leta starosti, temelji na telesni masi (preglednica 1). Zdravilo Hefiya se odmerja vsak drugi teden v obliki subkutane injekcije.

Preglednica 1. Odmerjanje zdravila Hefiya pri bolnikih s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom

Masa bolnika	Režim odmerjanja
10 kg do < 30 kg	20 mg vsak drugi teden
≥ 30 kg	40 mg vsak drugi teden

Podatki, ki so na voljo, kažejo, da je klinični odziv ponavadi dosežen v 12 tednih zdravljenja. Pri bolnikih, ki se v tem času ne odzovejo, je treba ponovno razmisliti o nadaljevanju zdravljenja.

Adalimumab ni namenjen za uporabo za to indikacijo pri bolnikih, starih manj kot 2 leti.

Artritis, povezan z entezitisom

Priporočeni odmerek zdravila Hefiya pri bolnikih z artritisom, povezanim z entezitisom, starih 6 let in več, temelji na telesni masi (preglednica 2). Zdravilo Hefiya se odmerja vsak drugi teden v obliki subkutane injekcije.

Preglednica 2. Odmerjanje zdravila Hefiya pri bolnikih z artritisom, povezanim z entezitisom

Masa bolnika	Režim odmerjanja
15 kg do < 30 kg	20 mg vsak drugi teden
≥ 30 kg	40 mg vsak drugi teden

Adalimumaba niso preučevali pri bolnikih z artritisom, povezanim z entezitisom, starih manj kot 6 let.

Psoriaza v plakih pri pediatričnih bolnikih

Priporočeni odmerek zdravila Hefiya pri bolnikih s psoriazo v plakih, starih od 4 do 17 let, temelji na telesni masi (preglednica 3). Zdravilo Hefiya se odmerja v obliki subkutane injekcije.

Preglednica 3. Odmerjanje zdravila Hefiya pri pediatričnih bolnikih s psoriazo v plakih

Masa bolnika	Režim odmerjanja
15 kg do < 30 kg	Začetni odmerek 20 mg, ki mu sledi odmerek 20 mg vsak drugi teden, z začetkom en teden po začetnem odmerku
≥ 30 kg	Začetni odmerek 40 mg, ki mu sledi odmerek 40 mg vsak drugi teden, z začetkom en teden po začetnem odmerku

O neprekinjenem zdravljenju po 16. tednu je treba skrbno premisliti pri bolniku, ki se v tem obdobju ni odzval na zdravljenje.

Če je indicirano vnovično zdravljenje z adalimumabom, je treba upoštevati zgoraj navedena navodila za odmerjanje in trajanje zdravljena.

Varnost adalimumaba pri pediatričnih bolnikih s psoriazo v plakih je bila ocenjena za povprečno obdobje 13 mesecev.

Adalimumab ni namenjen za uporabo za to indikacijo pri bolnikih, starih manj kot 4 leta.

Hidradenitis suppurativa pri mladostnikih (starejših od 12 let, ki tehtajo najmanj 30 kg)

Kliničnih študij z adalimumabom pri mladostnikih s HS ni. Odmerjanje adalimumaba pri teh bolnikih je bilo določeno na podlagi farmakokinetičnega modeliranja in simulacije (glejte poglavje 5.2).

Priporočeni odmerek zdravila Hefiya je 80 mg v 0. tednu, ki mu sledi 40 mg vsak drugi teden z začetkom v 1. tednu, v obliki subkutane injekcije.

Pri mladostnikih z nezadostnim odzivom na zdravilo Hefiya 40 mg vsak drugi teden je možno razmisliti o povečanju odmerka na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Med zdravljenjem z zdravilom Hefiya lahko nadaljujete z antibiotičnim zdravljenjem, če je potrebno. Priporočljivo je, da med zdravljenjem z zdravilom Hefiya bolnik vsak dan uporablja topikalno antiseptično čistilno sredstvo za čiščenje lezij HS.

Po 12 tednih je treba nadaljevanje zdravljenja pri bolniku, pri katerem v tem obdobju ni prišlo do izboljšanja, vnovič skrbno pretehtati.

Če je treba zdravljenje prekiniti, je možno zdravljenje z zdravilom Hefiya znova uvesti, kakor je primerno.

Tveganja in koristi neprekinjenega dolgotrajnega zdravljenja je treba periodično ovrednotiti (glejte podatke za odrasle bolnike v poglavju 5.1).

Adalimumab ni namenjen za uporabo za to indikacijo pri otrocih, mlajših od 12 let.

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Priporočeni odmerek zdravila Hefiya pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, starih od 6 do 17 let, temelji na telesni masi (preglednica 4). Zdravilo Hefiya se odmerja v obliki subkutane injekcije.

Preglednica 4. Odmerjanje zdravila Hefiya pri pediatričnih bolnikih s Crohnovo boleznijo

Masa bolnika	**Začetni odmerek**	**Vzdrževalni odmerek z začetkom v 4. tednu**
< 40 kg	• 40 mg v 0. tednu in 20 mg v 2. tednu V primeru, ko je potreben hitrejši odgovor na zdravljenje, z zavedanjem, da je tveganje za pojav neželenih učinkov povečano ob uporabi večjega začetnega odmerka, se lahko uporabi odmerek: • 80 mg v 0. tednu in 40 mg v 2. tednu	20 mg vsak drugi teden
≥ 40 kg	• 80 mg v 0. tednu in 40 mg v 2. tednu V primeru, ko je potreben hitrejši odgovor na zdravljenje, z zavedanjem, da je tveganje za pojav neželenih učinkov povečano ob uporabi večjega začetnega odmerka, se lahko uporabi odmerek: • 160 mg v 0. tednu in 80 mg v 2. tednu	40 mg vsak drugi teden

Pri bolnikih, ki se ne odzovejo zadostno, se lahko poveča odmerek:

- < 40 kg: 20 mg vsak teden
- ≥ 40 kg: 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden

Če se bolnik ne odzove na zdravljenje do 12. tedna, je potrebno skrbno premisliti o nadaljevanju zdravljenja.

Adalimumab ni namenjen za uporabo za to indikacijo pri otrocih, starih manj kot 6 let.

Ulcerozni kolitis pri pediatričnih bolnikih

Priporočeni odmerek zdravila Hefiya pri bolnikih z ulceroznim kolitisom, starih od 6 do 17 let, temelji na telesni masi (preglednica 5). Zdravilo Hefiya se odmerja v obliki subkutane injekcije.

Preglednica 5. Odmerjanje zdravila Hefiya pri pediatričnih bolnikih z ulceroznim kolitisom

Masa bolnika	Začetni odmerek	Vzdrževalni odmerek z začetkom v 4. tednu*
< 40 kg	• 80 mg v 0. tednu (apliciran v obliki dveh 40 mg injekcij v enem dnevu) in • 40 mg v 2. tednu (apliciran v obliki ene 40 mg injekcije)	• 40 mg vsak drugi teden
≥ 40 kg	• 160 mg v 0. tednu (apliciran v obliki štirih 40 mg injekcij v enem dnevu ali dveh 40 mg injekcij na dan dva zaporedna dneva) in • 80 mg v 2. tednu (apliciran v obliki dveh 40 mg injekcij v enem dnevu)	• 80 mg vsak drugi teden (apliciran v obliki dveh 40 mg injekcij v enem dnevu)

* Pediatrični bolniki, ki dopolnijo 18 let, medtem ko prejemajo zdravilo Hefiya, naj nadaljujejo zdravljenje s svojim predpisanim vzdrževalnim odmerkom.

Če se bolnik v 8 tednih ne odzove na zdravljenje, je potrebno skrbno premisliti o nadaljevanju zdravljenja.

Zdravilo Hefiya ni namenjeno za uporabo pri otrocih, mlajših od 6 let, za to indikacijo.

Zdravilo Hefiya je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali farmacevtskih oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Uveitis pri pediatričnih bolnikih

Priporočeni odmerek zdravila Hefiya pri pediatričnih bolnikih z uveitisom, starih 2 leti ali več, temelji na telesni masi (preglednica 6). Zdravilo Hefiya se odmerja v obliki subkutane injekcije.

Izkušenj z adalimumabom pri zdravljenju uveitisa pri pediatričnih bolnikih brez sočasnega zdravljenja z metotreksatom ni.

Preglednica 6. Odmerjanje zdravila Hefiya pri pediatričnih bolnikih z uveitisom

Masa bolnika	Režim odmerjanja
< 30 kg	20 mg vsak drugi teden v kombinaciji z metotreksatom
≥ 30 kg	40 mg vsak drugi teden v kombinaciji z metotreksatom

Na začetku zdravljenja z zdravilom Hefiya se lahko pri bolnikih < 30 kg uporabi polnilni odmerek 40 mg in pri bolnikih ≥ 30 kg polnilni odmerek 80 mg en teden pred začetkom vzdrževalnega zdravljenja. Klinični podatki o uporabi polnilnega odmerka adalimumaba pri otrocih, mlajših od 6 let, niso na voljo(glejte poglavje 5.2).

Zdravilo Hefiya ni namenjeno za uporabo za to indikacijo pri otrocih, starih manj kot 2 leti.

Priporočljivo je, da se tveganja in koristi neprekinjenega dolgotrajnega zdravljenja ovrednotijo enkrat na leto (glejte poglavje 5.1).

Psoriatični artritis in aksialni spondiloartritis, vključno z ankiloznim spondilitisom

Adalimumab ni namenjen za uporabo pri pediatrični populaciji za indikaciji ankilozni spodilitis in psoriatični artritis.

Način uporabe

Zdravilo Hefiya se uporablja kot subkutana injekcija.
Celotna navodila za uporabo so navedena v navodilu za uporabo.

Adalimumab je na voljo v drugih jakostih in farmacevtskih oblikah.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Aktivna tuberkuloza ali druge hude okužbe, npr. sepsa, in oportunistične okužbe (glejte poglavje 4.4).

Zmerno do hudo srčno popuščanje (razred III/IV po lestvici organizacije New York Heart Association (NYHA)) (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Okužbe

Bolniki, ki uporabljajo antagoniste TNF, so bolj dovzetni za resne okužbe. Okvarjena pljučna funkcija lahko zveča tveganje za razvoj okužbe. Bolnike je zato treba pred, med in po zdravljenju z zdravilom Hefiya natančno kontrolirati glede okužb, vključno s tuberkulozo. Ker lahko eliminacija adalimumaba traja do štiri mesece, je treba bolnike ves ta čas nadzirati.

Zdravljenja z zdravilom Hefiya se ne sme začeti pri bolnikih z aktivnimi okužbami, vključno s kroničnimi ali lokaliziranimi, dokler te niso obvladane. Pred začetkom zdravljenja je treba tveganja in koristi zdravljenja z zdravilom Hefiya pretehtati pri bolnikih, ki so bili izpostavljeni tuberkulozi, in bolnikih, ki so potovali na območja, kjer obstaja veliko tveganje tuberkuloze ali endemičnih mikoz, npr. histoplazmoze, kokcidioidomikoze ali blastomikoze (glejte *Druge oportunistične okužbe*).

Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem z zdravilom Hefiya pojavi nova okužba, je treba natančno nadzirati in opraviti morajo popolno diagnostično obravnavo. Če se bolniku pojavi nova resna okužba ali sepsa, je treba uporabo zdravila Hefiya prekiniti in uvesti ustrezno protimikrobno ali protimikotično zdravljenje, dokler okužba ni obvladana. Pri odločanju za uporabo zdravila Hefiya je potrebna previdnost pri bolnikih z anamnezo ponavljajoče se okužbe ali z osnovnimi boleznimi, ki lahko zvečajo nagnjenost k okužbam, vključno s sočasno uporabljenimi imunosupresivnimi zdravili.

Resne okužbe

Pri bolnikih, ki so dobivali adalimumab, so bile opisane resne okužbe, vključno s sepso, zaradi bakterijskih, mikobakterijskih, invazivnih glivičnih, parazitskih, virusnih in drugih oportunističnih okužb, npr. listerioza, legioneloza in pnevmocistična okužba.

Med drugimi resnimi okužbami, zabeleženimi v kliničnih študijah, so bile pljučnica, pielonefritis, septični artritis in septikemija. Opisane so bile hospitalizacije in smrti zaradi okužb.

Tuberkuloza

Pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, so poročali o tuberkulozi, vključno z reaktivacijo in novimi pojavi tuberkuloze. Poročila so vključevala primere pljučne in zunajpljučne (tj. diseminirane) tuberkuloze.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Hefiya je vse bolnike treba pregledati glede aktivne in neaktivne (latentne) tuberkulozne okužbe. Pregled mora obsegati podrobno zdravstveno oceno bolnikove anamneze tuberkuloze ali morebitnih predhodnih stikov z ljudmi z aktivno tuberkulozo ter predhodnega in/ali trenutnega imunosupresivnega zdravljenja. Pri vseh bolnikih je treba narediti ustrezne presejalne preiskave (tj. tuberkulinski kožni test in rentgensko slikanje prsnih organov) (veljajo lahko lokalna priporočila). Izvedbo in rezultate teh preiskav je priporočljivo vpisati v opozorilno kartico za bolnika. Zdravniki se morajo zavedati tveganja za lažno negativne izvide tuberkulinskega kožnega testa, zlasti pri hudo bolnih ali imunsko oslabelih bolnikih.

Če se odkrije aktivna tuberkuloza, se zdravljenja z zdravilom Hefiya ne sme začeti (glejte poglavje 4.3).

V vseh spodaj opisanih okoliščinah je treba korist in tveganje zdravljenja z zdravilom Hefiya zelo natančno pretehtati.

Če sumite na latentno tuberkulozo, se posvetujte z zdravnikom, ki ima izkušnje z zdravljenjem tuberkuloze.

Če ugotovite latentno tuberkulozo, morate pred uvedbo zdravila Hefiya začeti s protituberkuloznim profilaktičnim zdravljenjem v skladu z lokalnimi priporočili.

O uporabi protituberkuloznega profilaktičnega zdravljenja morate pred uvedbo zdravila Hefiya razmisliti tudi pri bolnikih s hudimi ali pomembnimi faktorji tveganja za tuberkulozo kljub negativnemu testu za tuberkulozo in pri bolnikih z anamnezo latentne ali aktivne tuberkuloze, pri katerih ni mogoče potrditi ustreznega zdravljenja.

Kljub profilaktičnemu zdravljenju za tuberkulozo, so se pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, pojavili primeri reaktivacije tuberkuloze. Nekaterim bolnikom, ki so bili uspešno zdravljeni zaradi aktivne tuberkuloze, se je med terapijo z adalimumabom ponovno razvila tuberkuloza.

Bolnikom je treba naročiti, naj poiščejo zdravniško pomoč, če med zdravljenjem z zdravilom Hefiya ali po njem doživijo znake ali simptome, ki nakazujejo tuberkulozno okužbo (npr. trdovraten kašelj, hujšanje/izgubljanje teže, nekoliko zvišano telesno temperaturo).

Druge oportunistične okužbe

Pri bolnikih, ki so dobivali adalimumab, so opažali oportunistične okužbe, vključno z invazivnimi glivičnimi okužbami. Takšne okužbe se pri uporabnikih antagonistov TNF niso pojavljale vedno, zato je v primerih njihovega nastanka prihajalo do zamud pri ustreznem zdravljenju, kar je včasih povzročilo smrt.

Če se bolniku pojavijo znaki ali simptomi, kot so npr. zvišana telesna temperatura, splošno slabo počutje, hujšanje, znojenje, kašelj, dispneja in/ali pljučni infiltrati ali druga sistemska bolezen (s spremljajočim šokom ali brez njega), je treba posumiti na invazivno glivično okužbo. V takšnem primeru je treba uporabo zdravila Hefiya nemudoma prekiniti. Pri teh bolnikih je pri postavitvi diagnoze in izbiri empiričnega antimikotičnega zdravljena potreben posvet z zdravnikom, izkušenim v zdravljenju bolnikov z invazivnimi glivičnimi okužbami.

Reaktivacija hepatitisa B

Reaktivacijo hepatitisa B so opažali pri bolnikih, ki so dobivali antagonist TNF (vključno z adalimumabom) in ki so bili kronični nosilci virusa (tj. pozitivni na površinski antigen). Nekaj primerov se je končalo s smrtjo. Bolnike je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Hefiya testirati na okužbo s HBV. Pri bolnikih, ki so pozitivni na okužbo s hepatitisom B, se priporoča posvetovanje z zdravnikom specialistom za zdravljenje okužb s hepatitisom B.

Nosilce HBV, ki potrebujejo zdravljenje z zdravilom Hefiya, je treba ves čas zdravljenja in več mesecev po koncu zdravljenja natančno spremljati glede znakov in simptomov aktivne okužbe s HBV. O zdravljenju nosilcev HBV s protivirusno terapijo v kombinaciji z antagonistom TNF za preprečitev reaktivacije HBV ni zadostnih podatkov. Pri bolnikih, ki se jim pojavi reaktivacija HBV, je treba uporabo zdravila Hefiya prekiniti in uvesti učinkovito protivirusno terapijo z ustreznim podpornim zdravljenjem.

Nevrološki zapleti

Antagonisti tumorje nekrotizirajočega faktorja (TNF), z adalimumabom vred, so bili v redkih primerih povezani s pojavom ali poslabšanjem kliničnih simptomov in/ali rentgenoloških znakov demielinizirajoče bolezni osrednjega živčnega sistema, vključno z multiplo sklerozo in optičnim nevritisom, in periferne demielinizirajoče bolezni, vključno z Guillain-Barré- jevim sindromom. Pri odločanju za uporabo zdravila Hefiya pri bolnikih z že prej obstoječimi ali nedavno nastalimi demielinizirajočimi boleznimi osrednjega ali perifernega živčevja je potrebna previdnost; če se razvije katera od teh bolezni, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja z zdravilom Hefiya. Znana je zveza med intermediarnim uveitisom in demielinizirajočimi boleznimi osrednjega živčevja. Pri bolnikih z neinfekcijskim intermediarnim uveitisom je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Hefiya in redno med zdravljenjem opravljati nevrološko oceno, da se oceni že obstoječe ali razvijajoče se demielinizirajoče bolezni osrednjega živčevja.

Alergijske reakcije

V kliničnih študijah so bile redke resne alergijske reakcije, povezane z adalimumabom. Z adalimumabom povezane alergijske reakcije, ki niso bile resne, so se v kliničnih študijah pojavljale občasno. Po uporabi adalimumaba so prejeli poročila o resnih alergijskih reakcijah, vključno z anafilaksijo. Če se pojavi anafilaktična reakcija ali kakšna druga resna alergijska reakcija, je treba uporabo zdravila Hefiya nemudoma prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Imunosupresija

V študiji 64 bolnikov z revmatoidnim artritisom, zdravljenih z adalimumabom, niso odkrili znakov zavrtja odložene preobčutljivosti, znižanja koncentracije imunoglobulinov ali spremembe števila efektorskih celic T in B, naravnih celic ubijalk, monocitov/makrofagov ali nevtrofilcev.

Malignomi in limfoproliferativne bolezni

V kontroliranih delih kliničnih študij z antagonisti TNF je bilo opaženih več primerov malignomov, vključno z limfomi, tako pri bolnikih, ki so prejemali antagonist TNF, kot pri kontrolnih bolnikih. Vendar je bilo pojavljanje redko. Med obdobjem trženja so bili opisani primeri levkemije pri bolnikih, zdravljenih z antagonistom TNF. Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom z dolgotrajno, zelo aktivno vnetno boleznijo je zvečano osnovno tveganje za limfome in levkemijo, kar komplicira oceno tveganja. S sedanjim znanjem možnega tveganja za razvoj limfomov, levkemije in drugih malignomov pri bolnikih, zdravljenih z antagonistom TNF, ni mogoče izključiti.

Med obdobjem trženja so bili opisani malignomi (nekateri s smrtnim izidom) pri otrocih, mladostnikih in mladih odraslih (starih do 22 let), ki so dobivali antagoniste TNF, vključno z adalimumabom (začetek zdravljenja v starosti ≤ 18 let). V približno polovici primerov je šlo za limfome. Drugi primeri so obsegali številne različne malignome, med njimi redke malignome, ki so po navadi povezani z imunosupresijo. Pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih z antagonisti TNF, ni mogoče izključiti tveganja nastanka malignomov.

Pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, je bil v redkih primerih med obdobjem trženja identificiran hepatosplenični limfom celic T. Ta redka oblika limfoma celic T ima zelo agresiven potek bolezni in je običajno smrtna. Pri uporabi adalimumaba so se nekateri od hepatosplenoičnih limfomov celic T pojavili pri mladih odraslih bolnikih, ki so se sočasno zdravili z azatioprinom ali 6-merkaptopurinom, ki se uporabljata pri vnetni bolezni črevesa. Potrebno je upoštevati potencialno tveganje pri sočasni uporabi azatioprina ali 6-merkaptopurina in zdravila Hefiya. Tveganja za razvoj hepatosplenoičnega limfoma celic T pri bolnikih, ki dobivajo zdravilo Hefiya, ni mogoče izključiti (glejte poglavje 4.8).

Študij, ki bi vključevale bolnike z anamnezo malignoma ali bolnike, pri katerih bi se zdravljenje z adalimumabom nadaljevalo po pojavu malignoma, ni bilo. Torej je potrebna dodatna previdnost, kadar razmišljamo o zdravljenju z zdravilom Hefiya pri teh bolnikih (glejte poglavje 4.8).

Pred zdravljenjem z zdravilom Hefiya in med zdravljenjem z njim je treba za nemelanomskega kožnega raka pregledati vse bolnike, še zlasti pa bolnike z anamnezo intenzivne imunosupresivne terapije in bolnike s psoriazo, ki so kdaj prejemali PUVA. Poročali so tudi o melanomu in karcinomu Merklovih celic pri bolnikih, zdravljenih z TNF-antagonisti, vključno z adalimumabom (glejte poglavje 4.8).

V eksploracijski klinični študiji infliksimaba, antagonista TNF, pri bolnikih z zmerno do hudo kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), so med prejemniki infliksimaba zabeležili več malignomov, večinoma pljuč ali glave in vratu, kot med primerjalnimi bolniki. Vsi bolniki so imeli anamnezo hudega kajenja. Zato je treba pri bolnikih s KOPB in bolnikih, ki jih zaradi hudega kajenja bolj ogroža malignom, vsak antagonist TNF uporabljati previdno.

Glede na trenutne podatke ni znano, ali zdravljenje z adalimumabom vpliva na tveganje za nastanek displazije ali raka kolona. Vse bolnike z ulceroznim kolitisom, ki imajo večje tveganje za displazijo ali karcinom kolona (npr. bolnike z dolgotrajnim ulceroznim kolitisom ali primarnim sklerozirajočim holangitisom), ali imajo anamnezo displazije ali karcinoma kolona, je treba pred zdravljenjem in redno med potekom bolezni presejalno pregledovati glede displazije. Takšna ocena mora vključevati kolonoskopijo in biopsije v skladu z lokalnimi priporočili.

Hematološke reakcije

Pri uporabi antagonistov TNF je bila v redkih primerih opisana pancitopenija, vključno z aplastično anemijo. Med uporabo adalimumaba so poročali o neželenih učinkih na hematološki sistem, vključno z medicinsko pomembno citopenijo (npr. trombocitopenijo, levkopenijo). Vsem bolnikom je treba naročiti, naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč, če se jim med uporabo zdravila Hefiya pojavijo znaki ali simptomi krvnih diskrazij (npr. trajno zvišana telesna temperatura, podplutbe, krvavitve, bledica). Pri bolnikih s potrjenimi pomembnimi hematološkimi nepravilnostmi je treba razmisliti o prekinitvi terapije z zdravilom Hefiya.

Cepljenja

V študiji 226 odraslih preiskovancev z revmatoidnim artritisom, ki so dobivali adalimumab ali placebo, so ugotovili podobne odzive protiteles na standardno 23-valentno pnevmokokno cepivo in trivalentno virusno cepivo proti influenci. Podatkov o sekundarnem prenosu okužbe z živimi cepivi pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, ni.

Za pediatrične bolnike je priporočljivo, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom Hefiya opravijo vsa cepljenja v skladu z veljavnimi smernicami za cepljenje, če je le mogoče.

Bolniki, ki prejemajo zdravilo Hefiya, lahko sočasno dobijo cepiva, razen živih cepiv. Uporaba živih cepiv (npr. BCG cepiva) pri dojenčkih, ki so bili izpostavljeni adalimumabu *in utero*, ni priporočljiva še 5 mesecev po materini zadnji injekciji adalimumaba med nosečnostjo.

Kongestivno srčno popuščanje

V klinični študiji z drugim antagonistom TNF so opažali poslabšanje kongestivnega srčnega popuščanja in večjo umrljivost zaradi kongestivnega srčnega popuščanja. O primerih poslabšanja kongestivnega srčnega popuščanja so poročali pri bolnikih, ki so prejemali adalimumab. Pri bolnikih z blagim srčnim popuščanjem (razred I/II po NYHA) je treba zdravilo Hefiya uporabljati previdno. Pri bolnikih z zmernim ali hudim srčnim popuščanjem je zdravilo Hefiya kontraindicirano (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih, ki se jim na novo pojavijo simptomi kongestivnega srčnega popuščanja ali se jim takšni simptomi poslabšajo, je treba zdravljenje z zdravilom Hefiya prekiniti.

Avtoimunska dogajanja

Zdravljenje z zdravilom Hefiya lahko povzroči nastanek avtoimunskih protiteles. Vpliv dolgoročnega zdravljenja z adalimumabom na nastanek avtoimunskih bolezni ni znan. Če se bolniku po zdravljenju z zdravilom Hefiya pojavijo simptomi, ki nakazujejo lupusu podobni sindrom, in ima pozitivna protitelesa proti dvojnoverižni DNA, zdravljenja z zdravilom Hefiya ne sme nadaljevati (glejte poglavje 4.8).

Sočasna uporaba bioloških DMARD ali antagonistov TNF

V kliničnih študijah s sočasno uporabo anakinre in etanercepta, drugega antagonista TNF, so opazili hude okužbe brez dodatnih kliničnih prednosti v primerjavi z etanerceptom samim. Glede na naravo neželenih dogodkov, opaženih pri kombiniranem zdravljenju z etanerceptom in anakinro, lahko podobne toksičnosti nastanejo tudi pri uporabi anakinre in drugih antagonistov TNF. Zato kombinacija adalimumaba in anakinre ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba adalimumaba z drugimi biološkimi DMARD (tj.anakinra in abacept) ali z drugimi antagonisti TNF ni priporočljiva zaradi možnega povečanega tveganja za okužbe, vključno z resnimi okužbami, in drugih potencialnih farmakoloških interakcij (glejte poglavje 4.5).

Operacije

Izkušnje z varnostjo operacij pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, so omejene. Če je predviden kirurški poseg, je treba upoštevati dolg razpolovni čas adalimumaba. Bolnika, ki med zdravljenjem z zdravilom Hefiya potrebuje operacijo, je treba natančno nadzirati glede okužb in ustrezno ukrepati. Izkušnje z varnostjo pri bolnikih, ki so jim med zdravljenjem z adalimumabom opravili artroplastiko, so omejene.

Zapora tankega črevesa

Če se bolnik ne odzove na zdravljenje Crohnove bolezni, lahko to pomeni, da ima stalno fibrotično strikturo, zaradi katere utegne biti potrebno kirurško zdravljenje. Razpoložljivi podatki kažejo, da adalimumab ne poslabša in ne povzroči striktur.

Starejši

Pri bolnikih nad 65 let, ki so prejemali adalimumab, je bila pogostost resnih okužb večja (3,7 %) kot pri tistih pod 65 let starosti (1,5 %). Nekateri so imeli smrtni izid. Posebna pozornost glede tveganja okužb je potrebna pri zdravljenju starejših.

Pediatrična populacija

Glejte podpoglavje Cepljenja zgoraj.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na 0,8 ml odmerek in na 0,4 ml odmerek, kar v bistvu pomeni ‘brez natrija’.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Adalimumab so raziskali pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom in psoriatičnim artritisom, ki so adalimumab jemali v monoterapiji, kot pri tistih, ki so jo jemali hkrati z metotreksatom. Če je bil adalimumab uporabljen skupaj z metotreksatom, je bilo nastajanje protiteles v primerjavi z monoterapijo manjše. Uporaba adalimumaba brez metotreksata je zvečala nastajanje protiteles, zvečala očistek in zmanjšala učinkovitost adalimumaba (glejte poglavje 5.1).

Kombinacija adalimumaba in anakinre ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4 “Sočasna uporaba bioloških DMARD ali antagonistov TNF”).

Kombinacija adalimumaba in abatacepta ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4 “Sočasna uporaba bioloških DMARD ali antagonistov TNF”).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo premisliti o uporabi ustrezne kontracepcijske zaščite za preprečitev nosečnosti in z njo nadaljevati vsaj še pet mesecev po zadnjem zdravljenju z zdravilom Hefiya.

Nosečnost

Veliko število (približno 2100) v naprej izbranih nosečnosti, med katerimi so bile matere izpostavljene adalimumabu in jim je sledilo rojstvo živorojenih otrok z znanim izidom, vključno s 1500 izpostavljenimi v prvem trimesečju, ne nakazuje povečanja razmerja malformacij pri novorojenčkih.

V predvidenem kohortnem registru je bilo vključenih 257 žensk z revmatoidnim artritisom (RA) ali Crohnovo boleznijo (CB), zdravljenih z adalimumabom vsaj v prvem trimesečju nosečnosti, in 120 žensk z RA ali CB, ki niso bile zdravljene z adalimumabom. Primarni opazovani dogodek je bila prevalenca rojstev z večjimi defekti ob rojstvu. Razmerje nosečnosti, ki so se končale vsaj z enim živorojenim otrokom z večjim defektom ob rojstvu je bilo 6/69 (8,7 %) pri nosečnicah, zdravljenih z adalimumabom z RA, in 5/74 (6,8 %) pri nezdravljenih nosečnicah z RA (neprilagojeno razmerje obetov 1.31, 95 % interval zaupanja 0.38-4.52), ter 16/152 (10,5 %) pri nosečnicah, zdravljenih z adalimumabom s CB, in 3/32 (9,4 %) pri nezdravljenih nosečnicah s CB (neprilagojeno razmerje obetov 1.14, 95 % interval zaupanja 0.31-4.16). Prilagojeno razmerje obetov (z ozirom na izhodiščne razlike) je bilo 1.10 (95 % interval zaupanja 0.45-2.73) z RA in CB skupaj. Ni bilo opaznih razlik med nosečnicami, zdravljenimi z adalimumabom in nezdravljenimi glede sekundarnih opazovanih dogodkov, kot so spontani splavi, manjši defekti ob rojstvu, prezgodnji porodi, porodna velikost in resne ali oportunistične okužbe, prav tako ni bilo opisanih mrtvorojenosti ali malignosti. Na interpretacijo podatkov lahko vplivajo metodološke omejitve raziskave, vključno z majhno velikostjo vzorca in nerandomizirano zasnovo raziskave.

V raziskavi razvojne toksičnosti pri opicah ni bilo znakov maternalne toksičnosti, embriotoksičnosti ali teratogenosti. Predkliničnih podatkov o poporodni toksičnosti adalimumaba ni (glejte poglavje 5.3).

Ker adalimumab zavira TNFα, bi njegova uporaba med nosečnostjo lahko okrnila normalne imunske odzive novorojenčka. Adalimumab se med nosečnostjo lahko uporablja samo, če je brez dvoma potrebno.

Adalimumab lahko prehaja skozi placento v serum dojenčkov, ki so jih rodile ženske, zdravljene z adalimumabom med nosečnostjo. Posledično je lahko tveganje za okužbe pri teh dojenčkih večje. Uporaba živih cepiv (npr. BCG cepiva) pri dojenčkih, ki so bili izpostavljeni adalimumabu *in utero*, ni priporočljiva
5 mesecev po zadnji injekciji adalimumaba, ki jo je mati prejela med nosečnostjo.

Dojenje

Omejeni podatki iz objavljene literature kažejo, da se adalimumab izloča v materino mleko v zelo nizkih koncentracijah, s prisotnostjo adalimumaba v človeškem mleku v koncentraciji 0.1 % do 1 % glede na materin serum. Pri peroralnem dajanju so imunoglobulini G podvrženi intestinalni proteolizi in imajo nizko biološko razpoložljivost. Ni pričakovanega učinka na dojene novorojenčke/dojenčke. Posledično se zdravilo Hefiya lahko uporablja med dojenjem.

Plodnost

Predkliničnih podatkov o učinkih adalimumaba na plodnost ni na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Hefiya ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Po dajanju zdravila Hefiya se lahko pojavita vrtoglavica in poslabšanje vida (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Adalimumab so raziskali pri 9506 bolnikih v kontroliranih in odprtih študijah, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet in so trajala do 60 mesecev ali več. Te študije so vključile bolnike z revmatoidnim artritisom (tako tiste, ki so imeli bolezen kratek čas, kot tiste, ki so jo imeli že dolgo), juvenilnim idiopatskim artritisom (poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom in artritisom, povezanim z entezitisom), aksialnim spondiloartritisom (ankilozirajočim spondilitisom in aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za AS), psoriatičnim artritisom, Crohnovo boleznijo, ulceroznim kolitisom, psoriazo, hidradenitis suppurativa in uveitisom. Kontrolirane študije, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet, so vključevale 6089 bolnikov, ki so med kontroliranim obdobjem dobivali adalimumab, in 3801 bolnikov, ki so med tem obdobjem dobivali placebo ali primerjalno učinkovino.

Delež bolnikov, ki so zaradi neželenih učinkov prekinili zdravljenje med dvojno slepim, kontroliranim delom študij, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet, je bil 5,9 % v skupini, ki je prejemala adalimumab, in 5,4 % v kontrolni skupini.

Najpogosteje so spontano poročali o okužbah (kot je nazofaringitis, okužbe zgornjih dihal in sinusitis), reakcijah na mestu injiciranja (eritem, srbenje, hemoragija, bolečina ali otekanje), glavobolu in mišičnoskeletni bolečini.

Poročali so tudi o resnih neželenih učinkih v zvezi z adalimumabom. TNF-antagonisti, kot je adalimumab, prizadenejo imunski sistem in njihova uporaba lahko vpliva na obrambo telesa proti okužbi in raku.

V zvezi z uporabo adalimumaba so poročali tudi o smrtnih in življenjsko ogrožajočih okužbah (vključno s sepso, oportunističnimi okužbami in TB), HBV reaktivaciji in različnih malignih obolenjih (vključno z levkemijo, limfomom in HSTCL).

Poročali so tudi o resnih hematoloških, nevroloških in avtoimunskih reakcijah. To vključuje redka poročila o pancitopeniji, aplastični anemiji, centralnih in perifernih demielinizacijskih dogodkih in poročila o lupusu, z lupusom povezanimi stanji in sindromom Stevens-Johnson.

Pediatrična populacija

Na splošno so bili neželeni učinki pri pediatričnih bolnikih po pogostnosti in vrsti podobni neželenim učinkom, opaženih pri odraslih bolnikih.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Naslednji seznam neželenih učinkov je osnovan na izkušnjah iz kliničnih študij in iz obdobja trženja zdravila in jih razvršča po organskih sistemih (SOC) in pogostnosti v preglednici 7, spodaj: zelo pogosti (≥1/10), pogosti (≥1/100 do <1/10), občasni (≥1/1000 do <1/100), redki (≥1/10.000 do <1/1000) in neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti) (<1/10 000). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Vključena je bila največja pogostnost med različnimi indikacijami. V koloni organski sistem se pojavi znak zvezdica (*), če so v zvezi s tem vključene dodatne informacije v poglavjih 4.3, 4.4 in 4.8.

Preglednica 7. Neželeni učinki

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni*	zelo pogosti	okužbe respiratornega trakta (vključno z okužbo spodnjega in zgornjega respiratornega trakta, pljučnico, vnetjem sinusa, vnetjem sluznice žrela, vnetjem nosnega dela žrela in pljučnim virusnim herpesom)
	pogosti	sistemske okužbe (vključno s sepso, kandidiazo in gripo), črevesne okužbe (vključno z virusnim gastroenteritisom), okužbe kože in mehkih tkiv (vključno z zanohtnico, celulitisom, impetigom, nekrotizirajočim fasciitisom in herpes zostrom), okužbe ušes, okužbe ustne votline (vključno s herpesom simpleksom, ustnim herpesom in okužbami zob), okužbe reproduktivnega trakta (vključno z vulvovaginalno mikotično okužbo), okužbe urinarnega trakta (vključno s pielonefritisom), glivične okužbe, okužbe sklepov
	občasni	okužbe centralnega živčevja (vključno z virusnim meningitisom), oportunistične okužbe in tuberkuloza (vključno s kokidioidomikozo, histoplazmozo in kompleksno okužbo z Mycobacterium avium), bakterijske okužbe, okužbe oči, divertikulitis[1)]

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)*	pogosti	karcinom kože, ki ne vključuje malignega melanoma (vključno z bazalnoceličnim karcinomom in ploščatoceličnim karcinomom,) benigni tumor
	občasni	limfom**, tumorji parenhimskih organov (vključno s tumorjem dojk, tumorjem pljuč in tumorjem ščitnice), maligni melanom**
	redki	levkemija1)
	neznana pogostnost	hepatosplenični T-celični limfom1) karcinom Merklovih celic (nevroendokrini karcinom kože) 1) Kaposijev sarkom
Bolezni krvi in limfatičnega sistema*	zelo pogosti	levkopenija (vključno z nevtropenijo in agranulocitozo), anemija
	pogosti	levkocitoza, trombocitopenija
	občasni	idiopatska trombocitopenična purpura
	Redki	Pancitopenija
Bolezni imunskega sistema*	pogosti	preobčutljivost, alergije (vključno s sezonsko alergijo)
	občasni	sarkoidoza1), vaskulitis
	Redki	anafilaksa1)
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	zvišanje lipidov
	pogosti	hipokalemija, hiperurikemija, nenormalni nivo natrija v krvi, hipokalcemija, hiperglikemija, hipofosfotemija, dehidracija
Psihiatrične motnje	pogosti	spremembe razpoloženja (vključno z depresijo), anksioznost, nespečnost

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni živčevja*	zelo pogosti	glavobol
	pogosti	parestezije (vključno s hipoastezijo), migrena, stisnjenje živčnih korenin
	občasni	možgansko-žilni dogodki[1)], tremor, nevropatija
	redki	multipla skleroza demielinizirajoče bolezni (npr. optični nevritis, sindrom Guillain-Barré)[1)]
Očesne bolezni	pogosti	motnje vidnega zaznavanja, konjunktivitis,vnetje veke, otekanje oči,
	občasni	Diplopija
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	pogosti	Vertigo
	občasni	izguba sluha, tinitus
Srčne bolezni*	pogosti	tahikardija
	občasni	miokardni infarkt[1)] aritmija kongestivno srčno popuščanje
	redki	zastoj srca
Žilne bolezni	pogosti	hipertenzija, zardevanje, hematom
	občasni	aortna anevrizma, zapora arterijskega žilja, tromboflebitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora*	pogosti	astma, dispneja, kašelj
	občasni	pljučni embolizem[1)] intersticijska pljučna bolezen, kronična obstruktivna pljučna bolezen, pnevmonitis, plevralna efuzija[1)]
	redki	pljučna fibroza[1)]

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni prebavil	zelo pogosti	bolečine v trebuhu, navzeja in bruhanje
	pogosti	gastrointestinalna krvavitev, dispepsija, bolezen gastroezofagealnega refluksa, Sjögrenov sindrom
	občasni	pankreatitis, disfagija, edem obraza
	redki	intestinalna perforacija[1)]
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov[*]	zelo pogosti	zvišani jetrni encimi
	občasni	vnetje žolčnika in holelitiaza, jetrna steatoza, zvišana vrednost bilirubina v krvi
	redki	hepatitis, reaktivacija hepatitisa B[1)], avtoimunski hepatitis[1)]
	neznana pogostnost	odpoved jeter[1)]
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	izpuščaj (vključno z eksfoliativnim izpuščajem)
	pogosti	poslabšanje ali pojav psoriaze (vključno s palmplantarno pustularno psoriazo)[1)] urtikarija, modrice (vključno s purpuro), dermatitis (vključno z ekcemom), oniholiza, čezmerno znojenje, alopecija[1)], srbenje
	občasni	nočno potenje, brazgotinjenje
	redki	multiformni eritem[1)] sindrom Stevens-Johnson[1)], angioedem[1)], kožni vaskulitis[1)], lihenoidna reakcija[1)]
	neznana pogostnost	poslabšanje simptomov dermatomiozitisa[1)]

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	mišičnoskeletne bolečine
	pogosti	mišični spazmi (vključno s povišano kreatin fosfokinazo v krvi)
	občasni	rabdomioliza, sistemski eritematozni lupus
	redki	sindrom podoben lupusu[1)]
Bolezni sečil	pogosti	ledvična okvara, hematurija
	občasni	nokturija
Motnje reprodukcije in dojk	občasni	erektilna disfunkcija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije[*]	zelo pogosti	reakcija na mestu injiciranja (vključno z eritemom na mestu injiciranje)
	pogosti	bolečina v prsih, edemi, povišana telesna temperatura[1)]
	občasni	vnetje
Preiskave	pogosti	koagulacija in motnje krvavenja (vključno s podaljšanim aktiviranim parcialnim tromboplastinskim časom), prisotnost avtoprotiteles (vključno s protitelesi proti dvovijačni DNA), zvišanje laktat dehidrogenaze v krvi
	neznana pogostnost	povečana telesna masa[2)]
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	pogosti	slabše celjenje

[*] nadaljnje informacije v zvezi s tem najdete v poglavjih 4.3, 4.4 in 4.8

[**] vključno pri podaljšanih študijah brez placeba

[1)] vključno s podatki iz spontanega poročanja

[2)] povprečna sprememba telesne mase glede na izhodiščno vrednost v skupini z adalimumabom je znašala od 0,3 kg do 1,0 kg pri vseh indikacijah za odrasle, v primerjavi z od (minus) –0,4 kg do 0,4 kg v skupini s placebom, v obdobju zdravljenja 4–6 mesecev. Povečanje telesne mase za 5–6 kg je bilo opaženo tudi pri dolgoročni podaljšani študiji zdravila ob povprečni izpostavljenosti približno 1–2 leti, brez kontrolne skupine, še zlasti pri bolnikih s Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom. Mehanizem tega učinka ni znan, vendar bi bil lahko povezan s protivnetnim učinkom adalimumaba.

Hidradenitis suppurativa

Varnostni profil bolnikov s HS, ki so bili tedensko zdravljeni z adalimumabom, je v skladu z znanim varnostnim profilom adalimumaba.

Uveitis

Varnostni profil za bolnike z uveitisom, ki so bili vsak drugi teden zdravljeni z adalimumabom, je v skladu z znanim varnostnim profilom adalimumaba.

Opis izbranih neželenih učinkov

Spremembe na mestu injiciranja

V kontroliranih študijah, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet, pri odraslih in otrocih je reakcije na mestu injiciranja (eritem in/ali srbenje, krvavitve, bolečine ali oteklost) imelo 12,9 % bolnikov, ki so dobivali adalimumab, in 7,2 % bolnikov, ki so dobivali placebo ali kontrolno učinkovino. Zaradi reakcij na injekcijskem mestu uporabe zdravila praviloma ni bilo treba prekiniti.

Okužbe

V kontroliranih študijah, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet, pri odraslih in otrocih je bil delež okužb 1,51 na bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali adalimumab, in 1,46 na bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali placebo oziroma kontrolno učinkovino. Pri okužbah je šlo predvsem za nazofaringitis, okužbo zgornjih dihal in sinusitis. Večina bolnikov je po ozdravitvi okužbe nadaljevala zdravljenje z adalimumabom.

Incidenca resnih okužb je bila 0,04 na bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali adalimumab, in 0,03 na bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali placebo oziroma kontrolno učinkovino.

V kontroliranih in odprtih študijah pri odraslih in otrocih z adalimumabom so poročali o resnih okužbah (vključno s smrtno nevarnimi okužbami, ki so se pojavile redko), med katerimi so bile tuberkuloza (tudi miliarna in zunajpljučna) in invazivne oportunistične okužbe (npr. diseminirana ali zunajpljučna histoplazmoza, blastomikoza, kokcidioidomikoza, pnevmocistoza, kandidaza, aspergiloza in listerioza). Večina primerov tuberkuloze se je pojavila v prvih osmih mesecih po začetku zdravljenja in mogoče je, da gre za ponoven izbruh latentne bolezni.

Malignomi in limfoproliferativne bolezni

Pri 249 pediatričnih bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom (s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom in artritisom, povezanim z entezitisom), ki so bili med študijami z adalimumabom zdravilu izpostavljeni 655,6 bolnikov-let, niso ugotovili nobenega malignoma. Poleg tega niso opazili nobenega malignoma tudi pri 192 pediatričnih bolnikih, ki so bili izpostavljeni 498,1 bolnikov-let med študijami z adalimumabom pri pediatričnih bolnikih s Crohnovo boleznijo. Pri 77 pediatričnih bolnikih v študiji z adalimumabom pri pediatričnih bolnikih s kronično psoriazo v plakih z izpostavljenostjo 80,0 bolnikov-let niso opazili malignomov. Pri 93 pediatričnih bolnikih z ulceroznim kolitisom, ki so bili med študijo z adalimumabom izpostavljeni 65,3 bolnikov-let, niso ugotovili nobenega malignoma. Pri 60 pediatričnih bolnikih z uveitisom, ki so bili med študijo z adalimumabom izpostavljeni 58,4 bolnikov-let, niso ugotovili nobenega malignoma.

V kontroliranih delih študij, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet adalimumaba pri odraslih, ki so trajala vsaj 12 tednov, pri bolnikih z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, ankilozirajočim spondilitisom, aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za AS, psoriatičnim artritisom, psoriazo, hidradenitis suppurativa, Crohnovo boleznijo, ulceroznim kolitisom in uveitisom so malignome (razen limfoma in nemelanomskega kožnega raka) opažali z deležem (95 % interval zaupanja) 6,8 (4,4; 10,5) na 1000 bolnikov let med 5291 bolniki, ki so dobivali adalimumab, in 6,3 (3,4; 11,8) na 1000 bolnikov let med 3444 kontrolnimi bolniki (pri prvih je zdravljenje z adalimumabom mediano trajalo 4,0 mesece in pri drugih 3,8 meseca). Delež (95 % interval zaupanja) nemelanomskih kožnih rakov je bil 8,8 (6,0; 13,0) na 1000 bolnikov let med bolniki, ki so dobivali adalimumab, in 3,2 (1,3; 7,6) na 1000 bolnikov-let med kontrolnimi bolniki. Med temi kožnimi raki je bil delež (95 % interval zaupanja) skvamocelularnega karcinoma 2,7 (1,4; 5,4) na 1000 bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali adalimumab, in 0,6 (0,1; 4,5)

na 1000 bolnikov let v kontrolni skupini bolnikov. Delež (95 % interval zaupanja) limfomov je bil 0,7 (0,2; 2,7) na 1000 bolnikov let med bolniki, ki so dobivali adalimumab, in 0,6 (0,1; 4,5) na 1000 bolnikov let v kontrolni skupini bolnikov.

Če vzamemo skupaj kontrolirane dele teh študij in potekajoče in zaključene nadaljevalne študije z medianim trajanjem približno 3,3 leta s 6427 bolniki in prek 26 439 bolnikov let zdravljenja, je ugotovljeni delež malignomov (razen limfoma in nemelanomskih kožnih rakov) približno 8,5 na 1000 bolnikov-let. Ugotovljeni delež nemelanomskih kožnih rakov je približno 9,6 na 1000 bolnikov-let, ugotovljeni delež limfomov pa približno 1,3 na 1000 bolnikov-let.

V obdobju pomarketinške uporabe od januarja 2003 do decembra 2010, pretežno pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, je bil spontano zabeleženi delež malignomov približno 2,7 na 1000 bolnikov-let zdravljenja. Spontano ugotovljeni delež nemelanomskih rakov je približno 0,2 na 1000 bolnikov-let zdravljenja in limfomov približno 0,3 na 1000 bolnikov-let zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

V redkih primerih med obdobjem trženja so pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, poročali o hepatospleničnem limfomu celic T (glejte poglavje 4.4).

Avtoprotitelesa

V študijah revmatoidnega artritisa I−V so pri bolnikih ob več različnih časih testirali protitelesa v serumu. V teh študijah so pozitivne titre protijedrnih protiteles po 24 tednih ugotovili pri 11,9 % prejemnikov adalimumaba in 8,1 % prejemnikov placeba in kontrolne učinkovine, ki so imeli izhodiščno negativne titre teh protiteles. V vseh študijah revmatoidnega artritisa in psoriatičnega artritisa so se klinični znaki, ki so nakazovali novonastali lupusni sindrom, pojavili pri 2 od 3441 bolnikov, zdravljenih z adalimumabom. Stanje bolnikov se je po prekinitvi zdravljenja izboljšalo. Pri nobenem bolniku se niso pojavili lupusni nefritis ali simptomi s strani osrednjega živčevja.

Dogodki na jetrih, žolčniku in žolčevodih

V kontroliranih študijah faze 3 z adalimumabom pri bolnikih z revmatoidnim artritisom in psoriatičnim artritisom s trajanjem kontrolnega obdobja od 4 do 104 tedne, so se zvišanja ALT ≥ 3 x ULN (Upper Limits of Normal – zgornja normalna meja) pojavila pri 3,7 % bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, in pri 1,6 % bolnikov v kontrolni skupini.

V kontroliranih študijah faze 3 z adalimumabom pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom, ki so bili stari od 4 do 17 let in bolnikih z artritisom, povezanim z entezitisom, ki so bili stari od 6 do 17 let, so se zvišanja ALT ≥ 3 x ULN pojavila pri 6,1 % bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, in pri 1,3 % bolnikov v kontrolni skupini. Večina zvišanj ALT se je pojavila pri sočasni uporabi metotreksata. Zvišanja ALT ≥ 3 x ULN se niso pojavila v študiji faze 3 z adalimumabom pri bolnikih s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, ki so bili stari od 2 do < 4 leta.

V kontroliranih študijah faze 3 z adalimumabom pri bolnikih s Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom s kontrolnim obdobjem od 4 do 52 tednov, se je zvišanje ALT ≥ 3 x ULN pojavilo pri 0,9 % bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, in pri 0,9 % bolnikov v kontrolni skupini.

V študiji faze 3 z adalimumabom pri bolnikih s pediatrično Crohnovo boleznijo, kjer so ocenjevali učinkovitost in varnost dveh telesni masi prilagojenih vzdrževalnih režimov odmerjanja, ki sta sledila telesni masi prilagojenemu začetnemu zdravljenju do 52 tednov zdravljenja, so se pojavila zvišanja ALT ≥ 3 x ULN pri 2,6 % (5/192) bolnikov, od katerih so štirje sočasno prejemali imunosupresive ob začetku študije.

V kontroliranih študijah faze 3 z adalimumabom pri bolnikih s psoriazo s plaki in s trajanjem kontrolnega obdobja od 12 do 24 tednov, se je zvišanje ALT ≥ 3 x ULN pojavilo pri 1,8 % bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, in pri 1,8 % bolnikov v kontrolni skupini.

Do nobenih zvišanj ALT ≥ 3 x ULN ni prišlo v študiji faze 3 z adalimumabom pri pediatričnih bolnikih s psoriazo v plakih.

V kontroliranih študijah z adalimumabom (v začetnem odmerku 160 mg, ki mu sledi odmerek 80 mg v 2. tednu in potem 40 mg vsak teden z začetkom v 4. tednu) pri bolnikih s hidradenitis suppurativa in s trajanjem kontrolnega obdobja od 12 do 16 tednov, se je zvišanje ALT ≥ 3 x ULN pojavilo pri 0,3 % bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, in pri 0,6 % bolnikov v kontrolni skupini.

V kontroliranih študijah z adalimumabom (začetni odmerek 80 mg v 0. tednu, ki mu sledi odmerek 40 mg vsak drugi teden z začetkom v 1. tednu) pri odraslih bolnikih z uveitisom, ki so trajale do 80 tednov, z mediano izpostavljenostjo 166,5 dni pri bolnikih, zdravljenih adalimumabom in 105,0 dni pri bolnikih v kontrolni skupini, se je zvišanje ALT ≥ 3 x ULN pojavilo pri 2,4 % bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, in pri 2,4 % bolnikov v kontrolni skupini.

V kontrolirani študiji faze 3 z adalimumabom pri pediatričnih bolnikih z ulceroznim kolitisom (N = 93), kjer so ocenjevali učinkovitost in varnost vzdrževalnega odmerka 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak drugi teden (N = 31) in vzdrževalnega odmerka 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak teden (N = 32), ki sta sledila telesni masi prilagojenemu začetnemu zdravljenju z odmerkom 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu (N = 63) ali z začetnim odmerkom 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu, placebom v 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu (N = 30), se je zvišanje ALT ≥ 3 x ULN pojavilo pri 1,1 % (1/93) bolnikov.

Bolniki z zvišanim ALT, ne glede na indikacijo v kliničnih študijah, so bili asimptomatski in v večini primerov so bila zvišanja prehodna ter so izzvenela med nadaljnjim zdravljenjem. Poleg tega so iz obdobja trženja zdravila poročali tako o jetrni odpovedi kot tudi o hudih boleznih jeter, ki lahko vodijo v jetrno odpoved, kot je hepatitis, vključno z avtoimunskim hepatitisom, pri bolnikih, ki so prejemali adalimumab.

Sočasna uporaba azatioprina/6-merkaptopurina

V študijah Crohnove bolezni pri odraslih so pri sočasni uporabi adalimumaba in azatioprina/6- merkaptopurina opazili večjo incidenco malignih in resnih z okužbo povezanih neželenih dogodkov kot pri zdravljenju samo z adalimumabom.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih študijah niso opazili toksičnih učinkov, ki bi omejevali odmerek. Največji ocenjeni odmerek je obsegal večkratno intravensko aplikacijo 10 mg/kg, kar je približno 15-kraten priporočen odmerek.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zaviralci tumorje- nekrotizirajočega faktorja alfa (TNF-α), oznaka ATC: L04AB04.

Zdravilo Hefiya je podobno biološko zdravilo. Podrobne informacije so objavljene na spletni strani

Evropske agencije za zdravila https://www.ema.europa.eu.

Mehanizem delovanja

Adalimumab se specifično veže na TNF in nevtralizira njegovo biološko delovanje, ker zavre njegovo interakcijo z receptorji p55 in p75 za TNF na površini celic.

Adalimumab modulira tudi biološke odzive, ki jih sproži ali uravnava TNF, vključno s spremembami koncentracije adhezijskih molekul, odgovornih za migracijo levkocitov (ELAM-1, VCAM-1 in ICAM-1 z IK_{50} 0,1-0,2 nM).

Farmakodinamični učinki

Po zdravljenju z adalimumabom so pri bolnikih z revmatoidnim artritisom opažali hitro znižanje reaktantov akutne faze vnetja (C-reaktivnega proteina (CRP) in hitrosti sedimentacije eritrocitov (SR)) in serumskih citokinov (IL-6) v primerjavi z izhodiščem. Po uporabi adalimumaba se je zmanjšala tudi serumska raven matriksnih metaloproteinaz (MMP-1 in MMP-3), ki povzročajo remodeliranje tkiva, odgovorno za uničenje hrustanca. Bolnikom, zdravljenim z adalimumabom, so se ponavadi izboljšali hematološki znaki kroničnega vnetja.

Pri bolnikih s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, Crohnovo boleznijo, ulceroznim kolitisom in hidradenitis suppurativa so opazili tudi naglo znižanje koncentracij CRP po zdravljenju z adalimumabom. Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo so opazili tudi zmanjšanje števila celic, ki izražajo vnetne označevalce v kolonu, vključno z bistvenim zmanjšanjem ekspresije TNFα. Endoskopske študije črevesne sluznice so pokazale znake celjenja sluznice pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom.

Klinična učinkovitost in varnost

Revmatoidni artritis

V vseh kliničnih študijah revmatoidnega artritisa so adalimumab ocenili pri več kot 3000 bolnikih. Učinkovitost in varnost adalimumaba so ocenili v petih randomiziranih, dvojno slepih in dobro kontroliranih študijah. Nekatere bolnike so zdravili do 120 mesecev.

V študiji revmatoidnega artritisa I je bilo ocenjeno 271 bolnikov z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, starih ≥ 18 let, pri katerih zdravljenje z vsaj enim imunomodulirajočim antirevmatičnim zdravilom ni bilo uspešno, pri katerih metotreksat v odmerkih od 12,5 do 25 mg (10 mg, če so bili intolerantni za metotreksat) vsak teden ni bil dovolj učinkovit in pri katerih je odmerek metotreksata od 10 do 25 mg ostal stalen vsak teden. Bolniki so 24 tednov vsak drugi teden dobivali odmerke 20, 40 ali 80 mg adalimumaba ali placebo.

V študiji revmatoidnega artritisa II je bilo ocenjeno 544 bolnikov z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, starih ≥ 18 let, pri katerih zdravljenje z vsaj enim imunomodulirajočim antirevmatičnim zdravilom ni bilo uspešno. Bolniki so 26 tednov dobivali odmerka 20 ali 40 mg adalimumaba v subkutani injekciji vsak drugi teden s placebom vsak vmesni teden ali vsak teden; placebo so dobivali vsak teden enako dolgo. Uporaba drugih imunomodulirajočih zdravil ni bila dovoljena.

V študiji revmatoidnega artritisa III je bilo ocenjeno 619 bolnikov z zmerno do zelo aktivnim revmatoidnim artritisom, starih ≥ 18 let, ki se niso učinkovito odzvali na odmerke metotreksata od 12,5 do 25 mg ali niso prenašali 10 mg metotreksata vsak teden. V tej študiji so bile tri skupine. Prva je 52 tednov vsak teden dobivala injekcije placeba, druga je 52 tednov vsak teden dobivala 20 mg adalimumaba, tretja pa je vsak drugi teden dobivala 40 mg adalimumaba in injekcije placeba vsak vmesni teden. Po zaključenih prvih 52 tednih so 457 bolnikov vključili v odprto nadaljevalno fazo, med katero so dobivali 40 mg adalimumaba/MTX vsak drugi teden v obdobju do 10 let.

V študiji revmatoidnega artritisa IV je bila v prvi vrsti ocenjena varnost pri 636 bolnikih z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, starih ≥ 18 let. Bolniki so bili lahko bodisi naivni za imunomodulirajoča antirevmatična zdravila bodisi so ohranili svojo prejšnjo revmatološko terapijo pod pogojem, da je bila ta terapija stabilna vsaj 28 dni. Terapije so vključevale metotreksat, leflunomid, hidroksiklorokin, sulfasalazin in/ali soli zlata. Bolnike so randomizirali na 40 mg adalimumaba ali placebo vsak drugi teden za 24 tednov.

Študija revmatoidnega artritisa V je ocenila 799 odraslih bolnikov, ki še niso dobivali metotreksata in so imeli zmerno do zelo aktiven zgoden revmatoidni artritis (povprečno trajanje bolezni manj kot 9 mesecev). Ta študija je ocenila učinkovitost treh shem (kombinirano zdravljenje z adalimumabom 40 mg vsak drugi teden/metotreksatom, monoterapija z adalimumabom 40 mg vsak drugi teden in monoterapija z metotreksatom) za zmanjšanje znakov in simptomov ter hitrosti napredovanja sklepne okvare pri revmatoidnem artritisu v obdobju 104 tednov. Po zaključenih prvih 104 tednih, so 497 bolnikov vključili v odprto nadaljevalno fazo, med katero so še do 10 let dobivali 40 mg adalimumaba vsak drugi teden.

Primarna končna točka v študijah revmatoidnega artritisa I, II in III ter sekundarna končna točka v študiji revmatoidnega artritisa IV je bil odstotek bolnikov, ki so po 24 oz. 26 tednih dosegli odziv 20 po ACR. Primarna končna točka študije revmatoidnega artritisa V je bil odstotek bolnikov, ki so do 52. tedna dosegli odziv ACR 50. V študijah III in V je bila dodatna primarna končna točka po 52 tednih upočasnitev napredovanja bolezni (ugotovljena z izvidi rentgenskega slikanja). Študija revmatoidnega artritisa III je imela kot primarno končno točko tudi spremembe v kakovosti življenja.

Odziv po ACR

Odstotek bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, ki so dosegli odziv 20, 50 in 70 po ACR, se je v študijah revmatoidnega artritisa I, II in III skladal. Rezultati odmerka 40 mg vsak drugi teden so strnjeni v preglednici 8.

Preglednica 8. Odziv po ACR v študijah, kontroliranih s placebom (odstotek bolnikov)

odziv	študija revmatoidnega artritisa I[a**]		študija revmatoidnega artritisa II[a**]		študija revmatoidnega artritisa 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 mesecev	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 mesecev	NP	NP	NP	NP	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 mesecev	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 mesecev	NP	NP	NP	NP	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 mesecev	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 mesecev	NP	NP	NP	NP	4,5 %	23,2 %

[a] Študija revmatoidnega artritisa I po 24 tednih, študija revmatoidnega artritisa II po 26 tednih in študija revmatoidnega artritisa III po 24 in 52 tednih

[b] 40 mg adalimumaba vsak drugi teden

[c] MTX = metotreksat

[**] $p < 0,01$, adalimumab v prim. s placebom;

V študijah revmatoidnega artritisa I–IV so se v primerjavi s placebom po 24 oz. 26 tednih izboljšali vsi posamezni elementi meril odziva po ACR (število bolečih in oteklih sklepov, zdravnikova in bolnikova ocena aktivnosti bolezni in bolečin, vrednost indeksa invalidnosti (HAQ) in vrednost CRP (mg/dl)). V študiji revmatoidnega artritisa III so se ta izboljšanja ohranila 52 tednov.

V odprtem podaljšanju študije revmatoidnega artritisa III se je večina bolnikov, ki so se odzvali na ACR, odzivala še naprej v času sledenja do 10 let. Od 207 bolnikov, ki so bili randomizirani na adalimumab 40 mg vsak drugi teden, jih je 114 nadaljevalo zdravljenje z adalimumabom 40 mg vsak drugi teden še 5 let. Med temi je 86 bolnikov (75,4 %) imelo odziv 20 po ACR; 72 bolnikov (63,2 %) je imelo odziv 50 po ACR; in 41 bolnikov (36 %) je imelo odziv 70 po ACR. Od 207 bolnikov jih je 81 nadaljevalo zdravljenje z adalimumabom 40 mg vsak drugi teden še 10 let. Med temi je 64 bolnikov (79,0 %) imelo odziv 20 po ACR; 56 bolnikov (69,1 %) je imelo odziv 50 po ACR; in 43 bolnikov (53,1 %) je imelo odziv 70 po ACR.

V študiji revmatoidnega artritisa IV je bil odziv 20 po ACR pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, in standardno oskrbo, statistično značilno boljši kot pri bolnikih, zdravljenih s placebom in standardno oskrbo ($p < 0,001$).

V študijah revmatoidnega artritisa I– IV so bolniki, zdravljeni z adalimumabom, v primerjavi s prejemniki placeba dosegli statistično značilen odziv 20 in 50 po ACR že en do dva tedna po začetku zdravljenja.

V študiji revmatoidnega artritisa V pri bolnikih z zgodnjim revmatoidnim artritisom, ki še niso dobivali metotreksata, je kombinirana terapija z adalimumabom in metotreksatom po 52 tednih prinesla hitrejše in značilno večje odzive ACR kakor monoterapija z metotreksatom ali monoterapija z adalimumabom, odzivi pa so se ohranili do 104. tedna (glejte preglednico 9).

Preglednica 9. Odzivi po ACR v študiji revmatoidnega artritisa V (odstotek bolnikov)

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

[a] Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z metotreksatom in kombinirane terapije z adalimumabom/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

[b] Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z adalimumabom in kombinirane terapije z adalimumabom/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

[c] Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z adalimumabom in monoterapije z metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

V odprtem podaljšanju študije revmatoidnega artritisa V so se stopnje odzivov po ACR ohranile tudi do 10 let. Od 542 bolnikov, ki so bili randomizirani na adalimumab 40 mg vsak drugi teden, jih je 170 nadaljevalo zdravljenje z adalimumabom 40 mg vsak drugi teden še 10 let. Med temi je 154 bolnikov (90,6 %) imelo odziv 20 po ACR; 127 bolnikov (74,7 %) je imelo odziv 50 po ACR; in 102 bolnika (60,0 %) sta imela odziv 70 po ACR.

Po 52. tednih je klinično remisijo (DAS28 (CRP) < 2,6) doseglo 42,9 % bolnikov, ki so dobivali kombinirano terapijo z adalimumabom/metotreksatom, 20,6 % bolnikov, ki so dobivali metotreksat v monoterapiji, in 23,4 % bolnikov, ki so dobivali adalimumab v monoterapiji. Za doseganje nizkega stanja bolezni pri bolnikih z nedavno diagnosticiranim zmernim do hudim revmatoidnim artritisom je bila kombinirana terapija z adalimumabom in metotreksatom klinično in statistično boljša od monoterapije z metotreksatom ($p < 0,001$) in monoterapije z adalimumabom ($p < 0,001$). V obeh krakih z monoterapijo je bil odziv podoben ($p = 0,447$). Od 342 oseb, ki so bile od začetka

randomizirane na monoterapijo z adalimumabom ali kombinirano zdravljenje z adalimumabom in metotreksatom in so bile vključene v odprto podaljšanje študije, je 171 bolnikov zaključilo 10-letno zdravljenje z adalimumabom. Med temi je bilo 109 oseb (63,7 %) po 10 letih v stanju remisije.

Rentgenografski odziv

Bolniki, ki so v študiji revmatoidnega artritisa III dobivali adalimumab, so imeli revmatoidni artritis v povprečju približno 11 let. V študiji so strukturno prizadetost sklepov ocenjevali rentgenografsko. Okvaro so izrazili kot spremembo modificirane celotne Sharpove ocene ("Total Sharp Score (TSS)") in njenih komponent, ocene erozij in ocene zožitve sklepne špranje. Pri bolnikih, ki so dobivali adalimumab in metotreksat, je bilo po 6 in 12 mesecih (glejte preglednico 10) statistično značilno manj rentgenografskih znakov napredovanja kot pri bolnikih, ki so dobivali samo metotreksat.

V odprtem podaljšanju študije revmatoidnega artritisa III se upočasnitev napredovanja strukturne prizadetosti sklepov ohrani vseskozi 8 in 10 let v tej podskupini bolnikov. 81 od 207 bolnikov, ki so bili zdravljeni s 40 mg adalimumaba vsak drugi teden, so rentgenografsko ocenili po 8 letih. Med temi bolniki jih 48 ni kazalo napredovanja strukturne prizadetosti izražene s spremembo srednje celotne Sharpove ocene 0,5 ali manj od začetka študije. Po 10 letih so rentgenografsko ocenili 79 od 207 bolnikov, ki so bili od začetka zdravljeni s 40 mg adalimumaba vsak drugi teden. Med njimi 40 bolnikov ni pokazalo napredovanja strukturne prizadetosti izražene s spremembo srednje Sharpove ocene 0,5 ali manj od začetka študije.

Preglednica 10. Povprečne rentgenografske spremembe v 12 mesecih študije revmatoidnega artritisa III

	placebo/ MTX[a]	adalimumab/MTX 40 mg vsak drugi teden	placebo/MTX- adalimumab/ MTX (95 % interval zaupanja[b])	vrednost p
celotna Sharpova ocena	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001[c]
ocena erozij	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
ocena ZSŠ[d]	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

[a] metotreksat
[b] 95 % intervali zaupanja za razlike v spremembi ocen med metotreksatom in adalimumabom
[c] na podlagi analize rangov
[d] zožitev sklepne špranje

V študiji revmatoidnega artritisa V so strukturno okvaro sklepov ocenili rentgenografsko in jo izrazili kot razliko v modificirani celotni Sharpovi oceni (glejte preglednico 11).

Preglednica 11.Povprečne rentgenografske spremembe po 52 tednih študije revmatoidnega artritisa V

odziv	MTX n = 257 (95 % interval zaupanja)	adalimumab n = 274 (95 % interval zaupanja)	adalimumab/MTX n = 268 (95 % interval zaupanja)	vrednost P[a]	vrednost P[b]	Vrednost P[c]
celotna Sharpova ocena	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7–4,3)	1,3 (0,5–2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
ocena erozij	3,7 (2,7-4,7)	3,0 (1,0–2,4)	0,8 (0,4–1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001

odziv	MTX n = 257 (95 % interval zaupanja)	adalimumab n = 274 (95 % interval zaupanja)	adalimumab/MTX n = 268 (95 % interval zaupanja)	vrednost P[a]	vrednost P[b]	Vrednost P[c]
seštevek JSN	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5–2,1)	0,5 (0–1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

[a] Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z metotreksatom in kombinirane terapije z adalimumabom/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

[b] Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z adalimumabom in kombinirane terapije z adalimumabom/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

[c] Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z adalimumabom in monoterapije z metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

Po 52 oz. 104 tednih zdravljenja je bil v skupini s kombinirano terapijo z adalimumabom in metotreksatom odstotek bolnikov brez napredovanja bolezni (sprememba prilagojene Sharpove ocene od izhodišča ≤ 0,5) značilno večji (63,8 % oz. 61,2 %) kot v skupinah, ki sta prejemali monoterapijo z metotreksatom (37,4 % in 33,5 %, p < 0,001) ali monoterapijo z adalimumabom (50,7 %, p < 0,002, oz. 44,5 %, p < 0,001).

V odprtem podaljšanju študije revmatoidnega artritisa V je bila povprečna sprememba celotne Sharpove ocene v 10. letu pri bolnikih, ki so jih na začetku randomizirali na monoterapijo z metotreksatom, monoterapijo z adalimumabom in kombinacijo adalimumab/metotreksat, glede na izhodišče 10,8, 9,2 oz. 3,9. Ustrezni deleži bolnikov, ki niso imeli rentgenografskih znakov napredovanja, so bili 31,3 %, 23,7 % oz. 36,7 %.

Kakovost življenja in telesna funkcija

Z zdravjem povezano kakovost življenja in telesno funkcijo so v štirih originalnih ustreznih in dobro kontroliranih študijah ocenjevali z indeksom invalidnosti z vprašalnikom HAQ (*Health Assessment Questionnaire*) in je bila v študiji revmatoidnega artritisa III vnaprej določena primarna končna točka po 52 tednih. V vseh štirih študijah se je indeks invalidnosti po vprašalniku HAQ od izhodišča do 6. meseca z vsemi odmerki/shemami adalimumaba izboljšal statistično značilno bolj kot s placebom; v študiji revmatoidnega artritisa III so isto ugotovili po 52 tednih. Te izsledke podpirajo rezultati SF 36 (*Short Form Health Survey*) za vse odmerke/sheme adalimumaba v vseh štirih študijah, s statistično značilnim seštevkom PCS (*Physical Component Summary*) in statistično značilnima seštevkoma za področje bolečin in vitalnosti za odmerek 40 mg vsak drugi teden. V vseh treh študijah (študije revmatoidnega artritisa I, III in IV), v katerih so ocenjevali utrujenost s funkcijsko oceno terapije kronične bolezni (*functional assessment of chronic illness therapy* (FACIT)), so ugotovili statistično značilno zmanjšanje utrujenosti.

V študiji revmatoidnega artritisa III se je pri večini bolnikov, ki so dosegli izboljšanje telesne funkcije in so nadaljevali zdravljenje, to izboljšanje ohranilo vseskozi do 520. tedna (120. meseca) odprte faze zdravljenja. Do 156. tedna (36. meseca) se je ocenjevalo izboljšanje kvalitete življenja, ki se je v tem času tudi ohranilo.

V študiji revmatoidnega artritisa V sta se indeks invalidnosti HAQ in telesna komponenta SF 36 ob kombinirani terapiji z adalimumabom in metotreksatom po 52 tednih izboljšala bolj (p < 0,001) kot ob monoterapiji z metotreksatom ali ob monoterapiji z adalimumabom; to se je ohranilo do 104. tedna. Med 250 osebami, ki so zaključile podaljšano odprto študijo, se je izboljšanje telesne funkcije ohranilo skozi 10 let zdravljenja.

Aksialni spondiloartritis

Ankilozirajoči spondilitis (AS)

Adalimumab 40 mg so vsak drugi teden ocenili v dveh randomiziranih 24-tedenskih dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah pri 393 bolnikih z aktivnim ankilozirajočim spondilitisom (povprečna

izhodiščna ocena aktivnosti bolezni [indeks BASDAI (Bathov indeks bolezenske aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa – *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*)] je bil v vseh skupinah 6,3), ki se niso odzvali ustrezno na konvencionalno terapijo. Devetinsedemdeset (20,1 %) bolnikov je sočasno dobivalo imunomodulacijska antirevmatična zdravila, 37 (9,4 %) bolnikov pa glukokortikoide. Slepljenemu obdobju je sledilo odprto obdobje, med katerim so bolniki dobivali 40 mg adalimumaba vsak drugi teden subkutano, do največ dodatnih 28 tednov. Preiskovanci (n = 215, 54,7 %), ki 12. ali 16. ali 20. teden niso dosegli ASAS 20, so začeli v predčasni odprti fazi dobivati 40 mg adalimumaba vsak drugi teden subkutano, v poznejših statističnih analizah dvojno slepe faza pa so bili obravnavani kot neodzivni bolniki.

Rezultati obsežnejše študije pri ankilozirajočem spondilitisu I pri 315 bolnikih so pri bolnikih, ki so dobivali adalimumab, pokazali statistično značilno izboljšanje znakov in simptomov ankilozirajočega spondilitisa v primerjavi s placebom. Značilen odziv so najprej opazili po 2 tednih in se je ohranil do 24. tedna (preglednica 12).

Preglednica 12. Odzivi učinkovitosti v študiji pri ankilozirajočem spondilitisu, kontrolirani s placebom – študija I zmanjšanje znakov in simptomov

odziv	**placebo n = 107**	**adalimumab n = 208**
ASAS[a] 20		
2. teden	16 %	42 %***
12. teden	21 %	58 %***
24. teden	19 %	51 %***
ASAS 50		
2. teden	3 %	16 %***
12. teden	10 %	38 %***
24. teden	11 %	35 %***
ASAS 70		
2. teden	0 %	7 %**
12. teden	5 %	23 %***
24. teden	8 %	24 %***
BASDAI[b] 50		
2. teden	4 %	20 %***
12. teden	16 %	45 %***
24. teden	15 %	42 %***

***, ** statistično značilno pri p < 0,001, < 0,01 za vse primerjave med adalimumabom in placebom po 2, 12 in 24 tednih

[a] ocene pri ankilozirajočem spondilitisu (*Assessments in Ankylosing Spondylitis*)

[b] Bathov indeks bolezenske aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*)

Bolniki, ki so dobivali adalimumab, so imeli po 12 tednih značilno večje izboljšanje (ki se je ohranilo do 24. tedna) SF36 in ASQoL (Vprašalnik o kakovosti življenja pri ankilozirajočem spondilitisu – *Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire*).

Podobni trendi (ki pa niso bili vsi statistično značilni) so bili opazni v manjši, randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji pri ankilozirajočem spondilitisu II pri 82 odraslih bolnikih z aktivnim ankilozirajočim spondilitisom.

Aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za AS

Varnost in učinkovitost adalimumaba so ocenili v dveh randomiziranih dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah pri bolnikih z ne-radiografskim aksialnim spondiloartritisom (nr-axSpA). Študija nr-axSpA I je proučila bolnike z aktivnim nr-axSpA. Študija nr-axSpA II je bila študija

prenehanja zdravljenja pri bolnikih z aktivnim nr-axSpA, ki so med zdravljenjem z adalimumabom v odprti fazi zdravljenja dosegli remisijo.

Študija nr-axSpA I

Uporabo adalimumaba 40 mg vsak drugi teden so proučili v randomizirani, 12 tednov trajajoči, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji nr-axSpA I pri 185 bolnikih z aktivnim nr-axSpA (srednja vrednost aktivnosti bolezni [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] je bila 6,4 pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, in 6,5 pri bolnikih na placebu), ki so nezadostno reagirali na ali niso prenašali vsaj enega NSAID ali s kontraindikacijo za NSAID.

33 (18 %) bolnikov je bilo na začetku sočasno zdravljenih z modifikatorji bolezni ali protirevmatskimi zdravili in 146 (79 %) bolnikov z nesteroidnimi antirevmatiki. Dvojno slepi periodi je sledila odprta perioda, v kateri so bolniki prejemali adalimumab 40 mg vsak drugi teden subkutano do dodatnih 144 tednov. Rezultati po 12. tednu so pokazali statistično pomembno izboljšanje znakov in simptomov aktivnega nr-axSpA pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z adalimumabom v primerjavi s placebom (preglednica 13).

Preglednica 13. Odziv učinkovitosti v s placebom kontrolirani študiji nr-axSpA I

dvojno slepa odziv v 12. tednu	**placebo N = 94**	**adalimumab N = 91**
ASAS[a] 40	15 %	36 %***
ASAS 20	31 %	52 %**
ASAS 5/6	6 %	31 %***
ASAS delno izboljšanje	5 %	16 %***
BASDAI[b]50	15 %	35 %**
ASDAS[c,d,e]	-0,3	-1,0***
ASDAS neaktivna bolezen	4 %	24 %***
hs-CRP[d,f,g]	-0,3	-4,7***
SPARCC[h] MRI sakroiliakalnih sklepov [d,i]	-0,6	-3,2**
SPARCC MRI hrbtenjače[d,j]	-0,2	-1,8**

[a] ASAS = ocena v spondiloartritičnem mednarodnem združenju (Assessments in Spondylo Arthritis International Society

[b] BASDAI = Bathov indeks bolezenske aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

[c] ASDAS = ocena bolezenske aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)

[d] povprečna sprememba od začetka zdravljenja

[e] n = 91 placebo in n = 87 adalimumab

[f] hs-CRP = C-reaktivni protein z veliko občutljivostjo (high sensitivity C-Reactive Protein) (mg/L)

[g] n = 73 placebo in n = 70 adalimumab

[h] SPARCC = Kanadski raziskovalni konzorcij za spondiloartritis (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)

[i] n = 84 placebo in adalimumab

[j] n = 82 placebo in n = 85 adalimumab

***, **, * Statistično pomembno pri p < 0,001, < 0,01 in < 0,05, v tem zaporedju, za vse primerjave med adalimumabom in placebom.

Pri podaljšanih študijah brez placeba se je pri zdravljenju z adalimumabom izboljšanje znakov in simptomov ohranjalo do 156. tedna.

Zaviranje vnetja

Statistično izboljšanje znakov vnetja, merjenih s C-reaktivnim proteinom z veliko občutljivostjo (hs- CRP) in z magnetno resonanco (MRI) sakroiliakalnih sklepov in hrbtenice, se je ohranilo pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, do 156. tedna oz. do 104. tedna, v tem zaporedju.

Kakovost življenja in telesna funkcija

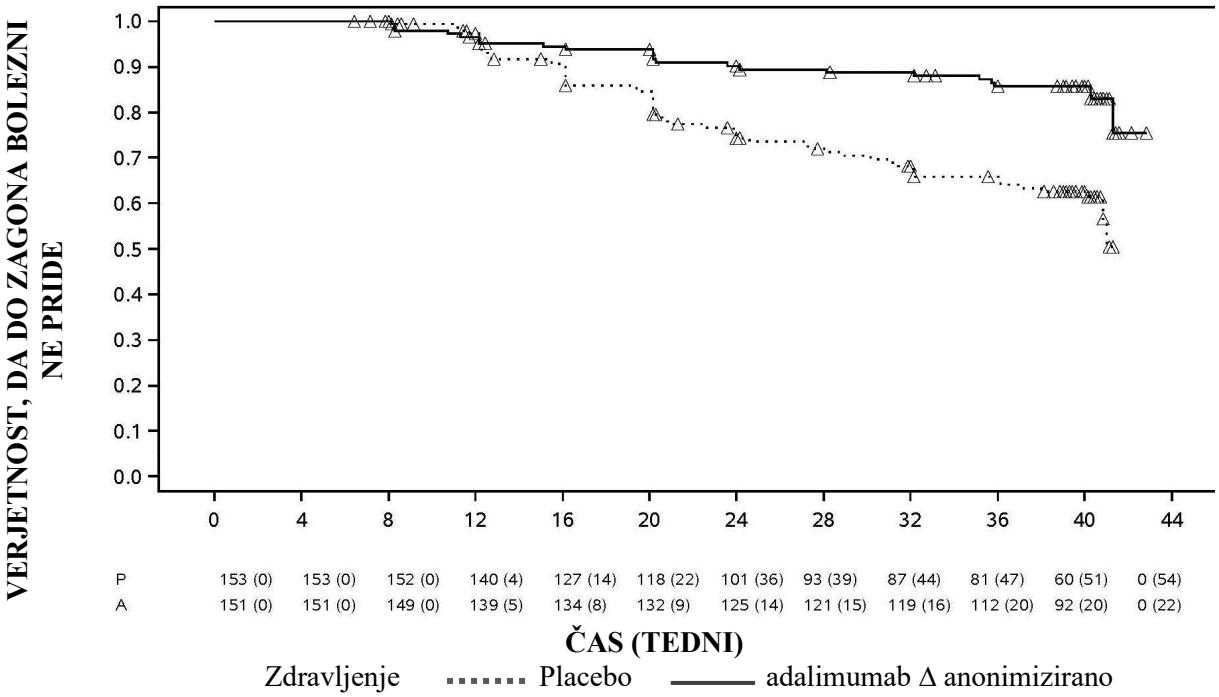
Z zdravjem povezano kakovost življenja in telesno funkcijo so ocenjevali s pomočjo vprašalnikov HAQ-S in SF-36. Zdravljenje z adalimumabom je pokazalo statistično večje izboljšanje skupnega števila točk v HAQ-S vprašalniku in točk v telesni komponenti (Physical Component Score (PCS)) v SF-36 vprašalniku od začetka do 12. tedna v primerjavi s placebom. Izboljšanje z zdravjem povezane kakovosti življenja in telesne funkcije se je pri podaljšanih študijah brez placeba ohranjalo do 156. tedna.

Študija nr-axSpA II

673 bolnikov z aktivnim nr-axSpA (srednja vrednost aktivnosti bolezni [BASDAI] je bila 7,0), ki so nezadostno reagirali na vsaj dva NSAID ali niso prenašali NSAID ali s kontraindikacijo za NSAID, je bilo vključenih v odprto fazo študije nr-axSpA II, v kateri so prejemali adalimumab 40 mg vsak drugi teden 28 tednov. Ti bolniki so imeli tudi objektivne znake vnetja sakroiliakalnih sklepov ali hrbtenice na MRI ali povišan hs-CRP. Bolniki, ki so v odprti fazi dosegli trajno remisijo za vsaj 12 tednov (N = 305) (ASDAS < 1,3 v 16., 20., 24. in 28. tednu), so bili nato randomizirani tako, da so prejemali bodisi nadaljevalno zdravljenje z adalimumabom 40 mg vsak drugi teden (N = 152) ali placebo (N = 153) dodatnih 40 tednov v dvojno slepem, s placebom kontroliranem obdobju (celotno trajanje študije 68 tednov). Preiskovanci, pri katerih je v dvojno slepem obdobju prišlo do ponovnega zagona bolezni, so kot rešilno zdravljenje prejemali adalimumab 40 mg vsak drugi teden vsaj 12 tednov.

Primarni opazovani dogodek kot merilo učinkovitosti je bil delež bolnikov brez ponovnega zagona bolezni do 68. tedna študije. Ponovni zagon bolezni je bil opredeljen kot ASDAS ≥ 2,1 pri dveh zaporednih obiskih štiri tedne narazen. Pri večjem deležu bolnikov, ki so prejemali adalimumab, v dvojno slepem obdobju ni prišlo do ponovnega zagona bolezni v primerjavi s tistimi, ki so prejemali placebo (70,4 % v primerjavi s 47,1 %, p < 0,001) (slika 1).

Slika 1: Kaplan-Meier-jeve krivulje povzemajo čas do ponovnega zagona bolezni v študiji nr-axSpA II



Opomba: P = Placebo (število rizičnih preiskovancev (zagon bolezni)); A = adalimumab (število rizičnih preiskovancev (zagon bolezni)).

Med 68 bolniki iz skupine namenjene prenehanju zdravljenja, pri katerih je prišlo do ponovnega zagona bolezni, jih je 65 zaključilo 12 tednov trajajoče rešilno zdravljenje z adalimumabom, od tega jih je 37 (56,9 %) po 12 tednih ponovne odprte faze zdravljenja ponovno doseglo remisijo (ASDAS < 1,3).

Rezultati do 68. tedna so pokazali statistično značilno izboljšanje znakov in simptomov aktivnega nr-axSpA pri bolnikih, ki so neprekinjeno prejemali adalimumab v primerjavi z bolniki, ki so bili v skupini za prenehanje zdravljenja v dvojno slepem obdobju študije (preglednica 14).

Preglednica 14. Odziv učinkovitosti v s placebom kontroliranem obdobju študije nr-axSpA II

dvojno slepa **Odziv v 68. tednu**	**placebo** **N = 153**	**adalimumab** **N = 152**
ASAS[a,b]20	47,1 %	70,4 %[***]
ASAS[a,b]40	45,8 %	65,8 %[***]
ASAS[a] delno izboljšanje	26,8 %	42,1 %[**]
ASDAS[c] neaktivna bolezen	33,3 %	57,2 %[***]
Delni zagon bolezni[d]	64,1 %	40,8 %[***]

[a] ocena spondiloartritičnega mednarodnega združenja (Assessment of SpondyloArthritis International Society

[b] izhodišče je določeno kot izhodišče odprte faze, ko imajo bolniki aktivno bolezen

[c] ocena bolezenske aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)

[d] Delni zagon bolezni je določen kot ASDAS ≥ 1,3 vendar < 2,1 pri dveh zaporednih obiskih.

[***], [**] Statistično značilno s p < 0,001 in < 0,01 (v tem zaporedju) za vse primerjave med adalimumabom in placebom.

Psoriatični artritis

Uporabo adalimumaba 40 mg vsak drugi teden so pri bolnikih z zmernim do hudim aktivnim psoriatičnim artritisom proučili v dveh s placebom kontroliranih študijah, študijah pri psoriatičnem artritisu I in II. Študija pri psoriatičnem artritisu I je trajala 24 tednov. V njej so zdravili 313 odraslih, ki se niso ustrezno odzvali na terapijo z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili; približno 50 % od teh je jemalo metotreksat. Študija pri psoriatičnem artritisu II je trajala 12 tednov. V njej so zdravili 100 bolnikov, ki se niso ustrezno odzvali na imunomodulirajočo terapijo. Po koncu obeh študij so 383 bolnikov vključili v odprto nadaljevalno študijo, med katero so bolniki dobivali 40 mg adalimumab vsak drugi teden.

Zaradi majhnega števila bolnikov ni dovolj dokazov o učinkovitosti adalimumaba pri bolnikih s psoriatično artropatijo, podobno ankilozirajočemu spondilitisu.

Preglednica 15. Odziv ACR v študijah pri psoriatičnem artritisu, kontroliranih s placebom (odstotek bolnikov)

	študija pri psoriatičnem artritisu I		študija pri psoriatičnem artritisu II	
odziv	placebo n = 162	adalimumab n = 151	placebo n = 49	adalimumab n = 51
ACR 20				
12. teden	14 %	58 %***	16 %	39 %*
24. teden	15 %	57 %***	np	np
ACR 50				
12. teden	4 %	36 %***	2 %	25 %***
24. teden	6 %	39 %***	np	np
ACR 70				
12. teden	1 %	20 %***	0 %	14 % *
24. teden	1 %	23 %***	np	np

*** p < 0,001 za vse primerjave med adalimumabom in placebom
* p < 0,05 za vse primerjave med adalimumabom in placebom
np ne pride v poštev

Odzivi ACR v študiji pri psoriatičnem artritisu I so bili podobni ob sočasni terapiji z metotreksatom in brez nje.
Odziv po ACR se je v odprti nadaljevalni študiji ohranil do 136 tednov.

Rentgenografske spremembe so ocenjevali v študijah psoriatičnega artritisa. Rentgenske posnetke dlani, zapestij in stopal so naredili izhodiščno in 24. teden med dvojno slepim obdobjem, med katerim so bolniki dobivali adalimumab ali placebo, in 48. teden, ko so vsi bolniki odprto dobivali adalimumab. Za oceno so uporabili modificirani celotni seštevek po Sharpu (*modified Total Sharp Score*, mTSS), ki je vključil distalne interfalangealne sklepe (tj. ni bil enak TSS, ki se uporablja za revmatoidni artritis).

V primerjavi s placebom je zdravljenje z adalimumabom upočasnilo hitrost napredovanja prizadetosti perifernih sklepov, ocenjeno s spremembo mTSS od izhodišča. Sprememba je bila (povprečje ± standardni odklon) 0,8 ± 2,5 v skupini s placebom (po 24 tednih) in 0,0 ± 1,9; (p < 0,001) v skupini z adalimumabom (po 48 tednih).

Pri 84 % preiskovancev, ki so dobivali adalimumab in od izhodišča do 48. tedna niso imeli rentgenografsko vidnega napredovanja (n = 102), se takšno napredovanje tudi do 144. tedna zdravljenja ni pojavilo.
Ob zdravljenju z adalimumabom so v primerjavi s placebom 24. teden ugotovili statistično značilno izboljšanje telesnega delovanja, ocenjeno s HAQ in vprašalnikom SF 36 (*Short Form Health Survey*). Izboljšanje telesnega delovanja je trajalo še med odprto nadaljevalno študijo do 136. tedna.

Psoriaza

Varnost in učinkovitost adalimumaba so v randomiziranih, dvojno slepih študijah raziskali pri odraslih bolnikih s kronično psoriazo v plakih (zajete ≥ 10 % telesne površine ter indeksom obsežnosti in izrazitosti psoriaze (PASI – *Psoriasis Area and Severity Index*) ≥ 12 ali ≥ 10), ki so bili kandidati za sistemsko zdravljenje ali fototerapijo. 73 % bolnikov, vključenih v študiji pri psoriazi I in II, je predhodno dobivalo sistemsko zdravljenje ali fototerapijo. Varnost in učinkovitost adalimumaba so raziskali tudi v randomizirani dvojno slepi študiji pri odraslih bolnikih z zmerno do hudo kronično psoriazo v plakih s sočasno psoriazo na dlaneh in/ali stopalih, ki so bili kandidati za sistemsko zdravljenje (Študija pri psoriazi III).

Študija pri psoriazi I (REVEAL) je ocenila 1212 bolnikov v treh obdobjih zdravljenja. V obdobju A so bolniki dobivali placebo ali adalimumab v začetnem odmerku 80 mg in potem 40 mg vsak drugi teden, začenši en teden po začetnem odmerku. Po 16 tednih zdravljenja so bolniki, ki so dosegli odziv PASI vsaj 75 (izboljšanje ocene PASI za vsaj 75 % glede na izhodišče), vstopili v obdobje B, med katerim so odprto dobivali 40 mg adalimumaba vsak drugi teden. Bolnike, ki so imeli 33. teden ohranjen odziv PASI ≥75 in so bili v obdobju A randomizirani na aktivno terapijo, so med obdobjem C ponovno randomizirali tako, da so dodatnih 19 tednov dobivali 40 mg adalimumaba vsak drugi teden ali placebo. V vseh terapevtskih skupinah je bila povprečna izhodiščna ocena PASI 18,9, izhodiščna zdravnikova globalna ocena (PGA – *Physician's Global Assessment*) pa je segala od "zmerne" (53 % vključenih preiskovancev) do "hude" (41 %) in "zelo hude" (6 %).

Študija pri psoriazi II (CHAMPION) je primerjala učinkovitost in varnost adalimumaba z metotreksatom in placebom pri 271 bolnikih. Bolniki so dobivali placebo, začetni odmerek 7,5 mg metotreksata z nadaljnjim povečevanjem odmerka do 12. tedna; do največjega odmerka 25 mg, ali začetni odmerek 80 mg adalimumaba in potem 40 mg vsak drugi teden (začenši en teden po začetnem odmerku) 16 tednov. Podatkov za primerjavo adalimumaba in metotreksata med več kot 16-tedenskim zdravljenjem ni. Bolnikom, ki so dobivali metotreksat in so 8. in/ali 12. teden dosegli odziv PASI ≥50, odmerka niso več povečevali. V vseh terapevtskih skupinah je bila povprečna izhodiščna ocena PASI 19,7, izhodiščna PGA pa je segala od "blage" (< 1 %), "zmerne" (48 %) in "hude" (46 %) do "zelo hude" (6 %).

Bolniki, ki so sodelovali v študijah psoriaze 2. in 3. faze, so bili lahko vključeni v odprto podaljšano študijo, v kateri so adalimumab prejemali vsaj še dodatnih 108 tednov.

V študijah pri psoriazi I in II je bil primarna končna točka delež bolnikov, ki so od izhodišča do 16. tedna dosegli PASI 75 (glejte preglednici 16 in 17).

Preglednica 16. Študija pri psoriazi I (REVEAL) – rezultati učinkovitosti po 16 tednih

	placebo n = 398 n (%)	**adalimumab 40 mg vsak 2. teden n = 814 n (%)**
PASI ≥75[a]	26 (6,5)	578 (70,9)[b]
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0)[b]
PGA: čisto/minimalno	17 (4,3)	506 (62,2)[b]

[a] odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv PASI 75, je bil izračunan kot delež, korigiran za center.

[b] p < 0,001, adalimumab v primerjavi s placebom

Preglednica 17. Študija pri psoriazi II (CHAMPION) – rezultati učinkovitosti po 16 tednih

	placebo n = 53 n (%)	**metotreksat n = 110 n (%)**	**adalimumab 40 mg vsak 2. teden 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: čisto/minimalno	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) [a, b]

[a] $p < 0,001$ adalimumab v primerjavi s placebom
[b] $p < 0,001$ adalimumab v primerjavi z metotreksatom
[c] $p < 0,01$ adalimumab v primerjavi s placebom
[d] $p < 0,05$ adalimumab v primerjavi z metotreksatom

V študiji pri psoriazi I so 33. teden "izgubo ustreznega odziva" zabeležili pri 28 % bolnikov, ki so dosegli odziv PASI 75 in so bili ob ponovni randomizaciji razvrščeni na placebo, in pri 5 % bolnikov, ki so še naprej dobivali adalimumab ($p < 0,001$). "Izguba ustreznega odziva" je bila opredeljena kot takšna ocena PASI po 33. tednu in v 52. tednu ali pred njim, da je bil odziv PASI < 50 glede na izhodišče, s porastom PASI vsaj 6 točk v primerjavi s 33. tednom. Med bolniki, ki so izgubili ustrezen odziv ob ponovni randomizaciji na placebo med podaljšano odprto študijo, je po 12 tednih ponovne terapije PASI 75 znova doseglo 38 % (25/66), po 24 tednih pa 55 % (36/66) bolnikov.

Skupno je 233 bolnikov, ki so imeli 16. in 33. teden odziv PASI 75, v študiji psoriaze I prejemalo stalno zdravljenje z adalimumabom 52 tednov ter so zdravljenje z adalimumabom nadaljevali v odprti podaljšan ištudiji. Po dodatnih 108 tednih odprtega zdravljenja (skupaj 160 tednov) sta bila pri teh bolnikih delež odziva PASI 75 74,7 % in delež odziva PGA "čisto" ali "minimalno" 59,0 %. Opravljena je bila analiza, v kateri so vse bolnike, ki so izpadli iz študije zaradi neželenih učinkov ali nezadostne učinkovitosti, ali jim je bil povečan odmerek, obravnavali kot neodzivne; pri teh bolnikih sta bila po dodatnih 108 tednih odprtega zdravljenja (skupaj 160 tednov) delež odziva PASI 75 69,6 % in delež odziva PGA "čisto" ali "minimalno" 55,7 %.

V odprti podaljšani študiji je v oceni prenehanja uporabe in ponovnega zdravljenja sodelovalo skupno 347 stabilnih odzivnih bolnikov. Med obdobjem prenehanja uporabe so se simptomi psoriaze sčasoma znova pojavili; mediani čas do ponovitve simptomov psoriaze (relapsa) (poslabšanje na PGA "zmerno" ali slabše) je bil približno 5 mesecev. Nobenemu od teh bolnikov se med obdobjem prenehanja uporabe ni pojavil povratni odziv. Od bolnikov, deležnih ponovnega zdravljenja, jih je skupno 76,5 % (218/285) po 16 tednih ponovnega zdravljenja imelo odziv PGA "čisto" ali "minimalno", ne glede na to, ali je med prenehanjem uporabe prišlo do relapsa (69,1 % [123/178] bolnikov, pri katerih je med prenehanjem uporabe prišlo do relapsa, in 88,8 % [95/107] tistih, pri katerih ni prišlo do relapsa). Varnostne značilnosti so bile po ponovnem zdravljenju podobne kot pred prenehanjem uporabe.

Značilno izboljšanje od izhodišča do 16. tedna se je v primerjavi s placebom (študiji I in II) in metotreksatom (študija II) izkazalo v dermatološkem indeksu kakovosti življenja (DLQI – Dermatology Life Quality Index). V študiji I so v primerjavi s placebom ugotovili tudi značilno izboljšanje telesne in duševne komponente ocene SF-36.

V odprti podaljšani študiji je odziv PASI 75 v 12. oziroma 24. tednu doseglo 26,4 % (92/349) oziroma 37,8 % (132/349) bolnikov, ki so jim zaradi odziva PASI pod 50 % odmerek povečali s 40 mg vsak drugi teden na 40 mg vsak teden.

Študija pri psoriazi III (REACH) je primerjala učinkovitost in varnost adalimumaba v primerjavi s placebom pri 72 bolnikih z zmerno do hudo kronično psoriazo v plakih in psoriazo na dlaneh in/ali stopalih. Bolniki so prejeli začetni odmerek 80 mg adalimumaba, ki mu je sledil 40 mg odmerek ali placebo vsak drugi teden (z začetkom en teden po začetnem odmerku) naslednjih 16 tednov.
V 16. tednu je statistično pomembno večji delež bolnikov, ki so prejemali adalimumab, doseglo PGA ''čisto'' ali ''skoraj čisto'' za dlani in/ali stopala, v primerjavi z bolniki, ki so prejemali placebo (30,6 % proti 4,3 %, v tem zaporedju [P = 0,014]).

Študija pri psoriazi IV je primerjala učinkovitost in varnost adalimumaba v primerjavi s placebom pri 217 odraslih bolnikih z zmerno do hudo psoriazo nohtov. Bolniki so prejeli začetni odmerek 80 mg adalimumaba, ki mu je sledil 40 mg odmerek vsak drugi teden (z začetkom en teden po začetnem odmerku) ali placebo naslednjih 26 tednov, čemur je sledilo odprto zdravljenje z adalimumabom dodatnih 26 tednov. Ocena psoriaze nohtov je vključevala prilagojeni indeks izrazitosti psoriaze nohtov (mNAPSI – Modified Nail Psoriasis Severity Index), zdravnikovo globalno oceno psoriaze nohtov (PGA-F – Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis) in indeks izrazitosti psoriaze nohtov (NAPSI – Nail Psoriasis Severity Index) (glejte preglednico 18). Adalimumab je pokazal terapevtsko korist pri bolnikih s psoriazo nohtov z različnim obsegom prizadetosti kože (telesna površina ≥ 10 % (60 % bolnikov) in telesna površina < 10 % in ≥ 5 % (40 % bolnikov)).

Preglednica 18. Študija pri psoriazi IV – rezultati učinkovitosti po 16, 26 in 52 tednih

končna točka	16. teden kontrolirana s placebom		26. teden kontrolirana s placebom		52. teden odprta
	placebo N = 108	adalimumab 40 mg vsak drugi teden N = 109	Placebo N = 108	adalimumab 40 mg vsak drugi teden N = 109	adalimumab 40 mg vsak drugi teden N = 80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0[a]	3,4	46,6[a]	65,0
PGA-F čisto/minimalno in ≥ izboljšanje za dva razreda (%)	2,9	29,7[a]	6,9	48,9[a]	61,3
odstotek spremembe v celotnem indeksu NAPSI (%)	-7,8	-44,2[a]	-11,5	-56,2[a]	-72,2

[a] p < 0,001, adalimumab v primerjavi s placebom

Pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, je prišlo do statistično značilnega izboljšanja dermatološkega indeksa kakovosti življenja (DLQI) po 26 tednih v primerjavi z placebom.

Hidradenitis suppurativa

Varnost in učinkovitost adalimumaba so raziskali v randomiziranih, dvojno slepih študijah, kontroliranih s placebom in v odprti podaljšani študiji pri odraslih bolnikih z zmerno do hudo obliko hidradenitis suppurativa (HS), ki imajo intoleranco, kontraindikacijo ali se ne odzovejo zadovoljivo pri vsaj 3-mesečni študiji sistemske antibiotične terapije. Bolniki v študijah HS-I in HS-II imajo po Hurleyevi razvrstitvi bolezen v stadiju II ali III z vsaj tremi abscesi ali inflamatornimi noduli.

V študiji HS-I (PIONEER I) je bilo ocenjenih 307 v dveh obdobjih zdravljenja. V obdobju A so bolniki prejemali placebo ali adalimumab v začetnem odmerku 160 mg v 0. tednu, nato 80 mg v 2. tednu in 40 mg vsak teden od vključno 4. tedna do 11. tedna. Sočasno jemanje antibiotikov med trajanjem študije ni bilo dovoljeno. Po 12 tednih terapije so bolnike, ki so prejemali adalimumab v obdobju A, ponovno randomizirali v obdobju B v eno izmed treh skupin zdravljenja (adalimumab 40 mg vsak teden, adalimumab 40 mg vsak drugi teden ali placebo od 12. do 35. tedna). Bolniki, ki so jih randomizirali na placebo v obdobju A, so v obdobju B prejemali adalimumab 40 mg vsak teden.

V študiji HS-II (PIONEER II) je bilo ocenjenih 326 bolnikov v dveh obdobjih zdravljenja. V obdobju A so bolniki prejeli placebo ali adalimumab v začetnem odmerku 160 mg v 0. tednu, nato 80 mg v 2. tednu in 40 mg vsak teden od vključno 4. tedna do 11. tedna. 19,3 % bolnikov je nadaljevalo izhodiščno zdravljenje s peroralnimi antibiotiki. Po 12 tednih terapije so bolnike, ki so prejemali adalimumab v obdobju A, ponovno randomizirali v obdobju B v eno izmed treh skupin zdravljenja (adalimumab 40 mg vsak teden, adalimumab 40 mg vsak drugi teden ali placebo od 12. do 35. tedna). Bolniki, ki so jih randomizirali na placebo v obdobju A, so v obdobju B prejemali placebo.

Bolniki, vključeni v študiji HS-I in HS-II, so bili primerni za vključitev v odprto podaljšano študijo, pri kateri so prejemali adalimumab 40 mg vsak teden. Povprečna izpostavljenost v celotni populaciji z adalimumabom je bila 762 dni. Tekom vseh treh študij so bolniki dnevno uporabljali topikalno antiseptično čistilno tekočino.

Klinični odziv

Zmanjšanje inflamatornih lezij in preprečevanje poslabšanja abscesov in fistul z izcedkom so ocenili z rezultatom kliničnega odziva pri hidradenitis suppurativa (HiSCR - Hidradenitis Suppurativa Clinical Response; najmanj 50 % zmanjšanje skupnega števila abscesov in inflamatornih nodulov brez povečanja števila abscesov in fistul z izcedkom glede na izhodiščno število). Zmanjšanje bolečine, povezane s HS, so ocenili s pomočjo numerične ocenjevalne lestvice pri bolnikih, ki so imeli pri vključitvi v študijo izhodiščni rezultat 3 ali več na 11-stopenjski numerični ocenjevalni lestvici.

V 12. tednu je statistično pomembno večji delež bolnikov, ki so prejemali adalimumab, doseglo klinični odziv (HiSCR) v primerjavi z bolniki, ki so prejemali placebo. V 12. tednu je statistično pomembno večji delež bolnikov v študiji HS-II občutil klinično pomembno zmanjšanje bolečine na koži, povezane s HS (glejte preglednico 19). Bolniki, zdravljeni z adalimumabom, so imeli statistično pomembno zmanjšanje tveganja novega izbruha bolezni v začetnih 12 tednih zdravljenja.

Preglednica 19. Rezultati učinkovitosti v 12. tednu, HS študiji I in II

	študija HS I		**študija HS II**	
	placebo	**adalimumab 40 mg vsak teden**	**placebo**	**adalimumab 40 mg vsak teden**
klinični odziv 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 % zmanjšanje bolečine na koži[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 v primerjavi s placebom

[a] med vsemi randomiziranimi bolniki.

[b] med bolniki z izhodiščnim rezultatom 3 ali več pri ocenjevanju bolečine, povezane s hidradenitis suppurativa, po numerični ocenjevalni lestvici od 0 do 10; 0 = brez bolečin na koži, 10 = najhujša možna bolečina na koži.

Zdravljenje z adalimumabom 40 mg vsak teden statistično zmanjša tveganje za poslabšanje abscesov in fistul z izcedkom. Približno dvakratni delež bolnikov v skupini, ki je prejemala placebo, je v primerjavi s tistimi, ki so bili v skupini z adalimumabom, v prvih 12 tednih študije HS-I in HS-II, doživelo poslabšanje abscesov (23,0 % v primerjavi z 11,4 %, v tem zaporedju) in fistul z izcedkom (30,0 % v primerjavi s 13,9 %, v tem zaporedju).

Večje izboljšanje v 12. tednu so pokazali glede na izhodiščno vrednost v primerjavi s placebom glede z zdravjem povezane kakovosti življenja, specifične za kožo, merjene z dermatološkim indeksom kakovosti življenja (“Dermatology life quality index” (DLQI), v študijah HS-I in HS-II), glede bolnikovega splošnega zadovoljstva z zdravljenjem z zdravilom, merjenem z vprašalnikom o zadovoljstvu z zdravljenjem z zdravilom (“Treatment Satisfaction Questionnaire - medication”

(TSQM), v študijah HS-I in HS-II), in glede telesnega zdravja, merjenega s seštevkom telesnih komponent v vprašalniku SF-36 (“Short Form Health Survey" (SF 36) v študiji HS-I).

Pri bolnikih z vsaj delnim odzivom na adalimumab v odmerku 40 mg vsak teden v 12. tednu, je bila stopnja kliničnega odziva (HiSCR) v 36. tednu višja pri bolnikih, ki so nadaljevali zdravljenje z adalimumabom vsak teden, kot pri bolnikih, pri katerih so pogostnost odmerjanja zmanjšali na vsak drugi teden, ali pri katerih je bilo zdravljenje ukinjeno (glejte preglednico 20).

Preglednica 20. Delež bolnikov[a], ki so dosegli klinični odziv (HiSCR)[b] v 24. in 36. tednu po spremembi zdravljenja na jemanje adalimumaba vsak teden v 12. tednu

	placebo (ukinitev zdravljenja) N = 73	**adalimumab 40 mg vsak drugi teden N = 70**	**adalimumab 40 mg vsak teden N = 70**
24. teden	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
36. teden	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)

[a] bolniki z vsaj delnim odzivom na odmerek 40 mg adalimumaba po 12. tednih zdravljenja.

[b] bolniki, ki izpolnjujejo merila, določena v protokolu za izgubo odziva ali brez izboljšanja, so bili izključeni iz študij in so še šteli pod bolnike brez odgovora (“nonresponders”).

Pri bolnikih z vsaj delnim odzivom na adalimumab v odmerku 40 mg v 12. tednu, in ki so prejemali neprekinjeno tedensko terapijo adalimumaba vsak teden, je bila stopnja kliničnega odziva (HiSCR) v 48. tednu 68,3 % in v 96. tednu 65,1 %. Dolgotrajno zdravljenje z adalimumabom 40 mg na teden, ki je trajalo 96 tednov, ni dalo nobenih novih ugotovitev o varnosti.

Med bolniki, pri katerih je bilo zdravljenje z adalimumabom ukinjeno v 12. tednu v študijah HS-I in HS-II, se je po ponovni uvedbi adalimumaba 40 mg enkrat na teden raven kliničnega odziva (HiSCR) vrnila na podobno raven, kot so jo opazili pred ukinitvijo (56,0 %).

Crohnova bolezen

Varnost in učinkovitost adalimumaba so ocenili pri več kot 1500 bolnikih z zmerno do zelo aktivno Crohnovo boleznijo (indeks aktivnosti Crohnove bolezni [CDAI] ≥ 220 in ≤ 450) v randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah. Dovoljena je bila sočasna uporaba stabilnih odmerkov aminosalicilatov, kortikosteroidov in/ali imunomodulacijskih zdravil; 80 % bolnikov je še naprej prejemalo vsaj eno od takšnih zdravil.

Indukcijo klinične remisije (opredeljene kot CDAI < 150) so ocenili v dveh študijah, študiji pri Crohnovi bolezni I (CLASSIC I) in študiji pri Crohnovi bolezni II (GAIN). V študiji pri Crohnovi bolezni I so 299 bolnikov, ki pred tem še niso dobivali antagonistov TNF, randomizirali v eno od štirih skupin: placebo 0. in 2. teden, 160 mg adalimumab 0. teden in 80 mg 2. teden, 80 mg 0. teden in 40 mg 2. teden oziroma 40 mg 0. teden in 20 mg 2. teden. V študiji pri Crohnovi bolezni II so 325 bolnikov, ki so se nehali odzivati na infliksimab ali ga niso prenesli, randomizirali bodisi na 160 mg adalimumaba 0. teden in 80 mg 2. teden bodisi na placebo 0. in 2. teden. Študija ni vključila primarno neodzivnih bolnikov in ti tako niso bili dodatno ocenjeni.

Vzdrževanje klinične remisije je ocenjevala študija pri Crohnovi bolezni III (CHARM). V študiji pri Crohnovi bolezni III je 854 bolnikov po odprtem protokolu dobilo 80 mg 0. teden in 40 mg 2. teden. Na 4. teden so bolnike randomizirali na 40 mg vsak drugi teden, 40 mg vsak teden ali placebo; v celoti je študija trajala 56 tednov. Bolnike s kliničnim odzivom (znižanje CDAI ≥ 70) 4. teden so stratificirali in analizirali ločeno od bolnikov brez kliničnega odziva 4. teden. Po 8. tednu je bilo dovoljeno postopno zmanjševanje kortikosteroida.

Indukcijo remisije in deleže odziva v študiji pri Crohnovi bolezni I in študiji pri Crohnovi bolezni II prikazuje preglednica 21.

Preglednica 21. Indukcija klinične remisije in odziva (odstotek bolnikov)

	študija pri Crohnovi bolezni I: bolniki, ki še niso dobivali infliksimaba			**študija pri Crohnovi bolezni II: bolniki, ki so že dobivali infliksimab**	
	placebo n = 74	**adalimumab 80/40 mg n = 75**	**adalimumab 160/80 mg n = 76**	**placebo n = 166**	**adalimumab 160/80 mg n = 159**
4. teden					
klinična remisija	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
klinični odziv (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Vse vrednosti p so za parne primerjave deležev med adalimumabom in placebom.
* $p < 0,001$
** $p < 0,01$

Z indukcijskima shemama 160/80 mg in 80/40 mg so do 8. tedna ugotovili podobne deleže remisij; neželeni učinki so bili pogostejši v skupini s shemo 160/80 mg.

V študiji pri Crohnovi bolezni III je imelo 4. teden klinični odziv 58 % (499/854) bolnikov; ti so bili ocenjeni v primarni analizi. Od tistih, ki so imeli 4. teden klinični odziv, jih je 48 % predhodno dobilo antagoniste TNF. Vzdrževanje remisije in deleže odziva prikazuje preglednica 22. Rezultati glede klinične remisije so ostali razmeroma stalni, ne glede na prejšnje prejemanje antagonistov TNF. Z boleznijo povezanih hospitalizacij in operacij je bilo do 56. tedna med uporabo adalimumaba statistično značilno manj kot med uporabo placeba.

Preglednica 22. Vzdrževanje klinične remisije in odziva (odstotek bolnikov)

	placebo	**40 mg adalimumaba vsak drugi teden**	**40 mg adalimumaba vsak teden**
26. teden	**n = 170**	**n = 172**	**n = 157**
klinična remisija	17 %	40 %*	47 %*
klinični odziv (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
bolniki v remisiji brez steroidov za ≥ 90 dni[a]	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
56. teden	**n = 170**	**n = 172**	**n = 157**
klinična remisija	12 %	36 %*	41 %*
klinični odziv (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
bolniki v remisiji brez steroidov za ≥ 90 dni[a]	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

* $p < 0,001$ za parne primerjave deležev med adalimumabom in placebom
** $p < 0,02$ za parne primerjave deležev med adalimumabom in placebom
[a] od tistih, ki so izhodiščno dobivali kortikosteroide.

Med bolniki, ki so bili 4. teden brez odziva, se je do 12. tedna odzvalo 43 % tistih, ki so vzdrževalno dobivali adalimumab, in 30 % tistih, ki so vzdrževalno dobivali placebo. To kaže, da lahko nadaljnje zdravljenje do 12. tedna koristi nekaterim bolnikom, ki se ne odzovejo do 4. tedna. Zdravljenje prek 12. tedna ni prineslo značilno več odzivov (glejte poglavje 4.2).

Med odprtim obdobjem zdravljenja z adalimumabom so vsaj 3 leta spremljali 117/276 bolnikov iz študije I Crohnove bolezni ter 272/777 bolnikov iz študij II in III Crohnove bolezni. Klinična remisija

se je nadaljevala pri 88 od prvih in pri 189 od drugih bolnikov. Klinični odziv (CR-100) se je ohranil pri 102 od prvih in 233 od drugih bolnikov.

Kakovost življenja

Študiji pri Crohnovi bolezni I in II sta pokazali statistično značilno izboljšanje celotnega seštevka po vprašalniku IBDQ (vprašalnik, specifičen za vnetno bolezen črevesa) do 4. tedna pri bolnikih, randomiziranih na shemi z adalimumabom 80/40 mg in 160/80 mg, v primerjavi s placebom; razliko 26. in 56. teden je v skupinah, zdravljenih z adalimumabom, v primerjavi s placebom pokazala tudi študija pri Crohnovi bolezni III.

Ulcerozni kolitis

Varnost in učinkovitost večkratnih odmerkov adalimumaba so ocenili pri odraslih z zmernim do hudo aktivnim ulceroznim kolitisom (ocena Mayo od 6 do 12 z endoskopsko podoceno 2 do 3) v randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah.

V študiji UC-I so 390 bolnikov, ki še niso prejemali antagonista TNF, randomizirali bodisi na placebo 0. in 2. teden, na adalimumab 0. teden in 80 mg 2. teden, ali na 80 mg 0. teden in 40 mg 2. teden. Po 2. tednu so bolniki v obeh krakih z adalimumabom prejemali 40 mg vsak drugi teden. Klinično remisijo (opredeljeno kot ocena Mayo ≤ 2 in nobena podocena > 1) so ocenili 8. teden.

V študiji UC-II je 248 bolnikov dobilo 160 mg adalimumaba 0. teden, 80 mg 2. teden in nato 40 mg vsak drugi teden, 246 bolnikov pa je dobivalo placebo. Klinične rezultate so ocenili glede indukcije remisije 8. teden in glede ohranitve remisije 52. teden.

Bolniki, ki so za indukcijo dobili 160/80 mg adalimumaba, so 8. teden v primerjavi s placebom dosegli klinično remisijo v statistično značilno večjem odstotku tako v študiji UC-I (18 % v primerjavi z 9 %, p = 0,031) kot v študiji UC-II (17 % v primerjavi z 9 %, p = 0,019). V študiji UC-II je bilo 21/41 bolnikov (51 %), ki so bili zdravljeni z adalimumabom in so dosegli remisijo 8. teden, v remisiji 52. teden.

Rezultate celotne populacije v študiji UC-II prikazuje preglednica 23.

Preglednica 23. Odziv, remisija in celjenje sluznice v študiji UC-II (odstotek bolnikov)

	placebo	**adalimumab 40 mg vsak drugi teden**
52. teden	**N = 246**	**N = 248**
klinični odziv	18%	30%*
klinična remisija	9%	17%*
celjenje sluznice	15%	25%*
remisija brez steroidov za ≥ 90 dni [a]	6%	13% *
	(N = 140)	**(N = 150)**
8. in 52. teden		
ohranjen odziv	12%	24%**
ohranjena remisija	4%	8%*
ohranjeno celjenje sluznice	11%	19%*

klinična remisija pomeni oceno Mayo ≤ 2 in nobene podocene > 1;
klinični odgovor pomeni znižanje ocene Mayo od začetka za ≥ 3 in ≥ 30 % ter znižanje podocene rektalne krvavitve [RBS] ≥ 1 ali absolutna RBS 0 ali 1;

* p < 0,05 za parno primerjavo deležev med adalimumabom in placebom

* p < 0,001 za parno primerjavo deležev med adalimumabom in placebom

[a] od tistih, ki so izhodiščno prejemali kortikosteroide

Od bolnikov, ki so bili odzivni v 8. tednu, jih je bilo v 52. tednu 47 % odzivnih, 29 % v remisiji, 41 % je imelo celjenje sluznice in 20 % jih je bilo v remisiji brez steroidov za ≥ 90 dni.

Pri približno 40 % bolnikih v študiji UC-II predhodno anti-TNF zdravljenje z infliksimabom ni bilo uspešno. Učinkovitost adalimumaba je bila pri teh bolnikih manjša kot pri bolnikih, ki še niso dobivali anti-TNF. Med bolniki, pri katerih predhodno anti-TNF zdravljenje ni bilo uspešno, jih je 52. teden doseglo remisijo 3 % na placebu in 10 % na adalimumabu.

Bolniki iz študij UC-I in UC-II so imeli možnost nadaljevati v odprti, dolgoročni podaljšani študiji (UC III). Po 3 letih zdravljenja z adalimumabom jih je 75 % (301/402) ostalo v klinični remisiji po delni oceni Mayo.

Stopnja hospitalizacije

V 52 tednih študij UC-I in UC-II so opazili nižjo stopnjo hospitalizacije iz vseh razlogov in hospitalizacije, povezane z ulceroznim kolitisom, pri skupini, zdravljeni z adalimumabom, v primerjavi s placebo skupino. Število hospitalizacij iz vseh razlogov v skupini, zdravljeni z adalimumabom, je bilo 0,18 na bolnikov-let proti 0,26 na bolnikov-let v placebo skupini. Podatki za hospitalizacije, povezane z ulceroznim kolitisom, so 0,12 na bolnikov-let proti 0,22 na bolnikov-let.

Kakovost življenja

V študiji UC-II je zdravljenje z adalimumabom pripeljalo do izboljšanja rezultatov Vprašalnika o vnetni bolezni črevesa (IBDQ – Inflammatory Bowel Disease Questionaire).

Uveitis

Varnost in učinkovitost adalimumaba sta bili ocenjeni pri odraslih bolnikih z neinfekcijskim intermediarnim, posteriornim uveitisom in panuveitisom v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah (UV I in UV II), ki nista vključevali bolnikov z izoliranim anteriornim uveitisom. Bolniki so prejeli placebo ali adalimumab v začetnem odmerku 80 mg, ki mu je sledil odmerek 40 mg vsak drugi teden, z začetkom dajanja ene teden po začetnem odmerku. Sočasni, stalni odmerki enega nebiološkega imunosupresiva so bili dovoljeni.

Študija UV I je ovrednotila 217 bolnikov z aktivnim uveitisom kljub zdravljenju s kortikosteroidi (prednizolon peroralno v odmerku 10 do 60 mg/dan). Vsi bolniki so ob začetku študije prejeli 2- tedenski standardizirani odmerek prednizolona 60 mg/dan, čemur je sledil obvezen program postopnega zmanjševanja, s popolno ukinitvijo kortikosteroidov do 15. tedna.

Študija UV II je ovrednotila 226 bolnikov z inaktivnim uveitisom, ki je že na začetku zahteval kronično zdravljenje s kortikosteroidi (prednizolon peroralno 10 do 35 mg/dan) za nadzor njihove bolezni. Bolniki so bili kasneje deležni obveznega programa postopnega zmanjševanja, s popolno ukinitvijo kortikosteroidov do 19. tedna.

Primarni opazovani dogodek kot merilo učinkovitosti je bil v obeh študijah ‘čas do neuspeha zdravljenja’. Neuspeh zdravljenja je bil definiran z večkomponentnim izidom, ki je temeljil na vnetnih horioretinalnih in/ali vnetnih retinalnih vaskularnih lezijah, oceni celic sprednje očesne komore, motnosti steklovine in najboljši korigirani ostrini vida (BCVA - best corrected visual acuity).

Bolniki, ki so zaključili študiji UV I in UV II, so bili primerni za vključitev v nenadzorovano, dolgoročno, podaljšano študijo, s prvotno načrtovanim trajanjem 78 tednov. Bolnikom je bilo dovoljeno prejemati zdravilo v preskušanju tudi po 78. tednu, dokler niso imeli dostopa do adalimumaba.

Klinični odziv

Rezultati iz obeh študij kažejo statistično značilno zmanjšanje tveganja za neuspeh zdravljenja pri bolnikih, ki so prejemali adalimumab, v primerjavi z bolniki, ki so prejemali placebo (glejte preglednico 24). V obeh študijah je bil dokazan zgodnji in vzdrževan učinek adalimumaba na odstotek neuspeha zdravljenja proti placebu (glejte sliko 2).

Preglednica 24. Čas do neuspeha zdravljenja v študijah UV I in UV II

analiza **zdravljenje**	**N**	**neuspeh** **N (%)**	**srednji čas do neuspeha (meseci)**	**RT[a]**	**IZ 95 % za RT[a]**	***p*** **Vrednost[b]**
čas do neuspeha zdravljenja v ali po 6. tednu v študiji UV I						
primarna analiza (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 neuspeha zdravljenja v ali po 2. tednu v študiji UV II						
primarna analiza (ITT)						
placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
adalimumab	115	45 (39,1)	NE[γ]	0,57	0,39, 0,84	0,004

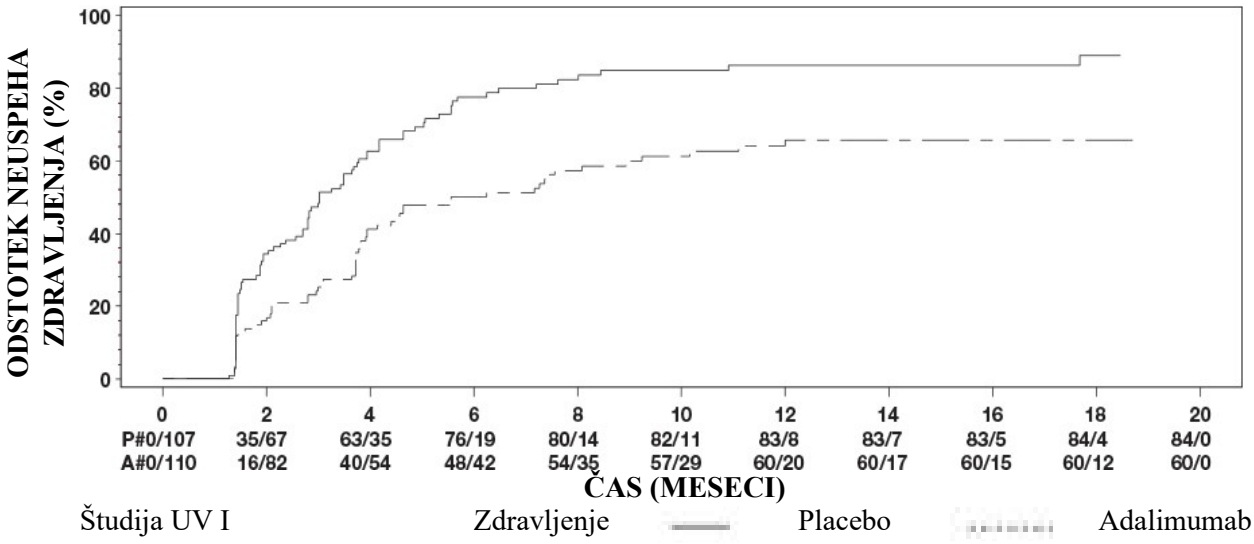
Opomba: Neuspeh zdravljenja v ali po 6. tednu (študija UV I) ali v ali po 2. tednu (študija UV II) je bil štet kot dogodek. Prekinitve sodelovanja zaradi razlogov, ki niso bili posledica neuspeha zdravljenja so bile cenzurirane ob prekinitvi sodelovanja.

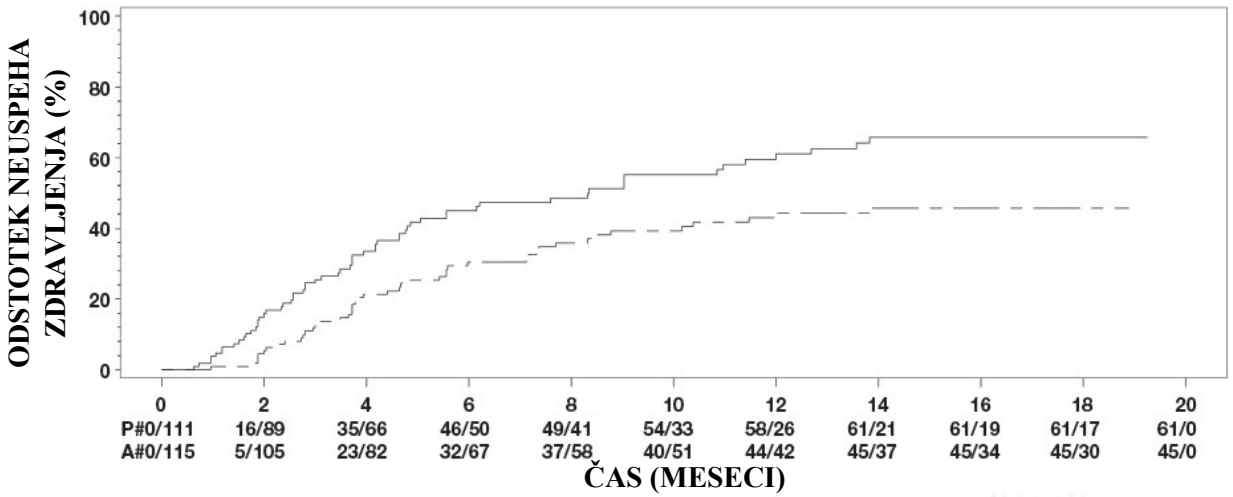
[a] RT adalimumaba v primerjavi s placebom iz regresije proporcionalnih tveganj z zdravljenjem kot faktorjem.

[b] 2-stranska vrednost p testa log-rank.

[c] NE = ni mogoče oceniti. Manj kot polovica rizičnih preiskovancev je imelo dogodek.

Slika 2: Kaplan-Meier-jeve krivulje povzemajo čas do neuspeha zdravljenja v ali po 6. tednu (študija UV I) ali 2. tednu (študija UV II)





Študija UV II Zdravljenje Placebo Adalimumab

Opomba: P# = Placebo (število dogodkov/število rizičnih preiskovancev); A# = Adalimumab (število dogodkov/število rizičnih preiskovancev).

V študiji UV I so opazili statistično pomembne razlike v korist adalimumaba v primerjavi s placebom za vsako od komponent neuspeha zdravljenja. V študiji UV II so opazili statistično pomembne razlike samo za ostrino vida, toda tudi ostale komponente so bile glede številk v korist adalimumaba.

Od 424 bolnikov, ki so bili vključeni v nekontrolirani dolgoročni podaljšek študij UV I in UV II, je bilo 60 bolnikov neprimernih (npr. zaradi odstopanj ali zapletov razvili so se zapleti, sekundarno ob diabetični retinopatiji zaradi kirurškega posega sive mrene ali vitrektomije) in so bili izključeni iz primarne analize učinkovitosti. Od preostalih 364 bolnikov je 269 ovrednotenih bolnikov (74 %) zaključilo 78-tedensko odprto zdravljenje z adalimumabom. Na osnovi pristopa z opaženimi podatki je bilo 216 (80,3 %) bolnikov v remisiji (brez aktivnih vnetnih lezij, ocena celic sprednje očesne komore ≤ 0,5+, motnost steklovine ≤ 0,5+) ob sočasnem jemanju steroidov v odmerku 7,5 mg na dan in pa 178 bolnikov (66,2 %), ki so bili v remisiji in brez steroidov. Najboljša korigirana ostrina vida se je ali izboljšala ali pa ohranila (poslabšanje ostrine vida < 5 črk) pri 88,6 % očeh v 78. tednu. Podatki, zbrani po 78. tednu, so bili na splošno v skladu s temi rezultati, vendar se je število vključenih bolnikov zmanjšalo po tem času. Na splošno med bolniki, ki so prekinili študijo, jih je 18 % prekinilo študijo zaradi neželenih učinkov in 8 % zaradi nezadostnega odziva na zdravljenje z adalimumabom.

Kakovost življenja

Izidi poročil bolnikov glede opravil, povezanih z vidom, so bili merjeni v obeh kliničnih študijah z uporabo vprašalnika NEI VFQ-25. Številke so bile v korist adalimumaba za večino podrezultatov s statistično značilno povprečno razliko za splošni vid, očesno bolečino, vid na blizu, duševno zdravje in skupen rezultat v študiji UV I, ter za splošni vid in duševno zdravje v študiji UV II. Učinki povezani z vidom niso bili v korist adalimumaba v primeru barvnega vida v študiji UV I in v primeru barvnega vida, perifernega vida in vida na blizu v študiji UV II.

Imunogenost

Med zdravljenjem z adalimumabom se lahko pojavijo protitelesa proti adalimumabu.
Nastanek protiteles proti adalimumabu spremljata večji očistek in manjša učinkovitost adalimumaba.
Med prisotnostjo protiteles proti adalimumabu in pojavnostjo neželenih učinkov ni očitne korelacije.

Pediatrična populacija

Juvenilni idiopatski artritis (JIA)

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis (pJIA)

Varnost in učinkovitost adalimumaba so ocenili v dveh študijah (pJIA I in II) pri otrocih z aktivnim poliartikularnim ali poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, z različnimi tipi začetka JIA (najpogosteje negativen revmatoidni faktor ali pozitiven poliartritis in razširjen oligoartritis).

pJIA I

Varnost in učinkovitost adalimumaba so ocenili v multicentrični randomizirani dvojno slepi študiji vzporednih skupin pri 171 otrocih (starih od 4 do 17 let) s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom. V odprti uvajalni fazi so bolnike stratificirali v dve skupini: zdravljene z metotreksatom in zdravljene brez metotreksata. Bolniki v stratumu brez metotreksata le-tega sploh še niso dobivali ali so ga nehali dobivati vsaj dva tedna pred uporabo raziskovanega zdravila. Bolniki so ostali na stabilnih odmerkih nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID) in/ali prednizona (≤ 0,2 mg/kg/dan ali največ 10 mg/dan). V odprti uvajalni fazi so vsi bolniki 16 tednov dobivali 24 mg/m^2 (do največ 40 mg) adalimumaba vsak drugi teden. Preglednica 25 prikazuje porazdelitev bolnikov po starosti ter najmanjšem, medianem in največjem odmerku, prejetem med odprto uvajalno fazo.

Preglednica 25. Porazdelitev bolnikov po starosti in odmerku adalimumaba, ki so ga dobivali med odprto uvajalno fazo

Starostna skupina	Izhodiščno število bolnikov n (%)	Najmanjši, mediani in največji odmerek
od 4 do 7 let	31 (18,1)	10, 20 in 25 mg
od 8 do 12 let	71 (41,5)	20, 25 in 40 mg
od 13 do 17 let	69 (40,4)	25, 40 in 40 mg

Bolniki, ki so 16. teden dosegli odziv »Paediatric ACR« 30, so bili primerni za randomizacijo v dvojno slepo fazo in so nadaljnjih 32 tednov ali do zagona bolezni vsak drugi teden dobili adalimumab 24 mg/m^2 (do največ 40 mg) ali placebo. Merila zagona bolezni so bila opredeljena kot poslabšanje ≥ 3 od 6 osnovnih meril »Paediatric ACR« za ≥ 30 % v primerjavi z izhodiščem, ≥ 2 aktivna sklepa in izboljšanje ne več kot 1 od 6 meril za > 30 %. Po 32 tednih ali v primeru zagona bolezni so bili bolniki primerni za vključitev v odprto podaljšano fazo.

Preglednica 26. Odzivi »Ped ACR« 30 v študiji pri juvenilnem idiopatskem artritisu

Stratum	Metotreksat		Brez metotreksata	
Faza				
Odprta uvajalna faza 16 tednov				
Odziv »Ped ACR« 30 (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Rezultati učinkovitosti				
Dvojno slepa 32 tednov	Adalimumab/ MTX (n = 38)	Placebo/MTX (n = 37)	Adalimumab (n = 30)	Placebo (n = 28)
Zagon bolezni na koncu 32-tedenskega obdobja[a] (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37)[b]	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28)[c]
Srednji čas do zagona bolezni	> 32 tednov	20 tednov	> 32 tednov	14 tednov

[a] Odzivi »Ped ACR« 30/50/70 so bili 48. teden značilno večji kot pri bolnikih, ki so dobivali placebo.
[b] p = 0,015
[c] p = 0,031

Med bolniki, ki so se odzvali 16. teden (n = 144), so se odzivi »Paediatric ACR« 30/50/70/90 v odprti podaljšani fazi ohranili do šest let pri tistih, ki so ves čas študije dobivali adalimumab. Skupno je bilo 6 let ali več zdravljenih 19 preiskovancev, od tega 11 iz izhodiščne starostne skupine od 4 do 12 let in 8 iz izhodiščne starostne skupine od 13 do 17 let.

Celotni odzivi so bili med zdravljenjem s kombinacijo adalimumaba in metotreksata na splošno boljši in pri manj bolnikih so se pojavila protitelesa kot med zdravljenjem samo z adalimumabom. Z upoštevanjem teh ugotovitev je zdravilo Hefiya priporočljivo uporabljati v kombinaciji z metotreksatom, kot monoterapijo pa pri bolnikih, za katere uporaba metotreksata ni primerna (glejte poglavje 4.2).

pJIA II

Varnost in učinkovitost adalimumaba so ocenili v odprti multicentrični študiji pri 32 otrocih (starih od 2 do < 4 leta ali starih 4 leta ali več in s telesno maso < 15 kg) z zmernim do zelo aktivnim poliartikularnim JIA. Bolniki so vsaj 24 tednov prejemali adalimumab v odmerku 24 mg/m^2 telesne površine (in do največ 20 mg) vsak drugi teden kot enkraten odmerek v subkutani injekciji. Med študijo je večina preiskovancev sočasno uporabljala metotreksat, manj pa jih je navedlo uporabo kortikosteroidov ali NSAID.

12. teden je bil odziv PedACR 30 93,5 % in 24. teden 90,0 % (z uporabo pristopa z opaženimi podatki). Deleži preiskovancev s PedACR 50/70/90 so bili 12. teden 90,3 %/61,3 %/38,7 % in 24. teden 83,3 %/73,3 %/36,7 %. Med tistimi, ki so se odzvali (Paediatric ACR 30) 24. teden (n = 27 od 30 bolnikov), se je odziv Paediatric ACR 30 v odprti podaljšani fazi ohranil do 60 tednov pri bolnikih, ki so med tem celotnim obdobjem prejemali adalimumab. Vsega skupaj je bilo 60 tednov ali več zdravljenih 20 preiskovancev.

Artritis, povezan z entezitisom

Varnost in učinkovitost adalimumaba so ocenili v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi študiji pri 46 pediatričnih bolnikih (starih od 6 do 17 let) z zmernim artritisom, povezanim z entezitisom. Bolniki so bili randomizirani za prejemanje bodisi adalimumaba v odmerku 24 mg/m^2 telesne površine do največjega posamičnega odmerka 40 mg ali placebo vsak drugi teden, 12 tednov. Obdobju dvojno slepega preskušanja je sledilo obdobje odprtega preskušanja, v katerem so bolniki prejemali adalimumab v odmerku 24 mg/m^2 telesne površine do največjega posamičnega odmerka 40 mg vsak drugi teden subkutano do največ dodatnih 192 tednov. Primarni opazovani dogodek je bil odstotek spremembe od izhodiščne vrednosti do 12. tedna v številu aktivnih sklepov z artritisom (oteklina, ki ni nastala zaradi deformacije, ali sklepi z zmanjšano gibljivostjo ter bolečino in/ali občutljivostjo); slednji je bil dosežen s povprečnim zmanjšanjem za –62,6 % (mediana sprememba –88,9 %) pri skupini bolnikov, ki je prejemala adalimumab, v primerjavi z –11,6 % (mediana sprememba –50,0 %) v skupini bolnikov, ki je prejemala placebo. Izboljšanje v številu aktivnih sklepov z artritisom se je ohranilo v obdobju odprtega preskušanja po 156. tednu pri 26 od 31 (84 %) bolnikov, ki so ostali v študiji in ki so prejemali adalimumab. Čeprav ni statistično značilno, je bilo pri večini bolnikov dokazano klinično izboljšanje sekundarnih opazovanih dogodkov, kot so število mest entezitisa, število občutljivih sklepov, število oteklih sklepov, odziv glede na merila Paediatric ACR 50 in Paediatric ACR 70.

Psoriaza v plakih pri pediatričnih bolnikih

Učinkovitost adalimumaba je bila ocenjena v randomizirani, dvojno slepi, kontrolirani študiji, v katero je bilo vključenih 114 pediatričnih bolnikov od 4. leta starosti s hudo kronično psoriazo v plakih (definirano z zdravnikovo globalno oceno (PGA – Physician's Global Assessment) ≥ 4 ali > 20 % zajete telesne površine ali > 10 % zajete telesne površine z zelo grobimi lezijami ali indeksom obsežnosti in izrazitosti psoriaze (PASI – Psoriasis Area and Severity Index) ≥ 20 ali ≥ 10 s klinično pomembnim zajetjem obraza, genitalij ali dlani/stopal), ki ni bila ustrezno nadzorovana s topikalnim zdravljenjem in helioterapijo ali fototerapijo.

Bolniki so prejemali adalimumab v odmerkih 0,8 mg/kg vsak drugi teden (do največ 40 mg), 0,4 mg/kg vsak drugi teden (do največ 20 mg) ali 0,1–0,4 mg/kg metotreksata na teden (do največ 25 mg). V 16. tednu se je več bolnikov, ki so bili randomizirani na adalimumab 0,8 mg/kg, pozitivno odzvalo v smislu učinkovitosti (npr. PASI 75) kot tistih, ki so bili randomizirani na odmerek 0,4 mg/kg vsak drugi teden ali metotreksat.

Preglednica 27. Rezultati učinkovitosti v 16. tednu pri pediatričnih bolnikih s psoriazo v plakih

	MTX[a] N = 37	Adalimumab 0,8 mg/kg vsak drugi teden N = 38
PASI 75[b]	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: čisto/minimalno[c]	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)

[a] MTX = metotreksat
[b] p = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg v primerjavi z MTX
[c] p = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg v primerjavi z MTX

Bolniki, ki so dosegli PASI 75 in PGA čisto ali minimalno, so bili z zdravljenja odpuščeni in spremljani do 36 tednov glede izgube nadzora nad boleznijo (tj. poslabšanje PGA za najmanj 2 stopnji). Bolniki so bili nato znova zdravljeni z adalimumabom v odmerku 0,8 mg/kg vsak drugi teden še nadaljnjih 16 tednov, pri čemer so bile opažene stopnje odziva podobne kot v prejšnjem dvojno slepem obdobju: odziv PASI 75 pri 78,9 % (15 od 19 preiskovancev) in PGA čisto ali minimalno pri 52,6 % (10 od 19 preiskovancev).

V odprtem obdobju študije so se odzivi PASI 75 in PGA čisto ali minimalno ohranili še do dodatnih 52 tednov brez novih varnostnih ugotovitev.

Hidradenitis suppurativa pri mladostnikih

Kliničnih študij z adalimumabom pri mladostnikih s HS ni. Učinkovitost adalimumaba za zdravljenje mladostnikov s HS je napovedana na podlagi dokazane učinkovitosti in razmerja med izpostavljenostjo in odzivom pri odraslih bolnikih s HS ter verjetnosti, da so potek bolezni, patofiziologija in učinek zdravila bistveno podobni kot pri odraslih bolnikih pri enaki ravni izpostavljenosti. Varnost priporočenega odmerka adalimumaba pri populaciji mladostnikov s HS temelji na varnostnem profilu indikacij adalimumaba pri odraslih in pediatričnih bolnikih pri podobnih ali pogostejših odmerkih (glejte poglavje 5.2).

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Adalimumab je bil ocenjen v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi klinični študiji, ki je bila zasnovana za oceno učinkovitosti in varnosti indukcijskega in vzdrževalnega zdravljenja z odmerki, odvisnimi od telesne mase (< 40 kg ali ≥ 40 kg) pri 192 pediatričnih bolnikih med 6. in 17. (vključno) letom starosti, z zmerno do hudo Crohnovo boleznijo (CB), definirano kot vrednost indeksa Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) > 30. Bolniki so morali biti neuspešno zdravljeni s konvencionalno terapijo (vključno s kortikosteroidom in/ali z imunomodulatorjem) zaradi Crohnove bolezni. Bolniki so lahko pred tem tudi postali neodzivni ali so imeli intoleranco na infliksimab.

Vsi bolniki so nezaslepljeno prejeli indukcijsko zdravljenje v odmerku glede na njihovo začetno telesno maso: 160 mg v 0. tednu in 80 mg v 2. tednu bolniki z ≥ 40 kg ter 80 mg in 40 mg v tem vrstnem redu bolniki z < 40 kg.

V 4. tednu so bili bolniki glede na njihovo telesno maso v tem času randomizirani v razmerju 1 : 1 bodisi v vzdrževalni režim z majhnim odmerkom ali vzdrževalni režim s standardnim odmerkom, kot kaže preglednica 28.

Preglednica 28. Vzdrževalni režim

Masa bolnika	Majhni odmerek	Standardni odmerek
< 40 kg	10 mg vsak drugi teden	20 mg vsak drugi teden
≥ 40 kg	20 mg vsak drugi teden	40 mg vsak drugi teden

Rezultati učinkovitosti

Primarni opazovani dogodek študije je bila klinična remisija v 26. tednu, definirana kot vrednost PCDAI ≤ 10.

Stopnji klinične remisije in kliničnega odziva (definiran kot zmanjšanje vrednosti PCDAI vsaj za 15 točk od začetne vrednosti) sta predstavljeni v preglednici 29. Stopnja prenehanja zdravljenja s kortikosteroidi ali imunomodulatorji je predstavljena v preglednici 30.

Preglednica 29. Študija Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih
Klinična remisija in odziv glede na PCDAI

	Standardni odmerek 40/20 mg vsak drugi teden N = 93	Majhni odmerek 20/10 mg vsak drugi teden N = 95	p-vrednost*
26. teden			
Klinična remisija	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinični odziv	59,1 %	48,4 %	0,073
52. teden			
Klinična remisija	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinični odziv	41,9 %	28,4 %	0,038

* p-vrednost za primerjavo standardnega odmerka in majhnega odmerka

Preglednica 30. Študija Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih
Prenehanje zdravljenja s kortikosteroidi ali imunomodulatorji in remisija fistule

	Standardni odmerek 40/20 mg vsak drugi teden	Majhni odmerek 20/10 mg vsak drugi teden	p-vrednost[1]
Prenehanje s kortikosteroidi	**N = 33**	**N = 38**	
26. teden	84,8 %	65,8 %	0,066
52. teden	69,7 %	60,5 %	0,420
Prenehanje z imunomodulatorji[2]	**N = 60**	**N = 57**	
52. teden	30,0 %	29,8 %	0,983
Remisija fistule[3]	**N = 15**	**N = 21**	
26. teden	46,7 %	38,1 %	0,608
52. teden	40,0 %	23,8 %	0,303

[1] p-vrednost za primerjavo standardnega odmerka in majhnega odmerka.
[2] Zdravljenje z imunosupresivi je bilo lahko prekinjeno le v 26. tednu ali po njem po raziskovalčevi diskreciji, če je bolnik izpolnjeval merila kliničnega odziva.
[3] Definirana kot zaprtje vseh fistul, ki so bile prisotne ob začetku študije, na vsaj 2 zaporednih obiskih po začetku.

V obeh skupinah so opazili statistično pomembno povečanje (izboljšanje) indeksa telesne mase in hitrosti rasti od začetka študije do 26. in 52. tedna.

Opazili so tudi statistično in klinično pomembno izboljšanje parametrov kakovosti življenja (vključno z IMPACT III) glede na začetek študije.

Sto bolnikov (n = 100) iz študije Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih je nadaljevalo v odprti dolgoročni podaljšani študiji. Po 5 letih zdravljenja z adalimumabom se je glede na PCDAI klinična remisija nadaljevala pri 74,0 % (37/50) od 50 bolnikov, ki so ostali v študiji, klinični odziv pa se je nadaljeval pri 92,0 % (46/50) bolnikov, ki so ostali v študiji.

Ulcerozni kolitis pri pediatričnih bolnikih

Varnost in učinkovitost adalimumaba sta bili ocenjeni v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi študiji pri 93 pediatričnih bolnikih, starih od 5 do 17 let, z zmernim do hudim ulceroznim kolitisom (ocena Mayo od 6 do 12 z endoskopsko podoceno od 2 do 3 točk, potrjeno s centralno odčitano endoskopijo), ki so imeli nezadosten odziv ali intoleranco na konvencionalno zdravljenje. Približno 16 % bolnikov v študiji je imelo neuspešno predhodno zdravljenje z zaviralci TNF. Bolnikom, ki so ob vključitvi v študijo prejemali kortikosteroide, je bilo po 4. tednu dovoljeno postopno zmanjševanje zdravljenja s kortikosteroidi.

V indukcijskem obdobju študije so randomizirali 77 bolnikov v razmerju 3 : 2, tako da so prejemali dvojno slepo zdravljenje z adalimumabom z začetnim odmerkom 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu ali z začetnim odmerkom 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu, placebom v 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu. Obe skupini sta prejeli odmerek 0,6 mg/kg (največ 40 mg) v 4. tednu in 6. tednu. Po spremembi zasnove študije je preostalih 16 bolnikov, ki so jih vključili v indukcijsko obdobje, nezaslepljeno prejemalo zdravljenje z adalimumabom z začetnim odmerkom 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu.

V 8. tednu so 62 bolnikov, ki so dosegli klinični odziv po delni oceni Mayo (PMS – Partial Mayo Score; opredeljen kot zmanjšanje PMS ≥ 2 točki in ≥ 30 % glede na izhodišče), uravnoteženo randomizirali tako, da so prejemali dvojno slepo vzdrževalno zdravljenje z adalimumabom z odmerkom 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak teden (VT) ali z vzdrževalnim odmerkom 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak drugi teden (VDT). Pred spremembo zasnove študije so 12 dodatnih bolnikov, ki so dosegli klinični odziv po PMS, randomizirali tako, da so prejemali placebo, niso pa jih vključili v potrditveno analizo učinkovitosti.

Zagon bolezni je bil opredeljen kot povečanje PMS za najmanj 3 točke (za bolnike s PMS od 0 do 2 v 8. tednu), najmanj 2 točki (za bolnike s PMS od 3 do 4 v 8. tednu) ali najmanj 1 točko (za bolnike s PMS od 5 do 6 v 8. tednu).

Bolnike, ki so dosegli merila za zagon bolezni v 12. tednu ali pozneje, so randomizirali tako, da so prejeli ponovni začetni odmerek 2,4 mg/kg (največ 160 mg) ali odmerek 0,6 mg/kg (največ 40 mg) ter potem še naprej prejemali svoj določeni vzdrževalni režim odmerjanja.

Rezultati učinkovitosti

Soprimarna opazovana dogodka v študiji sta bila klinična remisija po PMS (opredeljena kot PMS ≤ 2 brez posamezne podocene > 1) v 8. tednu in klinična remisija po FMS (Full Mayo Score – popolna ocena Mayo) (opredeljena kot ocena Mayo ≤ 2 brez posamezne podocene > 1) v 52. tednu pri bolnikih, ki so dosegli klinični odziv po PMS v 8. tednu.

Stopnje klinične remisije po PMS v 8. tednu pri bolnikih v vsaki od skupin z dvojno slepim indukcijskim zdravljenjem z adalimumabom so predstavljene v preglednici 31.

Preglednica 31. Klinična remisija po PMS v 8. tednu

	Adalimumab[a] največ 160 mg v 0. tednu/placebo v 1. tednu N = 30	**Adalimumab[b, c] največ 160 mg v 0. tednu in 1. tednu** N = 47
Klinična remisija	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)
[a] Adalimumab 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu, placebo v 1. tednu in adalimumab 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu. [b] Adalimumab 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in adalimumab 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu. [c] Ni vključeno nezaslepljeno zdravljenje z začetnim odmerkom adalimumaba 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu. Opomba 1: Obe skupini z indukcijskim zdravljenjem sta prejeli odmerek 0,6 mg/kg (največ 40 mg) v 4. tednu in 6. tednu. Opomba 2: Bolnike z manjkajočimi vrednostmi v 8. tednu so obravnavali, kot da niso dosegli opazovanega dogodka.		

V 52. tednu so pri bolnikih, ki so prejemali adalimumab z dvojno slepim vzdrževalnim odmerkom največ 40 mg vsak teden (0,6 mg/kg) oziroma največ 40 mg vsak drugi teden (0,6 mg/kg), ocenili klinično remisijo po FMS pri bolnikih z odzivom v 8. tednu, klinični odziv po FMS (opredeljen kot zmanjšanje ocene Mayo ≥ 3 točke in ≥ 30 % glede na izhodišče) pri bolnikih z odzivom v 8. tednu, celjenje sluznic (opredeljeno kot endoskopska podocena Mayo ≤ 1) pri bolnikih z odzivom v 8. tednu, klinično remisijo po FMS pri bolnikih z remisijo v 8. tednu in delež preiskovancev z remisijo brez kortikosteroidov po FMS pri bolnikih z odzivom v 8. tednu (preglednica 32).

Preglednica 32. Rezultati učinkovitosti v 52. tednu

	Adalimumab[a] največ 40 mg vsak drugi teden N = 31	**Adalimumab[b] največ 40 mg vsak teden** N = 31
Klinična remisija pri bolnikih z odzivom po PMS v 8. tednu	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %)
Klinični odziv pri bolnikih z odzivom po PMS v 8. tednu	19/31 (61,3 %)	21/31 (67,7 %)
Sluznično celjenje pri bolnikih z odzivom po PMS v 8. tednu	12/31 (38,7 %)	16/31 (51,6 %)
Klinična remisija pri bolnikih z remisijo po PMS v 8. tednu	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %)
Remisija brez kortikosteroidov pri bolnikih z odzivom po PMS v 8. tednu[c]	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)
[a] Adalimumab 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak drugi teden. [b] Adalimumab 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak teden. [c] Pri bolnikih, ki so ob izhodišču sočasno prejemali kortikosteroide. Opomba: Bolnike z manjkajočimi vrednostmi v 52. tednu ali tiste, ki so bili randomizirani na prejemanje ponovnega začetnega odmerka ali vzdrževalnega zdravljenja, so obravnavali kot neodzivne glede opazovanih dogodkov v 52. tednu.		

Dodatni raziskovalni opazovani dogodki učinkovitosti so zajemali klinični odziv po indeksu aktivnosti ulceroznega kolitisa pri pediatričnih bolnikih (PUCAI – Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index)

(opredeljen kot zmanjšanje indeksa PUCAI za ≥ 20 točk glede na izhodišče) in klinično remisijo po indeksu PUCAI (opredeljena kot indeks PUCAI < 10) v 8. tednu in 52. tednu (preglednica 33).

Preglednica 33. Rezultati raziskovalnih opazovanih dogodkov po indeksu PUCAI

	8. teden	
	Adalimumab[a] največ 160 mg v 0. tednu/placebo v 1. tednu N = 30	**Adalimumab[b,c] največ 160 mg v 0. tednu in 1. tednu** N = 47
Klinična remisija po PUCAI	10/30 (33,3 %)	22/47 (46,8 %)
Klinični odziv po PUCAI	15/30 (50,0 %)	32/47 (68,1 %)
	52. teden	
	Adalimumab[d] največ 40 mg vsak drugi teden N = 31	**Adalimumab[e] največ 40 mg vsak teden** N = 31
Klinična remisija po PUCAI pri bolnikih z odzivom po PMS v 8. tednu	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Klinični odziv po PUCAI pri bolnikih z odzivom po PMS v 8. tednu	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)

[a] Adalimumab 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu, placebo v 1. tednu in adalimumab 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu.
[b] Adalimumab 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in adalimumab 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu.
[c] Ni vključeno nezaslepljeno zdravljenje z začetnim odmerkom adalimumaba 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu.
[d] Adalimumab 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak drugi teden.
[e] Adalimumab 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak teden.

Opomba 1: Obe skupini z indukcijskim zdravljenjem sta prejeli odmerek 0,6 mg/kg (največ 40 mg) v 4. tednu in 6. tednu.
Opomba 2: Bolnike z manjkajočimi vrednostmi v 8. tednu so obravnavali, kot da niso dosegli opazovanih dogodkov.
Opomba 3: Bolnike z manjkajočimi vrednostmi v 52. tednu ali tiste, ki so bili randomizirani na prejemanje ponovnega začetnega odmerka ali vzdrževalnega zdravljenja, so obravnavali kot neodzivne glede opazovanih dogodkov v 52. tednu.

Od bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, ki so med vzdrževalnim obdobjem prejeli ponovno zdravljenje z začetnim odmerkom, sta 2/6 (33 %) dosegla klinični odziv po FMS v 52. tednu.

Kakovost življenja

V skupinah, zdravljenih z adalimumabom, so klinično pomembna izboljšanja glede na izhodišče ugotavljali z vprašalnikom IMPACT III in vprašalnikom za negovalce o zmanjšanju delovne storilnosti in dejavnosti (WPAI – Work Productivity and Activity Impairment).

Klinično pomembna povečanja (izboljšanje) hitrosti rasti glede na izhodišče so opažali pri skupinah, zdravljenih z adalimumabom, klinično pomembna povečanja (izboljšanje) indeksa telesne mase glede na izhodišče so opažali pri preiskovancih, ki so prejemali veliki vzdrževalni odmerek največ 40 mg (0,6 mg/kg) vsak teden.

Uveitis pri pediatričnih bolnikih

Varnost in učinkovitost adalimumaba sta bili ocenjeni v randomizirani, dvojno slepi, kontrolirani študiji pri 90 pediatričnih bolnikih, starih od 2 do manj kot 18 let, z aktivnim neinfekcijskim

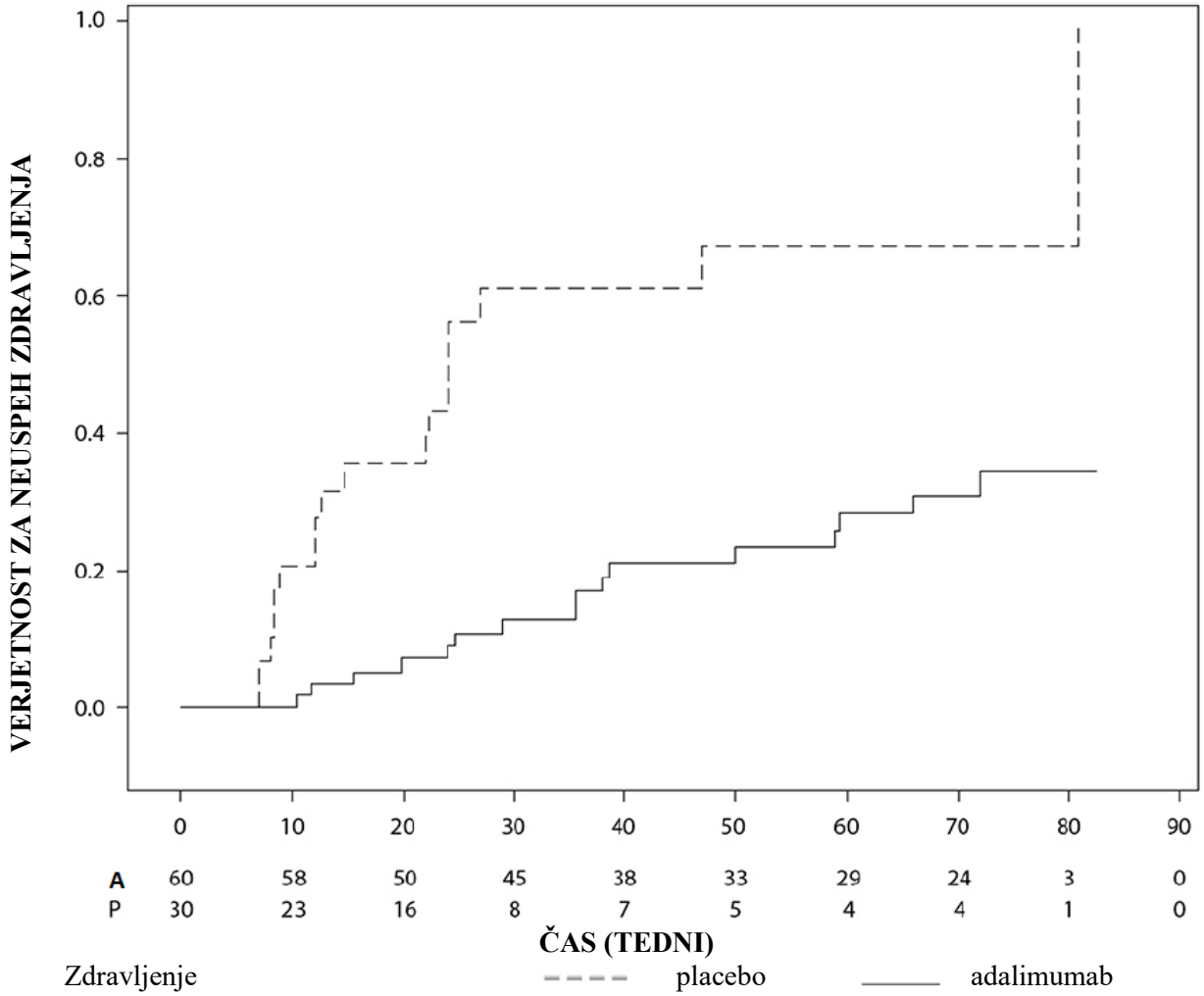
anteriornim uveitisom, povezanim z juvenilnim idiopatskim artritisom, ki se niso odzvali na zdravljenje z metotreksatom, ki je trajalo vsaj 12 tednov. Bolniki so prejeli placebo ali 20 mg adalimumaba (če so tehtali manj kot 30 kg) ali 40 mg adalimumaba (če so tehtali 30 kg ali več) vsak drugi teden v kombinaciji z izhodiščnim odmerkom metotreksata.

Primarni opazovani dogodek je bil "čas do neuspeha zdravljenja". Merila, s katerimi so določali neuspeh zdravljenja, so bili poslabšanje ali vztrajno neizboljšanje očesnega vnetja, delno izboljšanje z razvojem trajnih sočasnih očesnih bolezni ali poslabšanjem sočasnih očesnih bolezni, nedovoljena uporaba sočasnih zdravil ter prekinitev zdravljenja za daljše časovno obdobje.

Klinični odziv

Adalimumab je značilno podaljšal čas do neuspeha zdravljenja v primerjavi s placebom (glejte sliko 3, $p < 0{,}0001$ iz testa log-rank). Mediani čas do neuspeha zdravljenja je bil 24,1 tedna za preiskovance, ki so se zdravili s placebom, medtem ko medianega časa do neuspeha zdravljenja pri preiskovancih, ki so bili zdravljeni z adalimumabom, ni bilo mogoče oceniti, ker je bilo zdravljenje neuspešno pri manj kot polovici teh preiskovancev. Adalimumab je značilno zmanjšal tveganje za neuspeh zdravljenja za 75 % glede na placebo, kot prikazuje razmerje ogroženosti (HR = 0,25 [95-% IZ: 0,12; 0,49]).

Slika 3: Kaplan-Meierjevi krivulji, ki povzemata čas do neuspeha zdravljenja v študiji uveitisa pri pediatričnih bolnikih



Opomba: P = placebo (število rizičnih preiskovancev); A = adalimumab (število rizičnih preiskovancev).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in porazdelitev

Po subkutani uporabi enega samega 40 mg odmerka sta bili absorpcija in distribucija adalimumaba počasni in največja koncentracija v serumu je bila dosežena približno 5 dni po uporabi. Povprečna absolutna biološka uporabnost adalimumaba, ocenjena iz treh študij po enem 40 mg odmerku subkutano, je 64 %. Po enem samem intravenskem odmerku od 0,25 do 10 mg/kg so bile koncentracije sorazmerne odmerku. Po odmerkih 0,5 mg/kg (~40 mg) je bil očistek od 11 do 15 ml/uro, volumen distribucije (Vss) od 5 do 6 litrov in povprečni razpolovni čas terminalne faze približno dva tedna. Koncentracije adalimumaba v sinovijski tekočini več bolnikov z revmatoidnim artritisom so bile od 31 do 96 % tistih v serumu.

Po subkutani uporabi 40 mg adalimumaba vsak drugi teden pri odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom (RA) so bile povprečne najmanjše koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja približno 5 µg/ml (brez sočasne uporabe metotreksata) in od 8 do 9 µg/ml (s sočasno uporabo metotreksata). Najmanjše koncentracije adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja so naraščale približno sorazmerno odmerku po 20, 40 in 80 mg subkutano vsak drugi teden in vsak teden.

Po uporabi 24 mg/m^2 (največ 40 mg) subkutano vsak drugi teden pri bolnikih s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, starih od 4 do 17 let, je bila povprečna najmanjša koncentracija adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja (vrednosti merjene od 20. do 48. tedna) med uporabo adalimumaba brez metotreksata 5,6 ± 5,6 µg/ml (koeficient variacije 102 %) in med uporabo z metotreksatom 10,9 ± 5,2 µg/ml (koeficient variacije 47,7 %).

Pri bolnikih s poliartikularnim JIA, starih od 2 do < 4 leta ali starih 4 leta ali več in s telesno maso < 15 kg, ki so prejemali adalimumab v odmerku 24 mg/m^2, je bila povprečna najmanjša koncentracija adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja 6,0 ± 6,1 µg/ml (KV 101 %) med uporabo adalimumaba brez metotreksata in 7,9 ± 5,6 µg/ml (KV 71,2 %) med sočasno uporabo metotreksata.

Po dajanju 24 mg/m^2 (največ 40 mg) subkutano vsak drugi teden bolnikom z artritisom, povezanim z entezitisom, ki so bili stari od 6 do 17 let, je bila povprečna najmanjša koncentracija adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja (vrednost merjena v 24. tednu) 8,8 ± 6,6 µg/ml med uporabo adalimumaba brez metotreksata in 11,8 ± 4,3 µg/ml med sočasno uporabo metotreksata.

Pri odraslih bolnikih s psoriazo je bila povprečna najmanjša koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja med monoterapijo s 40 mg adalimumaba vsak drugi teden 5 µg/ml.

Po dajanju adalimumaba 0,8 mg/kg (največ 40 mg) subkutano vsak drugi teden pediatričnim bolnikom s kronično psoriazo v plakih, je bila povprečna (±SD) najmanjša koncentracija adalimumaba v stanju dinamičnega ravnovesja približno 7,4± 5,8 µg/ml (79 % KV).

Po subkutanem dajanju 40 mg adalimumaba vsak drugi teden odraslim bolnikom z ne-radiografskim aksialnim spondiloartritisom je bila povprečna (±SD) najmanjša koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja (merjena v 68. tednu) 8,0 ± 4,6 □g/ml.

Pri odraslih bolnikih s hidradenitis suppurativa doseže odmerek 160 mg adalimumaba na 0. teden, ki mu sledi 80 mg adalimumaba 2. teden, najnižjo koncentracijo adalimumaba v serumu pred naslednjim odmerkom približno 7 do 8 µg/ml v 2. tednu in v 4. tednu. Najnižja koncentracija pred naslednjim odmerkom v stanju dinamičnega ravnovesja je bila približno 8 do 10 µg/ml med 12. tednom in 36. tednom pri zdravljenju z odmerkom 40 mg adalimumaba vsak teden.

Izpostavljenost adalimumabu pri mladostnikih s HS je bila napovedana z uporabo populacijskega farmakokinetičnega modeliranja in simulacije, ki temelji na farmakokinetiki indikacij pri drugih pediatričnih bolnikih (psoriaza pri pediatričnih bolnikih, juvenilni idiopatski artritis, Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih in artritis, povezan z entezitisom). Priporočena shema odmerjanja pri mladostnikih s HS je 40 mg vsak drugi teden. Ker lahko velikost telesa vpliva na izpostavljenost

adalimumabu, lahko mladostnikom z večjo telesno maso in nezadostnim odzivom na zdravljenje koristi jemanje priporočenega odmerka za odrasle, 40 mg vsak teden.

Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo doseže polnilni odmerek 80 mg adalimumaba na 0. teden, ki mu sledi 40 mg adalimumaba 2. teden, med obdobjem indukcije najmanjšo koncentracijo v serumu približno 5,5 µg/ml. Polnilni odmerek 160 mg adalimumaba na 0. teden, ki mu sledi 80 mg adalimumaba 2. teden, doseže med obdobjem indukcije najmanjšo koncentracijo v serumu približno 12 µg/ml. Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, ki so dobivali vzdrževalni odmerek 40 mg adalimumaba vsak drugi teden, so ugotovili najnižjo koncentracijo pred naslednjim odmerkom v stanju dinamičnega ravnovesja približno 7 µg/ml.

Pediatrični bolniki z zmerno do hudo Crohnovo boleznijo so odvisno od njihove telesne mase (več ali manj od 40 kg) dobivali odprt začetni odmerek adalimumaba 160/80 mg v 0. tednu in 80/40 mg v 2. tednu. V 4. tednu so bili bolniki randomizirani 1:1 bodisi v skupino s standardnim vzdrževalnim odmerkom (40/20 mg vsak drugi teden) ali v skupino z majhnim vzdrževalnim odmerkom (20/10 mg vsak drugi teden), odvisno od njihove telesne mase. Srednje (±SD) serumske koncentracije adalimumaba, dosežene v 4. tednu, so bile 15,7 ± 6,6 µg/ml pri bolnikih ≥ 40 kg (160/80 mg) in 10,6 ± 6,1 µg/ml pri bolnikih < 40 kg (80/40 mg).

Pri bolnikih, ki so ostali na njihovi randomizirani terapiji, so bile srednje najmanjše koncentracije adalimumaba v 52. tednu 9,5 ± 5,6 µg/ml v skupini s standardnim odmerkom in 3,5 ± 2,2 µg/ml v skupini z majhnim odmerkom. Srednje najmanjše koncentracije so se pri bolnikih, ki so 52 tednov še naprej prejemali zdravljenje z adalimumabom vsak drugi teden, ohranile. Pri bolnikih, ki so prešli iz režima vsak drugi teden na režim vsak teden, so bile srednje (± SD) serumske koncentracije adalimumaba v 52. tednu 15,3 ± 11,4 µg/ml (40/20 mg, tedensko) in 6,7 ± 3,5 µg/ml (20/10 mg, tedensko).

Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom doseže polnilni odmerek 160 mg adalimumaba na 0. teden, ki mu sledi 40 mg adalimumaba 2. teden, med obdobjem indukcije najmanjšo koncentracijo v serumu približno 12 µg/ml. Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom, ki so dobivali vzdrževalni odmerek 40 mg adalimumaba vsak drugi teden, so ugotovili povprečno najmanjšo koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja približno 8 µg/ml.

Potem ko so pediatričnim bolnikom z ulceroznim kolitisom subkutano aplicirali odmerek na osnovi telesne mase, in sicer 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak drugi teden, je bila povprečna najmanjša koncentracija adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja v 52. tednu 5,01 ± 3,28 µg/ml. Pri bolnikih, ki so prejemali 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak teden, je bila povprečna (±SD) najmanjša koncentracija adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja v 52. tednu 15,7 ± 5,60 µg/ml.

Pri odraslih bolnikih z uveitisom je polnilni odmerek 80 mg adalimumaba v 0. tednu, ki mu je sledil odmerek 40 mg adalimumaba vsak drugi teden z začetkom v 1. tednu, povzročil povprečno koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja približno 8 do 10 µg/ml.

Izpostavljenost adalimumabu pri pediatričnih bolnikih z uveitisom je bila napovedana z uporabo populacijskega farmakokinetičnega modeliranja in simulacije, ki temelji na farmakokinetiki navzkrižnih indikacij pri drugih pediatričnih bolnikih (psoriaza pri pediatričnih bolnikih, juvenilni idiopatski artritis, Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih in artritis, povezan z entezitisom). Klinični podatki o izpostavljenosti pri uporabi polnilnega odmerka pri otrocih, mlajših od 6 let, niso na voljo. Napovedane izpostavljenosti nakazujejo, da lahko polnilni odmerek v odsotnosti metotreksata povzroči začetno povečanje sistemske izpostavljenosti.

Populacijsko farmakokinetično in farmakokinetično/farmakodinamično modeliranje in simulacija so za adalimumab napovedali primerljivo izpostavljenost in učinkovitost pri bolnikih, zdravljenih z 80 mg vsak drugi teden v primerjavi s 40 mg vsak teden (vključno z odraslimi bolniki z RA, HS, UC, CD ali Ps, mladostniki s HS in pediatričnimi bolniki ≥ 40 kg s CD in UC).

Razmerje med izpostavljenostjo in odzivom pri pediatrični populaciji

Na podlagi podatkov iz kliničnih študij pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom (JIA) (poliartikularnim idiopatskim artritisom (pJIA) in z artritisom, povezanim z entezitisom (ERA)) je bilo dokazano razmerje med izpostavljenostjo in odzivom med plazemskimi koncentracijami in PedACR (PedACR - American College of Rheumatology pediatric) odzivom. Navidezna koncentracija adalimumaba v plazmi, ki doseže polovico največje verjetnosti Ped ACR 50 odziva (EC50) je bila 3 µg/ml (95 % IZ: 1–6 µg/ml).

Razmerji med izpostavljenostjo in odzivom med koncentracijo adalimumaba in učinkovitostjo pri pediatričnih bolnikih s hudo kronično psoriazo v plakih sta bili za PASI 75 (PASI – Psoriasis Area and Severity Index) in za PGA (PGA – Physician's Global Assessment) čisto ali minimalno. PASI 75 in PGA čisto ali minimalno, sta se povečevali z zvečanjem koncentracije adalimumaba, obe s podobno navidezno EC50, za približno 4,5 µg/ml (95 % IZ 0,4–47,6 in 1,9–10,5).

Izločanje

Analize populacijske farmakokinetike s podatki za več kot 1300 bolnikov z revmatoidnim artritisom so pokazale trend k večjemu navideznemu očistku adalimumaba z večanjem telesne teže. Po korekciji za razlike v teži se je izkazalo, da spol in starost po vsem sodeč minimalno vplivata na očistek adalimumaba. Ugotovljeno je bilo, da so koncentracije prostega adalimumaba (tiste, ki ni vezan na protitelesa proti adalimumabu) v serumu manjše pri bolnikih, ki imajo merljivo raven teh protiteles.

Okvara jeter ali ledvic

Adalimumaba niso proučili pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi študij toksičnosti posameznih odmerkov, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Raziskava embrio-fetalne razvojne toksičnosti/perinatalnega razvoja je bila narejena pri opicah *Cynomologous* z odmerki 0, 30 in 100 mg/kg (od 9 do 17 opic na skupino) in ni pokazala znakov okvare plodov zaradi adalimumaba. Z adalimumabom niso bile narejene niti raziskave kancerogenosti, niti standardne ocene plodnosti ter poporodne toksičnosti, in sicer zato, ker ni ustreznih modelov za protitelo z omejeno navzkrižno reaktivnostjo z glodalskim TNF, in zaradi nastanka nevtralizirajočih protiteles pri glodalcih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

adipinska kislina
citronska kislina monohidrat
natrijev klorid
manitol (E421)
polisorbat 80 (E433)
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH) (E507)
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH) (E524)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C). Ne zamrzujte. Napolnjeno injekcijsko brizgo ali napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Posamezna napolnjena injekcijska brizga ali napolnjen injekcijski peresnik zdravila Hefiya se lahko shranjuje pri temperaturi do največ 25 ºC za obdobje do 21 dni. Napolnjena injekcijska brizga ali napolnjen injekcijski peresnik morata biti zaščitena pred svetlobo. Če se ne uporabita v 21 dneh, ju je treba zavreči.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Hefiya 20 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

0,4 ml raztopina v napolnjeni injekcijski brizgi za enkratno uporabo iz prozornega stekla tipa I z gumijasto zaporko (bromobutilni kavčuk) in z iglo iz nerjavečega jekla premera 29 G z avtomatskim ščitnikom za iglo z držalom, z gumijastim pokrovčkom za iglo (termoplastični elastomer) in s plastičnim batom.

Pakiranje po 2 napolnjeni injekcijski brizgi v pretisnem omotu

Hefiya 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

0,8 ml raztopina v napolnjeni injekcijski brizgi za enkratno uporabo iz prozornega stekla tipa I z gumijasto zaporko (bromobutilni kavčuk) in z iglo iz nerjavečega jekla premera 29 G z avtomatskim ščitnikom za iglo z držalom, z gumijastim pokrovčkom za iglo (termoplastični elastomer) in s plastičnim batom.

Pakiranja po 1 in 2 napolnjeni injekcijski brizgi v pretisnem omotu
Večkratno pakiranje, ki vsebuje 6 (3 pakiranja po 2) napolnjenih injekcijskih brizg v pretisnem omotu

Hefiya 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

0,8 ml raztopina v napolnjeni injekcijski brizgi za enkratno uporabo, v peresniku trikotne oblike s prozornim okencem in oznako. Brizga v peresniku je narejena iz prozornega stekla tipa I z iglo iz nerjavečega jekla premera 29 G, notranjim gumijastim pokrovčkom za iglo (termoplastični elastomer) in gumijasto zaporko (bromobutilni kavčuk).

Pakiranja po 1 in 2 napolnjena injekcijska peresnika
Večkratno pakiranje, ki vsebuje 6 (3 pakiranja po 2) napolnjenih injekcijskih peresnikov

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Celotna navodila za uporabo so navedena v navodilu za uporabo, poglavje 7, „Navodila za uporabo“.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Avstrija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Hefiya 20 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

EU/1/18/1287/007

Hefiya 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

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

Hefiya 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 26. julij 2018
Datum zadnjega podaljšanja: 6. februar 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila https://www.ema.europa.eu.

1. IME ZDRAVILA

Hefiya 20 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Hefiya 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Hefiya 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

Hefiya 80 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Hefiya 80 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Hefiya 20 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Ena 0,2 ml napolnjena injekcijska brizga z enim odmerkom vsebuje 20 mg adalimumaba.

Hefiya 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Ena 0,4 ml napolnjena injekcijska brizga z enim odmerkom vsebuje 40 mg adalimumaba.

Hefiya 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

En 0,4 ml napolnjen injekcijski peresnik z enim odmerkom vsebuje 40 mg adalimumaba.

Hefiya 80 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Ena 0,8 ml napolnjena injekcijska brizga z enim odmerkom vsebuje 80 mg adalimumaba.

Hefiya 80 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

En 0,8 ml napolnjen injekcijski peresnik z enim odmerkom vsebuje 80 mg adalimumaba.

Adalimumab je rekombinantno humano monoklonsko protitelo, proizvedeno v celicah jajčnika kitajskega hrčka.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje (injekcija) v napolnjeni injekcijski brizgi
Raztopina za injiciranje (injekcija) v napolnjenem injekcijskem peresniku (SensoReady)

bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna ali rahlo rumenkasta raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Revmatoidni artritis

Zdravilo Hefiya je v kombinaciji z metotreksatom indicirano za:

- Zdravljenje zmernega do hudega aktivnega revmatoidnega artritisa pri odraslih bolnikih, kadar odziv na imunomodulirajoča zdravila, vključno z metotreksatom, ni zadosten.
- Zdravljenje hudega, aktivnega in progresivnega revmatoidnega artritisa pri odraslih, ki prej še niso dobivali metotreksata.

Zdravilo Hefiya je mogoče uporabiti kot monoterapijo v primeru intolerance za metotreksat ali kadar nadaljnje zdravljenje z metotreksatom ni primerno.

Z rentgenskim slikanjem je bilo dokazano, da adalimumab upočasni hitrost napredovanja prizadetosti sklepov in izboljša telesno funkcijo, kadar se uporablja v kombinaciji z metotreksatom.

Juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

Zdravilo Hefiya je v kombinaciji z metotreksatom indicirano za zdravljenje aktivnega poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa pri bolnikih od 2. leta starosti, ki se ne odzovejo ustrezno na eno ali več imunomodulirajočih antirevmatičnih zdravil. Zdravilo Hefiya je mogoče uporabiti kot monoterapijo v primeru intolerance za metotreksat ali kadar nadaljnje zdravljenje z metotreksatom ni primerno (za učinkovitost monoterapije glejte poglavje 5.1). Študije z adalimumabom pri bolnikih mlajših od 2 let niso bile izvedene.

Artritis, povezan z entezitisom

Zdravilo Hefiya je indicirano za zdravljenje aktivnega artritisa, povezanega z entezitisom pri bolnikih, starih 6 let in več, ki so se neustrezno odzvali ali so intolerantni za običajno zdravljenje (glejte poglavje 5.1).

Aksialni spondiloartritis

Ankilozirajoči spondilitis (AS)

Zdravilo Hefiya je indicirano za zdravljenje hudega aktivnega ankilozirajočega spondilitisa pri odraslih, ki se na konvencionalno terapijo ne odzovejo ustrezno.

Aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za AS

Zdravilo Hefiya je indicirano za zdravljenje odraslih s hudim aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za AS, toda z objektivnimi znaki vnetja s povišanimi CRP in/ali MRI, ki so nezadostno reagirali na ali ne prenašajo nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID).

Psoriatični artritis

Zdravilo Hefiya je indicirano za zdravljenje aktivnega in napredujočega psoriatičnega artritisa pri odraslih, če odziv na predhodno zdravljenje z imunomodulirajočimi antirevmatiki ni bil ustrezen.

Z rentgenskim slikanjem je bilo dokazano, da adalimumab upočasni hitrost napredovanja prizadetosti perifernih sklepov pri bolnikih s poliartikularno, simetrično podvrsto bolezni (glejte poglavje 5.1) in izboljša telesno funkcijo.

Psoriaza

Zdravilo Hefiya je indicirano za zdravljenje zmerne do hude kronične psoriaze v plakih pri odraslih bolnikih, ki so kandidati za sistemsko zdravljenje.

Psoriaza v plakih pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Hefiya je indicirano za zdravljenje hude psoriaze v plakih pri otrocih in mladostnikih od 4. leta starosti, ki so se neustrezno odzvali na ali niso ustrezni kandidati za topikalno zdravljenje in fototerapije.

Hidradenitis suppurativa (HS)

Zdravilo Hefiya je indicirano za zdravljenje aktivne, zmerne do hude oblike hidradenitis suppurativa (acne inversa) pri odraslih in mladostnikih, starejših od 12 let, ki se ne odzovejo zadovoljivo na konvencionalno sistemsko HS zdravljenje (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Crohnova bolezen

Zdravilo Hefiya je indicirano za zdravljenje zmerno do hudo aktivne Crohnove bolezni pri odraslih bolnikih, ki se ne odzovejo na popoln in ustrezen ciklus zdravljenja s kortikosteroidom in/ali imunosupresivom, ali pa takšnega zdravljenja ne prenesejo oz. imajo zanj medicinske kontraindikacije.

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Hefiya je indicirano za zdravljenje zmerno do hudo aktivne Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih (od 6. leta starosti), ki se ne odzovejo zadovoljivo na konvencionalno zdravljenje, vključno s primarno prehransko terapijo in kortikosteroidom in/ali imunomodulatorjem, ali pri tistih, ki imajo intoleranco ali kontraindikacije za tako zdravljenje.

Ulcerozni kolitis

Zdravilo Hefiya je indicirano za zdravljenje zmerno do hudo aktivnega ulceroznega kolitisa pri odraslih bolnikih, ki so se ne odzovejo zadostno na običajno zdravljenje, na primer na kortikosteroide in 6-merkaptopurin (6-MP) ali azatioprin (AZA), ali pa takšnega zdravljenja ne prenesejo oz. imajo zanj medicinske kontraindikacije.

Ulcerozni kolitis pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Hefiya je indicirano za zdravljenje zmerno do hudo aktivnega ulceroznega kolitisa pri pediatričnih bolnikih (od 6. leta starosti), ki se ne odzovejo zadovoljivo na konvencionalno zdravljenje, vključno s kortikosteroidi in/ali 6-merkaptopurinom (6-MP) ali azatioprinom (AZA), ali pri tistih, ki imajo intoleranco ali medicinske kontraindikacije za tako zdravljenje.

Uveitis

Zdravilo Hefiya je indicirano za zdravljenje neinfekcijskega intermediarnega, posteriornega uveitisa in panuveitisa pri odraslih bolnikih, ki se niso zadostno odzvali na zdravljenje s kortikosteroidi, pri bolnikih s potrebo po zmanjšani uporabi kortikosteroidov ali pri bolnikih, pri katerih je zdravljenje s kortikosteroidi neprimerno.

Uveitis pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Hefiya je indicirano za zdravljenje kroničnega, neinfekcijskega, anteriornega uveitisa pri bolnikih, ki so starejši od 2 let in se niso ustrezno odzvali na konvencionalno zdravljenje, ga ne prenašajo ali pri katerih konvencionalno zdravljenje ni primerno.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Hefiya mora uvesti in nadzorovati zdravnik specialist, izkušen v diagnosticiranju in zdravljenju bolezni, za katere je zdravilo Hefiya indicirano. Oftalmologom se svetuje, da se pred začetkom zdravljenja z zdravilom Hefiya posvetujejo z ustreznim specialistom (glejte poglavje 4.4). Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom Hefiya, morajo dobiti opozorilno kartico za bolnika.

Bolniki, ki se naučijo pravilnega postopka injiciranja, si zdravilo Hefiya lahko injicirajo sami, če zdravnik presodi, da je to primerno, in je zagotovljeno ustrezno medicinsko spremljanje.

Med zdravljenjem z zdravilom Hefiya je treba optimizirati druge sočasne terapije (npr. kortikosteroide in/ali imunomodulacijska zdravila).

Odmerjanje

Revmatoidni artritis

Priporočeni odmerek zdravila Hefiya za odrasle bolnike z revmatoidnim artritisom je 40 mg adalimumaba vsak drugi teden v enkratnem odmerku v subkutani injekciji. Med zdravljenjem z zdravilom Hefiya je treba še naprej uporabljati metotreksat.

Med zdravljenjem z zdravilom Hefiya je mogoče nadaljevati z uporabo glukokortikoidov, salicilatov, nesteroidnih protivnetnih zdravil ali analgetikov. Za kombinirano uporabo z drugimi imunomodulirajočimi zdravili razen metotreksata glejte poglavji 4.4 in 5.1.

Med monoterapijo lahko nekaterim bolnikom, ki se jim zmanjša odziv na zdravilo Hefiya 40 mg vsak drugi teden, koristi povečanje odmerka adalimumaba na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Razpoložljivi podatki kažejo, da se klinični odziv običajno pojavi v 12 tednih zdravljenja. Pri bolniku, ki se v tem času ne odzove na zdravljenje je treba ponovno razmisliti o nadaljevanju zdravljenja.

Zdravilo Hefiya je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali farmacevtskih oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Prekinitev uporabe

Potrebna je lahko prekinitev uporabe, npr. pred operacijo ali če se pojavi resna okužba.

Razpoložljivi podatki kažejo, da je adalimumab po ponovni uvedbi, ki je sledila prekinitvi za 70 dni ali več, dosegel enako velik klinični odziv in je imel podobne varnostne značilnosti kot pred prekinitvijo.

Ankilozirajoči spondilitis, aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za AS in psoriatični artritis

Priporočeni odmerek zdravila Hefiya pri bolnikih z ankilozirajočim spondilitisom, aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za AS in pri bolnikih s psoriatičnim artritisom je 40 mg adalimumaba, apliciran v enkratni subkutani injekciji vsak drugi teden.

Razpoložljivi podatki kažejo, da se klinični odziv ponavadi pojavi v 12 tednih zdravljenja. Pri bolnikih, ki se v tem obdobju ne odzovejo, je treba ponovno razmisliti, ali naj nadaljujejo zdravljenje.

Psoriaza

Priporočeno odmerjanje zdravila Hefiya za odrasle bolnike je začetni odmerek 80 mg subkutano in nato 40 mg subkutano vsak drugi teden, začenši en teden po začetnem odmerku.

Za vzdrževalni odmerek je na voljo zdravilo Hefiya 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi in/ali napolnjenem peresniku.

Če se bolnik med tem obdobjem ne odzove, je pred podaljšanjem zdravljenja na več kot 16 tednov potreben natančen ponoven razmislek.

Od 16. tedna dalje lahko bolnikom z nezadostnim odzivom na zdravilo Hefiya 40 mg vsak drugi teden koristi povečanje odmerka na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden. Koristi in tveganja nadaljevanja zdravljenja z 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden je treba ponovno natančno pretehtati pri bolniku z nezadostnim odzivom na zdravljenje po povečanju odmerka (glejte poglavje 5.1). Če je z 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden dosežen zadosten odziv na zdravljenje, se lahko odmerek pozneje zmanjša na 40 mg vsak drugi teden.

Zdravilo Hefiya je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali farmacevtskih oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Hidradenitis suppurativa

Priporočena shema odmerjanja zdravila Hefiya pri odraslih bolnikih s hidradenitis suppurativa (HS) je 160 mg na 1. dan (aplicirano v obliki dveh 80 mg injiciranj ali štirih 40 mg injiciranj na dan ali z enim 80 mg injiciranjem ali dvema 40 mg injiciranjema na dan dva dni zapored), ki mu sledi 80 mg dva tedna kasneje na 15. dan (aplicirano v obliki enega 80 mg injiciranja ali dveh 40 mg injiciranj v enem dnevu). Čez dva tedna (29. dan) nadaljujte z odmerkom 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden (aplicirano v obliki ene 80 mg injekcije ali dveh 40 mg injekcij v enem dnevu). Med zdravljenjem z zdravilom Hefiya lahko nadaljujete z antibiotičnim zdravljenjem, če je potrebno. Priporoča se, da med zdravljenjem z zdravilom Hefiya bolnik izpira HS lezije s topikalnim antiseptikom.

Če se bolniku stanje po 12 tednih ne izboljša, je pred podaljšanjem zdravljenja na več kot 12 tednov potreben natančen ponoven premislek.
Če je potrebno z zdravljenjem prekiniti, lahko ponovno uvedete zdravljenje z zdravilom Hefiya z odmerkom 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden (glejte poglavje 5.1).

Tveganja in koristi neprekinjenega dolgotrajnega zdravljenja je treba periodično pretehtati (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Hefiya je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali farmacevtskih oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Crohnova bolezen

Priporočena shema odmerjanja zdravila Hefiya med indukcijo je pri odraslih bolnikih z zmerno do hudo, aktivno Crohnovo boleznijo 80 mg 0. teden in nato 40 mg 2. teden. Če je potreben hitrejši odziv na zdravljenje, lahko uporabite shemo 160 mg 0. teden (aplicirano kot dve 80 mg injekciji ali štiri 40 mg injekcije v enem dnevu ali ena 80 mg injekcija ali dve 40 mg injekciji na dan dva dni zapored) in nato 80 mg 2. teden (aplicirano kot ena 80 mg injekcija ali dve 40 mg injekciji v enem dnevu). Ob tem se morate zavedati, da je tveganje za neželene učinke med indukcijo večje.

Po indukcijskem zdravljenju je priporočeni odmerek 40 mg v subkutani injekciji vsak drugi teden. Če bolnik neha uporabljati zdravilo Hefiya, pa se znaki in simptomi bolezni ponovijo, je mogoče zdravilo Hefiya znova uvesti. Izkušenj s ponovno uporabo po več kot 8 tednih od prejšnjega odmerka je malo.

Med vzdrževalnim zdravljenjem, je mogoče kortikosteroide postopoma zmanjšati v skladu s smernicami za klinično prakso.

Nekaterim bolnikom, ki se jim zmanjša odziv na zdravilo Hefiya 40 mg vsak drugi teden, lahko koristi povečanje odmerka zdravila Hefiya na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Nekaterim bolnikom, ki se ne odzovejo do 4. tedna, lahko koristi nadaljnje vzdrževalno zdravljenje do 12. tedna. Pri bolnikih, ki se v tem obdobju ne odzovejo, je treba nadaljevanje zdravljenja dobro pretehtati.

Zdravilo Hefiya je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali farmacevtskih oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Ulcerozni kolitis

Priporočena shema odmerjanja zdravila Hefiya med indukcijo je pri odraslih bolnikih z zmerno do hudo aktivnim ulceroznim kolitisom 160 mg 0. teden (aplicirano kot dve 80 mg injekciji ali štiri 40 mg injekcije v enem dnevu ali kot ena 80 mg injekcija ali dve 40 mg injekciji na dan dva dni zapored) in 80 mg 2. teden (aplicirano kot ena 80 mg injekcija ali dve 40 mg injekciji v enem dnevu). Po indukcijskem zdravljenju je priporočeni odmerek 40 mg v subkutani injekciji vsak drugi teden.

Med vzdrževalnim zdravljenjem je mogoče kortikosteroide postopoma zmanjšati v skladu s smernicami za klinično prakso.

Nekaterim bolnikom, ki se jim zmanjša odziv na zdravilo Hefiya 40 mg vsak drugi teden, lahko koristi povečanje odmerka zdravila Hefiya na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Razpoložljivi podatki kažejo, da se klinični odziv po navadi doseže v 2-8 tednih zdravljenja. Pri bolnikih, ki se v tem času ne odzovejo, zdravljenja z zdravilom Hefiya ni priporočljivo nadaljevati.

Zdravilo Hefiya je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali farmacevtskih oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Uveitis

Priporočeni začetni odmerek zdravila Hefiya za odrasle bolnike z uveitisom je 80 mg, čemur sledi 40 mg odmerek vsak drugi teden, ki se ga začne dajati en teden po začetnem odmerku.
Za vzdrževalni odmerek je na voljo zdravilo Hefiya 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi in/ali napolnjenem peresniku.
O začetku zdravljenja samo z adalimumabom so izkušnje omejene. Zdravljenje z zdravilom Hefiya se lahko začne v kombinaciji s kortikosteroidi in/ali z drugimi nebiološkimi imunomodulatorji. Kortikosteroide, ki se jih daje sočasno, se lahko postopoma ukinja v skladu s klinično prakso, z začetkom dva tedna po začetku zdravljenja z zdravilom Hefiya.

Priporočljivo je, da se vsako leto ocenijo koristi in tveganja nadaljnjega dolgotrajnega zdravljenja (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Hefiya je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali farmacevtskih oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Posebne populacije

Starejši

Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Okvara jeter in/ali ledvic

Adalimumab pri teh populacijah bolnikov še ni bila preskušen, zato priporočil za odmerjanje ni mogoče dati.

Pediatrična populacija

Juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis od 2. do 12. leta starosti.

Priporočeni odmerek zdravila Hefiya pri bolnikih s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom od 2. leta starosti, temelji na telesni masi (preglednica 1). Zdravilo Hefiya se odmerja vsak drugi teden v obliki subkutane injekcije.

Preglednica 1. Odmerjanje zdravila Hefiya pri bolnikih s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom

Masa bolnika	Režim odmerjanja
10 kg do < 30 kg	20 mg vsak drugi teden
≥ 30 kg	40 mg vsak drugi teden

Podatki, ki so na voljo, kažejo, da je klinični odziv ponavadi dosežen v 12 tednih zdravljenja. Pri bolnikih, ki se v tem času ne odzovejo, je treba ponovno razmisliti o nadaljevanju zdravljenja.

Adalimumab ni namenjen za uporabo za to indikacijo pri bolnikih, starih manj kot 2 leti.

Zdravilo Hefiya je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali farmacevtskih oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Artritis, povezan z entezitisom

Priporočeni odmerek zdravila Hefiya pri bolnikih z artritisom, povezanim z entezitisom, starih 6 let in več, temelji na telesni masi (preglednica 2). Zdravilo Hefiya se odmerja vsak drugi teden v obliki subkutane injekcije.

Preglednica 2. Odmerjanje zdravila Hefiya pri bolnikih z artritisom, povezanim z entezitisom

Masa bolnika	Režim odmerjanja
15 kg do < 30 kg	20 mg vsak drugi teden
≥ 30 kg	40 mg vsak drugi teden

Adalimumaba niso preučevali pri bolnikih z artritisom, povezanim z entezitisom, starih manj kot 6 let.

Zdravilo Hefiya je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali farmacevtskih oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Psoriatični artritis in aksialni spondiloartritis, vključno z ankiloznim spondilitisom

Adalimumab ni namenjen za uporabo pri pediatrični populaciji za indikaciji ankilozni spondilitis in psoriatični artritis.

Psoriaza v plakih pri pediatričnih bolnikih

Priporočeni odmerek zdravila Hefiya pri bolnikih s psoriazo v plakih, starih od 4 do 17 let, temelji na telesni masi (preglednica 3). Zdravilo Hefiya se odmerja v obliki subkutane injekcije.

Preglednica 3. Odmerjanje zdravila Hefiya pri pediatričnih bolnikih s psoriazo v plakih

Masa bolnika	Režim odmerjanja
15 kg do < 30 kg	Začetni odmerek 20 mg, ki mu sledi odmerek 20 mg vsak drugi teden, z začetkom en teden po začetnem odmerku
≥ 30 kg	Začetni odmerek 40 mg, ki mu sledi odmerek 40 mg vsak drugi teden, z začetkom en teden po začetnem odmerku

O neprekinjenem zdravljenju po 16. tednu je treba skrbno premisliti pri bolniku, ki se v tem obdobju ni odzval na zdravljenje.

Če je indicirano vnovično zdravljenje z adalimumabom, je treba upoštevati zgoraj navedena navodila za odmerjanje in trajanje zdravljena.

Varnost adalimumaba pri pediatričnih bolnikih s psoriazo v plakih je bila ocenjena za povprečno obdobje 13 mesecev.

Adalimumab ni namenjen za uporabo za to indikacijo pri bolnikih, starih manj kot 4 leta.

Zdravilo Hefiya je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali farmacevtskih oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Hidradenitis suppurativa pri mladostnikih (starejših od 12 let, ki tehtajo najmanj 30 kg)

Kliničnih študij z adalimumabom pri mladostnikih s HS ni. Odmerjanje adalimumaba pri teh bolnikih je bilo določeno na podlagi farmakokinetičnega modeliranja in simulacije (glejte poglavje 5.2).

Priporočeni odmerek zdravila Hefiya je 80 mg v 0. tednu, ki mu sledi 40 mg vsak drugi teden z začetkom v 1. tednu, v obliki subkutane injekcije.

Pri mladostnikih z nezadostnim odzivom na zdravilo Hefiya 40 mg vsak drugi teden je možno razmisliti o povečanju odmerka na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Med zdravljenjem z zdravilom Hefiya lahko nadaljujete z antibiotičnim zdravljenjem, če je potrebno. Priporočljivo je, da med zdravljenjem z zdravilom Hefiya bolnik vsak dan uporablja topikalno antiseptično čistilno sredstvo za čiščenje lezij HS.

Po 12 tednih je treba nadaljevanje zdravljenja pri bolniku, pri katerem v tem obdobju ni prišlo do izboljšanja, vnovič skrbno pretehtati.

Če je treba zdravljenje prekiniti, je možno zdravljenje z zdravilom Hefiya znova uvesti, kakor je primerno.

Tveganja in koristi neprekinjenega dolgotrajnega zdravljenja je treba periodično ovrednotiti (glejte podatke za odrasle bolnike v poglavju 5.1).

Adalimumab ni namenjen za uporabo za to indikacijo pri otrocih, mlajših od 12 let.

Zdravilo Hefiya je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali farmacevtskih oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Priporočeni odmerek zdravila Hefiya pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, starih od 6 do 17 let, temelji na telesni masi (preglednica 4). Zdravilo Hefiya se odmerja v obliki subkutane injekcije.

Preglednica 4. Odmerjanje zdravila Hefiya pri pediatričnih bolnikih s Crohnovo boleznijo

Masa bolnika	**Začetni odmerek**	**Vzdrževalni odmerek z začetkom v 4. tednu**
< 40 kg	• 40 mg v 0. tednu in 20 mg v 2. tednu V primeru, ko je potreben hitrejši odgovor na zdravljenje, z zavedanjem, da je tveganje za pojav neželenih učinkov povečano ob uporabi večjega začetnega odmerka, se lahko uporabi odmerek: • 80 mg v 0. tednu in 40 mg v 2. tednu	20 mg vsak drugi teden
≥ 40 kg	• 80 mg v 0. tednu in 40 mg v 2. tednu V primeru, ko je potreben hitrejši odgovor na zdravljenje, z zavedanjem, da je tveganje za pojav neželenih učinkov povečano ob uporabi večjega začetnega odmerka, se lahko uporabi odmerek: • 160 mg v 0. tednu in 80 mg v 2. tednu	40 mg vsak drugi teden

Pri bolnikih, ki se ne odzovejo zadostno, se lahko poveča odmerek:

- < 40 kg: 20 mg vsak teden
- ≥ 40 kg: 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden

Če se bolnik ne odzove na zdravljenje do 12. tedna, je potrebno skrbno premisliti o nadaljevanju zdravljenja.

Adalimumab ni namenjen za uporabo za to indikacijo pri otrocih, starih manj kot 6 let.

Zdravilo Hefiya je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali farmacevtskih oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Ulcerozni kolitis pri pediatričnih bolnikih

Priporočeni odmerek zdravila Hefiya pri bolnikih z ulceroznim kolitisom, starih od 6 do 17 let, temelji na telesni masi (preglednica 5). Zdravilo Hefiya se odmerja v obliki subkutane injekcije.

Preglednica 5. Odmerjanje zdravila Hefiya pri pediatričnih bolnikih z ulceroznim kolitisom

Masa bolnika	Začetni odmerek	Vzdrževalni odmerek z začetkom v 4. tednu*
< 40 kg	• 80 mg v 0. tednu (apliciran v obliki ene 80 mg injekcije ali dveh 40 mg injekcij v enem dnevu) in • 40 mg v 2. tednu (apliciran v obliki ene 40 mg injekcije)	• 40 mg vsak drugi teden
≥ 40 kg	• 160 mg v 0. tednu (apliciran v obliki dveh 80 mg injekcij ali štirih 40 mg injekcij v enem dnevu ali ene 80 mg injekcije ali dveh 40 mg injekcij na dan dva zaporedna dneva) in • 80 mg v 2. tednu (apliciran v obliki ene 80 mg injekcije ali dveh 40 mg injekcij v enem dnevu)	• 80 mg vsak drugi teden (apliciran v obliki ene 80 mg injekcije ali dveh 40 mg injekcij v enem dnevu)

* Pediatrični bolniki, ki dopolnijo 18 let, medtem ko prejemajo zdravilo Hefiya, naj nadaljujejo zdravljenje s svojim predpisanim vzdrževalnim odmerkom.

Če se bolnik v 8 tednih ne odzove na zdravljenje, je potrebno skrbno premisliti o nadaljevanju zdravljenja.

Zdravilo Hefiya ni namenjeno za uporabo pri otrocih, mlajših od 6 let, za to indikacijo.

Zdravilo Hefiya je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali farmacevtskih oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Uveitis pri pediatričnih bolnikih

Priporočeni odmerek zdravila Hefiya pri pediatričnih bolnikih z uveitisom, starih 2 leti ali več, temelji na telesni masi (preglednica 6). Zdravilo Hefiya se odmerja v obliki subkutane injekcije.

Izkušenj z adalimumabom pri zdravljenju uveitisa pri pediatričnih bolnikih brez sočasnega zdravljenja z metotreksatom ni.

Preglednica 6. Odmerjanje zdravila Hefiya pri pediatričnih bolnikih z uveitisom

Masa bolnika	Režim odmerjanja
< 30 kg	20 mg vsak drugi teden v kombinaciji z metotreksatom
≥ 30 kg	40 mg vsak drugi teden v kombinaciji z metotreksatom

Na začetku zdravljenja z zdravilom Hefiya se lahko pri bolnikih < 30 kg uporabi polnilni odmerek 40 mg in pri bolnikih ≥ 30 kg polnilni odmerek 80 mg en teden pred začetkom vzdrževalnega zdravljenja. Klinični podatki o uporabi polnilnega odmerka adalimumaba pri otrocih, mlajših od 6 let, niso na voljo(glejte poglavje 5.2).

Zdravilo Hefiya ni namenjeno za uporabo za to indikacijo pri otrocih, starih manj kot 2 leti.

Priporočljivo je, da se tveganja in koristi neprekinjenega dolgotrajnega zdravljenja ovrednotijo enkrat na leto (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Hefiya je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali farmacevtskih oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Način uporabe

Zdravilo Hefiya se uporablja kot subkutana injekcija.
Celotna navodila za uporabo so navedena v navodilu za uporabo.

Adalimumab je na voljo v drugih jakostih in farmacevtskih oblikah.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Aktivna tuberkuloza ali druge hude okužbe, npr. sepsa, in oportunistične okužbe (glejte poglavje 4.4).

Zmerno do hudo srčno popuščanje (razred III/IV po lestvici organizacije New York Heart Association (NYHA)) (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Okužbe

Bolniki, ki uporabljajo antagoniste TNF, so bolj dovzetni za resne okužbe. Okvarjena pljučna funkcija lahko zveča tveganje za razvoj okužbe. Bolnike je zato treba pred, med in po zdravljenju z zdravilom Hefiya natančno kontrolirati glede okužb, vključno s tuberkulozo. Ker lahko eliminacija adalimumaba traja do štiri mesece, je treba bolnike ves ta čas nadzirati.

Zdravljenja z zdravilom Hefiya se ne sme začeti pri bolnikih z aktivnimi okužbami, vključno s kroničnimi ali lokaliziranimi, dokler te niso obvladane. Pred začetkom zdravljenja je treba tveganja in koristi zdravljenja z zdravilom Hefiya pretehtati pri bolnikih, ki so bili izpostavljeni tuberkulozi, in bolnikih, ki so potovali na območja, kjer obstaja veliko tveganje tuberkuloze ali endemičnih mikoz, npr. histoplazmoze, kokcidioidomikoze ali blastomikoze (glejte *Druge oportunistične okužbe*).

Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem z zdravilom Hefiya pojavi nova okužba, je treba natančno nadzirati in opraviti morajo popolno diagnostično obravnavo. Če se bolniku pojavi nova resna okužba ali sepsa, je treba uporabo zdravila Hefiya prekiniti in uvesti ustrezno protimikrobno ali protimikotično zdravljenje, dokler okužba ni obvladana. Pri odločanju za uporabo zdravila Hefiya je potrebna previdnost pri bolnikih z anamnezo ponavljajoče se okužbe ali z osnovnimi boleznimi, ki lahko zvečajo nagnjenost k okužbam, vključno s sočasno uporabljenimi imunosupresivnimi zdravili.

Resne okužbe

Pri bolnikih, ki so dobivali adalimumab, so bile opisane resne okužbe, vključno s sepso, zaradi bakterijskih, mikobakterijskih, invazivnih glivičnih, parazitskih, virusnih in drugih oportunističnih okužb, npr. listerioza, legioneloza in pnevmocistična okužba.

Med drugimi resnimi okužbami, zabeleženimi v kliničnih študijah, so bile pljučnica, pielonefritis, septični artritis in septikemija. Opisane so bile hospitalizacije in smrti zaradi okužb.

Tuberkuloza

Pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, so poročali o tuberkulozi, vključno z reaktivacijo in novimi pojavi tuberkuloze. Poročila so vključevala primere pljučne in zunajpljučne (tj. diseminirane) tuberkuloze.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Hefiya je vse bolnike treba pregledati glede aktivne in neaktivne (latentne) tuberkulozne okužbe. Pregled mora obsegati podrobno zdravstveno oceno bolnikove anamneze tuberkuloze ali morebitnih predhodnih stikov z ljudmi z aktivno tuberkulozo ter predhodnega in/ali trenutnega imunosupresivnega zdravljenja. Pri vseh bolnikih je treba narediti ustrezne presejalne preiskave (tj. tuberkulinski kožni test in rentgensko slikanje prsnih organov) (veljajo lahko lokalna priporočila). Izvedbo in rezultate teh preiskav je priporočljivo vpisati v opozorilno kartico za bolnika. Zdravniki se morajo zavedati tveganja za lažno negativne izvide tuberkulinskega kožnega testa, zlasti pri hudo bolnih ali imunsko oslabelih bolnikih.

Če se odkrije aktivna tuberkuloza, se zdravljenja z zdravilom Hefiya ne sme začeti (glejte poglavje 4.3).

V vseh spodaj opisanih okoliščinah je treba korist in tveganje zdravljenja z zdravilom Hefiya zelo natančno pretehtati.

Če sumite na latentno tuberkulozo, se posvetujte z zdravnikom, ki ima izkušnje z zdravljenjem tuberkuloze.

Če ugotovite latentno tuberkulozo, morate pred uvedbo zdravila Hefiya začeti s protituberkuloznim profilaktičnim zdravljenjem v skladu z lokalnimi priporočili.

O uporabi protituberkuloznega profilaktičnega zdravljenja morate pred uvedbo zdravila Hefiya razmisliti tudi pri bolnikih s hudimi ali pomembnimi faktorji tveganja za tuberkulozo kljub negativnemu testu za tuberkulozo in pri bolnikih z anamnezo latentne ali aktivne tuberkuloze, pri katerih ni mogoče potrditi ustreznega zdravljenja.

Kljub profilaktičnemu zdravljenju za tuberkulozo, so se pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, pojavili primeri reaktivacije tuberkuloze. Nekaterim bolnikom, ki so bili uspešno zdravljeni zaradi aktivne tuberkuloze, se je med terapijo z adalimumabom ponovno razvila tuberkuloza.

Bolnikom je treba naročiti, naj poiščejo zdravniško pomoč, če med zdravljenjem z zdravilom Hefiya ali po njem doživijo znake ali simptome, ki nakazujejo tuberkulozno okužbo (npr. trdovraten kašelj, hujšanje/izgubljanje teže, nekoliko zvišano telesno temperaturo).

Druge oportunistične okužbe

Pri bolnikih, ki so dobivali adalimumab, so opažali oportunistične okužbe, vključno z invazivnimi glivičnimi okužbami. Takšne okužbe se pri uporabnikih antagonistov TNF niso pojavljale vedno, zato je v primerih njihovega nastanka prihajalo do zamud pri ustreznem zdravljenju, kar je včasih povzročilo smrt.

Če se bolniku pojavijo znaki ali simptomi, kot so npr. zvišana telesna temperatura, splošno slabo počutje, hujšanje, znojenje, kašelj, dispneja in/ali pljučni infiltrati ali druga sistemska bolezen (s spremljajočim šokom ali brez njega), je treba posumiti na invazivno glivično okužbo. V takšnem primeru je treba uporabo zdravila Hefiya nemudoma prekiniti. Pri teh bolnikih je pri postavitvi diagnoze in izbiri empiričnega antimikotičnega zdravljena potreben posvet z zdravnikom, izkušenim v zdravljenju bolnikov z invazivnimi glivičnimi okužbami.

Reaktivacija hepatitisa B

Reaktivacijo hepatitisa B so opažali pri bolnikih, ki so dobivali antagonist TNF (vključno z adalimumabom) in ki so bili kronični nosilci virusa (tj. pozitivni na površinski antigen). Nekaj primerov se je končalo s smrtjo. Bolnike je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Hefiya testirati na okužbo s HBV. Pri bolnikih, ki so pozitivni na okužbo s hepatitisom B, se priporoča posvetovanje z zdravnikom specialistom za zdravljenje okužb s hepatitisom B.

Nosilce HBV, ki potrebujejo zdravljenje z zdravilom Hefiya, je treba ves čas zdravljenja in več mesecev po koncu zdravljenja natančno spremljati glede znakov in simptomov aktivne okužbe s HBV. O zdravljenju nosilcev HBV s protivirusno terapijo v kombinaciji z antagonistom TNF za preprečitev reaktivacije HBV ni zadostnih podatkov. Pri bolnikih, ki se jim pojavi reaktivacija HBV, je treba uporabo zdravila Hefiya prekiniti in uvesti učinkovito protivirusno terapijo z ustreznim podpornim zdravljenjem.

Nevrološki zapleti

Antagonisti tumorje nekrotizirajočega faktorja (TNF), z adalimumabom vred, so bili v redkih primerih povezani s pojavom ali poslabšanjem kliničnih simptomov in/ali rentgenoloških znakov demielinizirajoče bolezni osrednjega živčnega sistema, vključno z multiplo sklerozo in optičnim nevritisom, in periferne demielinizirajoče bolezni, vključno z Guillain-Barré- jevim sindromom. Pri odločanju za uporabo zdravila Hefiya pri bolnikih z že prej obstoječimi ali nedavno nastalimi demielinizirajočimi boleznimi osrednjega ali perifernega živčevja je potrebna previdnost; če se razvije katera od teh bolezni, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja z zdravilom Hefiya. Znana je zveza med intermediarnim uveitisom in demielinizirajočimi boleznimi osrednjega živčevja. Pri bolnikih z neinfekcijskim intermediarnim uveitisom je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Hefiya in redno med zdravljenjem opravljati nevrološko oceno, da se oceni že obstoječe ali razvijajoče se demielinizirajoče bolezni osrednjega živčevja.

Alergijske reakcije

V kliničnih študijah so bile redke resne alergijske reakcije, povezane z adalimumabom. Z adalimumabom povezane alergijske reakcije, ki niso bile resne, so se v kliničnih študijah pojavljale občasno. Po uporabi adalimumaba so prejeli poročila o resnih alergijskih reakcijah, vključno z anafilaksijo. Če se pojavi anafilaktična reakcija ali kakšna druga resna alergijska reakcija, je treba uporabo zdravila Hefiya nemudoma prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Imunosupresija

V študiji 64 bolnikov z revmatoidnim artritisom, zdravljenih z adalimumabom, niso odkrili znakov zavrtja odložene preobčutljivosti, znižanja koncentracije imunoglobulinov ali spremembe števila efektorskih celic T in B, naravnih celic ubijalk, monocitov/makrofagov ali nevtrofilcev.

Malignomi in limfoproliferativne bolezni

V kontroliranih delih kliničnih študij z antagonisti TNF je bilo opaženih več primerov malignomov, vključno z limfomi, tako pri bolnikih, ki so prejemali antagonist TNF, kot pri kontrolnih bolnikih. Vendar je bilo pojavljanje redko. Med obdobjem trženja so bili opisani primeri levkemije pri bolnikih, zdravljenih z antagonistom TNF. Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom z dolgotrajno, zelo aktivno vnetno boleznijo je zvečano osnovno tveganje za limfome in levkemijo, kar komplicira oceno tveganja. S sedanjim znanjem možnega tveganja za razvoj limfomov, levkemije in drugih malignomov pri bolnikih, zdravljenih z antagonistom TNF, ni mogoče izključiti.

Med obdobjem trženja so bili opisani malignomi (nekateri s smrtnim izidom) pri otrocih, mladostnikih in mladih odraslih (starih do 22 let), ki so dobivali antagoniste TNF, vključno z adalimumabom (začetek zdravljenja v starosti ≤ 18 let). V približno polovici primerov je šlo za limfome. Drugi primeri so obsegali številne različne malignome, med njimi redke malignome, ki so po navadi

povezani z imunosupresijo. Pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih z antagonisti TNF, ni mogoče izključiti tveganja nastanka malignomov.

Pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, je bil v redkih primerih med obdobjem trženja identificiran hepatosplenični limfom celic T. Ta redka oblika limfoma celic T ima zelo agresiven potek bolezni in je običajno smrtna. Pri uporabi adalimumaba so se nekateri od hepatosplenič nih limfomov celic T pojavili pri mladih odraslih bolnikih, ki so se sočasno zdravili z azatioprinom ali 6-merkaptopurinom, ki se uporabljata pri vnetni bolezni črevesa. Potrebno je upoštevati potencialno tveganje pri sočasni uporabi azatioprina ali 6-merkaptopurina in zdravila Hefiya. Tveganja za razvoj hepatosplenič nega limfoma celic T pri bolnikih, ki dobivajo zdravilo Hefiya, ni mogoče izključiti (glejte poglavje 4.8).

Študij, ki bi vključevale bolnike z anamnezo malignoma ali bolnike, pri katerih bi se zdravljenje z adalimumabom nadaljevalo po pojavu malignoma, ni bilo. Torej je potrebna dodatna previdnost, kadar razmišljamo o zdravljenju z zdravilom Hefiya pri teh bolnikih (glejte poglavje 4.8).

Pred zdravljenjem z zdravilom Hefiya in med zdravljenjem z njim je treba za nemelanomskega kožnega raka pregledati vse bolnike, še zlasti pa bolnike z anamnezo intenzivne imunosupresivne terapije in bolnike s psoriazo, ki so kdaj prejemali PUVA. Poročali so tudi o melanomu in karcinomu Merklovih celic pri bolnikih, zdravljenih z TNF-antagonisti, vključno z adalimumabom (glejte poglavje 4.8).

V eksploracijski klinični študiji infliksimaba, antagonista TNF, pri bolnikih z zmerno do hudo kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), so med prejemniki infliksimaba zabeležili več malignomov, večinoma pljuč ali glave in vratu, kot med primerjalnimi bolniki. Vsi bolniki so imeli anamnezo hudega kajenja. Zato je treba pri bolnikih s KOPB in bolnikih, ki jih zaradi hudega kajenja bolj ogroža malignom, vsak antagonist TNF uporabljati previdno.

Glede na trenutne podatke ni znano, ali zdravljenje z adalimumabom vpliva na tveganje za nastanek displazije ali raka kolona. Vse bolnike z ulceroznim kolitisom, ki imajo večje tveganje za displazijo ali karcinom kolona (npr. bolnike z dolgotrajnim ulceroznim kolitisom ali primarnim sklerozirajočim holangitisom), ali imajo anamnezo displazije ali karcinoma kolona, je treba pred zdravljenjem in redno med potekom bolezni presejalno pregledovati glede displazije. Takšna ocena mora vključevati kolonoskopijo in biopsije v skladu z lokalnimi priporočili.

Hematološke reakcije

Pri uporabi antagonistov TNF je bila v redkih primerih opisana pancitopenija, vključno z aplastično anemijo. Med uporabo adalimumaba so poročali o neželenih učinkih na hematološki sistem, vključno z medicinsko pomembno citopenijo (npr. trombocitopenijo, levkopenijo). Vsem bolnikom je treba naročiti, naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč, če se jim med uporabo zdravila Hefiya pojavijo znaki ali simptomi krvnih diskrazij (npr. trajno zvišana telesna temperatura, podplutbe, krvavitve, bledica). Pri bolnikih s potrjenimi pomembnimi hematološkimi nepravilnostmi je treba razmisliti o prekinitvi terapije z zdravilom Hefiya.

Cepljenja

V študiji 226 odraslih preiskovancev z revmatoidnim artritisom, ki so dobivali adalimumab ali placebo, so ugotovili podobne odzive protiteles na standardno 23-valentno pnevmokokno cepivo in trivalentno virusno cepivo proti influenci. Podatkov o sekundarnem prenosu okužbe z živimi cepivi pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, ni.

Za pediatrične bolnike je priporočljivo, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom Hefiya opravijo vsa cepljenja v skladu z veljavnimi smernicami za cepljenje, če je le mogoče.

Bolniki, ki prejemajo zdravilo Hefiya, lahko sočasno dobijo cepiva, razen živih cepiv. Uporaba živih cepiv (npr. BCG cepiva) pri dojenčkih, ki so bili izpostavljeni adalimumabu *in utero*, ni priporočljiva še 5 mesecev po materini zadnji injekciji adalimumaba med nosečnostjo.

Kongestivno srčno popuščanje

V klinični študiji z drugim antagonistom TNF so opažali poslabšanje kongestivnega srčnega popuščanja in večjo umrljivost zaradi kongestivnega srčnega popuščanja. O primerih poslabšanja kongestivnega srčnega popuščanja so poročali pri bolnikih, ki so prejemali adalimumab. Pri bolnikih z blagim srčnim popuščanjem (razred I/II po NYHA) je treba zdravilo Hefiya uporabljati previdno. Pri bolnikih z zmernim ali hudim srčnim popuščanjem je zdravilo Hefiya kontraindicirano (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih, ki se jim na novo pojavijo simptomi kongestivnega srčnega popuščanja ali se jim takšni simptomi poslabšajo, je treba zdravljenje z zdravilom Hefiya prekiniti.

Avtoimunska dogajanja

Zdravljenje z zdravilom Hefiya lahko povzroči nastanek avtoimunskih protiteles. Vpliv dolgoročnega zdravljenja z adalimumabom na nastanek avtoimunskih bolezni ni znan. Če se bolniku po zdravljenju z zdravilom Hefiya pojavijo simptomi, ki nakazujejo lupusu podobni sindrom, in ima pozitivna protitelesa proti dvojnoverižni DNA, zdravljenja z zdravilom Hefiya ne sme nadaljevati (glejte poglavje 4.8).

Sočasna uporaba bioloških DMARD ali antagonistov TNF

V kliničnih študijah s sočasno uporabo anakinre in etanercepta, drugega antagonista TNF, so opazili hude okužbe brez dodatnih kliničnih prednosti v primerjavi z etanerceptom samim. Glede na naravo neželenih dogodkov, opaženih pri kombiniranem zdravljenju z etanerceptom in anakinro, lahko podobne toksičnosti nastanejo tudi pri uporabi anakinre in drugih antagonistov TNF. Zato kombinacija adalimumaba in anakinre ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).
Sočasna uporaba adalimumaba z drugimi biološkimi DMARD (tj.anakinra in abacept) ali z drugimi antagonisti TNF ni priporočljiva zaradi možnega povečanega tveganja za okužbe, vključno z resnimi okužbami, in drugih potencialnih farmakoloških interakcij (glejte poglavje 4.5).

Operacije

Izkušnje z varnostjo operacij pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, so omejene. Če je predviden kirurški poseg, je treba upoštevati dolg razpolovni čas adalimumaba. Bolnika, ki med zdravljenjem z zdravilom Hefiya potrebuje operacijo, je treba natančno nadzirati glede okužb in ustrezno ukrepati. Izkušnje z varnostjo pri bolnikih, ki so jim med zdravljenjem z adalimumabom opravili artroplastiko, so omejene.

Zapora tankega črevesa

Če se bolnik ne odzove na zdravljenje Crohnove bolezni, lahko to pomeni, da ima stalno fibrotično strikturo, zaradi katere utegne biti potrebno kirurško zdravljenje. Razpoložljivi podatki kažejo, da adalimumab ne poslabša in ne povzroči striktur.

Starejši

Pri bolnikih nad 65 let, ki so prejemali adalimumab, je bila pogostost resnih okužb večja (3,7 %) kot pri tistih pod 65 let starosti (1,5 %). Nekateri so imeli smrtni izid. Posebna pozornost glede tveganja okužb je potrebna pri zdravljenju starejših.

Pediatrična populacija

Glejte podpoglavje Cepljenja zgoraj.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na 0,8 ml, 0,4 ml ali 0,2 ml odmerek, kar v bistvu pomeni ‘brez natrija’.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Adalimumab so raziskali pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom in psoriatičnim artritisom, ki so adalimumab jemali v monoterapiji, kot pri tistih, ki so jo jemali hkrati z metotreksatom. Če je bil adalimumab uporabljen skupaj z metotreksatom, je bilo nastajanje protiteles v primerjavi z monoterapijo manjše. Uporaba adalimumaba brez metotreksata je zvečala nastajanje protiteles, zvečala očistek in zmanjšala učinkovitost adalimumaba (glejte poglavje 5.1).

Kombinacija adalimumaba in anakinre ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4 “Sočasna uporaba bioloških DMARD ali antagonistov TNF”).

Kombinacija adalimumaba in abatacepta ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4 “Sočasna uporaba bioloških DMARD ali antagonistov TNF”).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo premisliti o uporabi ustrezne kontracepcijske zaščite za preprečitev nosečnosti in z njo nadaljevati vsaj še pet mesecev po zadnjem zdravljenju z zdravilom Hefiya.

Nosečnost

Veliko število (približno 2100) v naprej izbranih nosečnosti, med katerimi so bile matere izpostavljene adalimumabu in jim je sledilo rojstvo živorojenih otrok z znanim izidom, vključno s 1500 izpostavljenimi v prvem trimesečju, ne nakazuje povečanja razmerja malformacij pri novorojenčkih.

V predvidenem kohortnem registru je bilo vključenih 257 žensk z revmatoidnim artritisom (RA) ali Crohnovo boleznijo (CB), zdravljenih z adalimumabom vsaj v prvem trimesečju nosečnosti, in 120 žensk z RA ali CB, ki niso bile zdravljene z adalimumabom. Primarni opazovani dogodek je bila prevalenca rojstev z večjimi defekti ob rojstvu. Razmerje nosečnosti, ki so se končale vsaj z enim živorojenim otrokom z večjim defektom ob rojstvu je bilo 6/69 (8,7 %) pri nosečnicah, zdravljenih z adalimumabom z RA, in 5/74 (6,8 %) pri nezdravljenih nosečnicah z RA (neprilagojeno razmerje obetov 1.31, 95 % interval zaupanja 0.38-4.52), ter 16/152 (10,5 %) pri nosečnicah, zdravljenih z adalimumabom s CB, in 3/32 (9,4 %) pri nezdravljenih nosečnicah s CB (neprilagojeno razmerje obetov 1.14, 95 % interval zaupanja 0.31-4.16). Prilagojeno razmerje obetov (z ozirom na izhodiščne razlike) je bilo 1.10 (95 % interval zaupanja 0.45-2.73) z RA in CB skupaj. Ni bilo opaznih razlik med nosečnicami, zdravljenimi z adalimumabom in nezdravljenimi glede sekundarnih opazovanih dogodkov, kot so spontani splavi, manjši defekti ob rojstvu, prezgodnji porodi, porodna velikost in resne ali oportunistične okužbe, prav tako ni bilo opisanih mrtvorojenosti ali malignosti. Na interpretacijo podatkov lahko vplivajo metodološke omejitve raziskave, vključno z majhno velikostjo vzorca in nerandomizirano zasnovo raziskave.

V raziskavi razvojne toksičnosti pri opicah ni bilo znakov maternalne toksičnosti, embriotoksičnosti ali teratogenosti. Predkliničnih podatkov o poporodni toksičnosti adalimumaba ni (glejte poglavje 5.3).

Ker adalimumab zavira TNFα, bi njegova uporaba med nosečnostjo lahko okrnila normalne imunske odzive novorojenčka. Adalimumab se med nosečnostjo lahko uporablja samo, če je brez dvoma potrebno.

Adalimumab lahko prehaja skozi placento v serum dojenčkov, ki so jih rodile ženske, zdravljene z adalimumabom med nosečnostjo. Posledično je lahko tveganje za okužbe pri teh dojenčkih večje. Uporaba živih cepiv (npr. BCG cepiva) pri dojenčkih, ki so bili izpostavljeni adalimumabu *in utero*, ni priporočljiva 5 mesecev po zadnji injekciji adalimumaba, ki jo je mati prejela med nosečnostjo.

Dojenje

Omejeni podatki iz objavljene literature kažejo, da se adalimumab izloča v materino mleko v zelo nizkih koncentracijah, s prisotnostjo adalimumaba v človeškem mleku v koncentraciji 0.1 % do 1 % glede na materin serum. Pri peroralnem dajanju so imunoglobulini G podvrženi intestinalni proteolizi in imajo nizko biološko razpoložljivost. Ni pričakovanega učinka na dojene novorojenčke/dojenčke. Posledično se zdravilo Hefiya lahko uporablja med dojenjem.

Plodnost

Predkliničnih podatkov o učinkih adalimumaba na plodnost ni na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Hefiya ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Po dajanju zdravila Hefiya se lahko pojavita vrtoglavica in poslabšanje vida (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Adalimumab so raziskali pri 9506 bolnikih v kontroliranih in odprtih študijah, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet in so trajala do 60 mesecev ali več. Te študije so vključile bolnike z revmatoidnim artritisom (tako tiste, ki so imeli bolezen kratek čas, kot tiste, ki so jo imeli že dolgo), juvenilnim idiopatskim artritisom (poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom in artritisom, povezanim z entezitisom), aksialnim spondiloartritisom (ankilozirajočim spondilitisom in aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za AS), psoriatičnim artritisom, Crohnovo boleznijo, ulceroznim kolitisom, psoriazo, hidradenitis suppurativa in uveitisom. Kontrolirane študije, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet, so vključevale 6089 bolnikov, ki so med kontroliranim obdobjem dobivali adalimumab, in 3801 bolnikov, ki so med tem obdobjem dobivali placebo ali primerjalno učinkovino.

Delež bolnikov, ki so zaradi neželenih učinkov prekinili zdravljenje med dvojno slepim, kontroliranim delom študij, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet, je bil 5,9 % v skupini, ki je prejemala adalimumab, in 5,4 % v kontrolni skupini.

Najpogosteje so spontano poročali o okužbah (kot je nazofaringitis, okužbe zgornjih dihal in sinusitis), reakcijah na mestu injiciranja (eritem, srbenje, hemoragija, bolečina ali otekanje), glavobolu in mišičnoskeletni bolečini.

Poročali so tudi o resnih neželenih učinkih v zvezi z adalimumabom. TNF-antagonisti, kot je adalimumab, prizadenejo imunski sistem in njihova uporaba lahko vpliva na obrambo telesa proti okužbi in raku.

V zvezi z uporabo adalimumaba so poročali tudi o smrtnih in življenjsko ogrožajočih okužbah (vključno s sepso, oportunističnimi okužbami in TB), HBV reaktivaciji in različnih malignih obolenjih (vključno z levkemijo, limfomom in HSTCL).

Poročali so tudi o resnih hematoloških, nevroloških in avtoimunskih reakcijah. To vključuje redka poročila o pancitopeniji, aplastični anemiji, centralnih in perifernih demielinizacijskih dogodkih in poročila o lupusu, z lupusom povezanimi stanji in sindromom Stevens-Johnson.

Pediatrična populacija

Na splošno so bili neželeni učinki pri pediatričnih bolnikih po pogostnosti in vrsti podobni neželenim učinkom, opaženih pri odraslih bolnikih.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Naslednji seznam neželenih učinkov je osnovan na izkušnjah iz kliničnih študij in iz obdobja trženja zdravila in jih razvršča po organskih sistemih (SOC) in pogostnosti v preglednici 7, spodaj: zelo pogosti (≥1/10), pogosti (≥1/100 do <1/10), občasni (≥1/1000 do <1/100), redki (≥1/10 000 do <1/1000) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov) (<1/10 000). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Vključena je bila največja pogostnost med različnimi indikacijami. V koloni organski sistem se pojavi znak zvezdica (*), če so v zvezi s tem vključene dodatne informacije v poglavjih 4.3, 4.4 in 4.8.

Preglednica 7. Neželeni učinki

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni*	zelo pogosti	okužbe respiratornega trakta (vključno z okužbo spodnjega in zgornjega respiratornega trakta, pljučnico, vnetjem sinusa, vnetjem sluznice žrela, vnetjem nosnega dela žrela in pljučnim virusnim herpesom)
	pogosti	sistemske okužbe (vključno s sepso, kandidiazo in gripo), črevesne okužbe (vključno z virusnim gastroenteritisom), okužbe kože in mehkih tkiv (vključno z zanohtnico, celulitisom, impetigom, nekrotizirajočim fasciitisom in herpes zostrom), okužbe ušes, okužbe ustne votline (vključno s herpesom simpleksom, ustnim herpesom in okužbami zob), okužbe reproduktivnega trakta (vključno z vulvovaginalno mikotično okužbo), okužbe urinarnega trakta (vključno s pielonefritisom), glivične okužbe, okužbe sklepov
	občasni	okužbe centralnega živčevja (vključno z virusnim meningitisom), oportunistične okužbe in tuberkuloza (vključno s kokidioidomikozo, histoplazmozo in kompleksno okužbo z Mycobacterium avium), bakterijske okužbe, okužbe oči, divertikulitis[1)]

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)*	pogosti	karcinom kože, ki ne vključuje malignega melanoma (vključno z bazalnoceličnim karcinomom in ploščatoceličnim karcinomom,) benigni tumor
	občasni	limfom**, tumorji parenhimskih organov (vključno s tumorjem dojk, tumorjem pljuč in tumorjem ščitnice), maligni melanom**
	redki	levkemija[1)]
	neznana pogostnost	hepatosplenični T-celični limfom[1)] karcinom Merklovih celic (nevroendokrini karcinom kože) [1)] Kaposijev sarkom
Bolezni krvi in limfatičnega sistema*	zelo pogosti	levkopenija (vključno z nevtropenijo in agranulocitozo), anemija
	pogosti	levkocitoza, trombocitopenija
	občasni	idiopatska trombocitopenična purpura
	Redki	Pancitopenija
Bolezni imunskega sistema*	pogosti	preobčutljivost, alergije (vključno s sezonsko alergijo)
	občasni	sarkoidoza[1)], vaskulitis
	Redki	anafilaksa[1)]
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	zvišanje lipidov
	pogosti	hipokalemija, hiperurikemija, nenormalni nivo natrija v krvi, hipokalcemija, hiperglikemija, hipofosfotemija, dehidracija
Psihiatrične motnje	pogosti	spremembe razpoloženja (vključno z depresijo), anksioznost, nespečnost

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni živčevja*	zelo pogosti	glavobol
	pogosti	parestezije (vključno s hipoastezijo), migrena, stisnjenje živčnih korenin
	občasni	možgansko-žilni dogodki[1)], tremor, nevropatija
	redki	multipla skleroza demielinizirajoče bolezni (npr. optični nevritis, sindrom Guillain-Barré)[1)]
Očesne bolezni	pogosti	motnje vidnega zaznavanja, konjunktivitis,vnetje veke, otekanje oči,
	občasni	Diplopija
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	pogosti	Vertigo
	občasni	izguba sluha, tinitus
Srčne bolezni*	pogosti	tahikardija
	občasni	miokardni infarkt[1)] aritmija kongestivno srčno popuščanje
	redki	zastoj srca
Žilne bolezni	pogosti	hipertenzija, zardevanje, hematom
	občasni	aortna anevrizma, zapora arterijskega žilja, tromboflebitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora*	pogosti	astma, dispneja, kašelj
	občasni	pljučni embolizem[1)] intersticijska pljučna bolezen, kronična obstruktivna pljučna bolezen, pnevmonitis, plevralna efuzija[1)]
	redki	pljučna fibroza[1)]

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni prebavil	zelo pogosti	bolečine v trebuhu, navzeja in bruhanje
	pogosti	gastrointestinalna krvavitev, dispepsija, bolezen gastroezofagealnega refluksa, Sjögrenov sindrom
	občasni	pankreatitis, disfagija, edem obraza
	redki	intestinalna perforacija[1)]
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov*	zelo pogosti	zvišani jetrni encimi
	občasni	vnetje žolčnika in holelitiaza, jetrna steatoza, zvišana vrednost bilirubina v krvi
	redki	hepatitis, reaktivacija hepatitisa B[1)], avtoimunski hepatitis[1)]
	neznana pogostnost	odpoved jeter[1)]
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	izpuščaj (vključno z eksfoliativnim izpuščajem)
	pogosti	poslabšanje ali pojav psoriaze (vključno s palmplantarno pustularno psoriazo)[1)] urtikarija, modrice (vključno s purpuro), dermatitis (vključno z ekcemom), oniholiza, čezmerno znojenje, alopecija[1)], srbenje
	občasni	nočno potenje, brazgotinjenje
	redki	multiformni eritem[1)] sindrom Stevens-Johnson[1)], angioedem[1)], kožni vaskulitis[1)], lihenoidna reakcija[1)]
	neznana pogostnost	poslabšanje simptomov dermatomiozitisa[1)]

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	mišičnoskeletne bolečine
	pogosti	mišični spazmi (vključno s povišano kreatin fosfokinazo v krvi)
	občasni	rabdomioliza, sistemski eritematozni lupus
	redki	sindrom podoben lupusu[1)]
Bolezni sečil	pogosti	ledvična okvara, hematurija
	občasni	nokturija
Motnje reprodukcije in dojk	občasni	erektilna disfunkcija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije*	zelo pogosti	reakcija na mestu injiciranja (vključno z eritemom na mestu injiciranje)
	pogosti	bolečina v prsih, edemi, povišana telesna temperatura[1)]
	občasni	vnetje
Preiskave	pogosti	koagulacija in motnje krvavenja (vključno s podaljšanim aktiviranim parcialnim tromboplastinskim časom), prisotnost avtoprotiteles (vključno s protitelesi proti dvovijačni DNA), zvišanje laktat dehidrogenaze v krvi
	neznana pogostnost	povečana telesna masa[2)]
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	pogosti	slabše celjenje

* nadaljnje informacije v zvezi s tem najdete v poglavjih 4.3, 4.4 in 4.8

** vključno pri podaljšanih študijah brez placeba

1) vključno s podatki iz spontanega poročanja

2) povprečna sprememba telesne mase glede na izhodiščno vrednost v skupini z adalimumabom je znašala od 0,3 kg do 1,0 kg pri vseh indikacijah za odrasle, v primerjavi z od (minus) –0,4 kg do 0,4 kg v skupini s placebom, v obdobju zdravljenja 4–6 mesecev. Povečanje telesne mase za 5–6 kg je bilo opaženo tudi pri dolgoročni podaljšani študiji zdravila ob povprečni izpostavljenosti približno 1–2 leti, brez kontrolne skupine, še zlasti pri bolnikih s Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom. Mehanizem tega učinka ni znan, vendar bi bil lahko povezan s protivnetnim učinkom adalimumaba.

Hidradenitis suppurativa

Varnostni profil bolnikov s HS, ki so bili tedensko zdravljeni z adalimumabom, je v skladu z znanim varnostnim profilom adalimumaba.

Uveitis

Varnostni profil za bolnike z uveitisom, ki so bili vsak drugi teden zdravljeni z adalimumabom, je v skladu z znanim varnostnim profilom adalimumaba.

Opis izbranih neželenih učinkov

Spremembe na mestu injiciranja

V kontroliranih študijah, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet, pri odraslih in otrocih je reakcije na mestu injiciranja (eritem in/ali srbenje, krvavitve, bolečine ali oteklost) imelo 12,9 % bolnikov, ki so dobivali adalimumab, in 7,2 % bolnikov, ki so dobivali placebo ali kontrolno učinkovino. Zaradi reakcij na injekcijskem mestu uporabe zdravila praviloma ni bilo treba prekiniti.

Okužbe

V kontroliranih študijah, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet, pri odraslih in otrocih je bil delež okužb 1,51 na bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali adalimumab, in 1,46 na bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali placebo oziroma kontrolno učinkovino. Pri okužbah je šlo predvsem za nazofaringitis, okužbo zgornjih dihal in sinusitis. Večina bolnikov je po ozdravitvi okužbe nadaljevala zdravljenje z adalimumabom.

Incidenca resnih okužb je bila 0,04 na bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali adalimumab, in 0,03 na bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali placebo oziroma kontrolno učinkovino.

V kontroliranih in odprtih študijah pri odraslih in otrocih z adalimumabom so poročali o resnih okužbah (vključno s smrtno nevarnimi okužbami, ki so se pojavile redko), med katerimi so bile tuberkuloza (tudi miliarna in zunajpljučna) in invazivne oportunistične okužbe (npr. diseminirana ali zunajpljučna histoplazmoza, blastomikoza, kokcidioidomikoza, pnevmocistoza, kandidaza, aspergiloza in listerioza). Večina primerov tuberkuloze se je pojavila v prvih osmih mesecih po začetku zdravljenja in mogoče je, da gre za ponoven izbruh latentne bolezni.

Malignomi in limfoproliferativne bolezni

Pri 249 pediatričnih bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom (s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom in artritisom, povezanim z entezitisom), ki so bili med študijami adalimumaba zdravilu izpostavljeni 655,6 bolnikov-let, niso ugotovili nobenega malignoma. Poleg tega niso opazili nobenega malignoma tudi pri 192 pediatričnih bolnikih, ki so bili izpostavljeni 498,1 bolnikov-let med študijami z adalimumabom pri pediatričnih bolnikih s Crohnovo boleznijo. Pri 77 pediatričnih bolnikih v študiji adalimumaba pri pediatričnih bolnikih s kronično psoriazo v plakih z izpostavljenostjo 80,0 bolnikov-let niso opazili malignomov. Pri 93 pediatričnih bolnikih z ulceroznim kolitisom, ki so bili med študijo adalimumaba izpostavljeni 65,3 bolnikov-let, niso ugotovili nobenega malignoma. Pri 60 pediatričnih bolnikih z uveitisom, ki so bili med študijo adalimumaba izpostavljeni 58,4 bolnikov-let, niso ugotovili nobenega malignoma.

V kontroliranih delih študij, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet adalimumaba pri odraslih, ki so trajala vsaj 12 tednov, pri bolnikih z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, ankilozirajočim spondilitisom, aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za AS, psoriatičnim artritisom, psoriazo, hidradenitis suppurativa, Crohnovo boleznijo, ulceroznim kolitisom in uveitisom so malignome (razen limfoma in nemelanomskega kožnega raka) opažali z deležem (95 % interval zaupanja) 6,8 (4,4; 10,5) na 1000 bolnikov let med 5291 bolniki, ki so dobivali adalimumab, in 6,3 (3,4; 11,8) na 1000 bolnikov let med 3444 kontrolnimi bolniki (pri prvih je zdravljenje z adalimumabom mediano trajalo 4,0 mesece in pri drugih 3,8 meseca). Delež (95 % interval zaupanja) nemelanomskih kožnih rakov je bil 8,8 (6,0; 13,0) na 1000 bolnikov let med bolniki, ki so dobivali adalimumab, in 3,2 (1,3; 7,6) na 1000 bolnikov-let med kontrolnimi bolniki. Med temi kožnimi raki je bil delež (95 % interval zaupanja) skvamocelularnega karcinoma 2,7 (1,4; 5,4) na 1000 bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali adalimumab, in 0,6 (0,1; 4,5)

na 1000 bolnikov let v kontrolni skupini bolnikov. Delež (95 % interval zaupanja) limfomov je bil 0,7 (0,2; 2,7) na 1000 bolnikov let med bolniki, ki so dobivali adalimumab, in 0,6 (0,1; 4,5) na 1000 bolnikov let v kontrolni skupini bolnikov.

Če vzamemo skupaj kontrolirane dele teh študij in potekajoče in zaključene nadaljevalne študije z medianim trajanjem približno 3,3 leta s 6427 bolniki in prek 26.439 bolnikov let zdravljenja, je ugotovljeni delež malignomov (razen limfoma in nemelanomskih kožnih rakov) približno 8,5 na 1000 bolnikov-let. Ugotovljeni delež nemelanomskih kožnih rakov je približno 9,6 na 1000 bolnikov-let, ugotovljeni delež limfomov pa približno 1,3 na 1000 bolnikov-let.

V obdobju pomarketinške uporabe od januarja 2003 do decembra 2010, pretežno pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, je bil spontano zabeleženi delež malignomov približno 2,7 na 1000 bolnikov-let zdravljenja. Spontano ugotovljeni delež nemelanomskih rakov je približno 0,2 na 1000 bolnikov-let zdravljenja in limfomov približno 0,3 na 1000 bolnikov-let zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

V redkih primerih med obdobjem trženja so pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, poročali o hepatospleničnem limfomu celic T (glejte poglavje 4.4).

Avtoprotitelesa

V študijah revmatoidnega artritisa I−V so pri bolnikih ob več različnih časih testirali protitelesa v serumu. V teh študijah so pozitivne titre protijedrnih protiteles po 24 tednih ugotovili pri 11,9 % prejemnikov adalimumaba in 8,1 % prejemnikov placeba in kontrolne učinkovine, ki so imeli izhodiščno negativne titre teh protiteles. V vseh študijah revmatoidnega artritisa in psoriatičnega artritisa so se klinični znaki, ki so nakazovali novonastali lupusni sindrom, pojavili pri 2 od 3441 bolnikov, zdravljenih z adalimumabom. Stanje bolnikov se je po prekinitvi zdravljenja izboljšalo. Pri nobenem bolniku se niso pojavili lupusni nefritis ali simptomi s strani osrednjega živčevja.

Dogodki na jetrih, žolčniku in žolčevodih

V kontroliranih študijah faze 3 z adalimumabom pri bolnikih z revmatoidnim artritisom in psoriatičnim artritisom s trajanjem kontrolnega obdobja od 4 do 104 tedne, so se zvišanja ALT ≥ 3 x ULN (Upper Limits of Normal – zgornja normalna meja) pojavila pri 3,7 % bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, in pri 1,6 % bolnikov v kontrolni skupini.

V kontroliranih študijah faze 3 z adalimumabom pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom, ki so bili stari od 4 do 17 let in bolnikih z artritisom, povezanim z entezitisom, ki so bili stari od 6 do 17 let, so se zvišanja ALT ≥ 3 x ULN pojavila pri 6,1 % bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, in pri 1,3 % bolnikov v kontrolni skupini. Večina zvišanj ALT se je pojavila pri sočasni uporabi metotreksata. Zvišanja ALT ≥ 3 x ULN se niso pojavila v študiji faze 3 z adalimumabom pri bolnikih s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, ki so bili stari od 2 do < 4 leta.

V kontroliranih študijah faze 3 z adalimumabom pri bolnikih s Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom s kontrolnim obdobjem od 4 do 52 tednov, se je zvišanje ALT ≥ 3 x ULN pojavilo pri 0,9 % bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, in pri 0,9 % bolnikov v kontrolni skupini.

V študiji faze 3 z adalimumabom pri bolnikih s pediatrično Crohnovo boleznijo, kjer so ocenjevali učinkovitost in varnost dveh telesni masi prilagojenih vzdrževalnih režimov odmerjanja, ki sta sledila telesni masi prilagojenemu začetnemu zdravljenju do 52 tednov zdravljenja, so se pojavila zvišanja ALT ≥ 3 x ULN pri 2,6 % (5/192) bolnikov, od katerih so štirje sočasno prejemali imunosupresive ob začetku preskušanja.

V kontroliranih študijah faze 3 z adalimumabom pri bolnikih s psoriazo s plaki in s trajanjem kontrolnega obdobja od 12 do 24 tednov, se je zvišanje ALT ≥ 3 x ULN pojavilo pri 1,8 % bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, in pri 1,8 % bolnikov v kontrolni skupini.

Do nobenih zvišanj ALT ≥ 3 x ULN ni prišlo v študiji faze 3 z adalimumabom pri pediatričnih bolnikih s psoriazo v plakih.

V kontroliranih študijah z adalimumabom (v začetnem odmerku 160 mg, ki mu sledi odmerek 80 mg v 2. tednu in potem 40 mg vsak teden z začetkom v 4. tednu) pri bolnikih s hidradenitis suppurativa in s trajanjem kontrolnega obdobja od 12 do 16 tednov, se je zvišanje ALT ≥ 3 x ULN pojavilo pri 0,3 % bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, in pri 0,6 % bolnikov v kontrolni skupini.

V kontroliranih študijah z adalimumabom (začetni odmerek 80 mg v 0. tednu, ki mu sledi odmerek 40 mg vsak drugi teden z začetkom v 1. tednu) pri odraslih bolnikih z uveitisom, ki so trajala do 80 tednov, z mediano izpostavljenostjo 166,5 dni pri bolnikih, zdravljenih adalimumabom in 105,0 dni pri bolnikih v kontrolni skupini, se je zvišanje ALT ≥ 3 x ULN pojavilo pri 2,4 % bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, in pri 2,4 % bolnikov v kontrolni skupini.

V kontrolirani študiji faze 3 z adalimumabom pri pediatričnih bolnikih z ulceroznim kolitisom (N = 93), kjer so ocenjevali učinkovitost in varnost vzdrževalnega odmerka 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak drugi teden (N = 31) in vzdrževalnega odmerka 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak teden (N = 32), ki sta sledila telesni masi prilagojenemu začetnemu zdravljenju z odmerkom 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu (N = 63) ali z začetnim odmerkom 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu, placebom v 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu (N = 30), se je zvišanje ALT ≥ 3 x ULN pojavilo pri 1,1 % (1/93) bolnikov.

Bolniki z zvišanim ALT, ne glede na indikacijo v kliničnih študijah, so bili asimptomatski in v večini primerov so bila zvišanja prehodna ter so izzvenela med nadaljnjim zdravljenjem. Poleg tega so iz obdobja trženja zdravila poročali tako o jetrni odpovedi kot tudi o hudih boleznih jeter, ki lahko vodijo v jetrno odpoved, kot je hepatitis, vključno z avtoimunskim hepatitisom, pri bolnikih, ki so prejemali adalimumab.

Sočasna uporaba azatioprina/6-merkaptopurina

V študijah Crohnove bolezni pri odraslih so pri sočasni uporabi adalimumaba in azatioprina/6- merkaptopurina opazili večjo incidenco malignih in resnih z okužbo povezanih neželenih dogodkov kot pri zdravljenju samo z adalimumabom.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih študijah niso opazili toksičnih učinkov, ki bi omejevali odmerek. Največji ocenjeni odmerek je obsegal večkratno intravensko aplikacijo 10 mg/kg, kar je približno 15-kraten priporočen odmerek.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zaviralci tumorje- nekrotizirajočega faktorja alfa (TNF-α), oznaka ATC: L04AB04.

Zdravilo Hefiya je podobno biološko zdravilo. Podrobne informacije so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila https://www.ema.europa.eu.

Mehanizem delovanja

Adalimumab se specifično veže na TNF in nevtralizira njegovo biološko delovanje, ker zavre njegovo interakcijo z receptorji p55 in p75 za TNF na površini celic.

Adalimumab modulira tudi biološke odzive, ki jih sproži ali uravnava TNF, vključno s spremembami koncentracije adhezijskih molekul, odgovornih za migracijo levkocitov (ELAM-1, VCAM-1 in ICAM-1 z IK_{50} 0,1-0,2 nM).

Farmakodinamični učinki

Po zdravljenju z adalimumabom so pri bolnikih z revmatoidnim artritisom opažali hitro znižanje reaktantov akutne faze vnetja (C-reaktivnega proteina (CRP) in hitrosti sedimentacije eritrocitov (SR)) in serumskih citokinov (IL-6) v primerjavi z izhodiščem. Po uporabi adalimumaba se je zmanjšala tudi serumska raven matriksnih metaloproteinaz (MMP-1 in MMP-3), ki povzročajo remodeliranje tkiva, odgovorno za uničenje hrustanca. Bolnikom, zdravljenim z adalimumabom, so se ponavadi izboljšali hematološki znaki kroničnega vnetja.

Pri bolnikih s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, Crohnovo boleznijo, ulceroznim kolitisom in hidradenitis suppurativa so opazili tudi naglo znižanje koncentracij CRP po zdravljenju z adalimumabom. Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo so opazili tudi zmanjšanje števila celic, ki izražajo vnetne označevalce v kolonu, vključno z bistvenim zmanjšanjem ekspresije TNFα. Endoskopske študije črevesne sluznice so pokazale znake celjenja sluznice pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom.

Klinična učinkovitost in varnost

Revmatoidni artritis

V vseh kliničnih študijah revmatoidnega artritisa so adalimumab ocenili pri več kot 3000 bolnikih. Učinkovitost in varnost adalimumaba so ocenili v petih randomiziranih, dvojno slepih in dobro kontroliranih študijah. Nekatere bolnike so zdravili do 120 mesecev.

V študiji revmatoidnega artritisa I je bilo ocenjeno 271 bolnikov z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, starih ≥ 18 let, pri katerih zdravljenje z vsaj enim imunomodulirajočim antirevmatičnim zdravilom ni bilo uspešno, pri katerih metotreksat v odmerkih od 12,5 do 25 mg (10 mg, če so bili intolerantni za metotreksat) vsak teden ni bil dovolj učinkovit in pri katerih je odmerek metotreksata od 10 do 25 mg ostal stalen vsak teden. Bolniki so 24 tednov vsak drugi teden dobivali odmerke 20, 40 ali 80 mg adalimumaba ali placebo.

V študiji revmatoidnega artritisa II je bilo ocenjeno 544 bolnikov z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, starih ≥ 18 let, pri katerih zdravljenje z vsaj enim imunomodulirajočim antirevmatičnim zdravilom ni bilo uspešno. Bolniki so 26 tednov dobivali odmerka 20 ali 40 mg adalimumaba v subkutani injekciji vsak drugi teden s placebom vsak vmesni teden ali vsak teden; placebo so dobivali vsak teden enako dolgo. Uporaba drugih imunomodulirajočih zdravil ni bila dovoljena.

V študiji revmatoidnega artritisa III je bilo ocenjeno 619 bolnikov z zmerno do zelo aktivnim revmatoidnim artritisom, starih ≥ 18 let, ki se niso učinkovito odzvali na odmerke metotreksata od 12,5 do 25 mg ali niso prenašali 10 mg metotreksata vsak teden. V tej študiji so bile tri skupine. Prva je 52 tednov vsak teden dobivala injekcije placeba, druga je 52 tednov vsak teden dobivala 20 mg adalimumaba, tretja pa je vsak drugi teden dobivala 40 mg adalimumaba in injekcije placeba vsak vmesni teden. Po zaključenih prvih 52 tednih so 457 bolnikov vključili v odprto nadaljevalno fazo, med katero so dobivali 40 mg adalimumaba/MTX vsak drugi teden v obdobju do 10 let.

V študiji revmatoidnega artritisa IV je bila v prvi vrsti ocenjena varnost pri 636 bolnikih z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, starih ≥ 18 let. Bolniki so bili lahko bodisi naivni za imunomodulirajoča antirevmatična zdravila bodisi so ohranili svojo prejšnjo revmatološko terapijo pod pogojem, da je bila ta terapija stabilna vsaj 28 dni. Terapije so vključevale metotreksat, leflunomid, hidroksiklorokin, sulfasalazin in/ali soli zlata. Bolnike so randomizirali na 40 mg adalimumaba ali placebo vsak drugi teden za 24 tednov.

Študija revmatoidnega artritisa V je ocenila 799 odraslih bolnikov, ki še niso dobivali metotreksata in so imeli zmerno do zelo aktiven zgoden revmatoidni artritis (povprečno trajanje bolezni manj kot 9 mesecev). Ta študija je ocenila učinkovitost treh shem (kombinirano zdravljenje z adalimumabom 40 mg vsak drugi teden/metotreksatom, monoterapija z adalimumabom 40 mg vsak drugi teden in monoterapija z metotreksatom) za zmanjšanje znakov in simptomov ter hitrosti napredovanja sklepne okvare pri revmatoidnem artritisu v obdobju 104 tednov. Po zaključenih prvih 104 tednih, so 497 bolnikov vključili v odprto nadaljevalno fazo, med katero so še do 10 let dobivali 40 mg adalimumaba vsak drugi teden.

Primarna končna točka v študijah revmatoidnega artritisa I, II in III ter sekundarna končna točka v študiji revmatoidnega artritisa IV je bil odstotek bolnikov, ki so po 24 oz. 26 tednih dosegli odziv 20 po ACR. Primarna končna točka študije revmatoidnega artritisa V je bil odstotek bolnikov, ki so do 52. tedna dosegli odziv ACR 50. V študijah III in V je bila dodatna primarna končna točka po 52 tednih upočasnitev napredovanja bolezni (ugotovljena z izvidi rentgenskega slikanja). Študija revmatoidnega artritisa III je imela kot primarno končno točko tudi spremembe v kakovosti življenja.

Odziv po ACR

Odstotek bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, ki so dosegli odziv 20, 50 in 70 po ACR, se je v študijah revmatoidnega artritisa I, II in III skladal. Rezultati odmerka 40 mg vsak drugi teden so strnjeni v preglednici 8.

Preglednica 8. Odziv po ACR v študijah, kontroliranih s placebom (odstotek bolnikov)

odziv	študija revmatoidnega artritisa I[a]**		študija revmatoidnega artritisa II[a]**		študija revmatoidnega artritisa 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 mesecev	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 mesecev	NP	NP	NP	NP	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 mesecev	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 mesecev	NP	NP	NP	NP	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 mesecev	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 mesecev	NP	NP	NP	NP	4,5 %	23,2 %

[a] Študija revmatoidnega artritisa I po 24 tednih, študija revmatoidnega artritisa II po 26 tednih in študija revmatoidnega artritisa III po 24 in 52 tednih

[b] 40 mg adalimumaba vsak drugi teden

[c] MTX = metotreksat

** $p < 0,01$, adalimumab v prim. s placebom;

V študijah revmatoidnega artritisa I–IV so se v primerjavi s placebom po 24 oz. 26 tednih izboljšali vsi posamezni elementi meril odziva po ACR (število bolečih in oteklih sklepov, zdravnikova in bolnikova ocena aktivnosti bolezni in bolečin, vrednost indeksa invalidnosti (HAQ) in vrednost CRP (mg/dl)). V študiji revmatoidnega artritisa III so se ta izboljšanja ohranila 52 tednov.

V odprtem podaljšanju študije revmatoidnega artritisa III se je večina bolnikov, ki so se odzvali na ACR, odzivala še naprej v času sledenja do 10 let. Od 207 bolnikov, ki so bili randomizirani na adalimumab 40 mg vsak drugi teden, jih je 114 nadaljevalo zdravljenje z adalimumabom 40 mg vsak drugi teden še 5 let. Med temi je 86 bolnikov (75,4 %) imelo odziv 20 po ACR; 72 bolnikov (63,2 %) je imelo odziv 50 po ACR; in 41 bolnikov (36 %) je imelo odziv 70 po ACR. Od 207 bolnikov jih je 81 nadaljevalo zdravljenje z adalimumabom 40 mg vsak drugi teden še 10 let. Med temi je 64 bolnikov (79,0 %) imelo odziv 20 po ACR; 56 bolnikov (69,1 %) je imelo odziv 50 po ACR; in 43 bolnikov (53,1 %) je imelo odziv 70 po ACR.

V študiji revmatoidnega artritisa IV je bil odziv 20 po ACR pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, in standardno oskrbo, statistično značilno boljši kot pri bolnikih, zdravljenih s placebom in standardno oskrbo ($p < 0,001$).

V študijah revmatoidnega artritisa I– IV so bolniki, zdravljeni z adalimumabom, v primerjavi s prejemniki placeba dosegli statistično značilen odziv 20 in 50 po ACR že en do dva tedna po začetku zdravljenja.

V študiji revmatoidnega artritisa V pri bolnikih z zgodnjim revmatoidnim artritisom, ki še niso dobivali metotreksata, je kombinirana terapija z adalimumabom in metotreksatom po 52 tednih prinesla hitrejše in značilno večje odzive ACR kakor monoterapija z metotreksatom ali monoterapija z adalimumabom, odzivi pa so se ohranili do 104. tedna (glejte preglednico 9).

Preglednica 9. Odzivi po ACR v študiji revmatoidnega artritisa V (odstotek bolnikov)

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

[a] Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z metotreksatom in kombinirane terapije z adalimumabom/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

[b] Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z adalimumabom in kombinirane terapije z adalimumabom/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

[c] Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z adalimumabom in monoterapije z metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

V odprtem podaljšanju študije revmatoidnega artritisa V so se stopnje odzivov po ACR ohranile tudi do 10 let. Od 542 bolnikov, ki so bili randomizirani na adalimumab 40 mg vsak drugi teden, jih je 170 nadaljevalo zdravljenje z adalimumabom 40 mg vsak drugi teden še 10 let. Med temi je 154 bolnikov (90,6 %) imelo odziv 20 po ACR; 127 bolnikov (74,7 %) je imelo odziv 50 po ACR; in 102 bolnika (60,0 %) sta imela odziv 70 po ACR.

Po 52. tednih je klinično remisijo (DAS28 (CRP) < 2,6) doseglo 42,9 % bolnikov, ki so dobivali kombinirano terapijo z adalimumabom/metotreksatom, 20,6 % bolnikov, ki so dobivali metotreksat v monoterapiji, in 23,4 % bolnikov, ki so dobivali adalimumab v monoterapiji. Za doseganje nizkega stanja bolezni pri bolnikih z nedavno diagnosticiranim zmernim do hudim revmatoidnim artritisom je bila kombinirana terapija z adalimumabom in metotreksatom klinično in statistično boljša od monoterapije z metotreksatom ($p < 0,001$) in monoterapije z adalimumabom ($p < 0,001$). V obeh

krakih z monoterapijo je bil odziv podoben (p = 0,447). Od 342 oseb, ki so bile od začetka randomizirane na monoterapijo z adalimumabom ali kombinirano zdravljenje z adalimumabom in metotreksatom in so bile vključene v odprto podaljšanje študije, je 171 bolnikov zaključilo 10-letno zdravljenje z adalimumabom. Med temi je bilo 109 oseb (63,7 %) po 10 letih v stanju remisije.

Rentgenografski odziv

Bolniki, ki so v študiji revmatoidnega artritisa III dobivali adalimumab, so imeli revmatoidni artritis v povprečju približno 11 let. V študiji so strukturno prizadetost sklepov ocenjevali rentgenografsko. Okvaro so izrazili kot spremembo modificirane celotne Sharpove ocene ("Total Sharp Score (TSS)") in njenih komponent, ocene erozij in ocene zožitve sklepne špranje. Pri bolnikih, ki so dobivali adalimumab in metotreksat, je bilo po 6 in 12 mesecih (glejte preglednico 10) statistično značilno manj rentgenografskih znakov napredovanja kot pri bolnikih, ki so dobivali samo metotreksat.

V odprtem podaljšanju študije revmatoidnega artritisa III se upočasnitev napredovanja strukturne prizadetosti sklepov ohrani vseskozi 8 in 10 let v tej podskupini bolnikov. 81 od 207 bolnikov, ki so bili zdravljeni s 40 mg adalimumaba vsak drugi teden, so rentgenografsko ocenili po 8 letih. Med temi bolniki jih 48 ni kazalo napredovanja strukturne prizadetosti izražene s spremembo srednje celotne Sharpove ocene 0,5 ali manj od začetka študije. Po 10 letih so rentgenografsko ocenili 79 od 207 bolnikov, ki so bili od začetka zdravljeni s 40 mg adalimumaba vsak drugi teden. Med njimi 40 bolnikov ni pokazalo napredovanja strukturne prizadetosti izražene s spremembo srednje Sharpove ocene 0,5 ali manj od začetka študije.

Preglednica 10. Povprečne rentgenografske spremembe v 12 mesecih študije revmatoidnega artritisa III

	placebo/ MTX[a]	adalimumab/MTX 40 mg vsak drugi teden	placebo/ MTX- adalimumab/ MTX (95 % interval zaupanja[b])	vrednost p
celotna Sharpova ocena	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001[c]
ocena erozij	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
ocena ZSŠ[d]	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

[a] metotreksat
[b] 95 % intervali zaupanja za razlike v spremembi ocen med metotreksatom in adalimumabom
[c] na podlagi analize rangov
[d] zožitev sklepne špranje

V študiji revmatoidnega artritisa V so strukturno okvaro sklepov ocenili rentgenografsko in jo izrazili kot razliko v modificirani celotni Sharpovi oceni (glejte preglednico 11).

Preglednica 11. Povprečne rentgenografske spremembe po 52 tednih študije revmatoidnega artritisa V

	MTX n = 257 (95 % interval zaupanja)	adalimumab n = 274 (95 % interval zaupanja)	adalimumab/ MTX n = 268 (95 % interval zaupanja)	vrednost P[a]	vrednost P[b]	Vrednost P[c]
celotna Sharpova ocena	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7–4,3)	1,3 (0,5–2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
ocena erozij	3,7 (2,7-4,7)	3,0 (1,0–2,4)	0,8 (0,4–1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
seštevek JSN	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5–2,1)	0,5 (0–1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

[a] Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z metotreksatom in kombinirane terapije z adalimumabom/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

[b] Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z adalimumabom in kombinirane terapije z adalimumabom/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

[c] Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z adalimumabom in monoterapije z metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

Po 52 oz. 104 tednih zdravljenja je bil v skupini s kombinirano terapijo z adalimumabom in metotreksatom odstotek bolnikov brez napredovanja bolezni (sprememba prilagojene Sharpove ocene od izhodišča ≤ 0,5) značilno večji (63,8 % oz. 61,2 %) kot v skupinah, ki sta prejemali monoterapijo z metotreksatom (37,4 % in 33,5 %, $p < 0,001$) ali monoterapijo z adalimumabom (50,7 %, $p < 0,002$, oz. 44,5 %, $p < 0,001$).

V odprtem podaljšanju študije revmatoidnega artritisa V je bila povprečna sprememba celotne Sharpove ocene v 10. letu pri bolnikih, ki so jih na začetku randomizirali na monoterapijo z metotreksatom, monoterapijo z adalimumabom in kombinacijo adalimumab/metotreksat, glede na izhodišče 10,8, 9,2 oz. 3,9. Ustrezni deleži bolnikov, ki niso imeli rentgenografskih znakov napredovanja, so bili 31,3 %, 23,7 % oz. 36,7 %.

Kakovost življenja in telesna funkcija

Z zdravjem povezano kakovost življenja in telesno funkcijo so v štirih originalnih ustreznih in dobro kontroliranih študijah ocenjevali z indeksom invalidnosti z vprašalnikom HAQ (*Health Assessment Questionnaire*) in je bila v študiji revmatoidnega artritisa III vnaprej določena primarna končna točka po 52 tednih. V vseh štirih študijah se je indeks invalidnosti po vprašalniku HAQ od izhodišča do 6. meseca z vsemi odmerki/shemami adalimumaba izboljšal statistično značilno bolj kot s placebom; v študiji revmatoidnega artritisa III so isto ugotovili po 52 tednih. Te izsledke podpirajo rezultati SF 36 (*Short Form Health Survey*) za vse odmerke/sheme adalimumaba v vseh štirih študijah, s statistično značilnim seštevkom PCS (*Physical Component Summary*) in statistično značilnima seštevkoma za področje bolečin in vitalnosti za odmerek 40 mg vsak drugi teden. V vseh treh študijah (študije revmatoidnega artritisa I, III in IV), v katerih so ocenjevali utrujenost s funkcijsko oceno terapije kronične bolezni (*functional assessment of chronic illness therapy* (FACIT)), so ugotovili statistično značilno zmanjšanje utrujenosti.

V študiji revmatoidnega artritisa III se je pri večini bolnikov, ki so dosegli izboljšanje telesne funkcije in so nadaljevali zdravljenje, to izboljšanje ohranilo vseskozi do 520. tedna (120. meseca) odprte faze zdravljenja. Do 156. tedna (36. meseca) se je ocenjevalo izboljšanje kvalitete življenja, ki se je v tem času tudi ohranilo.

V študiji revmatoidnega artritisa V sta se indeks invalidnosti HAQ in telesna komponenta SF 36 ob kombinirani terapiji z adalimumabom in metotreksatom po 52 tednih izboljšala bolj ($p < 0,001$) kot ob monoterapiji z metotreksatom ali ob monoterapiji z adalimumabom; to se je ohranilo do 104. tedna. Med 250 osebami, ki so zaključile podaljšano odprto študijo, se je izboljšanje telesne funkcije ohranilo skozi 10 let zdravljenja.

Aksialni spondiloartritis

Ankilozirajoči spondilitis (AS)

Adalimumab 40 mg so vsak drugi teden ocenili v dveh randomiziranih 24-tedenskih dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah pri 393 bolnikih z aktivnim ankilozirajočim spondilitisom (povprečna izhodiščna ocena aktivnosti bolezni [indeks BASDAI (Bathov indeks bolezenske aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa – *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*)] je bil v vseh skupinah 6,3), ki se niso odzvali ustrezno na konvencionalno terapijo. Devetinsedemdeset (20,1 %) bolnikov je sočasno dobivalo imunomodulacijska antirevmatična zdravila, 37 (9,4 %) bolnikov pa glukokortikoide. Slepljenemu obdobju je sledilo odprto obdobje, med katerim so bolniki dobivali 40 mg adalimumaba vsak drugi teden subkutano, do največ dodatnih 28 tednov. Preiskovanci (n = 215, 54,7 %), ki 12. ali 16. ali 20. teden niso dosegli ASAS 20, so začeli v predčasni odprti fazi

dobivati 40 mg adalimumaba vsak drugi teden subkutano, v poznejših statističnih analizah dvojno slepe faza pa so bili obravnavani kot neodzivni bolniki.

Rezultati obsežnejše študije pri ankilozirajočem spondilitisu I pri 315 bolnikih so pri bolnikih, ki so dobivali adalimumab, pokazali statistično značilno izboljšanje znakov in simptomov ankilozirajočega spondilitisa v primerjavi s placebom. Značilen odziv so najprej opazili po 2 tednih in se je ohranil do 24. tedna (preglednica 12).

Preglednica 12. Odzivi učinkovitosti v študiji pri ankilozirajočem spondilitisu, kontrolirani s placebom – študija I zmanjšanje znakov in simptomov

odziv	**placebo n = 107**	**adalimumab n = 208**
ASAS[a] 20		
2. teden	16 %	42 %***
12. teden	21 %	58 %***
24. teden	19 %	51 %***
ASAS 50		
2. teden	3 %	16 %***
12. teden	10 %	38 %***
24. teden	11 %	35 %***
ASAS 70		
2. teden	0 %	7 %**
12. teden	5 %	23 %***
24. teden	8 %	24 %***
BASDAI[b] 50		
2. teden	4 %	20 %***
12. teden	16 %	45 %***
24. teden	15 %	42 %***

***,** statistično značilno pri p < 0,001, < 0,01 za vse primerjave med adalimumabom in placebom po 2, 12 in 24 tednih

[a] ocene pri ankilozirajočem spondilitisu (*Assessments in Ankylosing Spondylitis*)

[b] Bathov indeks bolezenske aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*)

Bolniki, ki so dobivali adalimumab, so imeli po 12 tednih značilno večje izboljšanje (ki se je ohranilo do 24. tedna) SF36 in ASQoL (Vprašalnik o kakovosti življenja pri ankilozirajočem spondilitisu – *Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire*).

Podobni trendi (ki pa niso bili vsi statistično značilni) so bili opazni v manjši, randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji pri ankilozirajočem spondilitisu II pri 82 odraslih bolnikih z aktivnim ankilozirajočim spondilitisom.

Aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za AS

Varnost in učinkovitost adalimumaba so ocenili v dveh randomiziranih dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah pri bolnikih z ne-radiografskim aksialnim spondiloartritisom (nr-axSpA). Študija nr-axSpA I je proučila bolnike z aktivnim nr-axSpA. Študija nr-axSpA II je bila študija prenehanja zdravljenja pri bolnikih z aktivnim nr-axSpA, ki so med zdravljenjem z adalimumabom v odprti fazi zdravljenja dosegli remisijo.

Študija nr-axSpA I

Uporabo adalimumaba 40 mg vsak drugi teden so proučili v randomizirani, 12 tednov trajajoči, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji nr-axSpA I pri 185 bolnikih z aktivnim nr-axSpA (srednja

vrednost aktivnosti bolezni [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] je bila 6,4 pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, in 6,5 pri bolnikih na placebu), ki so nezadostno reagirali na ali niso prenašali vsaj enega NSAID ali s kontraindikacijo za NSAID.

33 (18 %) bolnikov je bilo na začetku sočasno zdravljenih z modifikatorji bolezni ali protirevmatskimi zdravili in 146 (79 %) bolnikov z nesteroidnimi antirevmatiki. Dvojno slepi periodi je sledila odprta perioda, v kateri so bolniki prejemali adalimumab 40 mg vsak drugi teden subkutano do dodatnih 144 tednov. Rezultati po 12. tednu so pokazali statistično pomembno izboljšanje znakov in simptomov aktivnega nr-axSpA pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z adalimumabom v primerjavi s placebom (preglednica 13).

Preglednica 13. Odziv učinkovitosti v s placebom kontrolirani študiji nr-axSpA I

dvojno slepa odziv v 12. tednu	**placebo N = 94**	**adalimumab N = 91**
ASAS[a] 40	15 %	36 %***
ASAS 20	31 %	52 %**
ASAS 5/6	6 %	31 %***
ASAS delno izboljšanje	5 %	16 %***
BASDAI[b]50	15 %	35 %**
ASDAS[c,d,e]	-0,3	-1,0***
ASDAS neaktivna bolezen	4 %	24 %***
hs-CRP[d,f,g]	-0,3	-4,7***
SPARCC[h] MRI sakroiliakalnih sklepov [d,i]	-0,6	-3,2**
SPARCC MRI hrbtenjače[d,j]	-0,2	-1,8**

[a] ASAS = ocena v spondiloartritičnem mednarodnem združenju (Assessments in Spondylo Arthritis International Society
[b] BASDAI = Bathov indeks bolezenske aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)
[c] ASDAS = ocena bolezenske aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)
[d] povprečna sprememba od začetka zdravljenja
[e] n = 91 placebo in n = 87 adalimumab
[f] hs-CRP = C-reaktivni protein z veliko občutljivostjo (high sensitivity C-Reactive Protein) (mg/L)
[g] n = 73 placebo in n = 70 adalimumab
[h] SPARCC = Kanadski raziskovalni konzorcij za spondiloartritis (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)
[i] n = 84 placebo in adalimumab
[j] n = 82 placebo in n = 85 adalimumab
***, **, * Statistično pomembno pri $p < 0,001$, $< 0,01$ in $< 0,05$, v tem zaporedju, za vse primerjave med adalimumabom in placebom.

Pri podaljšanih študijah brez placeba se je pri zdravljenju z adalimumabom izboljšanje znakov in simptomov ohranjalo do 156. tedna.

Zaviranje vnetja

Statistično izboljšanje znakov vnetja, merjenih s C-reaktivnim proteinom z veliko občutljivostjo (hs- CRP) in z magnetno resonanco (MRI) sakroiliakalnih sklepov in hrbtenice, se je ohranilo pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, do 156. tedna oz. do 104. tedna, v tem zaporedju.

Kakovost življenja in telesna funkcija

Z zdravjem povezano kakovost življenja in telesno funkcijo so ocenjevali s pomočjo vprašalnikov HAQ-S in SF-36. Zdravljenje z adalimumabom je pokazalo statistično večje izboljšanje skupnega števila točk v HAQ-S vprašalniku in točk v telesni komponenti (Physical Component Score (PCS)) v

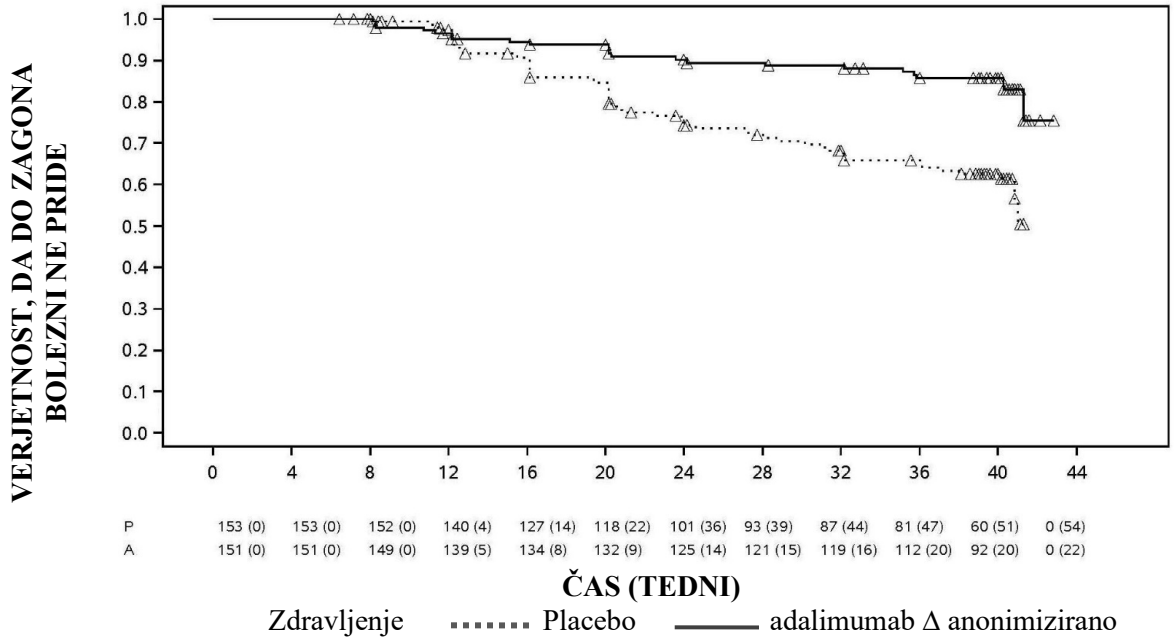
SF-36 vprašalniku od začetka do 12. tedna v primerjavi s placebom. Izboljšanje z zdravjem povezane kakovosti življenja in telesne funkcije se je pri podaljšanih študijah brez placeba ohranjalo do 156. tedna.

Študija nr-axSpA II

673 bolnikov z aktivnim nr-axSpA (srednja vrednost aktivnosti bolezni [BASDAI] je bila 7,0), ki so nezadostno reagirali na vsaj dva NSAID ali niso prenašali NSAID ali s kontraindikacijo za NSAID, je bilo vključenih v odprto fazo študije nr-axSpA II, v kateri so prejemali adalimumab 40 mg vsak drugi teden 28 tednov. Ti bolniki so imeli tudi objektivne znake vnetja sakroiliakalnih sklepov ali hrbtenice na MRI ali povišan hs-CRP. Bolniki, ki so v odprti fazi dosegli trajno remisijo za vsaj 12 tednov (N = 305) (ASDAS < 1,3 v 16., 20., 24. in 28. tednu), so bili nato randomizirani tako, da so prejemali bodisi nadaljevalno zdravljenje z adalimumabom 40 mg vsak drugi teden (N = 152) ali placebo (N = 153) dodatnih 40 tednov v dvojno slepem, s placebom kontroliranem obdobju (celotno trajanje študije 68 tednov). Preiskovanci, pri katerih je v dvojno slepem obdobju prišlo do ponovnega zagona bolezni, so kot rešilno zdravljenje prejemali adalimumab 40 mg vsak drugi teden vsaj 12 tednov.

Primarni opazovani dogodek kot merilo učinkovitosti je bil delež bolnikov brez ponovnega zagona bolezni do 68. tedna študije. Ponovni zagon bolezni je bil opredeljen kot ASDAS ≥ 2,1 pri dveh zaporednih obiskih štiri tedne narazen. Pri večjem deležu bolnikov, ki so prejemali adalimumab, v dvojno slepem obdobju ni prišlo do ponovnega zagona bolezni v primerjavi s tistimi, ki so prejemali placebo (70,4 % v primerjavi s 47,1 %, p < 0,001) (slika 1).

Slika 1: Kaplan-Meier-jeve krivulje povzemajo čas do ponovnega zagona bolezni v študiji nr-axSpA II



Opomba: P = Placebo (število rizičnih preiskovancev (zagon bolezni)); A = adalimumab (število rizičnih preiskovancev (zagon bolezni)).

Med 68 bolniki iz skupine namenjene prenehanju zdravljenja, pri katerih je prišlo do ponovnega zagona bolezni, jih je 65 zaključilo 12 tednov trajajoče rešilno zdravljenje z adalimumabom, od tega jih je 37 (56,9 %) po 12 tednih ponovne odprte faze zdravljenja ponovno doseglo remisijo (ASDAS < 1,3).

Rezultati do 68. tedna so pokazali statistično značilno izboljšanje znakov in simptomov aktivnega nr-axSpA pri bolnikih, ki so neprekinjeno prejemali adalimumab v primerjavi z bolniki, ki so bili v skupini za prenehanje zdravljenja v dvojno slepem obdobju študije (preglednica 14).

Preglednica 14. Odziv učinkovitosti v s placebom kontroliranem obdobju študije nr-axSpA II

dvojno slepa Odziv v 68. tednu	**placebo N = 153**	**adalimumab N = 152**
ASAS[a,b]20	47,1 %	70,4 %***
ASAS[a,b]40	45,8 %	65,8 %***
ASAS[a] delno izboljšanje	26,8 %	42,1 %**
ASDAS[c] neaktivna bolezen	33,3 %	57,2 %***
Delni zagon bolezni[d]	64,1 %	40,8 %***

[a] ocena spondiloartritičnega mednarodnega združenja (Assessment of SpondyloArthritis International Society
[b] izhodišče je določeno kot izhodišče odprte faze, ko imajo bolniki aktivno bolezen
[c] ocena bolezenske aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)
[d] Delni zagon bolezni je določen kot ASDAS ≥ 1,3 vendar < 2,1 pri dveh zaporednih obiskih.
***, ** Statistično značilno s p < 0,001 in < 0,01 (v tem zaporedju) za vse primerjave med adalimumabom in placebom.

Psoriatični artritis

Uporabo adalimumaba 40 mg vsak drugi teden so pri bolnikih z zmernim do hudim aktivnim psoriatičnim artritisom proučili v dveh s placebom kontroliranih študijah, študijah pri psoriatičnem artritisu I in II. Študija pri psoriatičnem artritisu I je trajala 24 tednov. V njej so zdravili 313 odraslih, ki se niso ustrezno odzvali na terapijo z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili; približno 50 % od teh je jemalo metotreksat. Študija pri psoriatičnem artritisu II je trajala 12 tednov. V njej so zdravili 100 bolnikov, ki se niso ustrezno odzvali na imunomodulirajočo terapijo. Po koncu obeh študij so 383 bolnikov vključili v odprto nadaljevalno študijo, med katero so bolniki dobivali 40 mg adalimumab vsak drugi teden.

Zaradi majhnega števila bolnikov ni dovolj dokazov o učinkovitosti adalimumaba pri bolnikih s psoriatično artropatijo, podobno ankilozirajočemu spondilitisu.

Preglednica 15. Odziv ACR v študijah pri psoriatičnem artritisu, kontroliranih s placebom (odstotek bolnikov)

	študija pri psoriatičnem artritisu I		študija pri psoriatičnem artritisu II	
odziv	placebo n = 162	adalimumab n = 151	placebo n = 49	adalimumab n = 51
ACR 20				
12. teden	14 %	58 %***	16 %	39 %*
24. teden	15 %	57 %***	np	np
ACR 50				
12. teden	4 %	36 %***	2 %	25 %***
24. teden	6 %	39 %***	np	np
ACR 70				
12. teden	1 %	20 %***	0 %	14 % *
24. teden	1 %	23 %***	np	np

*** p < 0,001 za vse primerjave med adalimumabom in placebom
* p < 0,05 za vse primerjave med adalimumabom in placebom
np ne pride v poštev

Odzivi ACR v študiji pri psoriatičnem artritisu I so bili podobni ob sočasni terapiji z metotreksatom in brez nje. Odziv po ACR se je v odprti nadaljevalni študiji ohranil do 136 tednov.

Rentgenografske spremembe so ocenjevali v študijah psoriatičnega artritisa. Rentgenske posnetke dlani, zapestij in stopal so naredili izhodiščno in 24. teden med dvojno slepim obdobjem, med katerim so bolniki dobivali adalimumab ali placebo, in 48. teden, ko so vsi bolniki odprto dobivali adalimumab. Za oceno so uporabili modificirani celotni seštevek po Sharpu (*modified Total Sharp Score*, mTSS), ki je vključil distalne interfalangealne sklepe (tj. ni bil enak TSS, ki se uporablja za revmatoidni artritis).

V primerjavi s placebom je zdravljenje z adalimumabom upočasnilo hitrost napredovanja prizadetosti perifernih sklepov, ocenjeno s spremembo mTSS od izhodišča. Sprememba je bila (povprečje ± standardni odklon) 0,8 ± 2,5 v skupini s placebom (po 24 tednih) in 0,0 ± 1,9; ($p < 0,001$) v skupini z adalimumabom (po 48 tednih).

Pri 84 % preiskovancev, ki so dobivali adalimumab in od izhodišča do 48. tedna niso imeli rentgenografsko vidnega napredovanja (n = 102), se takšno napredovanje tudi do 144. tedna zdravljenja ni pojavilo.
Ob zdravljenju z adalimumabom so v primerjavi s placebom 24. teden ugotovili statistično značilno izboljšanje telesnega delovanja, ocenjeno s HAQ in vprašalnikom SF 36 (*Short Form Health Survey*). Izboljšanje telesnega delovanja je trajalo še med odprto nadaljevalno študijo do 136. tedna.

Psoriaza

Varnost in učinkovitost adalimumaba so v randomiziranih, dvojno slepih študijah raziskali pri odraslih bolnikih s kronično psoriazo v plakih (zajete ≥ 10 % telesne površine ter indeksom obsežnosti in izrazitosti psoriaze (PASI – *Psoriasis Area and Severity Index*) ≥ 12 ali ≥ 10), ki so bili kandidati za sistemsko zdravljenje ali fototerapijo. 73 % bolnikov, vključenih v študiji pri psoriazi I in II, je predhodno dobivalo sistemsko zdravljenje ali fototerapijo. Varnost in učinkovitost adalimumaba so raziskali tudi v randomizirani dvojno slepi študiji pri odraslih bolnikih z zmerno do hudo kronično psoriazo v plakih s sočasno psoriazo na dlaneh in/ali stopalih, ki so bili kandidati za sistemsko zdravljenje (Študija pri psoriazi III).

Študija pri psoriazi I (REVEAL) je ocenila 1212 bolnikov v treh obdobjih zdravljenja. V obdobju A so bolniki dobivali placebo ali adalimumab v začetnem odmerku 80 mg in potem 40 mg vsak drugi teden, začenši en teden po začetnem odmerku. Po 16 tednih zdravljenja so bolniki, ki so dosegli odziv PASI vsaj 75 (izboljšanje ocene PASI za vsaj 75 % glede na izhodišče), vstopili v obdobje B, med katerim so odprto dobivali 40 mg adalimumaba vsak drugi teden. Bolnike, ki so imeli 33. teden ohranjen odziv PASI ≥75 in so bili v obdobju A randomizirani na aktivno terapijo, so med obdobjem C ponovno randomizirali tako, da so dodatnih 19 tednov dobivali 40 mg adalimumaba vsak drugi teden ali placebo. V vseh terapevtskih skupinah je bila povprečna izhodiščna ocena PASI 18,9, izhodiščna zdravnikova globalna ocena (PGA – *Physician's Global Assessment*) pa je segala od "zmerne" (53 % vključenih preiskovancev) do "hude" (41 %) in "zelo hude" (6 %).

Študija pri psoriazi II (CHAMPION) je primerjala učinkovitost in varnost adalimumaba z metotreksatom in placebom pri 271 bolnikih. Bolniki so dobivali placebo, začetni odmerek 7,5 mg metotreksata z nadaljnjim povečevanjem odmerka do 12. tedna; do največjega odmerka 25 mg, ali začetni odmerek 80 mg adalimumaba in potem 40 mg vsak drugi teden (začenši en teden po začetnem odmerku) 16 tednov. Podatkov za primerjavo adalimumaba in metotreksata med več kot 16-tedenskim zdravljenjem ni. Bolnikom, ki so dobivali metotreksat in so 8. in/ali 12. teden dosegli odziv PASI ≥50, odmerka niso več povečevali. V vseh terapevtskih skupinah je bila povprečna izhodiščna ocena PASI 19,7, izhodiščna PGA pa je segala od "blage" (< 1 %), "zmerne" (48 %) in "hude" (46 %) do "zelo hude" (6 %).

Bolniki, ki so sodelovali v študijah psoriaze 2. in 3. faze, so bili lahko vključeni v odprto podaljšano študijo, v katerem so adalimumab prejemali vsaj še dodatnih 108 tednov.

V študijah pri psoriazi I in II je bil primarna končna točka delež bolnikov, ki so od izhodišča do 16. tedna dosegli PASI 75 (glejte preglednici 16 in 17).

Preglednica 16. Študija pri psoriazi I (REVEAL) – rezultati učinkovitosti po 16 tednih

	placebo n = 398 n (%)	adalimumab 40 mg vsak 2. teden n = 814 n (%)
PASI ≥75[a]	26 (6,5)	578 (70,9)[b]
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0)[b]
PGA: čisto/minimalno	17 (4,3)	506 (62,2)[b]

[a] odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv PASI 75, je bil izračunan kot delež, korigiran za center.

[b] p < 0,001, adalimumab v primerjavi s placebom

Preglednica 17. Študija pri psoriazi II (CHAMPION) – rezultati učinkovitosti po 16 tednih

	placebo n = 53 n (%)	metotreksat n = 110 n (%)	adalimumab 40 mg vsak 2. teden 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: čisto/minimalno	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) [a, b]

[a] p < 0,001 adalimumab v primerjavi s placebom

[b] p < 0,001 adalimumab v primerjavi z metotreksatom

[c] p < 0,01 adalimumab v primerjavi s placebom

[d] p < 0,05 adalimumab v primerjavi z metotreksatom

V študiji pri psoriazi I so 33. teden "izgubo ustreznega odziva" zabeležili pri 28 % bolnikov, ki so dosegli odziv PASI 75 in so bili ob ponovni randomizaciji razvrščeni na placebo, in pri 5 % bolnikov, ki so še naprej dobivali adalimumab (p < 0,001). "Izguba ustreznega odziva" je bila opredeljena kot takšna ocena PASI po 33. tednu in v 52. tednu ali pred njim, da je bil odziv PASI < 50 glede na izhodišče, s porastom PASI vsaj 6 točk v primerjavi s 33. tednom. Med bolniki, ki so izgubili ustrezen odziv ob ponovni randomizaciji na placebo med podaljšano odprto študijo, je po 12 tednih ponovne terapije PASI 75 znova doseglo 38 % (25/66), po 24 tednih pa 55 % (36/66) bolnikov.

Skupno je 233 bolnikov, ki so imeli 16. in 33. teden odziv PASI 75, v študiji psoriaze I prejemalo stalno zdravljenje z adalimumabom 52 tednov ter so zdravljenje z adalimumabom nadaljevali v odprti podaljšani študiji. Po dodatnih 108 tednih odprtega zdravljenja (skupaj 160 tednov) sta bila pri teh bolnikih delež odziva PASI 75 74,7 % in delež odziva PGA "čisto" ali "minimalno" 59,0 %. Opravljena je bila analiza, v kateri so vse bolnike, ki so izpadli iz študije zaradi neželenih učinkov ali nezadostne učinkovitosti, ali jim je bil povečan odmerek, obravnavali kot neodzivne; pri teh bolnikih sta bila po dodatnih 108 tednih odprtega zdravljenja (skupaj 160 tednov) delež odziva PASI 75 69,6 % in delež odziva PGA "čisto" ali "minimalno" 55,7 %.

V odprti podaljšani študiji je v oceni prenehanja uporabe in ponovnega zdravljenja sodelovalo skupno 347 stabilnih odzivnih bolnikov. Med obdobjem prenehanja uporabe so se simptomi psoriaze sčasoma znova pojavili; mediani čas do ponovitve simptomov psoriaze (relapsa) (poslabšanje na PGA "zmerno" ali slabše) je bil približno 5 mesecev. Nobenemu od teh bolnikov se med obdobjem prenehanja uporabe ni pojavil povratni odziv. Od bolnikov, deležnih ponovnega zdravljenja, jih je skupno 76,5 % (218/285) po 16 tednih ponovnega zdravljenja imelo odziv PGA "čisto" ali "minimalno", ne glede na to, ali je med prenehanjem uporabe prišlo do relapsa (69,1 % [123/178] bolnikov, pri katerih je med prenehanjem uporabe prišlo do relapsa, in 88,8 % [95/107] tistih, pri katerih ni prišlo do relapsa). Varnostne značilnosti so bile po ponovnem zdravljenju podobne kot pred prenehanjem uporabe.

Značilno izboljšanje od izhodišča do 16. tedna se je v primerjavi s placebom (študiji I in II) in metotreksatom (študija II) izkazalo v dermatološkem indeksu kakovosti življenja (DLQI – Dermatology Life Quality Index). V študiji I so v primerjavi s placebom ugotovili tudi značilno izboljšanje telesne in duševne komponente ocene SF-36.

V odprti podaljšani študiji je odziv PASI 75 v 12. oziroma 24. tednu doseglo 26,4 % (92/349) oziroma 37,8 % (132/349) bolnikov, ki so jim zaradi odziva PASI pod 50 % odmerek povečali s 40 mg vsak drugi teden na 40 mg vsak teden.

Študija pri psoriazi III (REACH) je primerjala učinkovitost in varnost adalimumaba v primerjavi s placebom pri 72 bolnikih z zmerno do hudo kronično psoriazo v plakih in psoriazo na dlaneh in/ali stopalih. Bolniki so prejeli začetni odmerek 80 mg adalimumaba, ki mu je sledil 40 mg odmerek ali placebo vsak drugi teden (z začetkom en teden po začetnem odmerku) naslednjih 16 tednov.
V 16. tednu je statistično pomembno večji delež bolnikov, ki so prejemali adalimumab, doseglo PGA ''čisto'' ali ''skoraj čisto'' za dlani in/ali stopala, v primerjavi z bolniki, ki so prejemali placebo (30,6 % proti 4,3 %, v tem zaporedju [P = 0,014]).

Študija pri psoriazi IV je primerjala učinkovitost in varnost adalimumaba v primerjavi s placebom pri 217 odraslih bolnikih z zmerno do hudo psoriazo nohtov. Bolniki so prejeli začetni odmerek 80 mg adalimumaba, ki mu je sledil 40 mg odmerek vsak drugi teden (z začetkom en teden po začetnem odmerku) ali placebo naslednjih 26 tednov, čemur je sledilo odprto zdravljenje z adalimumabom dodatnih 26 tednov. Ocena psoriaze nohtov je vključevala prilagojeni indeks izrazitosti psoriaze nohtov (mNAPSI – Modified Nail Psoriasis Severity Index), zdravnikovo globalno oceno psoriaze nohtov (PGA-F – Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis) in indeks izrazitosti psoriaze nohtov (NAPSI – Nail Psoriasis Severity Index) (glejte preglednico 18). Adalimumab je pokazal terapevtsko korist pri bolnikih s psoriazo nohtov z različnim obsegom prizadetosti kože (telesna površina ≥ 10 % (60 % bolnikov) in telesna površina < 10 % in ≥ 5 % (40 % bolnikov)).

Preglednica 18. Študija pri psoriazi IV – rezultati učinkovitosti po 16, 26 in 52 tednih

končna točka	16. teden kontrolirana s placebom		26. teden kontrolirana s placebom		52. teden odprta
	placebo N = 108	adalimumab 40 mg vsak drugi teden N = 109	Placebo N = 108	adalimumab 40 mg vsak drugi teden N = 109	adalimumab 40 mg vsak drugi teden N = 80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0[a]	3,4	46,6[a]	65,0
PGA-F čisto/minimalno in ≥ izboljšanje za dva razreda (%)	2,9	29,7[a]	6,9	48,9[a]	61,3
odstotek spremembe v celotnem indeksu NAPSI (%)	-7,8	-44,2[a]	-11,5	-56,2[a]	-72,2

[a] p < 0,001, adalimumab v primerjavi s placebom

Pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, je prišlo do statistično značilnega izboljšanja dermatološkega indeksa kakovosti življenja (DLQI) po 26 tednih v primerjavi z placebom.

Hidradenitis suppurativa

Varnost in učinkovitost adalimumaba so raziskali v randomiziranih, dvojno slepih študijah, kontroliranih s placebom in v odprti podaljšani študiji pri odraslih bolnikih z zmerno do hudo obliko hidradenitis suppurativa (HS), ki imajo intoleranco, kontraindikacijo ali se ne odzovejo zadovoljivo pri vsaj 3-mesečni študiji sistemske antibiotične terapije. Bolniki v študijah HS-I in HS-II imajo po Hurleyevi razvrstitvi bolezen v stadiju II ali III z vsaj tremi abscesi ali inflamatornimi noduli.

V študiji HS-I (PIONEER I) je bilo ocenjenih 307 v dveh obdobjih zdravljenja. V obdobju A so bolniki prejemali placebo ali adalimumab v začetnem odmerku 160 mg v 0. tednu, nato 80 mg v 2. tednu in 40 mg vsak teden od vključno 4. tedna do 11. tedna. Sočasno jemanje antibiotikov med trajanjem študije ni bilo dovoljeno. Po 12 tednih terapije so bolnike, ki so prejemali adalimumab v obdobju A, ponovno randomizirali v obdobju B v eno izmed treh skupin zdravljenja (adalimumab 40 mg vsak teden, adalimumab 40 mg vsak drugi teden ali placebo od 12. do 35. tedna). Bolniki, ki so jih randomizirali na placebo v obdobju A, so v obdobju B prejemali adalimumab 40 mg vsak teden.

V študiji HS-II (PIONEER II) je bilo ocenjenih 326 bolnikov v dveh obdobjih zdravljenja. V obdobju A so bolniki prejeli placebo ali adalimumab v začetnem odmerku 160 mg v 0. tednu, nato 80 mg v 2. tednu in 40 mg vsak teden od vključno 4. tedna do 11. tedna. 19,3 % bolnikov je nadaljevalo izhodiščno zdravljenje s peroralnimi antibiotiki. Po 12 tednih terapije so bolnike, ki so prejemali adalimumab v obdobju A, ponovno randomizirali v obdobju B v eno izmed treh skupin zdravljenja (adalimumab 40 mg vsak teden, adalimumab 40 mg vsak drugi teden ali placebo od 12. do 35. tedna). Bolniki, ki so jih randomizirali na placebo v obdobju A, so v obdobju B prejemali placebo.

Bolniki, vključeni v študiji HS-I in HS-II, so bili primerni za vključitev v odprto podaljšano študijo, pri kateri so prejemali adalimumab 40 mg vsak teden. Povprečna izpostavljenost v celotni populaciji z adalimumabom je bila 762 dni. Tekom vseh treh študij so bolniki dnevno uporabljali topikalno antiseptično čistilno tekočino.

Klinični odziv

Zmanjšanje inflamatornih lezij in preprečevanje poslabšanja abscesov in fistul z izcedkom so ocenili z rezultatom kliničnega odziva pri hidradenitis suppurativa (HiSCR - Hidradenitis Suppurativa Clinical Response; najmanj 50 % zmanjšanje skupnega števila abscesov in inflamatornih nodulov brez povečanja števila abscesov in fistul z izcedkom glede na izhodiščno število). Zmanjšanje bolečine, povezane s HS, so ocenili s pomočjo numerične ocenjevalne lestvice pri bolnikih, ki so imeli pri vključitvi v študijo izhodiščni rezultat 3 ali več na 11-stopenjski numerični ocenjevalni lestvici.

V 12. tednu je statistično pomembno večji delež bolnikov, ki so prejemali adalimumab, doseglo klinični odziv (HiSCR) v primerjavi z bolniki, ki so prejemali placebo. V 12. tednu je statistično pomembno večji delež bolnikov v študiji HS-II občutil klinično pomembno zmanjšanje bolečine na koži, povezane s HS (glejte preglednico 19). Bolniki, zdravljeni z adalimumabom, so imeli statistično pomembno zmanjšanje tveganja novega izbruha bolezni v začetnih 12 tednih zdravljenja.

Preglednica 19. Rezultati učinkovitosti v 12. tednu, HS študiji I in II

	študija HS I		**študija HS II**	
	placebo	**adalimumab 40 mg vsak teden**	**placebo**	**adalimumab 40 mg vsak teden**
klinični odziv 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 % zmanjšanje bolečine na koži[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 v primerjavi s placebom
[a] med vsemi randomiziranimi bolniki.
[b] med bolniki z izhodiščnim rezultatom 3 ali več pri ocenjevanju bolečine, povezane s hidradenitis suppurativa, po numerični ocenjevalni lestvici od 0 do 10; 0 = brez bolečin na koži, 10 = najhujša možna bolečina na koži.

Zdravljenje z adalimumabom 40 mg vsak teden statistično zmanjša tveganje za poslabšanje abscesov in fistul z izcedkom. Približno dvakratni delež bolnikov v skupini, ki je prejemala placebo, je v

primerjavi s tistimi, ki so bili v skupini z adalimumabom, v prvih 12 tednih študije HS-I in HS-II, doživelo poslabšanje abscesov (23,0 % v primerjavi z 11,4 %, v tem zaporedju) in fistul z izcedkom (30,0 % v primerjavi s 13,9 %, v tem zaporedju).

Večje izboljšanje v 12. tednu so pokazali glede na izhodiščno vrednost v primerjavi s placebom glede z zdravjem povezane kakovosti življenja, specifične za kožo, merjene z dermatološkim indeksom kakovosti življenja ("Dermatology life quality index" (DLQI), v študijah HS-I in HS-II), glede bolnikovega splošnega zadovoljstva z zdravljenjem z zdravilom, merjenem z vprašalnikom o zadovoljstvu z zdravljenjem z zdravilom ("Treatment Satisfaction Questionnaire - medication" (TSQM), v študijah HS-I in HS-II), in glede telesnega zdravja, merjenega s seštevkom telesnih komponent v vprašalniku SF-36 ("Short Form Health Survey" (SF 36) v študiji HS-I).

Pri bolnikih z vsaj delnim odzivom na adalimumab v odmerku 40 mg vsak teden v 12. tednu, je bila stopnja kliničnega odziva (HiSCR) v 36. tednu višja pri bolnikih, ki so nadaljevali zdravljenje z adalimumabom vsak teden, kot pri bolnikih, pri katerih so pogostnost odmerjanja zmanjšali na vsak drugi teden, ali pri katerih je bilo zdravljenje ukinjeno (glejte preglednico 20).

Preglednica 20. Delež bolnikov[a], ki so dosegli klinični odziv (HiSCR)[b] v 24. in 36. tednu po spremembi zdravljenja na jemanje adalimumaba vsak teden v 12. tednu

	placebo (ukinitev zdravljenja) N = 73	**adalimumab 40 mg vsak drugi teden N = 70**	**adalimumab 40 mg vsak teden N = 70**
24. teden	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
36. teden	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)

[a] bolniki z vsaj delnim odzivom na odmerek 40 mg adalimumaba po 12. tednih zdravljenja.

[b] bolniki, ki izpolnjujejo merila, določena v protokolu za izgubo odziva ali brez izboljšanja, so bili izključeni iz študij in so še šteli pod bolnike brez odgovora ("nonresponders").

Pri bolnikih z vsaj delnim odzivom na adalimumab v odmerku 40 mg v 12. tednu, in ki so prejemali neprekinjeno tedensko terapijo adalimumaba vsak teden, je bila stopnja kliničnega odziva (HiSCR) v 48. tednu 68,3 % in v 96. tednu 65,1 %. Dolgotrajno zdravljenje z adalimumabom 40 mg na teden, ki je trajalo 96 tednov, ni dalo nobenih novih ugotovitev o varnosti.

Med bolniki, pri katerih je bilo zdravljenje z adalimumabom ukinjeno v 12. tednu v študijah HS-I in HS-II, se je po ponovni uvedbi adalimumaba 40 mg enkrat na teden raven kliničnega odziva (HiSCR) vrnila na podobno raven, kot so jo opazili pred ukinitvijo (56,0 %).

Crohnova bolezen

Varnost in učinkovitost adalimumaba so ocenili pri več kot 1500 bolnikih z zmerno do zelo aktivno Crohnovo boleznijo (indeks aktivnosti Crohnove bolezni [CDAI] ≥ 220 in ≤ 450) v randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah. Dovoljena je bila sočasna uporaba stabilnih odmerkov aminosalicilatov, kortikosteroidov in/ali imunomodulacijskih zdravil; 80 % bolnikov je še naprej prejemalo vsaj eno od takšnih zdravil.

Indukcijo klinične remisije (opredeljene kot CDAI < 150) so ocenili v dveh študijah, študiji pri Crohnovi bolezni I (CLASSIC I) in študiji pri Crohnovi bolezni II (GAIN). V študiji pri Crohnovi bolezni I so 299 bolnikov, ki pred tem še niso dobivali antagonistov TNF, randomizirali v eno od štirih skupin: placebo 0. in 2. teden, 160 mg adalimumab 0. teden in 80 mg 2. teden, 80 mg 0. teden in 40 mg 2. teden oziroma 40 mg 0. teden in 20 mg 2. teden. V študiji pri Crohnovi bolezni II so 325 bolnikov, ki so se nehali odzivati na infliksimab ali ga niso prenesli, randomizirali bodisi na 160 mg adalimumaba 0. teden in 80 mg 2. teden bodisi na placebo 0. in 2. teden. Študija ni vključila primarno neodzivnih bolnikov in ti tako niso bili dodatno ocenjeni.

Vzdrževanje klinične remisije je ocenjevala študija pri Crohnovi bolezni III (CHARM). V študiji pri Crohnovi bolezni III je 854 bolnikov po odprtem protokolu dobilo 80 mg 0. teden in 40 mg 2. teden. Na 4. teden so bolnike randomizirali na 40 mg vsak drugi teden, 40 mg vsak teden ali placebo; v celoti je študija trajala 56 tednov. Bolnike s kliničnim odzivom (znižanje CDAI ≥ 70) 4. teden so stratificirali in analizirali ločeno od bolnikov brez kliničnega odziva 4. teden. Po 8. tednu je bilo dovoljeno postopno zmanjševanje kortikosteroida.

Indukcijo remisije in deleže odziva v študiji pri Crohnovi bolezni I in študiji pri Crohnovi bolezni II prikazuje preglednica 21.

Preglednica 21. Indukcija klinične remisije in odziva (odstotek bolnikov)

	študija pri Crohnovi bolezni I: bolniki, ki še niso dobivali infliksimaba			**študija pri Crohnovi bolezni II: bolniki, ki so že dobivali infliksimab**	
	placebo n = 74	**adalimumab 80/40 mg n = 75**	**adalimumab 160/80 mg n = 76**	**placebo n = 166**	**adalimumab 160/80 mg n = 159**
4. teden					
klinična remisija	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
klinični odziv (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Vse vrednosti p so za parne primerjave deležev med adalimumabom in placebom.
* $p < 0,001$
** $p < 0,01$

Z indukcijskima shemama 160/80 mg in 80/40 mg so do 8. tedna ugotovili podobne deleže remisij; neželeni učinki so bili pogostejši v skupini s shemo 160/80 mg.

V študiji pri Crohnovi bolezni III je imelo 4. teden klinični odziv 58 % (499/854) bolnikov; ti so bili ocenjeni v primarni analizi. Od tistih, ki so imeli 4. teden klinični odziv, jih je 48 % predhodno dobilo antagoniste TNF. Vzdrževanje remisije in deleže odziva prikazuje preglednica 22. Rezultati glede klinične remisije so ostali razmeroma stalni, ne glede na prejšnje prejemanje antagonistov TNF. Z boleznijo povezanih hospitalizacij in operacij je bilo do 56. tedna med uporabo adalimumaba statistično značilno manj kot med uporabo placeba.

Preglednica 22. Vzdrževanje klinične remisije in odziva (odstotek bolnikov)

	placebo	**40 mg adalimumaba vsak drugi teden**	**40 mg adalimumaba vsak teden**
26. teden	**n = 170**	**n = 172**	**n = 157**
klinična remisija	17 %	40 %*	47 %*
klinični odziv (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
bolniki v remisiji brez steroidov za ≥ 90 dni[a]	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
56. teden	**n = 170**	**n = 172**	**n = 157**
klinična remisija	12 %	36 %*	41 %*
klinični odziv (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
bolniki v remisiji brez steroidov za ≥ 90 dni[a]	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

* $p < 0,001$ za parne primerjave deležev med adalimumabom in placebom
** $p < 0,02$ za parne primerjave deležev med adalimumabom in placebom
[a] od tistih, ki so izhodiščno dobivali kortikosteroide.

Med bolniki, ki so bili 4. teden brez odziva, se je do 12. tedna odzvalo 43 % tistih, ki so vzdrževalno dobivali adalimumab, in 30 % tistih, ki so vzdrževalno dobivali placebo. To kaže, da lahko nadaljnje zdravljenje do 12. tedna koristi nekaterim bolnikom, ki se ne odzovejo do 4. tedna. Zdravljenje prek 12. tedna ni prineslo značilno več odzivov (glejte poglavje 4.2).

Med odprtim obdobjem zdravljenja z adalimumabom so vsaj 3 leta spremljali 117/276 bolnikov iz študije I Crohnove bolezni ter 272/777 bolnikov iz študij II in III Crohnove bolezni. Klinična remisija se je nadaljevala pri 88 od prvih in pri 189 od drugih bolnikov. Klinični odziv (CR-100) se je ohranil pri 102 od prvih in 233 od drugih bolnikov.

Kakovost življenja

Študiji pri Crohnovi bolezni I in II sta pokazali statistično značilno izboljšanje celotnega seštevka po vprašalniku IBDQ (vprašalnik, specifičen za vnetno bolezen črevesa) do 4. tedna pri bolnikih, randomiziranih na shemi z adalimumabom 80/40 mg in 160/80 mg, v primerjavi s placebom; razliko 26. in 56. teden je v skupinah, zdravljenih z adalimumabom, v primerjavi s placebom pokazala tudi študija pri Crohnovi bolezni III.

Ulcerozni kolitis

Varnost in učinkovitost večkratnih odmerkov adalimumaba so ocenili pri odraslih z zmernim do hudo aktivnim ulceroznim kolitisom (ocena Mayo od 6 do 12 z endoskopsko podoceno 2 do 3) v randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah.

V študiji UC-I so 390 bolnikov, ki še niso prejemali antagonista TNF, randomizirali bodisi na placebo 0. in 2. teden, na adalimumab 0. teden in 80 mg 2. teden, ali na 80 mg 0. teden in 40 mg 2. teden. Po 2. tednu so bolniki v obeh krakih z adalimumabom prejemali 40 mg vsak drugi teden. Klinično remisijo (opredeljeno kot ocena Mayo ≤ 2 in nobena podocena > 1) so ocenili 8. teden.

V študiji UC-II je 248 bolnikov dobilo 160 mg adalimumaba 0. teden, 80 mg 2. teden in nato 40 mg vsak drugi teden, 246 bolnikov pa je dobivalo placebo. Klinične rezultate so ocenili glede indukcije remisije 8. teden in glede ohranitve remisije 52. teden.

Bolniki, ki so za indukcijo dobili 160/80 mg adalimumaba, so 8. teden v primerjavi s placebom dosegli klinično remisijo v statistično značilno večjem odstotku tako v študiji UC-I (18 % v primerjavi z 9 %, $p = 0,031$) kot v študiji UC-II (17 % v primerjavi z 9 %, $p = 0,019$). V študiji UC-II je

bilo 21/41 bolnikov (51 %), ki so bili zdravljeni z adalimumabom in so dosegli remisijo 8. teden, v remisiji 52. teden.

Rezultate celotne populacije v študiji UC-II prikazuje preglednica 23.

Preglednica 23. Odziv, remisija in celjenje sluznice v študiji UC-II (odstotek bolnikov)

	placebo	**adalimumab 40 mg vsak drugi teden**
52. teden	**N = 246**	**N = 248**
klinični odziv	18%	30%*
klinična remisija	9%	17%*
celjenje sluznice	15%	25%*
remisija brez steroidov za ≥ 90 dni [a]	6%	13% *
	(N = 140)	**(N = 150)**
8. in 52. teden		
ohranjen odziv	12%	24%**
ohranjena remisija	4%	8%*
ohranjeno celjenje sluznice	11%	19%*

klinična remisija pomeni oceno Mayo ≤ 2 in nobene podocene > 1;
klinični odgovor pomeni znižanje ocene Mayo od začetka za ≥ 3 in ≥ 30 % ter znižanje podocene rektalne krvavitve [RBS] ≥ 1 ali absolutna RBS 0 ali 1;
* $p < 0,05$ za parno primerjavo deležev med adalimumabom in placebom
* $p < 0,001$ za parno primerjavo deležev med adalimumabom in placebom
[a] od tistih, ki so izhodiščno prejemali kortikosteroide

Od bolnikov, ki so bili odzivni v 8. tednu, jih je bilo v 52. tednu 47 % odzivnih, 29 % v remisiji, 41 % je imelo celjenje sluznice in 20 % jih je bilo v remisiji brez steroidov za ≥ 90 dni.

Pri približno 40 % bolnikih v študiji UC-II predhodno anti-TNF zdravljenje z infliksimabom ni bilo uspešno. Učinkovitost adalimumaba je bila pri teh bolnikih manjša kot pri bolnikih, ki še niso dobivali anti-TNF. Med bolniki, pri katerih predhodno anti-TNF zdravljenje ni bilo uspešno, jih je 52. teden doseglo remisijo 3 % na placebu in 10 % na adalimumabu.

Bolniki iz študij UC-I in UC-II so imeli možnost nadaljevati v odprti, dolgoročni podaljšani študiji (UC III). Po 3 letih zdravljenja z adalimumabom jih je 75 % (301/402) ostalo v klinični remisiji po delni oceni Mayo.

Stopnja hospitalizacije

V 52 tednih študij UC-I in UC-II so opazili nižjo stopnjo hospitalizacije iz vseh razlogov in hospitalizacije, povezane z ulceroznim kolitisom, pri skupini, zdravljeni z adalimumabom, v primerjavi s placebo skupino. Število hospitalizacij iz vseh razlogov v skupini, zdravljeni z adalimumabom, je bilo 0,18 na bolnikov-let proti 0,26 na bolnikov-let v placebo skupini. Podatki za hospitalizacije, povezane z ulceroznim kolitisom, so 0,12 na bolnikov-let proti 0,22 na bolnikov-let.

Kakovost življenja

V študiji UC-II je zdravljenje z adalimumabom pripeljalo do izboljšanja rezultatov Vprašalnika o vnetni bolezni črevesa (IBDQ – Inflammatory Bowel Disease Questionaire).

Uveitis

Varnost in učinkovitost adalimumaba sta bili ocenjeni pri odraslih bolnikih z neinfekcijskim intermediarnim, posteriornim uveitisom in panuveitisom v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah (UV I in UV II), ki nista vključevali bolnikov z izoliranim anteriornim

uveitisom. Bolniki so prejeli placebo ali adalimumab v začetnem odmerku 80 mg, ki mu je sledil odmerek 40 mg vsak drugi teden, z začetkom dajanja ene teden po začetnem odmerku. Sočasni, stalni odmerki enega nebiološkega imunosupresiva so bili dovoljeni.

Študija UV I je ovrednotila 217 bolnikov z aktivnim uveitisom kljub zdravljenju s kortikosteroidi (prednizolon peroralno v odmerku 10 do 60 mg/dan). Vsi bolniki so ob začetku študije prejeli 2- tedenski standardizirani odmerek prednizolona 60 mg/dan, čemur je sledil obvezen program postopnega zmanjševanja, s popolno ukinitvijo kortikosteroidov do 15. tedna.

Študija UV II je ovrednotila 226 bolnikov z inaktivnim uveitisom, ki je že na začetku zahteval kronično zdravljenje s kortikosteroidi (prednizolon peroralno 10 do 35 mg/dan) za nadzor njihove bolezni. Bolniki so bili kasneje deležni obveznega programa postopnega zmanjševanja, s popolno ukinitvijo kortikosteroidov do 19. tedna.

Primarni opazovani dogodek kot merilo učinkovitosti je bil v obeh študijah 'čas do neuspeha zdravljenja'. Neuspeh zdravljenja je bil definiran z večkomponentnim izidom, ki je temeljil na vnetnih horioretinalnih in/ali vnetnih retinalnih vaskularnih lezijah, oceni celic sprednje očesne komore, motnosti steklovine in najboljši korigirani ostrini vida (BCVA - best corrected visual acuity).

Bolniki, ki so zaključili študiji UV I in UV II, so bili primerni za vključitev v nenadzorovano, dolgoročno, podaljšano študijo, s prvotno načrtovanim trajanjem 78 tednov. Bolnikom je bilo dovoljeno prejemati zdravilo v preskušanju tudi po 78. tednu, dokler niso imeli dostopa do adalimumaba.

Klinični odziv

Rezultati iz obeh študij kažejo statistično značilno zmanjšanje tveganja za neuspeh zdravljenja pri bolnikih, ki so prejemali adalimumab, v primerjavi z bolniki, ki so prejemali placebo (glejte preglednico 24). V obeh študijah je bil dokazan zgodnji in vzdrževan učinek adalimumaba na odstotek neuspeha zdravljenja proti placebu (glejte sliko 2).

Preglednica 24. Čas do neuspeha zdravljenja v študijah UV I in UV II

analiza zdravljenje	**N**	**neuspeh N (%)**	**srednji čas do neuspeha (meseci)**	**RT[a]**	**IZ 95 % za RT[a]**	***p* Vrednost[b]**
čas do neuspeha zdravljenja v ali po 6. tednu v študiji UV I						
primarna analiza (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 neuspeha zdravljenja v ali po 2. tednu v študiji UV II						
primarna analiza (ITT)						
placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
adalimumab	115	45 (39,1)	NE[γ]	0,57	0,39, 0,84	0,004

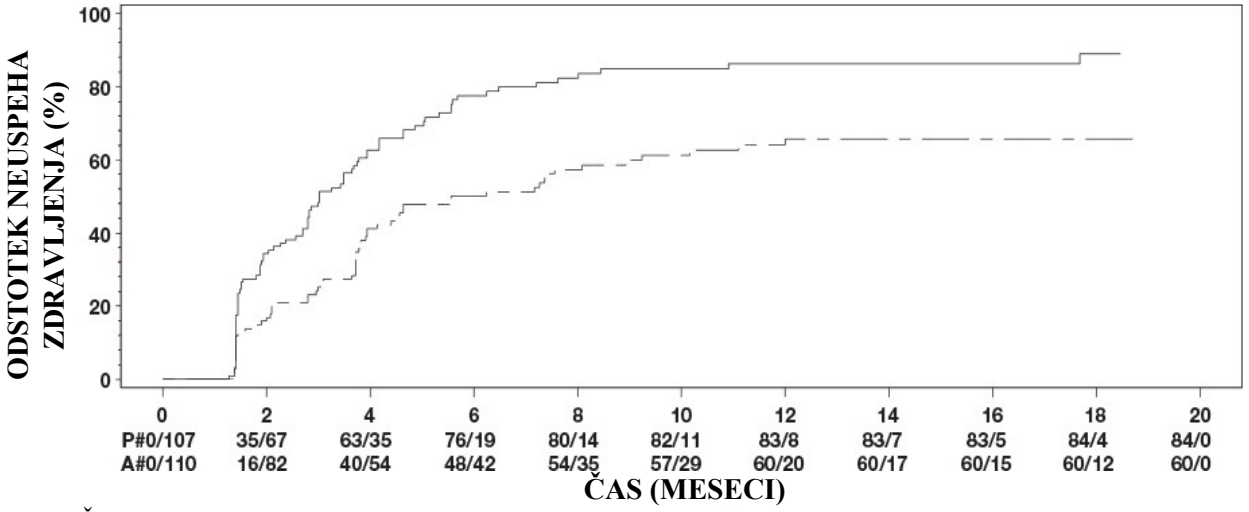
Opomba: Neuspeh zdravljenja v ali po 6. tednu (študija UV I) ali v ali po 2. tednu (študija UV II) je bil štet kot dogodek. Prekinitve sodelovanja zaradi razlogov, ki niso bili posledica neuspeha zdravljenja so bile cenzurirane ob prekinitvi sodelovanja.

[a] RT adalimumaba v primerjavi s placebom iz regresije proporcionalnih tveganj z zdravljenjem kot faktorjem.

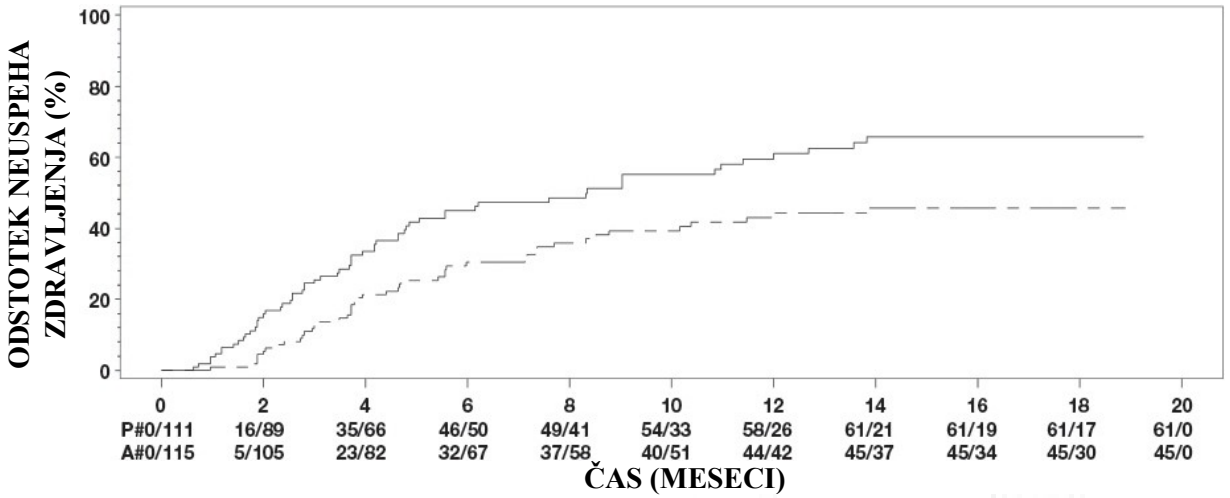
[b] 2-stranska vrednost p testa log-rank.

[c] NE = ni mogoče oceniti. Manj kot polovica rizičnih preiskovancev je imelo dogodek.

Slika 2: Kaplan-Meier-jeve krivulje povzemajo čas do neuspeha zdravljenja v ali po 6. tednu (študija UV I) ali 2. tednu (študija UV II)



Študija UV I Zdravljenje Placebo Adalimumab



Študija UV II Zdravljenje Placebo Adalimumab

Opomba: P# = Placebo (število dogodkov/število rizičnih preiskovancev); A# = Adalimumab (število dogodkov/število rizičnih preiskovancev).

V študiji UV I so opazili statistično pomembne razlike v korist adalimumaba v primerjavi s placebom za vsako od komponent neuspeha zdravljenja. V študiji UV II so opazili statistično pomembne razlike samo za ostrino vida, toda tudi ostale komponente so bile glede številk v korist adalimumaba.

Od 424 bolnikov, ki so bili vključeni v nekontrolirani dolgoročni podaljšek študij UV I in UV II, je bilo 60 bolnikov neprimernih (npr. zaradi odstopanj ali zapletov razvili so se zapleti, sekundarno ob diabetični retinopatiji zaradi kirurškega posega sive mrene ali vitrektomije) in so bili izključeni iz primarne analize učinkovitosti. Od preostalih 364 bolnikov je 269 ovrednotenih bolnikov (74 %) zaključilo 78-tedensko odprto zdravljenje z adalimumabom. Na osnovi pristopa z opaženimi podatki je bilo 216 (80,3 %) bolnikov v remisiji (brez aktivnih vnetnih lezij, ocena celic sprednje očesne komore ≤ 0,5+, motnost steklovine ≤ 0,5+) ob sočasnem jemanju steroidov v odmerku 7,5 mg na dan in pa 178 bolnikov (66,2 %), ki so bili v remisiji in brez steroidov. Najboljša korigirana ostrina vida se je ali izboljšala ali pa ohranila (poslabšanje ostrine vida < 5 črk) pri 88,6 % očeh v 78. tednu. Podatki, zbrani po 78. tednu, so bili na splošno v skladu s temi rezultati, vendar se je število vključenih bolnikov zmanjšalo po tem času. Na splošno med bolniki, ki so prekinili študijo, jih je 18 % prekinilo študijo zaradi neželenih učinkov in 8 % zaradi nezadostnega odziva na zdravljenje z adalimumabom.

Kakovost življenja

Izidi poročil bolnikov glede opravil, povezanih z vidom, so bili merjeni v obeh kliničnih študijah z uporabo vprašalnika NEI VFQ-25. Številke so bile v korist adalimumaba za večino podrezultatov s statistično značilno povprečno razliko za splošni vid, očesno bolečino, vid na blizu, duševno zdravje in skupen rezultat v študiji UV I, ter za splošni vid in duševno zdravje v študiji UV II. Učinki povezani z vidom niso bili v korist adalimumaba v primeru barvnega vida v študiji UV I in v primeru barvnega vida, perifernega vida in vida na blizu v študiji UV II.

Imunogenost

Med zdravljenjem z adalimumabom se lahko pojavijo protitelesa proti adalimumabu.
Nastanek protiteles proti adalimumabu spremljata večji očistek in manjša učinkovitost adalimumaba. Med prisotnostjo protiteles proti adalimumabu in pojavnostjo neželenih učinkov ni očitne korelacije.

Pediatrična populacija

Juvenilni idiopatski artritis (JIA)

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis (pJIA)

Varnost in učinkovitost adalimumaba so ocenili v dveh študijah (pJIA I in II) pri otrocih z aktivnim poliartikularnim ali poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, z različnimi tipi začetka JIA (najpogosteje negativen revmatoidni faktor ali pozitiven poliartritis in razširjen oligoartritis).

pJIA I

Varnost in učinkovitost adalimumaba so ocenili v multicentrični randomizirani dvojno slepi študiji vzporednih skupin pri 171 otrocih (starih od 4 do 17 let) s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom. V odprti uvajalni fazi so bolnike stratificirali v dve skupini: zdravljene z metotreksatom in zdravljene brez metotreksata. Bolniki v stratumu brez metotreksata le-tega sploh še niso dobivali ali so ga nehali dobivati vsaj dva tedna pred uporabo raziskovanega zdravila. Bolniki so ostali na stabilnih odmerkih nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID) in/ali prednizona (≤ 0,2 mg/kg/dan ali največ 10 mg/dan). V odprti uvajalni fazi so vsi bolniki 16 tednov dobivali 24 mg/m^2 (do največ 40 mg) adalimumaba vsak drugi teden. Preglednica 25 prikazuje porazdelitev bolnikov po starosti ter najmanjšem, medianem in največjem odmerku, prejetem med odprto uvajalno fazo.

Preglednica 25. Porazdelitev bolnikov po starosti in odmerku adalimumaba, ki so ga dobivali med odprto uvajalno fazo

Starostna skupina	Izhodiščno število bolnikov n (%)	Najmanjši, mediani in največji odmerek
od 4 do 7 let	31 (18,1)	10, 20 in 25 mg
od 8 do 12 let	71 (41,5)	20, 25 in 40 mg
od 13 do 17 let	69 (40,4)	25, 40 in 40 mg

Bolniki, ki so 16. teden dosegli odziv »Paediatric ACR« 30, so bili primerni za randomizacijo v dvojno slepo fazo in so nadaljnjih 32 tednov ali do zagona bolezni vsak drugi teden dobili adalimumab 24 mg/m^2 (do največ 40 mg) ali placebo. Merila zagona bolezni so bila opredeljena kot poslabšanje ≥ 3 od 6 osnovnih meril »Paediatric ACR« za ≥ 30 % v primerjavi z izhodiščem, ≥ 2 aktivna sklepa in izboljšanje ne več kot 1 od 6 meril za > 30 %. Po 32 tednih ali v primeru zagona bolezni so bili bolniki primerni za vključitev v odprto podaljšano fazo.

Preglednica 26. Odzivi »Ped ACR« 30 v študiji pri juvenilnem idiopatskem artritisu

Stratum	Metotreksat		Brez metotreksata	
Faza				
Odprta uvajalna faza 16 tednov				
Odziv »Ped ACR« 30 (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Rezultati učinkovitosti				
Dvojno slepa 32 tednov	Adalimumab/ MTX (n = 38)	Placebo/MTX (n = 37)	Adalimumab (n = 30)	Placebo (n = 28)
Zagon bolezni na koncu 32-tedenskega obdobja[a] (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37)[b]	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28)[c]
Srednji čas do zagona bolezni	> 32 tednov	20 tednov	> 32 tednov	14 tednov

[a] Odzivi »Ped ACR« 30/50/70 so bili 48. teden značilno večji kot pri bolnikih, ki so dobivali placebo.
[b] p = 0,015
[c] p = 0,031

Med bolniki, ki so se odzvali 16. teden (n = 144), so se odzivi »Paediatric ACR« 30/50/70/90 v odprti podaljšani fazi ohranili do šest let pri tistih, ki so ves čas študije dobivali adalimumab. Skupno je bilo 6 let ali več zdravljenih 19 preiskovancev, od tega 11 iz izhodiščne starostne skupine od 4 do 12 let in 8 iz izhodiščne starostne skupine od 13 do 17 let.

Celotni odzivi so bili med zdravljenjem s kombinacijo adalimumaba in metotreksata na splošno boljši in pri manj bolnikih so se pojavila protitelesa kot med zdravljenjem samo z adalimumabom. Z upoštevanjem teh ugotovitev je zdravilo Hefiya priporočljivo uporabljati v kombinaciji z metotreksatom, kot monoterapijo pa pri bolnikih, za katere uporaba metotreksata ni primerna (glejte poglavje 4.2).

pJIA II

Varnost in učinkovitost adalimumaba so ocenili v odprti multicentrični študiji pri 32 otrocih (starih od 2 do < 4 leta ali starih 4 leta ali več in s telesno maso < 15 kg) z zmernim do zelo aktivnim poliartikularnim JIA. Bolniki so vsaj 24 tednov prejemali adalimumab v odmerku 24 mg/m^2 telesne površine (in do največ 20 mg) vsak drugi teden kot enkraten odmerek v subkutani injekciji. Med študijo je večina preiskovancev sočasno uporabljala metotreksat, manj pa jih je navedlo uporabo kortikosteroidov ali NSAID.

12. teden je bil odziv PedACR 30 93,5 % in 24. teden 90,0 % (z uporabo pristopa z opaženimi podatki). Deleži preiskovancev s PedACR 50/70/90 so bili 12. teden 90,3 %/61,3 %/38,7 % in 24. teden 83,3 %/73,3 %/36,7 %. Med tistimi, ki so se odzvali (Paediatric ACR 30) 24. teden (n = 27 od 30 bolnikov), se je odziv Paediatric ACR 30 v odprti podaljšani fazi ohranil do 60 tednov pri bolnikih, ki so med tem celotnim obdobjem prejemali adalimumab. Vsega skupaj je bilo 60 tednov ali več zdravljenih 20 preiskovancev.

Artritis, povezan z entezitisom

Varnost in učinkovitost adalimumaba so ocenili v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi študiji pri 46 pediatričnih bolnikih (starih od 6 do 17 let) z zmernim artritisom, povezanim z entezitisom. Bolniki so bili randomizirani za prejemanje bodisi adalimumaba v odmerku 24 mg/m^2 telesne površine do največjega posamičnega odmerka 40 mg ali placebo vsak drugi teden, 12 tednov. Obdobju dvojno slepega preskušanja je sledilo obdobje odprtega preskušanja, v katerem so bolniki prejemali adalimumab v odmerku 24 mg/m^2 telesne površine do največjega posamičnega odmerka 40 mg vsak drugi teden subkutano do največ dodatnih 192 tednov. Primarni opazovani dogodek je bil odstotek

spremembe od izhodiščne vrednosti do 12. tedna v številu aktivnih sklepov z artritisom (oteklina, ki ni nastala zaradi deformacije, ali sklepi z zmanjšano gibljivostjo ter bolečino in/ali občutljivostjo); slednji je bil dosežen s povprečnim zmanjšanjem za –62,6 % (mediana sprememba –88,9 %) pri skupini bolnikov, ki je prejemala adalimumab, v primerjavi z –11,6 % (mediana sprememba –50,0 %) v skupini bolnikov, ki je prejemala placebo. Izboljšanje v številu aktivnih sklepov z artritisom se je ohranilo v obdobju odprtega preskušanja po 156. tednu pri 26 od 31 (84 %) bolnikov, ki so ostali v študiji in ki so prejemali adalimumab. Čeprav ni statistično značilno, je bilo pri večini bolnikov dokazano klinično izboljšanje sekundarnih opazovanih dogodkov, kot so število mest entezitisa, število občutljivih sklepov, število oteklih sklepov, odziv glede na merila Paediatric ACR 50 in Paediatric ACR 70.

Psoriaza v plakih pri pediatričnih bolnikih

Učinkovitost adalimumaba je bila ocenjena v randomizirani, dvojno slepi, kontrolirani študiji, v katero je bilo vključenih 114 pediatričnih bolnikov od 4. leta starosti s hudo kronično psoriazo v plakih (definirano z zdravnikovo globalno oceno (PGA – Physician's Global Assessment) ≥ 4 ali > 20 % zajete telesne površine ali > 10 % zajete telesne površine z zelo grobimi lezijami ali indeksom obsežnosti in izrazitosti psoriaze (PASI – Psoriasis Area and Severity Index) ≥ 20 ali ≥ 10 s klinično pomembnim zajetjem obraza, genitalij ali dlani/stopal), ki ni bila ustrezno nadzorovana s topikalnim zdravljenjem in helioterapijo ali fototerapijo.

Bolniki so prejemali adalimumab v odmerkih 0,8 mg/kg vsak drugi teden (do največ 40 mg), 0,4 mg/kg vsak drugi teden (do največ 20 mg) ali 0,1–0,4 mg/kg metotreksata na teden (do največ 25 mg). V 16. tednu se je več bolnikov, ki so bili randomizirani na adalimumab 0,8 mg/kg, pozitivno odzvalo v smislu učinkovitosti (npr. PASI 75) kot tistih, ki so bili randomizirani na odmerek 0,4 mg/kg vsak drugi teden ali metotreksat.

Preglednica 27. Rezultati učinkovitosti v 16. tednu pri pediatričnih bolnikih s psoriazo v plakih

	MTX[a] N = 37	Adalimumab 0,8 mg/kg vsak drugi teden N = 38
PASI 75[b]	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: čisto/minimalno[c]	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)

[a] MTX = metotreksat
[b] p = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg v primerjavi z MTX
[c] p = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg v primerjavi z MTX

Bolniki, ki so dosegli PASI 75 in PGA čisto ali minimalno, so bili z zdravljenja odpuščeni in spremljani do 36 tednov glede izgube nadzora nad boleznijo (tj. poslabšanje PGA za najmanj 2 stopnji). Bolniki so bili nato znova zdravljeni z adalimumabom v odmerku 0,8 mg/kg vsak drugi teden še nadaljnjih 16 tednov, pri čemer so bile opažene stopnje odziva podobne kot v prejšnjem dvojno slepem obdobju: odziv PASI 75 pri 78,9 % (15 od 19 preiskovancev) in PGA čisto ali minimalno pri 52,6 % (10 od 19 preiskovancev).

V odprtem obdobju študije so se odzivi PASI 75 in PGA čisto ali minimalno ohranili še do dodatnih 52 tednov brez novih varnostnih ugotovitev.

Hidradenitis suppurativa pri mladostnikih

Kliničnih študij z adalimumabom pri mladostnikih s HS ni. Učinkovitost adalimumaba za zdravljenje mladostnikov s HS je napovedana na podlagi dokazane učinkovitosti in razmerja med izpostavljenostjo in odzivom pri odraslih bolnikih s HS ter verjetnosti, da so potek bolezni, patofiziologija in učinek zdravila bistveno podobni kot pri odraslih bolnikih pri enaki ravni izpostavljenosti. Varnost priporočenega odmerka adalimumaba pri populaciji mladostnikov s HS

temelji na varnostnem profilu indikacij adalimumaba pri odraslih in pediatričnih bolnikih pri podobnih ali pogostejših odmerkih (glejte poglavje 5.2).

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Adalimumab je bil ocenjen v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi klinični študiji, ki je bila zasnovana za oceno učinkovitosti in varnosti indukcijskega in vzdrževalnega zdravljenja z odmerki, odvisnimi od telesne mase (< 40 kg ali ≥ 40 kg) pri 192 pediatričnih bolnikih med 6. in 17. (vključno) letom starosti, z zmerno do hudo Crohnovo boleznijo (CB), definirano kot vrednost indeksa Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) > 30. Bolniki so morali biti neuspešno zdravljeni s konvencionalno terapijo (vključno s kortikosteroidom in/ali z imunomodulatorjem) zaradi Crohnove bolezni. Bolniki so lahko pred tem tudi postali neodzivni ali so imeli intoleranco na infliksimab.

Vsi bolniki so nezaslepljeno prejeli indukcijsko zdravljenje v odmerku glede na njihovo začetno telesno maso: 160 mg v 0. tednu in 80 mg v 2. tednu bolniki z ≥ 40 kg ter 80 mg in 40 mg v tem vrstnem redu bolniki z < 40 kg.

V 4. tednu so bili bolniki glede na njihovo telesno maso v tem času randomizirani v razmerju 1 : 1 bodisi v vzdrževalni režim z majhnim odmerkom ali vzdrževalni režim s standardnim odmerkom, kot kaže preglednica 28.

Preglednica 28. Vzdrževalni režim

Masa bolnika	**Majhni odmerek**	**Standardni odmerek**
< 40 kg	10 mg vsak drugi teden	20 mg vsak drugi teden
≥ 40 kg	20 mg vsak drugi teden	40 mg vsak drugi teden

Rezultati učinkovitosti

Primarni opazovani dogodek študije je bila klinična remisija v 26. tednu, definirana kot vrednost PCDAI ≤ 10.

Stopnji klinične remisije in kliničnega odziva (definiran kot zmanjšanje vrednosti PCDAI vsaj za 15 točk od začetne vrednosti) sta predstavljeni v preglednici 29. Stopnja prenehanja zdravljenja s kortikosteroidi ali imunomodulatorji je predstavljena v preglednici 30.

Preglednica 29. Študija Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih
Klinična remisija in odziv glede na PCDAI

	Standardni odmerek 40/20 mg vsak drugi teden N = 93	**Majhni odmerek 20/10 mg vsak drugi teden N = 95**	**p-vrednost***
26. teden			
Klinična remisija	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinični odziv	59,1 %	48,4 %	0,073
52. teden			
Klinična remisija	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinični odziv	41,9 %	28,4 %	0,038

* p-vrednost za primerjavo standardnega odmerka in majhnega odmerka

Preglednica 30. Študija Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih
Prenehanje zdravljenja s kortikosteroidi ali imunomodulatorji in remisija fistule

	Standardni odmerek 40/20 mg vsak drugi teden	Majhni odmerek 20/10 mg vsak drugi teden	p-vrednost[1]
Prenehanje s kortikosteroidi	**N = 33**	**N = 38**	
26. teden	84,8 %	65,8 %	0,066
52. teden	69,7 %	60,5 %	0,420
Prenehanje z imunomodulatorji[2]	**N = 60**	**N = 57**	
52. teden	30,0 %	29,8 %	0,983
Remisija fistule[3]	**N = 15**	**N = 21**	
26. teden	46,7 %	38,1 %	0,608
52. teden	40,0 %	23,8 %	0,303

[1] p-vrednost za primerjavo standardnega odmerka in majhnega odmerka.
[2] Zdravljenje z imunosupresivi je bilo lahko prekinjeno le v 26. tednu ali po njem po raziskovalčevi diskreciji, če je bolnik izpolnjeval merila kliničnega odziva.
[3] Definirana kot zaprtje vseh fistul, ki so bile prisotne ob začetku študije, na vsaj 2 zaporednih obiskih po začetku.

V obeh skupinah so opazili statistično pomembno povečanje (izboljšanje) indeksa telesne mase in hitrosti rasti od začetka študije do 26. in 52. tedna.

Opazili so tudi statistično in klinično pomembno izboljšanje parametrov kakovosti življenja (vključno z IMPACT III) glede na začetek študije.

Sto bolnikov (n = 100) iz študije Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih je nadaljevalo v odprti dolgoročni podaljšani študiji. Po 5 letih zdravljenja z adalimumabom se je glede na PCDAI klinična remisija nadaljevala pri 74,0 % (37/50) od 50 bolnikov, ki so ostali v študiji, klinični odziv pa se je nadaljeval pri 92,0 % (46/50) bolnikov, ki so ostali v študiji.

Ulcerozni kolitis pri pediatričnih bolnikih

Varnost in učinkovitost adalimumaba sta bili ocenjeni v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi študiji pri 93 pediatričnih bolnikih, starih od 5 do 17 let, z zmernim do hudim ulceroznim kolitisom (ocena Mayo od 6 do 12 z endoskopsko podoceno od 2 do 3 točk, potrjeno s centralno odčitano endoskopijo), ki so imeli nezadosten odziv ali intoleranco na konvencionalno zdravljenje. Približno 16 % bolnikov v študiji je imelo neuspešno predhodno zdravljenje z zaviralci TNF. Bolnikom, ki so ob vključitvi v študijo prejemali kortikosteroide, je bilo po 4. tednu dovoljeno postopno zmanjševanje zdravljenja s kortikosteroidi.

V indukcijskem obdobju študije so randomizirali 77 bolnikov v razmerju 3 : 2, tako da so prejemali dvojno slepo zdravljenje z adalimumabom z začetnim odmerkom 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu ali z začetnim odmerkom 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu, placebom v 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu. Obe skupini sta prejeli odmerek 0,6 mg/kg (največ 40 mg) v 4. tednu in 6. tednu. Po spremembi zasnove študije je preostalih 16 bolnikov, ki so jih vključili v indukcijsko obdobje, nezaslepljeno prejemalo zdravljenje z adalimumabom z začetnim odmerkom 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu.

V 8. tednu so 62 bolnikov, ki so dosegli klinični odziv po delni oceni Mayo (PMS – Partial Mayo Score; opredeljen kot zmanjšanje PMS ≥ 2 točki in ≥ 30 % glede na izhodišče), uravnoteženo randomizirali tako, da so prejemali dvojno slepo vzdrževalno zdravljenje z adalimumabom z odmerkom 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak teden (VT) ali z vzdrževalnim odmerkom 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak drugi teden (VDT). Pred spremembo zasnove študije so 12 dodatnih bolnikov, ki so dosegli klinični odziv po PMS, randomizirali tako, da so prejemali placebo, niso pa jih vključili v potrditveno analizo učinkovitosti.

Zagon bolezni je bil opredeljen kot povečanje PMS za najmanj 3 točke (za bolnike s PMS od 0 do 2 v 8. tednu), najmanj 2 točki (za bolnike s PMS od 3 do 4 v 8. tednu) ali najmanj 1 točko (za bolnike s PMS od 5 do 6 v 8. tednu).

Bolnike, ki so dosegli merila za zagon bolezni v 12. tednu ali pozneje, so randomizirali tako, da so prejeli ponovni začetni odmerek 2,4 mg/kg (največ 160 mg) ali odmerek 0,6 mg/kg (največ 40 mg) ter potem še naprej prejemali svoj določeni vzdrževalni režim odmerjanja.

Rezultati učinkovitosti

Soprimarna opazovana dogodka v študiji sta bila klinična remisija po PMS (opredeljena kot PMS ≤ 2 brez posamezne podocene > 1) v 8. tednu in klinična remisija po FMS (Full Mayo Score – popolna ocena Mayo) (opredeljena kot ocena Mayo ≤ 2 brez posamezne podocene > 1) v 52. tednu pri bolnikih, ki so dosegli klinični odziv po PMS v 8. tednu.

Stopnje klinične remisije po PMS v 8. tednu pri bolnikih v vsaki od skupin z dvojno slepim indukcijskim zdravljenjem z adalimumabom so predstavljene v preglednici 31.

Preglednica 31. Klinična remisija po PMS v 8. tednu

	Adalimumab[a] največ 160 mg v 0. tednu/placebo v 1. tednu N = 30	**Adalimumab[b, c] največ 160 mg v 0. tednu in 1. tednu** N = 47
Klinična remisija	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)
[a] Adalimumab 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu, placebo v 1. tednu in adalimumab 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu. [b] Adalimumab 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in adalimumab 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu. [c] Ni vključeno nezaslepljeno zdravljenje z začetnim odmerkom adalimumaba 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu. Opomba 1: Obe skupini z indukcijskim zdravljenjem sta prejeli odmerek 0,6 mg/kg (največ 40 mg) v 4. tednu in 6. tednu. Opomba 2: Bolnike z manjkajočimi vrednostmi v 8. tednu so obravnavali, kot da niso dosegli opazovanega dogodka.		

V 52. tednu so pri bolnikih, ki so prejemali adalimumab z dvojno slepim vzdrževalnim odmerkom največ 40 mg vsak teden (0,6 mg/kg) oziroma največ 40 mg vsak drugi teden (0,6 mg/kg), ocenili klinično remisijo po FMS pri bolnikih z odzivom v 8. tednu, klinični odziv po FMS (opredeljen kot zmanjšanje ocene Mayo ≥ 3 točke in ≥ 30 % glede na izhodišče) pri bolnikih z odzivom v 8. tednu, celjenje sluznic (opredeljeno kot endoskopska podocena Mayo ≤ 1) pri bolnikih z odzivom v 8. tednu, klinično remisijo po FMS pri bolnikih z remisijo v 8. tednu in delež preiskovancev z remisijo brez kortikosteroidov po FMS pri bolnikih z odzivom v 8. tednu (preglednica 32).

Preglednica 32. Rezultati učinkovitosti v 52. tednu

	Adalimumab[a] največ 40 mg vsak drugi teden N = 31	**Adalimumab[b] največ 40 mg vsak teden** N = 31
Klinična remisija pri bolnikih z odzivom po PMS v 8. tednu	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %)

	Adalimumab[a] največ 40 mg vsak drugi teden N = 31	**Adalimumab[b] največ 40 mg vsak teden** N = 31
Klinični odziv pri bolnikih z odzivom po PMS v 8. tednu	19/31 (61,3 %)	21/31 (67,7 %)
Sluznično celjenje pri bolnikih z odzivom po PMS v 8. tednu	12/31 (38,7 %)	16/31 (51,6 %)
Klinična remisija pri bolnikih z remisijo po PMS v 8. tednu	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %)
Remisija brez kortikosteroidov pri bolnikih z odzivom po PMS v 8. tednu[c]	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)
[a] Adalimumab 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak drugi teden. [b] Adalimumab 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak teden. [c] Pri bolnikih, ki so ob izhodišču sočasno prejemali kortikosteroide. Opomba: Bolnike z manjkajočimi vrednostmi v 52. tednu ali tiste, ki so bili randomizirani na prejemanje ponovnega začetnega odmerka ali vzdrževalnega zdravljenja, so obravnavali kot neodzivne glede opazovanih dogodkov v 52. tednu.		

Dodatni raziskovalni opazovani dogodki učinkovitosti so zajemali klinični odziv po indeksu aktivnosti ulceroznega kolitisa pri pediatričnih bolnikih (PUCAI – Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index) (opredeljen kot zmanjšanje indeksa PUCAI za ≥ 20 točk glede na izhodišče) in klinično remisijo po indeksu PUCAI (opredeljena kot indeks PUCAI < 10) v 8. tednu in 52. tednu (preglednica 33).

Preglednica 33. Rezultati raziskovalnih opazovanih dogodkov po indeksu PUCAI

	8. teden	
	Adalimumab[a] največ 160 mg v 0. tednu/placebo v 1. tednu N = 30	**Adalimumab[b,c] največ 160 mg v 0. tednu in 1. tednu** N = 47
Klinična remisija po PUCAI	10/30 (33,3 %)	22/47 (46,8 %)
Klinični odziv po PUCAI	15/30 (50,0 %)	32/47 (68,1 %)
	52. teden	
	Adalimumab[d] največ 40 mg vsak drugi teden N = 31	**Adalimumab[e] največ 40 mg vsak teden** N = 31
Klinična remisija po PUCAI pri bolnikih z odzivom po PMS v 8. tednu	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Klinični odziv po PUCAI pri bolnikih z odzivom po PMS v 8. tednu	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)
[a] Adalimumab 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu, placebo v 1. tednu in adalimumab 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu. [b] Adalimumab 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in adalimumab 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu. [c] Ni vključeno nezaslepljeno zdravljenje z začetnim odmerkom adalimumaba 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu. [d] Adalimumab 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak drugi teden. [e] Adalimumab 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak teden.		

Opomba 1: Obe skupini z indukcijskim zdravljenjem sta prejeli odmerek 0,6 mg/kg (največ 40 mg) v 4. tednu in 6. tednu.
Opomba 2: Bolnike z manjkajočimi vrednostmi v 8. tednu so obravnavali, kot da niso dosegli opazovanih dogodkov.
Opomba 3: Bolnike z manjkajočimi vrednostmi v 52. tednu ali tiste, ki so bili randomizirani na prejemanje ponovnega začetnega odmerka ali vzdrževalnega zdravljenja, so obravnavali kot neodzivne glede opazovanih dogodkov v 52. tednu.

Od bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, ki so med vzdrževalnim obdobjem prejeli ponovno zdravljenje z začetnim odmerkom, sta 2/6 (33 %) dosegla klinični odziv po FMS v 52. tednu.

Kakovost življenja

V skupinah, zdravljenih z adalimumabom, so klinično pomembna izboljšanja glede na izhodišče ugotavljali z vprašalnikom IMPACT III in vprašalnikom za negovalce o zmanjšanju delovne storilnosti in dejavnosti (WPAI – Work Productivity and Activity Impairment).

Klinično pomembna povečanja (izboljšanje) hitrosti rasti glede na izhodišče so opažali pri skupinah, zdravljenih z adalimumabom, klinično pomembna povečanja (izboljšanje) indeksa telesne mase glede na izhodišče so opažali pri preiskovancih, ki so prejemali veliki vzdrževalni odmerek največ 40 mg (0,6 mg/kg) vsak teden.

Uveitis pri pediatričnih bolnikih

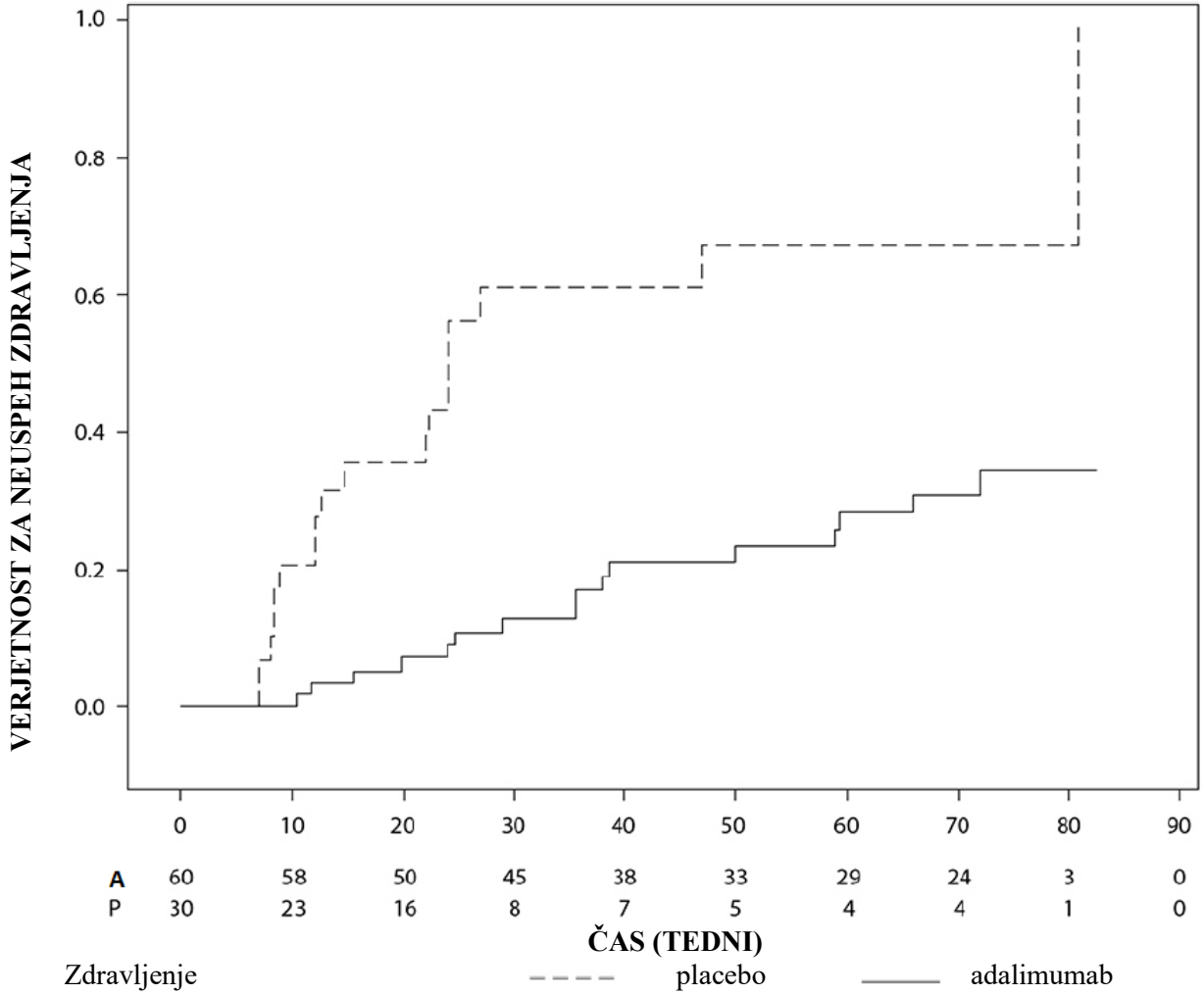
Varnost in učinkovitost adalimumaba sta bili ocenjeni v randomizirani, dvojno slepi, kontrolirani študiji pri 90 pediatričnih bolnikih, starih od 2 do manj kot 18 let, z aktivnim neinfekcijskim anteriornim uveitisom, povezanim z juvenilnim idiopatskim artritisom, ki se niso odzvali na zdravljenje z metotreksatom, ki je trajalo vsaj 12 tednov. Bolniki so prejeli placebo ali 20 mg adalimumaba (če so tehtali manj kot 30 kg) ali 40 mg adalimumaba (če so tehtali 30 kg ali več) vsak drugi teden v kombinaciji z izhodiščnim odmerkom metotreksata.

Primarni opazovani dogodek je bil "čas do neuspeha zdravljenja". Merila, s katerimi so določali neuspeh zdravljenja, so bili poslabšanje ali vztrajno neizboljšanje očesnega vnetja, delno izboljšanje z razvojem trajnih sočasnih očesnih bolezni ali poslabšanjem sočasnih očesnih bolezni, nedovoljena uporaba sočasnih zdravil ter prekinitev zdravljenja za daljše časovno obdobje.

Klinični odziv

Adalimumab je značilno podaljšal čas do neuspeha zdravljenja v primerjavi s placebom (glejte sliko 3, $p < 0,0001$ iz testa log-rank). Mediani čas do neuspeha zdravljenja je bil 24,1 tedna za preiskovance, ki so se zdravili s placebom, medtem ko medianega časa do neuspeha zdravljenja pri preiskovancih, ki so bili zdravljeni z adalimumabom, ni bilo mogoče oceniti, ker je bilo zdravljenje neuspešno pri manj kot polovici teh preiskovancev. Adalimumab je značilno zmanjšal tveganje za neuspeh zdravljenja za 75 % glede na placebo, kot prikazuje razmerje ogroženosti (HR = 0,25 [95-% IZ: 0,12; 0,49]).

Slika 3: Kaplan-Meierjevi krivulji, ki povzemata čas do neuspeha zdravljenja v študiji uveitisa pri pediatričnih bolnikih



Opomba: P = placebo (število rizičnih preiskovancev); **A = adalimumab** (število rizičnih preiskovancev).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in porazdelitev

Po subkutani uporabi enega samega 40 mg odmerka sta bili absorpcija in distribucija adalimumaba počasni in največja koncentracija v serumu je bila dosežena približno 5 dni po uporabi. Povprečna absolutna biološka uporabnost adalimumaba, ocenjena iz treh študij po enem 40 mg odmerku subkutano, je 64 %. Po enem samem intravenskem odmerku od 0,25 do 10 mg/kg so bile koncentracije sorazmerne odmerku. Po odmerkih 0,5 mg/kg (~40 mg) je bil očistek od 11 do 15 ml/uro, volumen distribucije (Vss) od 5 do 6 litrov in povprečni razpolovni čas terminalne faze približno dva tedna. Koncentracije adalimumaba v sinovijski tekočini več bolnikov z revmatoidnim artritisom so bile od 31 do 96 % tistih v serumu.

Po subkutani uporabi 40 mg adalimumaba vsak drugi teden pri odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom (RA) so bile povprečne najmanjše koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja približno 5 µg/ml (brez sočasne uporabe metotreksata) in od 8 do 9 µg/ml (s sočasno uporabo metotreksata). Najmanjše koncentracije adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja so naraščale približno sorazmerno odmerku po 20, 40 in 80 mg subkutano vsak drugi teden in vsak teden.

Po uporabi 24 mg/m^2 (največ 40 mg) subkutano vsak drugi teden pri bolnikih s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, starih od 4 do 17 let, je bila povprečna najmanjša koncentracija adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja (vrednosti merjene od 20. do 48. tedna) med

uporabo adalimumaba brez metotreksata 5,6 ± 5,6 µg/ml (koeficient variacije 102 %) in med uporabo z metotreksatom 10,9 ± 5,2 µg/ml (koeficient variacije 47,7 %).

Pri bolnikih s poliartikularnim JIA, starih od 2 do < 4 leta ali starih 4 leta ali več in s telesno maso < 15 kg, ki so prejemali adalimumab v odmerku 24 mg/m^2, je bila povprečna najmanjša koncentracija adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja 6,0 ± 6,1 µg/ml (KV 101 %) med uporabo adalimumaba brez metotreksata in 7,9 ± 5,6 µg/ml (KV 71,2 %) med sočasno uporabo metotreksata.

Po dajanju 24 mg/m^2 (največ 40 mg) subkutano vsak drugi teden bolnikom z artritisom, povezanim z entezitisom, ki so bili stari od 6 do 17 let, je bila povprečna najmanjša koncentracija adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja (vrednost merjena v 24. tednu) 8,8 ± 6,6 µg/ml med uporabo adalimumaba brez metotreksata in 11,8 ± 4,3 µg/ml med sočasno uporabo metotreksata.

Po subkutanem dajanju 40 mg adalimumaba vsak drugi teden odraslim bolnikom z ne-radiografskim aksialnim spondiloartritisom je bila povprečna (±SD) najmanjša koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja (merjena v 68. tednu) 8,0 ± 4,6 µg/ml.

Pri odraslih bolnikih s psoriazo je bila povprečna najmanjša koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja med monoterapijo s 40 mg adalimumaba vsak drugi teden 5 µg/ml.

Po dajanju adalimumaba 0,8 mg/kg (največ 40 mg) subkutano vsak drugi teden pediatričnim bolnikom s kronično psoriazo v plakih, je bila povprečna (±SD) najmanjša koncentracija adalimumaba v stanju dinamičnega ravnovesja približno 7,4± 5,8 µg/ml (79 % KV).

Pri odraslih bolnikih s hidradenitis suppurativa doseže odmerek 160 mg adalimumaba na 0. teden, ki mu sledi 80 mg adalimumaba 2. teden, najnižjo koncentracijo adalimumaba v serumu pred naslednjim odmerkom približno 7 do 8 µg/ml v 2. tednu in v 4. tednu. Najnižja koncentracija pred naslednjim odmerkom v stanju dinamičnega ravnovesja je bila približno 8 do 10 µg/ml med 12. tednom in 36. tednom pri zdravljenju z odmerkom 40 mg adalimumaba vsak teden.

Izpostavljenost adalimumabu pri mladostnikih s HS je bila napovedana z uporabo populacijskega farmakokinetičnega modeliranja in simulacije, ki temelji na farmakokinetiki indikacij pri drugih pediatričnih bolnikih (psoriaza pri pediatričnih bolnikih, juvenilni idiopatski artritis, Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih in artritis, povezan z entezitisom). Priporočena shema odmerjanja pri mladostnikih s HS je 40 mg vsak drugi teden. Ker lahko velikost telesa vpliva na izpostavljenost adalimumabu, lahko mladostnikom z večjo telesno maso in nezadostnim odzivom na zdravljenje koristi jemanje priporočenega odmerka za odrasle, 40 mg vsak teden.

Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo doseže polnilni odmerek 80 mg adalimumaba na 0. teden, ki mu sledi 40 mg adalimumaba 2. teden, med obdobjem indukcije najmanjšo koncentracijo v serumu približno 5,5 µg/ml. Polnilni odmerek 160 mg adalimumaba na 0. teden, ki mu sledi 80 mg adalimumaba 2. teden, doseže med obdobjem indukcije najmanjšo koncentracijo v serumu približno 12 µg/ml. Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, ki so dobivali vzdrževalni odmerek 40 mg adalimumaba vsak drugi teden, so ugotovili najnižjo koncentracijo pred naslednjim odmerkom v stanju dinamičnega ravnovesja približno 7 µg/ml.

Pediatrični bolniki z zmerno do hudo Crohnovo boleznijo so odvisno od njihove telesne mase (več ali manj od 40 kg) dobivali odprt začetni odmerek adalimumaba 160/80 mg v 0. tednu in 80/40 mg v 2. tednu. V 4. tednu so bili bolniki randomizirani 1:1 bodisi v skupino s standardnim vzdrževalnim odmerkom (40/20 mg vsak drugi teden) ali v skupino z majhnim vzdrževalnim odmerkom (20/10 mg vsak drugi teden), odvisno od njihove telesne mase. Srednje (±SD) serumske koncentracije adalimumaba, dosežene v 4. tednu, so bile 15,7 ± 6,6 µg/ml pri bolnikih ≥ 40 kg (160/80 mg) in 10,6 ± 6,1 µg/ml pri bolnikih < 40 kg (80/40 mg).

Pri bolnikih, ki so ostali na njihovi randomizirani terapiji, so bile srednje najmanjše koncentracije adalimumaba v 52. tednu 9,5 ± 5,6 µg/ml v skupini s standardnim odmerkom in 3,5 ± 2,2 µg/ml v skupini z majhnim odmerkom. Srednje najmanjše koncentracije so se pri bolnikih, ki so 52 tednov še

naprej prejemali zdravljenje z adalimumabom vsak drugi teden, ohranile. Pri bolnikih, ki so prešli iz režima vsak drugi teden na režim vsak teden, so bile srednje (± SD) serumske koncentracije adalimumaba v 52. tednu 15,3 ± 11,4 μg/ml (40/20 mg, tedensko) in 6,7 ± 3,5 μg/ml (20/10 mg, tedensko).

Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom doseže polnilni odmerek 160 mg adalimumaba na 0. teden, ki mu sledi 40 mg adalimumaba 2. teden, med obdobjem indukcije najmanjšo koncentracijo v serumu približno 12 μg/ml. Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom, ki so dobivali vzdrževalni odmerek 40 mg adalimumaba vsak drugi teden, so ugotovili povprečno najmanjšo koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja približno 8 μg/ml.

Potem ko so pediatričnim bolnikom z ulceroznim kolitisom subkutano aplicirali odmerek na osnovi telesne mase, in sicer 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak drugi teden, je bila povprečna najmanjša koncentracija adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja v 52. tednu 5,01 ± 3,28 μg/ml. Pri bolnikih, ki so prejemali 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak teden, je bila povprečna (±SD) najmanjša koncentracija adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja v 52. tednu 15,7 ± 5,60 μg/ml.

Pri odraslih bolnikih z uveitisom je polnilni odmerek 80 mg adalimumaba v 0. tednu, ki mu je sledil odmerek 40 mg adalimumaba vsak drugi teden z začetkom v 1. tednu, povzročil povprečno koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja približno 8 do 10 μg/ml.

Izpostavljenost adalimumabu pri pediatričnih bolnikih z uveitisom je bila napovedana z uporabo populacijskega farmakokinetičnega modeliranja in simulacije, ki temelji na farmakokinetiki navzkrižnih indikacij pri drugih pediatričnih bolnikih (psoriaza pri pediatričnih bolnikih, juvenilni idiopatski artritis, Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih in artritis, povezan z entezitisom). Klinični podatki o izpostavljenosti pri uporabi polnilnega odmerka pri otrocih, mlajših od 6 let, niso na voljo. Napovedane izpostavljenosti nakazujejo, da lahko polnilni odmerek v odsotnosti metotreksata povzroči začetno povečanje sistemske izpostavljenosti.

Populacijsko farmakokinetično in farmakokinetično/farmakodinamično modeliranje in simulacija so za adalimumab napovedali primerljivo izpostavljenost in učinkovitost pri bolnikih, zdravljenih z 80 mg vsak drugi teden v primerjavi s 40 mg vsak teden (vključno z odraslimi bolniki z RA, HS, UC, CD ali Ps, mladostniki s HS in pediatričnimi bolniki ≥ 40 kg s CD in UC).

Razmerje med izpostavljenostjo in odzivom pri pediatrični populaciji

Na podlagi podatkov iz kliničnih študij pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom (JIA) (poliartikularnim idiopatskim artritisom (pJIA) in z artritisom, povezanim z entezitisom (ERA)) je bilo dokazano razmerje med izpostavljenostjo in odzivom med plazemskimi koncentracijami in PedACR (PedACR - American College of Rheumatology pediatric) odzivom. Navidezna koncentracija adalimumaba v plazmi, ki doseže polovico največje verjetnosti Ped ACR 50 odziva (EC50) je bila 3 μg/ml (95 % IZ: 1–6 μg/ml).

Razmerji med izpostavljenostjo in odzivom med koncentracijo adalimumaba in učinkovitostjo pri pediatričnih bolnikih s hudo kronično psoriazo v plakih sta bili za PASI 75 (PASI – Psoriasis Area and Severity Index) in za PGA (PGA – Physician's Global Assessment) čisto ali minimalno. PASI 75 in PGA čisto ali minimalno, sta se povečevali z zvečanjem koncentracije adalimumaba, obe s podobno navidezno EC50, za približno 4,5 μg/ml (95 % IZ 0,4–47,6 in 1,9–10,5).

Izločanje

Analize populacijske farmakokinetike s podatki za več kot 1300 bolnikov z revmatoidnim artritisom so pokazale trend k večjemu navideznemu očistku adalimumaba z večanjem telesne teže. Po korekciji za razlike v teži se je izkazalo, da spol in starost po vsem sodeč minimalno vplivata na očistek adalimumaba. Ugotovljeno je bilo, da so koncentracije prostega adalimumaba (tiste, ki ni vezan na protitelesa proti adalimumabu) v serumu manjše pri bolnikih, ki imajo merljivo raven teh protiteles.

Okvara jeter ali ledvic

Adalimumaba niso proučili pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi študij toksičnosti posameznih odmerkov, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Raziskava embrio-fetalne razvojne toksičnosti/perinatalnega razvoja je bila narejena pri opicah *Cynomologous* z odmerki 0, 30 in 100 mg/kg (od 9 do 17 opic na skupino) in ni pokazala znakov okvare plodov zaradi adalimumaba. Z adalimumabom niso bile narejene niti raziskave kancerogenosti, niti standardne ocene plodnosti ter poporodne toksičnosti, in sicer zato, ker ni ustreznih modelov za protitelo z omejeno navzkrižno reaktivnostjo z glodalskim TNF, in zaradi nastanka nevtralizirajočih protiteles pri glodalcih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

adipinska kislina
manitol (E421)
polisorbat 80 (E433)
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH) (E507)
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH) (E524)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C). Ne zamrzujte. Napolnjeno injekcijsko brizgo ali napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Posamezna napolnjena injekcijska brizga ali napolnjen injekcijski peresnik zdravila Hefiya se lahko shranjuje pri temperaturi do največ 25 ºC za obdobje do 42 dni. Napolnjena injekcijska brizga ali napolnjen injekcijski peresnik morata biti zaščitena pred svetlobo. Če se ne uporabita v 42 dneh, ju je treba zavreči.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Hefiya 20 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

0,2 ml raztopina v napolnjeni injekcijski brizgi za enkratno uporabo iz prozornega stekla tipa I z gumijasto zaporko (bromobutilni kavčuk) in z iglo iz nerjavečega jekla premera 29 G z držalom, z gumijastim pokrovčkom za iglo (termoplastični elastomer) in s plastičnim batom.

Večkratno pakiranje, ki vsebuje 2 (2 pakiranji po 1) napolnjeni injekcijski brizgi.

Hefiya 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

0,4 ml raztopina v napolnjeni injekcijski brizgi za enkratno uporabo iz prozornega stekla tipa I z gumijasto zaporko (bromobutilni kavčuk) in z iglo iz nerjavečega jekla premera 29 G z avtomatskim ščitnikom za iglo z držalom, z gumijastim pokrovčkom za iglo (termoplastični elastomer) in s plastičnim batom.

Pakiranja po 1 in 2 napolnjeni injekcijski brizgi v pretisnem omotu
Večkratno pakiranje, ki vsebuje 6 (3 pakiranja po 2) napolnjenih injekcijskih brizg v pretisnem omotu

Hefiya 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

0,4 ml raztopina v napolnjeni injekcijski brizgi za enkratno uporabo, v peresniku trikotne oblike s prozornim okencem in oznako. Brizga v peresniku je narejena iz prozornega stekla tipa I z iglo iz nerjavečega jekla premera 29 G, notranjim gumijastim pokrovčkom za iglo (termoplastični elastomer) in gumijasto zaporko (bromobutilni kavčuk).

Pakiranja po 1, 2 in 4 napolnjene injekcijske peresnike
Večkratno pakiranje, ki vsebuje 6 (3 pakiranja po 2) napolnjenih injekcijskih peresnikov

Hefiya 80 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

0,8 ml raztopina v napolnjeni injekcijski brizgi za enkratno uporabo iz prozornega stekla tipa I z gumijasto zaporko (bromobutilni kavčuk) in z iglo iz nerjavečega jekla premera 29 G z avtomatskim ščitnikom za iglo z držalom, z gumijastim pokrovčkom za iglo (termoplastični elastomer) in s plastičnim batom.

Pakiranja po 1 in 2 napolnjeni injekcijski brizgi v pretisnem omotu

Hefiya 80 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

0,8 ml raztopina v napolnjeni injekcijski brizgi za enkratno uporabo, v peresniku trikotne oblike s prozornim okencem in oznako. Brizga v peresniku je narejena iz prozornega stekla tipa I z iglo iz nerjavečega jekla premera 29 G, notranjim gumijastim pokrovčkom za iglo (termoplastični elastomer) in gumijasto zaporko (bromobutilni kavčuk).

Pakiranja po 1, 2 in 3 napolnjene injekcijske peresnike

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Celotna navodila za uporabo so navedena v navodilu za uporabo, poglavje 7, „Navodila za uporabo“.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Avstrija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Hefiya 20 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

EU/1/18/1287/019

Hefiya 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

EU/1/18/1287/012
EU/1/18/1287/013
EU/1/18/1287/014

Hefiya 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

EU/1/18/1287/015
EU/1/18/1287/016
EU/1/18/1287/017
EU/1/18/1287/018

Hefiya 80 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

EU/1/18/1287/008
EU/1/18/1287/009

Hefiya 80 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

EU/1/18/1287/010
EU/1/18/1287/011
EU/1/18/1287/020

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 26. julij 2018
Datum zadnjega podaljšanja: 6. februar 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila https://www.ema.europa.eu.

PRILOGA II

A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev biološke učinkovine

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Avstrija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Kolodvorska Cesta 27
1234 Mengeš
Slovenija

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Avstrija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Avstrija

V natisnjenem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;

- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Opozorilne kartice za bolnika (za odrasle in otroke) vsebujejo naslednje ključne podatke:
  - okužbe, vključno s tuberkulozo;
  - rak;
  - težave živčnega sistema;
  - cepljenja.

PRILOGA III

OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA ZA POSAMIČNO PAKIRANJE

1. IME ZDRAVILA

Hefiya 20 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
adalimumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 0,4 ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 20 mg adalimumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: adipinska kislina, citronska kislina monohidrat, natrijev klorid, manitol, polisorbat 80, klorovodikova kislina, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
20 mg/0,4 ml
2 napolnjeni injekcijski brizgi

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Subkutana uporaba.
Samo za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.

Napolnjeni injekcijski brizgi shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Avstrija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1287/007 2 napolnjeni injekcijski brizgi

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Hefiya 20 mg/0,4 ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

BESEDILO NA OMOTU

1. IME ZDRAVILA

Hefiya 20 mg injekcija
adalimumab

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

SANDOZ

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

s.c.
20 mg/0,4 ml

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

OZNAČITEV NA BRIZGI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Hefiya 20 mg injekcija
adalimumab
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

0,4 ml

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA ZA VEČKRATNO PAKIRANJE (VKLJUČUJE MODRO OKENCE)

1. IME ZDRAVILA

Hefiya 20 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
adalimumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 0,2 ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 20 mg adalimumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: adipinska kislina, manitol, polisorbat 80, klorovodikova kislina, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
20 mg/0,2 ml

Večkratno pakiranje: 2 napolnjeni injekcijski brizgi (2 pakiranji po 1)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Subkutana uporaba.
Samo za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.

Napolnjene injekcijske brizge shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Avstrija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1287/019 2 napolnjeni injekcijski brizgi (2 pakiranji po 1)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Hefiya 20 mg/0,2 ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

NOTRANJA ŠKATLA ZA VEČKRATNO PAKIRANJE (BREZ MODREGA OKENCA)

1. IME ZDRAVILA

Hefiya 20 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
adalimumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 0,2 ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 20 mg adalimumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: adipinska kislina, manitol, polisorbat 80, klorovodikova kislina, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
20 mg/0,2 ml
1 napolnjena injekcijska brizga
Sestavni del večkratnega pakiranja, ni za posamično prodajo.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Subkutana uporaba.
Samo za enkratno uporabo.

Odprite tukaj

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Avstrija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1287/019 2 napolnjeni injekcijski brizgi (2 pakiranji po 1)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Hefiya 20 mg/0,2 ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

OZNAČITEV NA BRIZGI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Hefiya 20 mg injekcija
adalimumab
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

0,2 ml

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA ZA POSAMIČNO PAKIRANJE

1. IME ZDRAVILA

Hefiya 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
adalimumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 0,8 ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 40 mg adalimumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: adipinska kislina, citronska kislina monohidrat, natrijev klorid, manitol, polisorbat 80, klorovodikova kislina, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
40 mg/0,8 ml

1 napolnjena injekcijska brizga

2 napolnjeni injekcijski brizgi

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Subkutana uporaba.
Samo za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Napolnjeni injekcijski brizgi shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Avstrija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1287/001 1 napolnjena injekcijska brizga
EU/1/18/1287/002 2 napolnjeni injekcijski brizgi

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Hefiya 40 mg/0,8 ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA ZA VEČKRATNO PAKIRANJE (VKLJUČUJE MODRO OKENCE)

1. IME ZDRAVILA

Hefiya 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
adalimumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 0,8 ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 40 mg adalimumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: adipinska kislina, citronska kislina monohidrat, natrijev klorid, manitol, polisorbat 80, klorovodikova kislina, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
40 mg/0,8 ml

Večkratno pakiranje: 6 napolnjenih injekcijskih brizg (3 pakiranja po 2)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Subkutana uporaba.
Samo za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.

Napolnjene injekcijske brizge shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Avstrija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1287/003 6 napolnjenih injekcijskih brizg (3 pakiranja po 2)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Hefiya 40 mg/0,8 ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

NOTRANJA ŠKATLA ZA VEČKRATNO PAKIRANJE (BREZ MODREGA OKENCA)

1. IME ZDRAVILA

Hefiya 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
adalimumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 0,8 ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 40 mg adalimumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: adipinska kislina, citronska kislina monohidrat, natrijev klorid, manitol, polisorbat 80, klorovodikova kislina, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
40 mg/0,8 ml

2 napolnjeni injekcijski brizgi

Sestavni del večkratnega pakiranja, ni za posamično prodajo.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Subkutana uporaba.
Samo za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.

Napolnjene injekcijske brizge shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Avstrija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1287/003 6 napolnjenih injekcijskih brizg (3 pakiranja po 2)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Hefiya 40 mg/0,8 ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

BESEDILO NA OMOTU

1. IME ZDRAVILA

Hefiya 40 mg injekcija
adalimumab

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

SANDOZ

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

s.c.
40 mg/0,8 ml

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

OZNAČITEV NA BRIZGI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Hefiya 40 mg injekcija
adalimumab
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

0,8 ml

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA POSAMIČNEGA PAKIRANJA

1. IME ZDRAVILA

Hefiya 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
adalimumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En 0,8 ml napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 40 mg adalimumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: adipinska kislina, citronska kislina monohidrat, natrijev klorid, manitol, polisorbat 80, klorovodikova kislina, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
40 mg/0,8 ml

1 napolnjen injekcijski peresnik (SensoReady)

2 napolnjena injekcijska peresnika (SensoReady)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Subkutana uporaba.
Samo za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Napolnjena injekcijska peresnika shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Avstrija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1287/004 1 napolnjen injekcijski peresnik
EU/1/18/1287/005 2 napolnjena injekcijska peresnika

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Hefiya 40 mg/0,8 ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA ZA VEČKRATNO PAKIRANJE (VKLJUČUJE MODRO OKENCE)

1. IME ZDRAVILA

Hefiya 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
adalimumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En 0,8 ml napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 40 mg adalimumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: adipinska kislina, citronska kislina monohidrat, natrijev klorid, manitol, polisorbat 80, klorovodikova kislina, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
40 mg/0,8 ml

Večkratno pakiranje: 6 (3 pakiranja po 2) napolnjenih injekcijskih peresnikov (SensoReady)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Subkutana uporaba.
Samo za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.

Napolnjene injekcijske peresnike shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Avstrija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1287/006 6 napolnjenih injekcijskih peresnikov (3 pakiranja po 2)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Hefiya 40 mg/0,8 ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

NOTRANJA ŠKATLA ZA VEČKRATNO PAKIRANJE (BREZ MODREGA OKENCA)

1. IME ZDRAVILA

Hefiya 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
adalimumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En 0,8 ml napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 40 mg adalimumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: adipinska kislina, citronska kislina monohidrat, natrijev klorid, manitol, polisorbat 80, klorovodikova kislina, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
40 mg/0,8 ml

2 napolnjena injekcijska peresnika (SensoReady)

Sestavni del večkratnega pakiranja, ni za posamično prodajo.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Subkutana uporaba.
Samo za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.

Napolnjene injekcijske peresnike shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Avstrija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1287/006 6 napolnjenih injekcijskih peresnikov (3 pakiranja po 2)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Hefiya 40 mg/0,8 ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

OZNAČITEV NA PERESNIKU

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Hefiya 40 mg injekcija
adalimumab
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

0,8 ml

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA ZA POSAMIČNO PAKIRANJE

1. IME ZDRAVILA

Hefiya 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
adalimumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 0,4 ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 40 mg adalimumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: adipinska kislina, manitol, polisorbat 80, klorovodikova kislina, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
40 mg/0,4 ml

1 napolnjena injekcijska brizga
2 napolnjeni injekcijski brizgi

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Subkutana uporaba.
Samo za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Napolnjeni injekcijski brizgi shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Avstrija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1287/012 1 napolnjena injekcijska brizga
EU/1/18/1287/013 2 napolnjeni injekcijski brizgi

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Hefiya 40 mg/0,4 ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA ZA VEČKRATNO PAKIRANJE (VKLJUČUJE MODRO OKENCE)

1. IME ZDRAVILA

Hefiya 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
adalimumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 0,4 ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 40 mg adalimumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: adipinska kislina, manitol, polisorbat 80, klorovodikova kislina, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
40 mg/0,4 ml

Večkratno pakiranje: 6 napolnjenih injekcijskih brizg (3 pakiranja po 2)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Subkutana uporaba.
Samo za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.

Napolnjene injekcijske brizge shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Avstrija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1287/014 6 napolnjenih injekcijskih brizg (3 pakiranja po 2)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Hefiya 40 mg/0,4 ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

NOTRANJA ŠKATLA ZA VEČKRATNO PAKIRANJE (BREZ MODREGA OKENCA)

1. IME ZDRAVILA

Hefiya 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
adalimumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 0,4 ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 40 mg adalimumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: adipinska kislina, manitol, polisorbat 80, klorovodikova kislina, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
40 mg/0,4 ml

2 napolnjeni injekcijski brizgi
Sestavni del večkratnega pakiranja, ni za posamično prodajo.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Subkutana uporaba.
Samo za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.

Napolnjene injekcijske brizge shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Avstrija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1287/014 6 napolnjenih injekcijskih brizg (3 pakiranja po 2)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Hefiya 40 mg/0,4 ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

BESEDILO NA OMOTU

1. IME ZDRAVILA

Hefiya 40 mg injekcija
adalimumab

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

SANDOZ

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

s.c.
40 mg/0,4 ml

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

OZNAČITEV NA BRIZGI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Hefiya 40 mg injekcija
adalimumab
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

0,4 ml

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA POSAMIČNEGA PAKIRANJA

1. IME ZDRAVILA

Hefiya 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
adalimumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En 0,4 ml napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 40 mg adalimumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: adipinska kislina, manitol, polisorbat 80, klorovodikova kislina, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
40 mg/0,4 ml

1 napolnjen injekcijski peresnik (SensoReady)

2 napolnjena injekcijska peresnika (SensoReady)
4 napolnjeni injekcijski peresniki (SensoReady)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Subkutana uporaba.
Samo za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Napolnjene injekcijske peresnike shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Avstrija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1287/015 1 napolnjen injekcijski peresnik
EU/1/18/1287/016 2 napolnjena injekcijska peresnika
EU/1/18/1287/017 4 napolnjeni injekcijski peresniki

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Hefiya 40 mg/0,4 ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA ZA VEČKRATNO PAKIRANJE (VKLJUČUJE MODRO OKENCE)

1. IME ZDRAVILA

Hefiya 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
adalimumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En 0,4 ml napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 40 mg adalimumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: adipinska kislina, manitol, polisorbat 80, klorovodikova kislina, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
40 mg/0,4 ml

Večkratno pakiranje: 6 (3 pakiranja po 2) napolnjenih injekcijskih peresnikov (SensoReady)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Subkutana uporaba.
Samo za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.

Napolnjene injekcijske peresnike shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Avstrija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1287/018 6 napolnjenih injekcijskih peresnikov (3 pakiranja po 2)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Hefiya 40 mg/0,4 ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

NOTRANJA ŠKATLA ZA VEČKRATNO PAKIRANJE (BREZ MODREGA OKENCA)

1. IME ZDRAVILA

Hefiya 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
adalimumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En 0,4 ml napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 40 mg adalimumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: adipinska kislina, manitol, polisorbat 80, klorovodikova kislina, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
40 mg/0,4 ml

2 napolnjena injekcijska peresnika (SensoReady)

Sestavni del večkratnega pakiranja, ni za posamično prodajo.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Subkutana uporaba.
Samo za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.

Napolnjene injekcijske peresnike shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Avstrija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1287/018 6 napolnjenih injekcijskih peresnikov (3 pakiranja po 2)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Hefiya 40 mg/0,4 ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

OZNAČITEV NA PERESNIKU

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Hefiya 40 mg injekcija
adalimumab
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

0,4 ml

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA ZA POSAMIČNO PAKIRANJE

1. IME ZDRAVILA

Hefiya 80 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
adalimumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 0,8 ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 80 mg adalimumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: adipinska kislina, manitol, polisorbat 80, klorovodikova kislina, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
80 mg/0,8 ml

1 napolnjena injekcijska brizga
2 napolnjeni injekcijski brizgi

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Subkutana uporaba.
Samo za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Napolnjeni injekcijski brizgi shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Avstrija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1287/008 1 napolnjena injekcijska brizga
EU/1/18/1287/009 2 napolnjeni injekcijski brizgi

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Hefiya 80 mg/0,8 ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

BESEDILO NA OMOTU

1. IME ZDRAVILA

Hefiya 80 mg injekcija
adalimumab

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

SANDOZ

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

s.c.
80 mg/0,8 ml

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

OZNAČITEV NA BRIZGI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Hefiya 80 mg injekcija
adalimumab
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

0,8 ml

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA POSAMIČNEGA PAKIRANJA

1. IME ZDRAVILA

Hefiya 80 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
adalimumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En 0,8 ml napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 80 mg adalimumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: adipinska kislina, manitol, polisorbat 80, klorovodikova kislina, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
80 mg/0,8 ml

1 napolnjen injekcijski peresnik (SensoReady)
2 napolnjena injekcijska peresnika (SensoReady)
3 napolnjeni injekcijski peresniki (SensoReady)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Subkutana uporaba.
Samo za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Napolnjena injekcijska peresnika shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Avstrija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1287/010 1 napolnjen injekcijski peresnik
EU/1/18/1287/011 2 napolnjena injekcijska peresnika
EU/1/18/1287/020 3 napolnjeni injekcijski peresniki

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Hefiya 80 mg/0,8 ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

OZNAČITEV NA PERESNIKU

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Hefiya 80 mg injekcija
adalimumab
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

0,8 ml

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Hefiya 20 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
adalimumab
20 mg/0,4 ml

Preden začne vaš otrok uporabljati to zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje pomembne podatke!
- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Zdravnik vam bo dal tudi opozorilno kartico za bolnika. Ta vsebuje pomembne varnostne informacije, s katerimi morate biti seznanjeni, preden začne vaš otrok uporabljati zdravilo Hefiya in med zdravljenjem z njim. To opozorilno kartico za bolnika imejte pri sebi oz. naj jo ima otrok pri sebi med zdravljenjem in še štiri mesece po otrokovi zadnji injekciji zdravila Hefiya.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano samo vašemu otroku in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne znakom vašega otroka.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Hefiya in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden bo vaš otrok uporabil zdravilo Hefiya
3. Kako uporabljati zdravilo Hefiya
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Hefiya
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
7. Navodila za uporabo

1. Kaj je zdravilo Hefiya in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Hefiya vsebuje učinkovino adalimumab, ki deluje na imunski sistem (obrambni mehanizem) telesa.

Zdravilo Hefiya je namenjeno za zdravljenje vnetnih bolezni, opisanih spodaj:
- poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa,
- artritisa, povezanega z entezitisom,
- luskavice (psoriaze) v plakih pri pediatričnih bolnikih,
- Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih,
- neinfekcijskega uveitisa pri pediatričnih bolnikih.

Učinkovina v zdravilu Hefiya, adalimumab, je monoklonsko protitelo. Monoklonska protitelesa so beljakovine, ki se vežejo na specifične tarče v telesu.

Tarča adalimumaba je druga beljakovina, ki se imenuje tumorje nekrotizirajoči faktor (TNFα), ki je prisoten v povečanih koncentracijah pri zgoraj navedenih vnetnih boleznih. Z vezavo na TNFα zdravilo Hefiya zavre njegovo delovanje in zmanjša vnetni proces pri teh boleznih.

<u>Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis in artritis, povezan z entezitisom</u>

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis in artritis, povezan z entezitisom sta vnetni bolezni sklepov, ki se običajno prvič pojavita v otroštvu.

Zdravilo Hefiya se uporablja za zdravljenje poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa pri otrocih in mladostnikih, starih 2 do 17 let in artritisa, povezanega z entezitisom pri otrocih in

mladostnikih starih od 6 do 17 let. Bolniki lahko najprej prejmejo druga imunomodulirajoča zdravila, npr. metotreksat. Če ta zdravila ne delujejo dovolj dobro, bolniki za zdravljenje poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa ali artritisa, povezanega z entezitisom, dobijo zdravilo Hefiya.

Luskavica (psoriaza) v plakih pri pediatričnih bolnikih

Luskavica v plakih je vnetna bolezen kože, pri kateri nastajajo rdeče, kosmičaste, krastave lise na koži, pokrite s srebrnimi luskami. Luskavica v plakih lahko prizadene tudi nohte, ki postanejo krušljivi, zadebeljeni in se dvignejo od nohtne posteljice, kar je lahko boleče. Domneva se, da luskavico povzroči motnja v delovanju imunskega sistema, ki ima za posledico povečano nastajanje kožnih celic.

Zdravilo Hefiya se uporablja za zdravljenje hude luskavice v plakih pri otrocih in mladostnikih, starih od 4 do 17 let, pri katerih zdravila, ki se nanašajo na kožo, in zdravljenje z UV-svetlobo niso dovolj dobro delovali ali pa niso primerni.

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Crohnova bolezen je vnetna bolezen črevesa.

Zdravilo Hefiya se uporablja za zdravljenje zmerne do hude Crohnove bolezni pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let.

Vaš otrok bo morda najprej dobil druga zdravila. Če ta zdravila ne bodo dovolj učinkovita, bo vaš otrok za zmanjšanje znakov in simptomov bolezni dobil zdravilo Hefiya.

Neinfekcijski uveitis pri pediatričnih bolnikih

Neinfekcijski uveitis je vnetna bolezen, ki prizadene določene dele očesa. Vnetje povzroči poslabšanje vida in/ali prisotnost delcev v očesu (črnih pik ali koprenastih črt, ki se premikajo po vidnem polju). Zdravilo Hefiya deluje tako, da zmanjša tako vnetje.

Zdravilo Hefiya se uporablja za zdravljenje otrok, starejših od 2 let, s kroničnim neinfekcijskim uveitisom, kjer vnetje prizadene sprednji del očesa.

Vaš otrok bo morda najprej dobil druga zdravila. Če ta zdravila ne bodo dovolj učinkovita, bo vaš otrok za zmanjšanje znakov in simptomov bolezni dobil zdravilo Hefiya.

2. Kaj morate vedeti, preden bo vaš otrok uporabil zdravilo Hefiya

Ne uporabljajte zdravila Hefiya

- če je vaš otrok alergičen na adalimumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če ima vaš otrok hudo okužbo, vključno s tuberkulozo, sepso (zastrupitev krvi) ali drugo oportunistično okužbo (neobičajne okužbe, povezane z oslabljenim imunskim sistemom). Pomembno je, da zdravniku poveste, če vaš otrok kaže simptome okužb, npr. zvišano telesno temperaturo, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi (glejte "Opozorila in previdnostni ukrepi").
- če ima vaš otrok zmerno ali hudo srčno popuščanje. Pomembno je, da zdravniku poveste, če je vaš otrok imel ali ima kakšno resno bolezen srca (glejte "Opozorila in previdnostni ukrepi").

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Hefiya se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Alergijska reakcija

- Če ima vaš otrok alergijske reakcije s simptomi, kot so tiščanje v prsih, piskajoče dihanje, omotica, otekanje ali izpuščaj, zdravila Hefiya ne injicirajte več in se takoj posvetujte z zdravnikom, saj so v redkih primerih te reakcije lahko življenje ogrožajoče.

Okužba

- Če ima vaš otrok kakšno okužbo, vključno z dolgotrajno ali omejeno okužbo (npr. razjedo na nogi), se pred uporabo zdravila Hefiya posvetujte z zdravnikom. Če niste gotovi, se posvetujte z zdravnikom.
- Med zdravljenjem z zdravilom Hefiya se lahko poveča dovzetnost za okužbe. Tveganje je lahko večje, če ima vaš otrok zmanjšano delovanje pljuč. Te okužbe so lahko resne in vključujejo tuberkulozo, okužbe, ki jih povzročijo virusi, glive, paraziti ali bakterije ali drugi nenavadni kužni organizmi, in sepso (zastrupitev krvi).
- V redkih primerih so te okužbe lahko življenje ogrožajoče. Pomembno je, da zdravniku poveste, če vaš otrok kaže simptome, kot so npr. zvišana telesna temperatura, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi. Zdravnik bo morda priporočil začasno prekinitev uporabe zdravila Hefiya.

Tuberkuloza (TB)

- Ker so bili pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, opisani primeri tuberkuloze, bo zdravnik pred začetkom zdravljenja z zdravilom Hefiya preiskal vašega otroka glede znakov in simptomov tuberkuloze. To bo vključevalo natančno zdravniško oceno vključno s poizvedbo o zdravju vašega otroka v preteklosti in ustrezne preiskave (npr. rentgensko slikanje prsnih organov in tuberkulinski test). Izvedbo in rezultate teh preiskav je treba zabeležiti na opozorilni kartici vašega otroka. Zelo pomembno je, da zdravniku poveste, če je vaš otrok kadarkoli imel tuberkulozo ali je bil v tesnem stiku s kom, ki jo je imel. Tuberkuloza se lahko razvije med zdravljenjem, tudi če je imel vaš otrok preventivno zdravljenje za tuberkulozo. Če se med zdravljenjem ali po njem pojavijo simptomi tuberkuloze (trdovraten kašelj, hujšanje, brezvoljnost, rahlo zvišana telesna temperatura) ali kakšne druge okužbe, to takoj povejte zdravniku.

Potovanje/ponavljajoče se okužbe

- Zdravniku povejte, če je vaš otrok živel na območju ali je potoval v predele, kjer so pogoste glivične okužbe, npr. histoplazmoza, kokcidioidomikoza ali blastomikoza.
- Zdravniku povejte, če je imel vaš otrok v preteklosti ponavljajoče se okužbe ali druge bolezni, ki zvečujejo tveganje za okužbe.

Virus hepatitisa B

- Zdravniku povejte, če je vaš otrok nosilec virusa hepatitisa B (HBV), če ima aktivno okužbo s HBV ali če mislite, da bi se lahko nalezel HBV. Zdravnik mora vašega otroka testirati na HBV. Adalimumab lahko pri nosilcih HBV reaktivira okužbo s tem virusom. V redkih primerih, zlasti če vaš otrok uporablja druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem, je reaktivacija okužbe s HBV lahko življenje ogrožajoča.

Kirurški poseg ali poseg na zobeh

- Če bo imel vaš otrok kirurški poseg ali poseg na zobeh, povejte zdravniku, da vaš otrok jemlje zdravilo Hefiya. Zdravnik bo morda priporočil začasno prekinitev uporabe zdravila Hefiya.

Demielinizirajoča bolezen

- Če ima vaš otrok ali pa se pri njem razvija demielinizirajoča bolezen (bolezen, ki prizadene izolacijsko plast okrog živcev, kot je multipla skleroza), bo zdravnik presodil, ali lahko dobiva zdravilo Hefiya. Zdravniku takoj povejte, če se pri vašem otroku pojavijo simptomi, kot so spremembe vida, šibkost rok ali nog ali pa odrevenelost ali mravljinčenje v katerem koli delu telesa.

Cepiva

- Določena cepiva lahko vsebujejo žive, vendar oslabljene oblike bakterij ali virusov, ki povzročajo bolezen, in teh cepiv se med zdravljenjem z zdravilom Hefiya ne sme uporabljati, da ne bi povzročila okužb. Preden vaš otrok opravi kakršnokoli cepljenje, se posvetujte z zdravnikom. Za otroke je priporočljivo, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom Hefiya prejmejo vsa cepljenja, predvidena za njihovo starost, če je le mogoče.

  Če vaša hči prejema zdravilo Hefiya med nosečnostjo, obstaja večje tveganje, da bo njen otrok dobil okužbo do približno pet mesecev po zadnjem odmerku, ki ga je prejela med nosečnostjo. Zato je pomembno, da obvestite zdravnika njenega otroka in druge zdravstvene delavce, da je med nosečnostjo prejemala zdravilo Hefiya, da se lahko odločijo, kdaj bo njen otrok lahko prejel katerokoli cepivo.

Srčno popuščanje

- Pomembno je, da zdravniku poveste, če je vaš otrok imel ali ima kakšno resno bolezen srca. Če ima vaš otrok blago srčno popuščanje in se zdravi z zdravilom Hefiya, mora zdravnik natančno nadzorovati stanje srčnega popuščanja. Če se simptomi srčnega popuščanja (npr. težko dihanje ali otekanje nog) pojavijo na novo ali se poslabšajo, se morate takoj obrniti na zdravnika.

Zvišana telesna temperatura, podplutbe, krvavitve, bledica

- Pri nekaterih bolnikih telo ne ustvari dovolj krvnih celic, ki premagujejo okužbo ali pomagajo pri ustavitvi krvavitve. Če vaš otrok dobi zvišano telesno temperaturo, ki ne mine, ali če se pri njem pojavljajo podplutbe, zlahka zakrvavi ali je zelo bled, se takoj posvetujte z zdravnikom. Morda se bo odločil, da zdravljenje prekine.

Rak

- Med otroki in odraslimi, ki so jemali adalimumab ali druge zaviralce TNFα, so se pojavili zelo redki primeri določenih vrst raka. Pri bolnikih z resnejšim revmatoidnim artritisom, ki imajo bolezen že dolgo, obstaja povečana verjetnost, da zbolijo za limfomom in levkemijo (raka, ki prizadeneta krvne celice in kostni mozeg). Če vaš otrok jemlje zdravilo Hefiya, se pri njem lahko poveča tveganje za pojav limfoma, levkemije ali drugih vrst raka. V redkih primerih so pri bolnikih, ki dobivajo adalimumab, opazili specifično in resno obliko limfoma. Nekateri od teh bolnikov so bili zdravljeni tudi z zdraviloma azatioprinom ali merkaptopurinom. Povejte zdravniku, če vaš otrok prejema azatioprin ali merkaptopurin sočasno z zdravilom Hefiya.
- Pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, so opazili primere nemelanomskega kožnega raka. Če se med zdravljenjem ali po njem pojavijo novi predeli poškodovane kože, ali če se spremeni videz obstoječih sprememb ali poškodovanih predelov, morate to povedati zdravniku.
- Pri bolnikih s posebno boleznijo pljuč, t.i. kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), zdravljenih z nekim drugim zaviralcem TNFα, so bili primeri rakov, ki niso bili limfomi. Če ima vaš otrok KOPB ali če veliko kadi, se morate z zdravnikom posvetovati, ali je zdravljenje z zaviralcem TNFα zanj primerno.

Avtoimunske bolezni

- V redkih primerih zdravljenje z zdravilom Hefiya povzroči lupusu podoben sindrom. Obvestite zdravnika, če se pojavijo simptomi, kot so vztrajen nepojasnjen izpuščaj, zvišana telesna temperatura, bolečine v sklepih ali utrujenost.

Druga zdravila in zdravilo Hefiya

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če vaš otrok jemlje, je pred kratkim jemal ali pa bo morda začel jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravilo Hefiya se lahko uporablja skupaj z metotreksatom ali nekaterimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (sulfasalazinom, hidroksiklorokinom, leflunomidom in pripravki zlata za injiciranje), kortikosteroidi in zdravili proti bolečinam, vključno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili.

Vaš otrok zdravila Hefiya ne sme jemati z zdravili, ki vsebujejo učinkovini anakinro ali abatacept, zaradi povečanega tveganja za resne okužbe. Uporaba kombinacije adalimumaba in drugih antagonistov TNF z anakinro ali abataceptom zaradi morebitnega povečanega tveganja za okužbe, vključno z resnimi okužbami in drugimi morebitnimi farmakološkimi interakcijami, ni priporočena. Če imate vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.

Nosečnost in dojenje

- Vaša hči mora premisliti o uporabi ustrezne kontracepcijske zaščite za preprečitev nosečnosti in z njo nadaljevati vsaj še 5 mesecev po zadnjem zdravljenju z zdravilom Hefiya.
- Če je vaša hči noseča, meni, da bi lahko bila noseča, ali načrtuje zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzame to zdravilo.
- Zdravilo Hefiya se med nosečnostjo lahko uporablja samo, če je potrebno.
- Glede na študije v nosečnosti ni bilo večjega tveganja za defekte ob rojstvu, če je mati jemala adalimumab med nosečnostjo, v primerjavi z materami z enako boleznijo, ki adalimumaba niso jemale.
- Zdravilo Hefiya se lahko uporablja med dojenjem.
- Če vaša hči prejme zdravilo Hefiya med nosečnostjo, obstaja večje tveganje, da bo njen dojenček dobil okužbo.
- Pomembno je, da obvestite zdravnika njenega dojenčka in druge zdravstvene delavce, da je med nosečnostjo prejemala zdravilo Hefiya, preden bo njen dojenček prejel katerokoli cepivo. Za več informacij o cepljenju glejte poglavje "Opozorila in previdnostni ukrepi".

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Hefiya ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje, kolesarjenja ali upravljanja strojev. Po dajanju zdravila Hefiya se lahko pojavita vrtoglavica (občutek vrtenja prostora) in poslabšanje vida.

Zdravilo Hefiya vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) v 0,4 ml odmerku, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

3. Kako uporabljati zdravilo Hefiya

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo Hefiya je bolnikom na voljo v 40-mg injekcijskem peresniku ter v 20-mg in 40-mg napolnjenih injekcijskih brizgah za apliciranje polnega odmerka 20 mg ali 40 mg.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis		
Starost in telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Otroci, mladostniki in odrasli, starejši od 2 let, ki tehtajo 30 kg ali več	40 mg vsak drugi teden	Brez
Otroci, mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo od 10 kg do manj kot 30 kg	20 mg vsak drugi teden	Brez

Artritis, povezan z entezitisom		
Starost in telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Otroci, mladostniki in odrasli, starejši od 6 let, ki tehtajo 30 kg ali več	40 mg vsak drugi teden	Brez
Otroci, mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo od 15 kg do manj kot 30 kg	20 mg vsak drugi teden	Brez

Luskavica (psoriaza) v plakih pri pediatričnih bolnikih		
Starost in telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Otroci in mladostniki, stari od 4 do 17 let, ki tehtajo 30 kg ali več	Začetni odmerek 40 mg, ki mu sledi 40 mg en teden kasneje. Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	Brez
Otroci in mladostniki, stari od 4 do 17 let, ki tehtajo od 15 kg do manj kot 30 kg	Začetni odmerek 20 mg, ki mu sledi 20 mg en teden kasneje. Zatem je običajni odmerek 20 mg vsak drugi teden.	Brez

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih		
Starost in telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Otroci in mladostniki, ki so stari od 6 do 17 let in tehtajo 40 kg ali več	Začetni odmerek 80 mg (kot dve 40-mg injekciji v enem dnevu), ki mu sledi 40 mg vsak drugi teden, z začetkom dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, lahko zdravnik predpiše začetni odmerek 160 mg (kot štiri 40-mg injekcije v enem dnevu ali kot dve 40-mg injekciji na dan dva zaporedna dneva), ki mu sledi 80 mg (kot dve 40-mg injekciji v enem dnevu) dva tedna kasneje. Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	Če ta odmerek ne deluje dovolj dobro, lahko zdravnik vašega otroka odmerek poveča na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.
Otroci in mladostniki, ki so stari od 6 do 17 let in tehtajo manj kot 40 kg	Začetni odmerek 40 mg, ki mu sledi 20 mg vsak drugi teden, z začetkom dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, lahko zdravnik predpiše začetni odmerek 80 mg (kot dve 40-mg injekciji v enem dnevu), ki mu sledi 40 mg dva tedna kasneje. Zatem je običajni odmerek 20 mg vsak drugi teden.	Če ta odmerek ne deluje dovolj dobro, lahko zdravnik vašega otroka poveča pogostnost odmerjanja na 20 mg vsak teden.

Neinfekcijski uveitis pri pediatričnih otrocih		
Starost in telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Otroci in mladostniki, ki so starejši od 2 let in tehtajo 30 kg ali več	40 mg vsak drugi teden z metotreksatom	Zdravnik lahko predpiše tudi začetni odmerek 80 mg, ki se lahko uporabi en teden pred začetkom zdravljenja z običajnim odmerkom.
Otroci in mladostniki, ki so starejši od 2 let in tehtajo manj kot 30 kg	20 mg vsak drugi teden z metotreksatom	Zdravnik lahko predpiše tudi začetni odmerek 40 mg, ki se lahko uporabi en teden pred začetkom zdravljenja z običajnim odmerkom.

Način in pot uporabe zdravila

Zdravilo Hefiya se injicira pod kožo (subkutana uporaba).

Podrobna navodila za injiciranje zdravila Hefiya so navedena v poglavju 7, **„Navodila za uporabo“**.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Hefiya, kot bi smeli

Če pomotoma injicirate zdravilo Hefiya pogosteje, kot bi smeli, se morate posvetovati z zdravnikom ali s farmacevtom in mu pojasniti, da ste uporabili večji odmerek, kot ga vaš otrok potrebuje. Vedno vzemite s seboj zunanjo ovojnino zdravila, tudi če je prazna.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Hefiya

Če pozabite dati otroku injekcijo, mu morate naslednji odmerek zdravila Hefiya injicirati, čim se spomnite. Nato uporabite naslednji odmerek, kot bi ga uporabili po prvotnem urniku injiciranja, če ne bi pozabili odmerka.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Hefiya

O odločitvi, da bi prenehali uporabljati zdravilo Hefiya, se morate posvetovati z zdravnikom svojega otroka. Simptomi se lahko po prenehanju zdravljenja povrnejo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Večina neželenih učinkov je blagih do zmernih. Nekateri pa so lahko resni in zahtevajo zdravljenje. Neželeni učinki se lahko pojavijo do 4 mesece ali več po zadnji injekciji zdravila Hefiya.

Takoj poiščite zdravniško pomoč, če opazite katere od naslednjih znakov alergijske reakcije ali srčnega popuščanja:
- hud izpuščaj, koprivnico;
- oteklost obraza, dlani in stopal;
- težave pri dihanju, požiranju;
- težko dihanje ob naporu ali med ležanjem ali otekanje nog.

Zdravniku čim prej povejte, če opazite kaj od naslednjega:
- znake in simptome okužbe, npr. zvišano telesno temperaturo, splošno slabo počutje, rane, težave z zobmi, pekoč občutek med uriniranjem, občutek šibkosti ali utrujenosti ali kašelj,
- simptome težav z živci, kot je mravljinčenje, omrtvelost, dvojni vid ali šibkost rok ali nog,
- znake kožnega raka, kot sta bula ali odprta rana, ki se ne zaceli,
- znake in simptome, ki nakazujejo bolezni krvi, npr. dolgotrajno zvišana telesna temperatura, modrice, krvavitve, bledica.

Med uporabo adalimumaba so opazili naslednje neželene učinke:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- reakcije na mestu injiciranja (vključno z bolečino, oteklostjo, pordelostjo ali srbenjem);
- okužbe dihalnega trakta (vključno s prehladom, izcedkom iz nosu, okužbo sinusov, pljučnico);
- glavobol;
- bolečine v trebuhu;
- občutek siljenja na bruhanje, bruhanje;
- izpuščaj;
- bolečina v mišicah.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- resne okužbe (vključno z zastrupitvijo krvi in gripo);

- črevesne okužbe (vključno z gastroenteritisom);
- okužbe kože (vključno s celulitisom in pasovcem);
- okužbe ušesa;
- okužbe ustne votline (vključno z okužbami zob in herpesom);
- okužbe reproduktivnih organov;
- okužbe sečil;
- glivične okužbe;
- okužbe sklepov;
- benigni tumorji;
- kožni rak;
- alergijske reakcije (vključno s sezonskimi alergijami);
- dehidracija
- spremenljivo razpoloženje (vključno z depresijo);
- anksioznost;
- otežkočeno spanje;
- motnje v občutenju kot so ščemenje, zbadanje ali omrtvelost;
- migrena;
- simptomi stisnjenja živčnih korenin (vključno z bolečino v spodnjem delu hrbta in nogah);
- motnje vida;
- vnetje oči;
- vnetje veke in otekanje oči;
- vrtoglavica (občutek vrtenja prostora);
- občutek hitrega bitja srca;
- visok krvni tlak;
- zardevanje;
- hematom (trdna oteklina s strjeno krvjo);
- kašelj;
- astma;
- hitro zadihanje;
- krvavitve v trebuhu;
- dispepsija (slaba prebava, napihnjenost, zgaga);
- bolezen refluksa kisline;
- Sjögrenov sindrom (vključno s suhimi očmi in suhimi usti);
- srbenje;
- srbeč izpuščaj;
- modrice;
- vnetje kože (kot je ekcem);
- lomljivost nohtov na rokah in nogah;
- povečano potenje;
- izpadanje las;
- pojav ali poslabšanje psoriaze;
- krči mišic;
- kri v urinu;
- težave z ledvicami;
- bolečine v prsih;
- edem (kopičenje tekočine v telesu, ki povzroči otekanje prizadetega tkiva);
- vročina;
- zmanjšanje števila krvnih ploščic, kar poveča tveganje krvavitev ali podplutb;
- slabše celjenje.

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- nenavadne okužbe (vključujejo tuberkulozo in druge okužbe, ki se pojavijo ob slabši telesni odpornosti na bolezen);

- nevrološke okužbe (vključno z virusnim meningitisom);
- okužba očesa;
- bakterijske okužbe;
- divertikulitis (vnetje in okužba debelega črevesa);
- rak, vključno z rakom, ki zajame limfni sistem (limfom) in melanomom (vrsta kožnega raka);
- imunske bolezni, ki lahko prizadenejo pljuča, kožo in limfne vozle (najpogosteje v obliki stanja, imenovanega sarkoidoza);
- vaskulitis (vnetje krvnih žil);
- tremor;
- nevropatija (poškodba živcev);
- kap;
- dvojni vid
- izguba sluha, šumenje v ušesih;
- občutek neenakomernega bitja srca kot je preskakovanje utripov;
- težave s srcem, ki lahko povzročijo kratko sapo ali otekanje gležnjev;
- srčni napad;
- razširitev v steni večje arterije, vnetje in krvni strdek v veni, zamašitev žile;
- pljučna bolezen, ki povzroči kratko sapo (vključno z vnetjem);
- pljučni embolizem (zamašitev arterije v pljučih);
- plevralna efuzija (nenormalno nabiranje tekočine v plevralnem prostoru);
- vnetje trebušne slinavke, ki povzroča težjo bolečino v trebuhu in hrbtu;
- bolečine pri požiranju;
- edem (otekanje) obraza;
- vnetje žolčnika, žolčni kamni;
- zamaščenost jeter (kopičenje maščobe v jetrnih celicah);
- nočno potenje;
- brazgotinjenje;
- neobičajen razpad mišic;
- sistemski eritematozni lupus (bolezen imunskega sistema, vključno z vnetjem kože, srca, pljuč, sklepov in drugih organskih sistemov);
- motnje spanja;
- impotenca;
- vnetja.

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)

- levkemija (rak, ki prizadene kri in kostni mozeg);
- huda alergijska reakcija s šokom;
- multipla skleroza;
- bolezni živčevja (kot je vnetje optičnega živca v očesu in sindrom Guillain-Barré, stanje, ki lahko povzroči šibkost mišic, nenormalna občutenja, mravljinčenje v rokah in zgornjem delu telesa);
- srce neha črpati kri;
- pljučna fibroza (brazgotinjenje pljuč);
- intestinalna perforacija (luknja v črevesni steni);
- hepatitis (vnetje jeter);
- reaktivacija okužbe s hepatitisom B;
- avtoimunski hepatitis (vnetje jeter, ki ga povzroči lastni imunski sistem);
- kožni vaskulitis (vnetje krvnih žil v koži);
- sindrom Stevens-Johnson (smrtno nevarna reakcija z gripi podobnimi simptomi in mehurjastim izpuščajem);
- edem (otekanje) obraza, povezan z alergijskimi reakcijami;
- multiformni eritem (vnetje kožnega izpuščaja);
- sindrom podoben lupusu;

- angioedem (lokalizirano otekanje kože);
- lihenoidna reakcija kože (srbeč rdeče-vijolični kožni izpuščaj).

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

- jetrnovranični limfom celic T (redka oblika krvnega raka, ki je pogosto smrtna);
- karcinom Merklovih celic (tip kožnega raka);
- Kaposijev sarkom, redka oblika raka, ki je posledica okužbe s humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom se najpogosteje pojavlja kot škrlatne spremembe na koži;
- odpoved jeter;
- poslabšanje stanja, ki se imenuje dermatomiozitis (viden kot kožni izpuščaj, ki ga spremlja mišična šibkost);
- povečanje telesne mase (pri večini bolnikov je bilo povečanje telesne mase majhno).

Nekateri neželeni učinki, ki so bili opaženi pri adalimumabu, nimajo simptomov in se jih lahko odkrije le pri krvnih testih.
Ti neželeni učinki so:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- nizke krvne vrednosti za bele krvne celice;
- nizke krvne vrednosti za rdeče krvne celice;
- povečani lipidi v krvi;
- zvišani jetrni encimi.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- visoke krvne vrednosti za bele krvne celice;
- nizke krvne vrednosti za trombocite;
- povečana sečna kislina v krvi;
- nenormalne krvne vrednosti za natrij;
- nizke krvne vrednosti za kalcij;
- nizke krvne vrednosti za fosfat;
- visok krvni sladkor;
- visoke krvne vrednosti za laktat dehidrogenazo;
- avtoprotitelesa prisotna v krvi;
- nizke krvne vrednosti za kalij.

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- povečane vrednosti bilirubina (krvni test jetrne funkcije).

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)

- nizke vrednosti za bele krvne celice, rdeče krvne celice in trombocite.

Poročanje o neželenih učinkih

Če pri otroku opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Hefiya

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki/pretisnem omotu/škatli poleg oznake "EXP".
Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Alternativno shranjevanje:

Če je potrebno (na primer kadar potujete), lahko zdravilo Hefiya hranite pri sobni temperaturi (do 25 ºC) za največ do 21 dni – zagotovite, da bo zaščiteno pred svetlobo. Ko jo enkrat, namesto v hladilniku, shranjujete pri sobni temperaturi, **morate napolnjeno injekcijsko brizgo porabiti v 21 dneh ali pa zavreči**, tudi če jo pozneje vrnete v hladilnik.

Zapisati si morate datum, ko je bila napolnjena injekcijska brizga vzeta iz hladilnika, in datum, po katerem jo je treba zavreči.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Hefiya

- Učinkovina je adalimumab. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 20 mg adalimumaba v 0,4 ml raztopine.
- Druge sestavine zdravila so adipinska kislina, citronska kislina monohidrat, natrijev klorid, manitol (E421), polisorbat 80 (E433), klorovodikova kislina (E507), natrijev hidroksid (E524) in voda za injekcije (glejte poglavje 2: "Zdravilo Hefiya vsebuje natrij").

Izgled zdravila Hefiya in vsebina pakiranja

Zdravilo Hefiya 20 mg raztopina za injiciranje (injekcija) v napolnjeni injekcijski brizgi za uporabo pri pediatrični populaciji je na voljo kot 0,4-ml bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do rahlo rumenkasta raztopina.

Zdravilo Hefiya je na voljo v injekcijski brizgi za enkratno uporabo iz prozornega stekla tipa I z iglo iz nerjavečega jekla premera 29 G s ščitnikom za iglo z držalom, z gumijastim pokrovčkom za iglo (termoplastični elastomer) in s plastičnim batom, ki vsebuje 0,4 ml raztopine.

Škatla vsebuje 2 napolnjeni injekcijski brizgi zdravila Hefiya.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.
Zdravilo Hefiya je lahko na voljo v napolnjeni injekcijski brizgi in/ali napolnjenem injekcijskem peresniku.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Avstrija

Proizvajalec

Sandoz GmbH Schaftenau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Avstrija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Avstrija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien
Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

България
Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Česká republika
Sandoz s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark/Norge/Ísland/Sverige
Sandoz A/S
Tlf./Sími/Tel: +45 63 95 10 00

Deutschland
Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti
Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Ελλάδα
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España
Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

Lietuva
Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg
Sandoz nv/sa (Belgique/Belgien)
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Magyarország
Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Malta
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +356 99644126

Nederland
Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Österreich
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska
Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

Portugal
Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

France
Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska
Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland
Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia
Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Κύπρος
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
(Ελλάδα)
Τηλ: +30 216 600 5000

Latvija
Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

România
Terapia S.A.
Tel: +40 264 50 15 00

Slovenija
Sandoz farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 29 02

Slovenská republika
Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland
Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

United Kingdom (Northern Ireland)
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

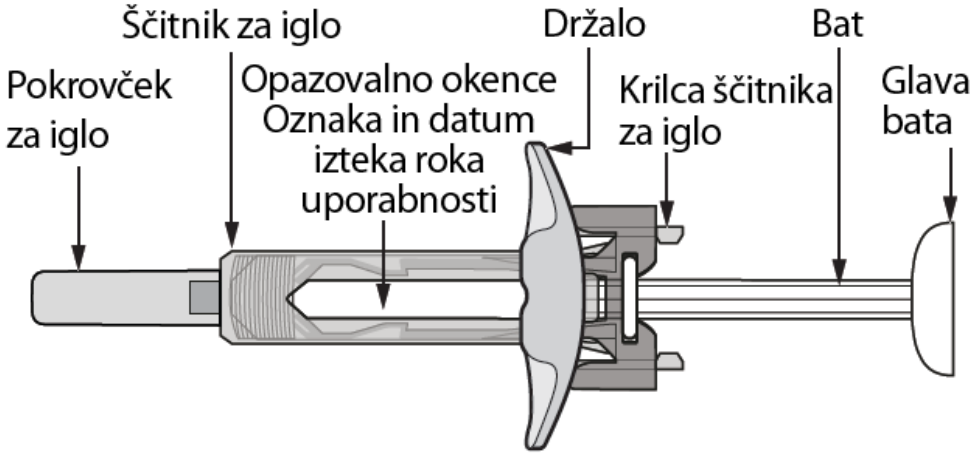
Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila https://www.ema.europa.eu.

7. Navodila za uporabo

Da ne pride do morebitnih okužb in da zagotovite, da zdravilo pravilno uporabljate, je pomembno, da upoštevate ta navodila.

Preden injicirate zdravilo Hefiya, morate ta navodila za uporabo prebrati, razumeti in jih upoštevati. Preden zdravilo Hefiya prvič uporabite, vam mora zdravstveni delavec pokazati, kako ga pravilno pripraviti in injicirati z napolnjeno injekcijsko brizgo. Če imate kakršna koli vprašanja, se pogovorite z zdravstvenim delavcem.

Vaša napolnjena injekcijska brizga zdravila Hefiya z varovalnim pokrovčkom in držalom



***Slika A**: Napolnjena injekcijska brizga zdravila Hefiya s ščitnikom za iglo in držalom*

Pomembno je, da:
- **ne odpirate** zunanje škatle, dokler niste pripravljeni na uporabo injekcijske brizge.
- **ne uporabljate** injekcijske brizge, če so pečati pretisnega omota zlomljeni, saj uporaba za vas morda ni varna.
- **nikoli ne pustite** injekcijske brizge brez nadzora tam, kjer bi lahko kdo posegal vanjo.
- če injekcijsko brizgo spustite, je **ne uporabite,** če je videti poškodovana ali če ste jo spustili z odstranjenim pokrovčkom za iglo.
- **ne odstranite** pokrovčka za iglo, dokler niste tik pred injiciranjem.
- sta pazljivi, da se pred uporabo **ne dotaknete** krilc ščitnika za iglo. Če se jih dotaknete, se ščitnik za iglo lahko prezgodaj aktivira. **Ne odstranjujte** držala pred injiciranjem.
- zdravilo Hefiya injicirate 15–30 minut po tem, ko ste ga vzeli iz hladilnika, da bo občutek pri injiciranju prijetnejši.
- injekcijsko brizgo zavržete takoj po uporabi. **Injekcijske igle ne uporabite ponovno.** Glejte točko **"4. Odstranjevanje uporabljenih injekcijskih brizg"** na koncu teh navodil za uporabo.

Shranjevanje zdravila Hefiya
- Zunanjo škatlo za injekcijske brizge shranjujte v hladilniku, pri temperaturi med 2 °C in 8 °C.
- Če je potrebno (na primer kadar potujete), lahko zdravilo Hefiya hranite pri sobni temperaturi (do 25 °C) za največ 21 dni – zagotovite, da bo zaščiteno pred svetlobo. Ko jo enkrat, namesto v hladilniku, shranjujete pri sobni temperaturi, **morate napolnjeno injekcijsko brizgo porabiti v 21 dneh ali pa zavreči**, tudi če jo pozneje vrnete v hladilnik. Zapisati si morate datum, ko je bila napolnjena injekcijska brizga vzeta iz hladilnika, in datum, po katerem jo je treba zavreči.
- Injekcijske brizge hranite v originalni ovojnini, dokler niso pripravljene za uporabo, za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Injekcijskih brizg ne hranite na ekstremni vročini ali mrazu.
- Injekcijskih brizg ne zamrzujte.

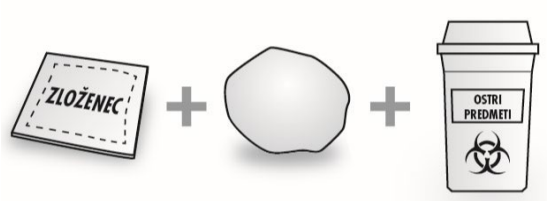
Zdravilo Hefiya in vsa zdravila shranjujte nedosegljivo otrokom.

Kaj potrebujete za injiciranje?

Na čisto, ravno površino pripravite naslednje.
V škatli je priloženo:
- napolnjena(i) injekcijska(i) brizga(i) (glejte *sliko A*). Ena injekcijska brizga vsebuje 20 mg/0,4 ml zdravila Hefiya.

Ni priloženo v škatli (glejte *sliko B*):

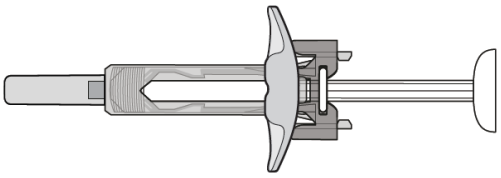
- alkoholni zloženec
- košček vate ali gaze
- vsebnik za ostre predmete



***Slika B**: Predmeti, ki niso priloženi v škatli*

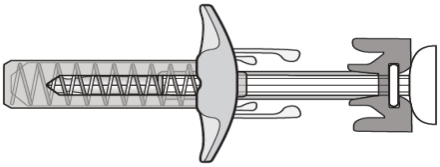
Glejte točko "**4. Odstranjevanje uporabljenih injekcijskih brizg**" na koncu teh navodil za uporabo.

Pred injiciranjem



***Slika C**: Ščitnik za iglo ni aktiviran – injekcijska brizga je pripravljena za uporabo*

- V tej konfiguraciji ščitnik za iglo **NI AKTIVIRAN**.
- Injekcijska brizga je pripravljena za uporabo (glejte *sliko C*).



***Slika D**: Ščitnik za iglo je aktiviran – ne uporabite*

- V tej konfiguraciji je ščitnik za iglo **AKTIVIRAN.**
- Injekcijske brizge **NE UPORABITE** (glejte *sliko D*).

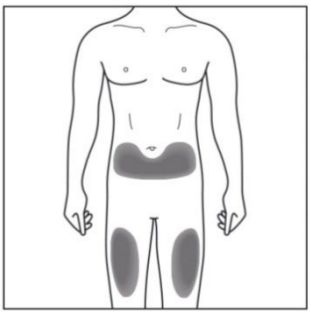
Priprava injekcijske brizge

- Da bo injiciranje prijetnejše, vzemite pretisni omot, ki vsebuje injekcijsko brizgo, iz hladilnika in ga pustite zaprtega na delovni površini približno 15 do 30 minut, da se ogreje na sobno temperaturo.
- Injekcijsko brizgo vzemite iz pretisnega omota.
- Poglejte skozi opazovalno okence. Raztopina mora biti brezbarvna ali rahlo rumenkasta ter bistra do rahlo opalescentna. Ne uporabite je, če opazite prisotnost delcev in/ali obarvanost. Če vas skrbi videz raztopine, se po pomoč obrnite na farmacevta.
- Injekcijske brizge ne uporabite, če je poškodovana ali če je aktiviran ščitnik za iglo. Injekcijsko brizgo in ovojnino, v kateri ste jo dobili, vrnite v lekarno.
- Poglejte datum izteka roka uporabnosti (EXP) na injekcijski brizgi. Injekcijske brizge ne uporabite, če je rok uporabnosti že potekel.

Obrnite se na farmacevta, če vaša injekcijska brizga ne ustreza kateremu izmed zgornjih pogojev.

1. Izbira mesta injiciranja:

- Priporočeno mesto injiciranja je sprednji del stegen. Uporabite lahko tudi spodnji del trebuha, vendar ne predela 5 cm okrog popka (glejte *sliko E*).
- Pri vsakem injiciranju zamenjajte mesto injiciranja.
- Ne injicirajte v bolečo, podpluto, pordelo, luskasto ali zatrdelo kožo. Izogibajte se predelom z brazgotinami ali strijami. Če imate luskavico, si NE injicirajte neposredno v predele s psoriatičnimi plaki.



***Slika E**: Izberite mesto injiciranja*

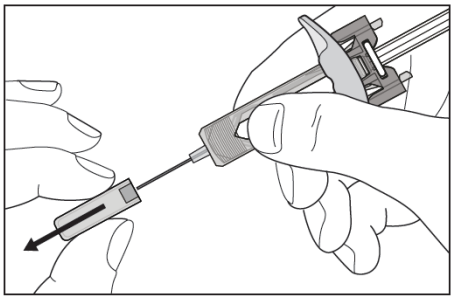
2. Čiščenje mesta injiciranja:

- Roke si dobro umijte z milom in vodo.
- S krožnim gibom obrišite mesto injiciranja z alkoholnim zložencem. Pustite, da se pred injiciranjem posuši (glejte *sliko F*).
- Predela se pred injiciranjem ne dotikajte več.

***Slika F**: Očistite mesto injiciranja*

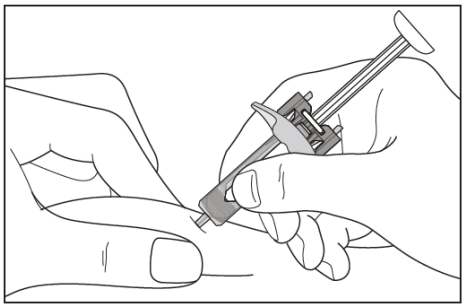
3. Injiciranje:

- Previdno odstranite pokrovček z igle na injekcijski brizgi (glejte *slika G*).
- Pokrovček za iglo zavrzite.
- Na koncu igle lahko opazite kapljico tekočine. To je normalno.



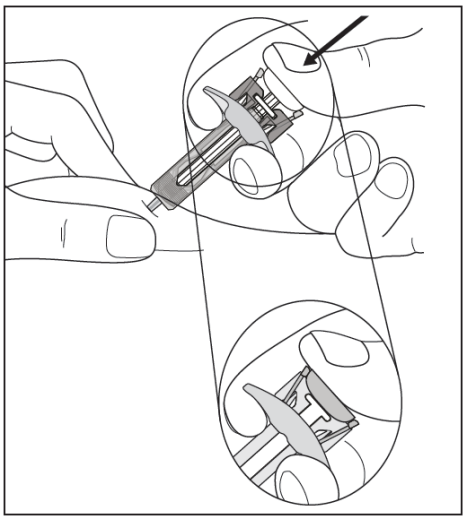
***Slika G**: Odstranite pokrovček z igle*

- Nežno stisnite kožo na mestu injiciranja (glejte *sliko H*).
- Iglo vstavite v kožo, kot je prikazano.
- Iglo potisnite do konca, da lahko v celoti injicirate zdravilo.



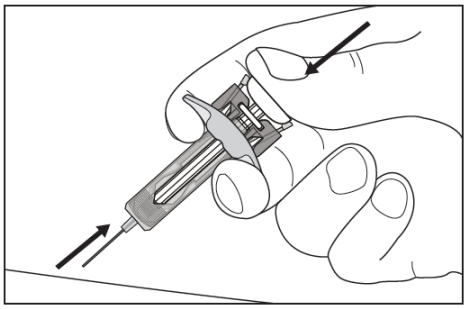
***Slika H**: Vstavite iglo*

- Injekcijsko brizgo držite, kot je prikazano (glejte *sliko I*).
- Počasi potiskajte bat tako daleč, kot gre, tako da bo glava bata v celoti med krilci ščitnika za iglo.
- 5 sekund pritiskajte na bat v najnižjem položaju in držite injekcijsko brizgo na mestu.



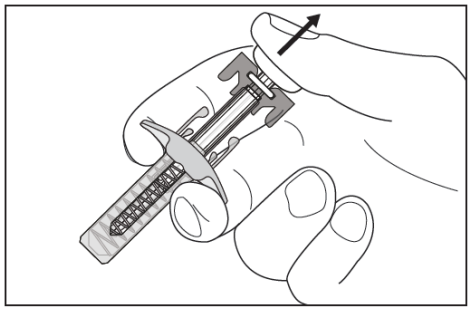
***Slika I**: Držite injekcijsko brizgo*

- **Bat držite v najnižjem položaju**, iglo pa previdno potegnite naravnost ven iz mesta injiciranja in spustite kožo (glejte *sliko J).*



***Slika J**: Potegnite iglo naravnost ven*

- Počasi spuščajte bat in pustite, da varnostni ščitnik za iglo samodejno zapre izpostavljeno iglo (glejte *sliko K*).
- Na mestu injiciranja je lahko malo krvi. S koščkom vate ali gaze 10 sekund pritiskajte na mesto injiciranja. Mesta injiciranja ne drgnite. Na mesto injiciranja si lahko po potrebi nalepite majhen obliž.



***Slika K**: Počasi spuščajte bat*

4. Odstranjevanje uporabljenih injekcijskih brizg:

- Uporabljene injekcijske brizge zavrzite v vsebnik za ostre predmete (vsebnik, ki ga lahko zaprete in ščiti pred vbodi). Zaradi varnosti in zdravja vas in drugih oseb igel in uporabljenih injekcijskih brizg nikoli ne smete ponovno uporabiti.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Če imate kakršna koli vprašanja, se pogovorite z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, ki so seznanjeni z zdravilom Hefiya.

Navodilo za uporabo

Hefiya 20 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
adalimumab
20 mg/0,2 ml

Preden začne vaš otrok uporabljati to zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje pomembne podatke!
- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Zdravnik vam bo dal tudi **opozorilno kartico za bolnika**. Ta vsebuje pomembne varnostne informacije, s katerimi morate biti seznanjeni, preden začne vaš otrok uporabljati zdravilo Hefiya in med zdravljenjem z njim. To **opozorilno kartico za bolnika** imejte pri sebi oz. naj jo ima otrok pri sebi med zdravljenjem in še štiri mesece po otrokovi zadnji injekciji zdravila Hefiya.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano samo vašemu otroku in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne znakom vašega otroka.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Hefiya in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden bo vaš otrok uporabil zdravilo Hefiya
3. Kako uporabljati zdravilo Hefiya
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Hefiya
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
7. Navodila za uporabo

1. Kaj je zdravilo Hefiya in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Hefiya vsebuje učinkovino adalimumab, ki deluje na imunski sistem (obrambni mehanizem) telesa.

Zdravilo Hefiya je namenjeno za zdravljenje vnetnih bolezni, opisanih spodaj:
- poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa,
- artritisa, povezanega z entezitisom,
- luskavice (psoriaze) v plakih pri pediatričnih bolnikih,
- Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih,
- neinfekcijskega uveitisa pri pediatričnih bolnikih.

Učinkovina v zdravilu Hefiya, adalimumab, je monoklonsko protitelo. Monoklonska protitelesa so beljakovine, ki se vežejo na specifične tarče v telesu.

Tarča adalimumaba je druga beljakovina, ki se imenuje tumorje nekrotizirajoči faktor (TNFα), ki je prisoten v povečanih koncentracijah pri zgoraj navedenih vnetnih boleznih. Z vezavo na TNFα zdravilo Hefiya zavre njegovo delovanje in zmanjša vnetni proces pri teh boleznih.

<u>Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis</u>

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis je vnetna bolezen sklepov.

Zdravilo Hefiya se uporablja za zdravljenje poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa pri otrocih in mladostnikih, starih 2 do 17 let. Bolniki lahko najprej prejmejo druga imunomodulirajoča

zdravila, npr. metotreksat. Če ta zdravila ne delujejo dovolj dobro, bolniki za zdravljenje poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa dobijo zdravilo Hefiya.

Artritis, povezan z entezitisom

Artritis, povezan z entezitisom, je vnetna bolezen sklepov in mest, kjer se tetive prirastejo na kost. Zdravilo Hefiya se uporablja za zdravljenje artritisa, povezanega z entezitisom, pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let.
Bolniki bodo morda najprej prejeli druga imunomodulirajoča zdravila, npr. metotreksat.
Če ta zdravila ne delujejo dovolj dobro, bolniki za zdravljenje artritisa, povezanega z entezitisom, dobijo zdravilo Hefiya.

Luskavica (psoriaza) v plakih pri pediatričnih bolnikih

Luskavica v plakih je vnetna bolezen kože, pri kateri nastajajo rdeče, kosmičaste, krastave lise na koži, pokrite s srebrnimi luskami. Luskavica v plakih lahko prizadene tudi nohte, ki postanejo krušljivi, zadebeljeni in se dvignejo od nohtne posteljice, kar je lahko boleče. Domneva se, da luskavico povzroči motnja v delovanju imunskega sistema, ki ima za posledico povečano nastajanje kožnih celic.

Zdravilo Hefiya se uporablja za zdravljenje hude luskavice v plakih pri otrocih in mladostnikih, starih od 4 do 17 let, pri katerih zdravila, ki se nanašajo na kožo, in zdravljenje z UV-svetlobo niso dovolj dobro delovali ali pa niso primerni.

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Crohnova bolezen je vnetna bolezen črevesa.

Zdravilo Hefiya se uporablja za zdravljenje zmerne do hude Crohnove bolezni pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let.

Vaš otrok bo morda najprej dobil druga zdravila. Če ta zdravila ne bodo dovolj učinkovita, bo vaš otrok za zmanjšanje znakov in simptomov bolezni dobil zdravilo Hefiya.

Neinfekcijski uveitis pri pediatričnih bolnikih

Neinfekcijski uveitis je vnetna bolezen, ki prizadene določene dele očesa. Vnetje povzroči poslabšanje vida in/ali prisotnost delcev v očesu (črnih pik ali koprenastih črt, ki se premikajo po vidnem polju). Zdravilo Hefiya deluje tako, da zmanjša tako vnetje.

Zdravilo Hefiya se uporablja za zdravljenje otrok, starejših od 2 let, s kroničnim neinfekcijskim uveitisom, kjer vnetje prizadene sprednji del očesa.

Vaš otrok bo morda najprej dobil druga zdravila. Če ta zdravila ne bodo dovolj učinkovita, bo vaš otrok za zmanjšanje znakov in simptomov bolezni dobil zdravilo Hefiya.

2. Kaj morate vedeti, preden bo vaš otrok uporabil zdravilo Hefiya

Ne uporabljajte zdravila Hefiya

- če je vaš otrok alergičen na adalimumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če ima vaš otrok hudo okužbo, vključno s tuberkulozo, sepso (zastrupitev krvi) ali drugo oportunistično okužbo (neobičajne okužbe, povezane z oslabljenim imunskim sistemom). Pomembno je, da zdravniku poveste, če vaš otrok kaže simptome okužb, npr. zvišano telesno temperaturo, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi (glejte "Opozorila in previdnostni ukrepi").

- če ima vaš otrok zmerno ali hudo srčno popuščanje. Pomembno je, da zdravniku poveste, če je vaš otrok imel ali ima kakšno resno bolezen srca (glejte "Opozorila in previdnostni ukrepi").

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Hefiya se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Alergijska reakcija

- Če ima vaš otrok alergijske reakcije s simptomi, kot so tiščanje v prsih, piskajoče dihanje, omotica, otekanje ali izpuščaj, zdravila Hefiya ne injicirajte več in se takoj posvetujte z zdravnikom, saj so v redkih primerih te reakcije lahko življenje ogrožajoče.

Okužbe

- Če ima vaš otrok kakšno okužbo, vključno z dolgotrajno ali omejeno okužbo (npr. razjedo na nogi), se pred uporabo zdravila Hefiya posvetujte z zdravnikom. Če niste gotovi, se posvetujte z zdravnikom.
- Med zdravljenjem z zdravilom Hefiya se lahko poveča dovzetnost za okužbe. Tveganje je lahko večje, če ima vaš otrok zmanjšano delovanje pljuč. Te okužbe so lahko resne in vključujejo tuberkulozo, okužbe, ki jih povzročijo virusi, glive, paraziti ali bakterije ali drugi nenavadni kužni organizmi, in sepso (zastrupitev krvi).
- V redkih primerih so te okužbe lahko življenje ogrožajoče. Pomembno je, da zdravniku poveste, če vaš otrok kaže simptome, kot so npr. zvišana telesna temperatura, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi. Zdravnik bo morda priporočil začasno prekinitev uporabe zdravila Hefiya.

Tuberkuloza (TB)

- Ker so bili pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, opisani primeri tuberkuloze, bo zdravnik pred začetkom zdravljenja z zdravilom Hefiya preiskal vašega otroka glede znakov in simptomov tuberkuloze. To bo vključevalo natančno zdravniško oceno vključno s poizvedbo o zdravju vašega otroka v preteklosti in ustrezne preiskave (npr. rentgensko slikanje prsnih organov in tuberkulinski test). Izvedbo in rezultate teh preiskav je treba zabeležiti na opozorilni kartici vašega otroka. Zelo pomembno je, da zdravniku poveste, če je vaš otrok kadarkoli imel tuberkulozo ali je bil v tesnem stiku s kom, ki jo je imel. Tuberkuloza se lahko razvije med zdravljenjem, tudi če je imel vaš otrok preventivno zdravljenje za tuberkulozo. Če se med zdravljenjem ali po njem pojavijo simptomi tuberkuloze (trdovraten kašelj, hujšanje, pomanjkanje energije, rahlo zvišana telesna temperatura) ali kakšne druge okužbe, to takoj povejte zdravniku.

Potovanje/ponavljajoče se okužbe

- Zdravniku povejte, če je vaš otrok živel na območju ali je potoval v predele, kjer so zelo pogoste glivične okužbe, npr. histoplazmoza, kokcidioidomikoza ali blastomikoza.
- Zdravniku povejte, če je imel vaš otrok v preteklosti ponavljajoče se okužbe ali druge bolezni, ki zvečujejo tveganje za okužbe.

Virus hepatitisa B

- Zdravniku povejte, če je vaš otrok nosilec virusa hepatitisa B (HBV), če ima aktivno okužbo s HBV ali če mislite, da bi se lahko nalezel HBV. Zdravnik mora vašega otroka testirati na HBV. Adalimumab lahko pri nosilcih HBV reaktivira okužbo s tem virusom. V redkih primerih, zlasti če vaš otrok uporablja druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem, je reaktivacija okužbe s HBV lahko življenje ogrožajoča.

Kirurški poseg ali poseg na zobeh

- Če bo imel vaš otrok kirurški poseg ali poseg na zobeh, povejte zdravniku, da vaš otrok jemlje zdravilo Hefiya. Zdravnik bo morda priporočil začasno prekinitev uporabe zdravila Hefiya.

Demielinizirajoča bolezen

- Če ima vaš otrok ali pa se pri njem razvija demielinizirajoča bolezen (bolezen, ki prizadene izolacijsko plast okrog živcev, kot je multipla skleroza), bo zdravnik presodil, ali lahko dobiva zdravilo Hefiya. Zdravniku takoj povejte, če se pri vašem otroku pojavijo simptomi, kot so spremembe vida, šibkost rok ali nog ali pa odrevenelost ali mravljinčenje v katerem koli delu telesa.

Cepiva

- Določena cepiva lahko vsebujejo žive, vendar oslabljene oblike bakterij ali virusov, ki povzročajo bolezen, in teh cepiv se med zdravljenjem z zdravilom Hefiya ne sme uporabljati, da ne bi povzročila okužb. Preden vaš otrok opravi kakršnokoli cepljenje, se posvetujte z zdravnikom. Za otroke je priporočljivo, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom Hefiya prejmejo vsa cepljenja, predvidena za njihovo starost, če je le mogoče.
  Če vaša hči prejema zdravilo Hefiya med nosečnostjo, obstaja večje tveganje, da bo njen otrok dobil okužbo do približno pet mesecev po zadnjem odmerku, ki ga je prejela med nosečnostjo. Zato je pomembno, da obvestite zdravnika njenega otroka in druge zdravstvene delavce, da je med nosečnostjo prejemala zdravilo Hefiya, da se lahko odločijo, kdaj bo njen otrok lahko prejel katerokoli cepivo.

Srčno popuščanje

- Pomembno je, da zdravniku poveste, če je vaš otrok imel ali ima kakšno resno bolezen srca. Če ima vaš otrok blago srčno popuščanje in se zdravi z zdravilom Hefiya, mora zdravnik natančno nadzorovati stanje srčnega popuščanja. Če se simptomi srčnega popuščanja (npr. težko dihanje ali otekanje nog) pojavijo na novo ali se poslabšajo, se morate takoj obrniti na zdravnika.

Zvišana telesna temperatura, podplutbe, krvavitve, bledica

- Pri nekaterih bolnikih telo ne ustvari dovolj krvnih celic, ki premagujejo okužbo ali pomagajo pri ustavitvi krvavitve. Če vaš otrok dobi zvišano telesno temperaturo, ki ne mine, ali če se pri njem pojavljajo podplutbe, zlahka zakrvavi ali je zelo bled, se takoj posvetujte z zdravnikom. Morda se bo odločil, da zdravljenje prekine.

Rak

- Med otroki in odraslimi, ki so jemali adalimumab ali druge zaviralce TNFα, so se pojavili zelo redki primeri določenih vrst raka. Pri bolnikih z resnejšim revmatoidnim artritisom, ki imajo bolezen že dolgo, obstaja povečana verjetnost, da zbolijo za limfomom in levkemijo (raka, ki prizadeneta krvne celice in kostni mozeg). Če vaš otrok jemlje zdravilo Hefiya, se pri njem lahko poveča tveganje za pojav limfoma, levkemije ali drugih vrst raka. V redkih primerih so pri bolnikih, ki dobivajo adalimumab, opazili specifično in resno obliko limfoma. Nekateri od teh bolnikov so bili zdravljeni tudi z zdraviloma azatioprinom ali merkaptopurinom. Povejte zdravniku, če vaš otrok prejema azatioprin ali merkaptopurin sočasno z zdravilom Hefiya.
- Pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, so opazili primere nemelanomskega kožnega raka. Če se med zdravljenjem ali po njem pojavijo novi predeli poškodovane kože, ali če se spremeni videz obstoječih sprememb ali poškodovanih predelov, morate to povedati zdravniku.
- Pri bolnikih s posebno boleznijo pljuč, t.i. kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), zdravljenih z nekim drugim zaviralcem TNFα, so bili primeri rakov, ki niso bili limfomi. Če ima vaš otrok KOPB ali če veliko kadi, se morate z zdravnikom posvetovati, ali je zdravljenje z zaviralcem TNFα zanj primerno.

Avtoimunske bolezni

- V redkih primerih zdravljenje z zdravilom Hefiya povzroči lupusu podoben sindrom. Obvestite zdravnika, če se pojavijo simptomi, kot so vztrajen nepojasnjen izpuščaj, zvišana telesna temperatura, bolečine v sklepih ali utrujenost.

Druga zdravila in zdravilo Hefiya

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če vaš otrok jemlje, je pred kratkim jemal ali pa bo morda začel jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravilo Hefiya se lahko uporablja skupaj z metotreksatom ali nekaterimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (sulfasalazinom, hidroksiklorokinom, leflunomidom in pripravki zlata za injiciranje), kortikosteroidi in zdravili proti bolečinam, vključno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili.

Vaš otrok zdravila Hefiya ne sme jemati z zdravili, ki vsebujejo učinkovini anakinro ali abatacept, zaradi povečanega tveganja za resne okužbe. Uporaba kombinacije adalimumaba in drugih antagonistov TNF z anakinro ali abataceptom zaradi morebitnega povečanega tveganja za okužbe, vključno z resnimi okužbami in drugimi morebitnimi farmakološkimi interakcijami, ni priporočena. Če imate vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.

Nosečnost in dojenje

- Vaša hči mora premisliti o uporabi ustrezne kontracepcijske zaščite za preprečitev nosečnosti in z njo nadaljevati vsaj še 5 mesecev po zadnjem zdravljenju z zdravilom Hefiya.
- Če je vaša hči noseča, meni, da bi lahko bila noseča, ali načrtuje zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzame to zdravilo.
- Zdravilo Hefiya se med nosečnostjo lahko uporablja samo, če je potrebno.
- Glede na študije v nosečnosti ni bilo večjega tveganja za defekte ob rojstvu, če je mati jemala adalimumab med nosečnostjo, v primerjavi z materami z enako boleznijo, ki adalimumaba niso jemale.
- Zdravilo Hefiya se lahko uporablja med dojenjem.
- Če vaša hči prejme zdravilo Hefiya med nosečnostjo, obstaja večje tveganje, da bo njen dojenček dobil okužbo.
- Pomembno je, da obvestite zdravnika njenega dojenčka in druge zdravstvene delavce, da je med nosečnostjo prejemala zdravilo Hefiya, preden bo njen dojenček prejel katerokoli cepivo. Za več informacij o cepljenju glejte poglavje "Opozorila in previdnostni ukrepi".

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Hefiya ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje, kolesarjenja ali upravljanja strojev. Po dajanju zdravila Hefiya se lahko pojavita vrtoglavica (občutek vrtenja prostora) in poslabšanje vida.

Zdravilo Hefiya vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) v 0,2 ml odmerku, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

3. Kako uporabljati zdravilo Hefiya

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerki zdravila Hefiya za vsako odobreno uporabo so prikazani v naslednji tabeli. Zdravnik lahko predpiše vašemu otroku drugo jakost zdravila Hefiya, če vaš otrok potrebuje drugačen odmerek.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis		
Starost ali telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Otroci, mladostniki in odrasli, starejši od 2 let, ki tehtajo 30 kg ali več	40 mg vsak drugi teden	Brez
Otroci, mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo od 10 kg do manj kot 30 kg	20 mg vsak drugi teden	Brez

Artritis, povezan z entezitisom		
Starost ali telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Otroci, mladostniki in odrasli, starejši od 6 let, ki tehtajo 30 kg ali več	40 mg vsak drugi teden	Brez
Otroci, mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo od 15 kg do manj kot 30 kg	20 mg vsak drugi teden	Brez

Luskavica (psoriaza) v plakih pri pediatričnih bolnikih		
Starost ali telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Otroci in mladostniki, stari od 4 do 17 let, ki tehtajo 30 kg ali več	Začetni odmerek 40 mg, ki mu sledi 40 mg en teden kasneje. Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	Brez
Otroci in mladostniki, stari od 4 do 17 let, ki tehtajo od 15 kg do manj kot 30 kg	Začetni odmerek 20 mg, ki mu sledi 20 mg en teden kasneje. Zatem je običajni odmerek 20 mg vsak drugi teden.	Brez

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih		
Starost ali telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Otroci in mladostniki, ki so stari od 6 do 17 let in tehtajo 40 kg ali več	Začetni odmerek 80 mg, ki mu sledi 40 mg dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, lahko zdravnik predpiše začetni odmerek 160 mg, ki mu sledi 80 mg dva tedna kasneje. Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	Če ta odmerek ne deluje dovolj dobro, lahko zdravnik vašega otroka odmerek poveča na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih		
Starost ali telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Otroci in mladostniki, ki so stari od 6 do 17 let in tehtajo manj kot 40 kg	Začetni odmerek 40 mg, ki mu sledi 20 mg vsak drugi teden, z začetkom dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, lahko zdravnik predpiše začetni odmerek 80 mg, ki mu sledi 40 mg dva tedna kasneje. Zatem je običajni odmerek 20 mg vsak drugi teden.	Če ta odmerek ne deluje dovolj dobro, lahko zdravnik vašega otroka poveča pogostnost odmerjanja na 20 mg vsak teden.

Neinfekcijski uveitis pri pediatričnih otrocih		
Starost ali telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Otroci in mladostniki, ki so starejši od 2 let in tehtajo 30 kg ali več	40 mg vsak drugi teden	Zdravnik lahko predpiše tudi začetni odmerek 80 mg, ki se lahko uporabi en teden pred začetkom zdravljenja z običajnim odmerkom 40 mg vsak drugi teden. Priporočljiva je uporaba zdravila Hefiya v kombinaciji z metotreksatom.
Otroci in mladostniki, ki so starejši od 2 let in tehtajo manj kot 30 kg	20 mg vsak drugi teden	Zdravnik lahko predpiše tudi začetni odmerek 40 mg, ki se lahko uporabi en teden pred začetkom zdravljenja z običajnim odmerkom 20 mg vsak drugi teden. Priporočljiva je uporaba zdravila Hefiya v kombinaciji z metotreksatom.

Način in pot uporabe zdravila

Zdravilo Hefiya se injicira pod kožo (subkutana uporaba).

Podrobna navodila za injiciranje zdravila Hefiya so navedena v poglavju 7, **„Navodila za uporabo“**.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Hefiya, kot bi smeli

Če pomotoma injicirate zdravilo Hefiya pogosteje, kot bi smeli, se morate posvetovati z zdravnikom ali s farmacevtom in mu pojasniti, da ste uporabili večji odmerek, kot ga vaš otrok potrebuje. Vedno vzemite s seboj zunanjo ovojnino zdravila, tudi če je prazna.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Hefiya

Če pozabite dati otroku injekcijo, mu morate naslednji odmerek zdravila Hefiya injicirati, čim se spomnite. Nato uporabite naslednji odmerek, kot bi ga uporabili po prvotnem urniku injiciranja, če ne bi pozabili odmerka.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Hefiya

O odločitvi, da bi prenehali uporabljati zdravilo Hefiya, se morate posvetovati z zdravnikom svojega otroka. Simptomi se lahko po prenehanju zdravljenja povrnejo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Večina neželenih učinkov je blagih do zmernih. Nekateri pa so lahko resni in zahtevajo zdravljenje. Neželeni učinki se lahko pojavijo do 4 mesece ali več po zadnji injekciji zdravila Hefiya.

Takoj poiščite zdravniško pomoč, če opazite katere od naslednjih znakov alergijske reakcije ali srčnega popuščanja:
- hud izpuščaj, koprivnico;
- oteklost obraza, dlani in stopal;
- težave pri dihanju, požiranju;
- težko dihanje ob telesni dejavnosti ali med ležanjem ali otekanje nog.

Zdravniku čim prej povejte, če opazite kaj od naslednjega:
- znake in simptome okužbe, npr. zvišano telesno temperaturo, splošno slabo počutje, rane, težave z zobmi, pekoč občutek med uriniranjem, občutek šibkosti ali utrujenosti ali kašelj,
- simptome težav z živci, kot je mravljinčenje, omrtvelost, dvojni vid ali šibkost rok ali nog,
- znake kožnega raka, kot sta bula ali odprta rana, ki se ne zaceli,
- znake in simptome, ki nakazujejo bolezni krvi, npr. dolgotrajno zvišana telesna temperatura, modrice, krvavitve, bledica.

Med uporabo adalimumaba so opazili naslednje neželene učinke:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- reakcije na mestu injiciranja (vključno z bolečino, oteklostjo, pordelostjo ali srbenjem);
- okužbe dihalnega trakta (vključno s prehladom, izcedkom iz nosu, okužbo sinusov, pljučnico);
- glavobol;
- bolečine v trebuhu;
- občutek siljenja na bruhanje, bruhanje;
- izpuščaj;
- bolečina v mišicah.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- resne okužbe (vključno z zastrupitvijo krvi in gripo);
- črevesne okužbe (vključno z gastroenteritisom);
- okužbe kože (vključno s celulitisom in pasovcem);
- okužbe ušesa;
- okužbe ustne votline (vključno z okužbami zob in herpesom);
- okužbe reproduktivnih organov;
- okužbe sečil;
- glivične okužbe;
- okužbe sklepov;
- benigni tumorji;
- kožni rak;
- alergijske reakcije (vključno s sezonskimi alergijami);

- dehidracija
- spremenljivo razpoloženje (vključno z depresijo);
- anksioznost;
- otežkočeno spanje;
- motnje v občutenju kot so ščemenje, zbadanje ali omrtvelost;
- migrena;
- simptomi stisnjenja živčnih korenin (vključno z bolečino v spodnjem delu hrbta in nogah);
- motnje vida;
- vnetje oči;
- vnetje veke in otekanje oči;
- vrtoglavica (občutek vrtenja prostora);
- občutek hitrega bitja srca;
- visok krvni tlak;
- zardevanje;
- hematom (trdna oteklina s strjeno krvjo);
- kašelj;
- astma;
- hitro zadihanje;
- krvavitve v trebuhu;
- dispepsija (slaba prebava, napihnjenost, zgaga);
- bolezen refluksa kisline;
- Sjögrenov sindrom (vključno s suhimi očmi in suhimi usti);
- srbenje;
- srbeč izpuščaj;
- modrice;
- vnetje kože (kot je ekcem);
- lomljivost nohtov na rokah in nogah;
- povečano potenje;
- izpadanje las;
- pojav ali poslabšanje psoriaze;
- krči mišic;
- kri v urinu;
- težave z ledvicami;
- bolečine v prsih;
- edem (kopičenje tekočine v telesu, ki povzroči otekanje prizadetega tkiva);
- vročina;
- zmanjšanje števila krvnih ploščic, kar poveča tveganje krvavitev ali podplutb;
- slabše celjenje.

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- nenavadne okužbe (vključujejo tuberkulozo in druge okužbe, ki se pojavijo ob slabši telesni odpornosti na bolezen);
- nevrološke okužbe (vključno z virusnim meningitisom);
- okužba očesa;
- bakterijske okužbe;
- divertikulitis (vnetje in okužba debelega črevesa);
- rak, vključno z rakom, ki zajame limfni sistem (limfom) in melanomom (vrsta kožnega raka);
- imunske bolezni, ki lahko prizadenejo pljuča, kožo in limfne vozle (najpogosteje v obliki stanja, imenovanega sarkoidoza);
- vaskulitis (vnetje krvnih žil);
- tremor (tresenje);
- nevropatija (poškodba živcev);
- kap;

- izguba sluha, šumenje v ušesih;
- občutek neenakomernega bitja srca kot je preskakovanje utripov;
- težave s srcem, ki lahko povzročijo kratko sapo ali otekanje gležnjev;
- srčni napad;
- razširitev v steni večje arterije, vnetje in krvni strdek v veni, zamašitev žile;
- pljučna bolezen, ki povzroči kratko sapo (vključno z vnetjem);
- pljučni embolizem (zamašitev arterije v pljučih);
- plevralna efuzija (nenormalno nabiranje tekočine v plevralnem prostoru);
- vnetje trebušne slinavke, ki povzroča težjo bolečino v trebuhu in hrbtu;
- bolečine pri požiranju;
- edem (otekanje) obraza;
- vnetje žolčnika, žolčni kamni;
- zamaščenost jeter (kopičenje maščobe v jetrnih celicah);
- nočno potenje;
- brazgotinjenje;
- neobičajen razpad mišic;
- sistemski eritematozni lupus (bolezen imunskega sistema, vključno z vnetjem kože, srca, pljuč, sklepov in drugih organskih sistemov);
- motnje spanja;
- impotenca;
- vnetja.

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)

- levkemija (rak, ki prizadene kri in kostni mozeg);
- huda alergijska reakcija s šokom;
- multipla skleroza;
- bolezni živčevja (kot je vnetje optičnega živca v očesu in sindrom Guillain-Barré, stanje, ki lahko povzroči šibkost mišic, nenormalna občutenja, mravljinčenje v rokah in zgornjem delu telesa);
- srce neha črpati kri;
- pljučna fibroza (brazgotinjenje pljuč);
- intestinalna perforacija (luknja v črevesni steni);
- hepatitis (vnetje jeter);
- reaktivacija okužbe s hepatitisom B;
- avtoimunski hepatitis (vnetje jeter, ki ga povzroči lastni imunski sistem);
- kožni vaskulitis (vnetje krvnih žil v koži);
- sindrom Stevens-Johnson (smrtno nevarna reakcija z gripi podobnimi simptomi in mehurjastim izpuščajem);
- edem (otekanje) obraza, povezan z alergijskimi reakcijami;
- multiformni eritem (vnetje kožnega izpuščaja);
- sindrom podoben lupusu;
- angioedem (lokalizirano otekanje kože);
- lihenoidna reakcija kože (srbeč rdeče-vijolični kožni izpuščaj).

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- jetrnovranični limfom celic T (redka oblika krvnega raka, ki je pogosto smrtna);
- karcinom Merklovih celic (tip kožnega raka);
- Kaposijev sarkom, redka oblika raka, ki je posledica okužbe s humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom se najpogosteje pojavlja kot škrlatne spremembe na koži;
- odpoved jeter;

- poslabšanje stanja, ki se imenuje dermatomiozitis (viden kot kožni izpuščaj, ki ga spremlja mišična šibkost);
- povečanje telesne mase (pri večini bolnikov je bilo povečanje telesne mase majhno).

Nekateri neželeni učinki, ki so bili opaženi pri adalimumabu, nimajo simptomov in se jih lahko odkrije le pri krvnih testih. Ti neželeni učinki so:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- nizke krvne vrednosti za bele krvne celice;
- nizke krvne vrednosti za rdeče krvne celice;
- povečani lipidi v krvi;
- zvišani jetrni encimi.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- visoke krvne vrednosti za bele krvne celice;
- nizke krvne vrednosti za trombocite;
- povečana sečna kislina v krvi;
- nenormalne krvne vrednosti za natrij;
- nizke krvne vrednosti za kalcij;
- nizke krvne vrednosti za fosfat;
- visok krvni sladkor;
- visoke krvne vrednosti za laktat dehidrogenazo;
- avtoprotitelesa prisotna v krvi;
- nizke krvne vrednosti za kalij.

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- povečane vrednosti bilirubina (krvni test jetrne funkcije).

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)

- nizke vrednosti za bele krvne celice, rdeče krvne celice in trombocite.

Poročanje o neželenih učinkih

Če pri otroku opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Hefiya

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki/pretisnem omotu/škatli poleg oznake “EXP”. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Alternativno shranjevanje:

Če je potrebno (na primer kadar potujete), lahko zdravilo Hefiya hranite pri sobni temperaturi (do 25 ºC) za največ do 42 dni – zagotovite, da bo zaščiteno pred svetlobo. Ko jo enkrat, namesto v hladilniku, shranjujete pri sobni temperaturi, **morate napolnjeno injekcijsko brizgo porabiti v 42 dneh ali pa zavreči**, tudi če jo pozneje vrnete v hladilnik. Zapisati si morate datum, ko je bila napolnjena injekcijska brizga vzeta iz hladilnika, in datum, po katerem jo je treba zavreči.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Hefiya

- Učinkovina je adalimumab. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 20 mg adalimumaba v 0,2 ml raztopine.
- Druge sestavine zdravila so adipinska kislina, manitol (E421), polisorbat 80 (E433), klorovodikova kislina (E507), natrijev hidroksid (E524) in voda za injekcije (glejte poglavje 2: "Zdravilo Hefiya vsebuje natrij").

Izgled zdravila Hefiya in vsebina pakiranja

Zdravilo Hefiya 20 mg raztopina za injiciranje (injekcija) v napolnjeni injekcijski brizgi za uporabo pri pediatrični populaciji je na voljo kot 0,2-ml bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna ali rahlo rumenkasta raztopina.

Zdravilo Hefiya je na voljo v injekcijski brizgi za enkratno uporabo iz prozornega stekla tipa I z iglo iz nerjavečega jekla premera 29 G z držalom, z gumijastim pokrovčkom za iglo (termoplastični elastomer) in s plastičnim batom, ki vsebuje 0,2 ml raztopine.

Škatla za večkratno pakiranje vsebuje 2 (2 pakiranji po 1) napolnjeni injekcijski brizgi zdravila Hefiya.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.
Zdravilo Hefiya je lahko na voljo v napolnjeni injekcijski brizgi in/ali napolnjenem injekcijskem peresniku.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Avstrija

Proizvajalec

Sandoz GmbH Schaftenau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Avstrija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Avstrija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien
Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

България
Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Česká republika
Sandoz s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark/Norge/Ísland/Sverige
Sandoz A/S
Tlf./Sími/Tel: +45 63 95 10 00

Deutschland
Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti
Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Ελλάδα
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España
Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

France
Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska
Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland
Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia
Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Κύπρος
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
(Ελλάδα)
Τηλ: +30 216 600 5000

Lietuva
Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg
Sandoz nv/sa (Belgique/Belgien)
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Magyarország
Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Malta
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +356 99644126

Nederland
Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Österreich
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska
Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

Portugal
Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

România
Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija
Sandoz farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 29 02

Slovenská republika
Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland
Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

United Kingdom (Northern Ireland)
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Latvija
Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

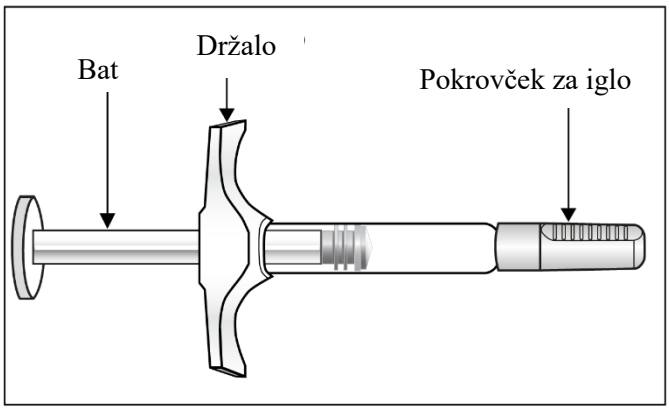
Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila https://www.ema.europa.eu.

7. Navodila za uporabo

Da ne pride do morebitnih okužb in da zagotovite, da zdravilo pravilno uporabljate, je pomembno, da upoštevate ta navodila.

Preden injicirate zdravilo Hefiya, morate ta navodila za uporabo prebrati, razumeti in jih upoštevati. Preden zdravilo Hefiya prvič uporabite, vam mora zdravstveni delavec pokazati, kako ga pravilno pripraviti in injicirati z napolnjeno injekcijsko brizgo z enim odmerkom. Če imate kakršna koli vprašanja, se pogovorite z zdravstvenim delavcem.

Vaša napolnjena injekcijska brizga zdravila Hefiya za enkratno uporabo



Slika A: Napolnjena injekcijska brizga zdravila Hefiya

Pomembno je, da:

- **ne uporabljate** napolnjene injekcijske brizge, če je pečat zunanje škatle zlomljen, saj uporaba morda ni varna.
- **ne odpirate** notranje škatle, dokler niste pripravljeni na uporabo napolnjene injekcijske brizge zdravila Hefiya.
- **nikoli ne pustite** napolnjene injekcijske brizge brez nadzora tam, kjer bi lahko kdo posegal vanjo.
- če injekcijsko brizgo spustite, je **ne uporabite,** če je videti poškodovana ali če ste jo spustili z odstranjenim pokrovčkom za iglo.
- **ne odstranite** pokrovčka za iglo, dokler niste tik pred injiciranjem.
- **zdravilo Hefiya injicirate** 15–30 minut po tem, ko ste ga vzeli iz hladilnika, da bo občutek pri injiciranju prijetnejši.
- injekcijsko brizgo zavržete takoj po uporabi. **Injekcijske igle ne uporabite ponovno.** Glejte točko **"4. Odstranjevanje uporabljenih injekcijskih brizg"** na koncu teh navodil za uporabo.
- se posvetujete z zdravnikom ali medicinsko sestro glede primernega mesta injiciranja in tehnike injiciranja, če imate premajhno telesno maso ali če boste zdravilo injicirali otroku.

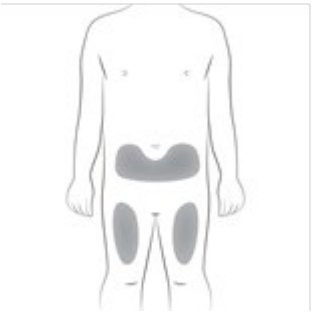
Shranjevanje napolnjene injekcijske brizge zdravila Hefiya z enim odmerkom

- Napolnjeno injekcijsko brizgo **zdravila Hefiya** shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Zunanjo škatlo za napolnjene injekcijske brizge shranjujte v hladilniku, pri temperaturi med 2 °C in 8 °C.
- Če je potrebno (na primer, če potujete), lahko napolnjeno injekcijsko brizgo shranite pri sobni temperaturi do 25 °C za največ 42 dni.
- Napolnjeno injekcijsko brizgo, ki ste jo shranjevali pri sobni temperaturi, po 42 dneh zavrzite.
- Zapisati si morate datum, ko je bila napolnjena injekcijska brizga vzeta iz hladilnika, in datum, po katerem jo je treba zavreči.
- Napolnjene injekcijske brizge **ne** hranite na ekstremni vročini ali mrazu.
- Napolnjene injekcijske brizge **ne** zamrzujte.
- Napolnjene injekcijske brizge **ne** uporabljajte po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na zunanji škatli ali nalepki na injekcijski brizgi. Če je rok uporabnosti pretekel, celotno pakiranje vrnite v lekarno.

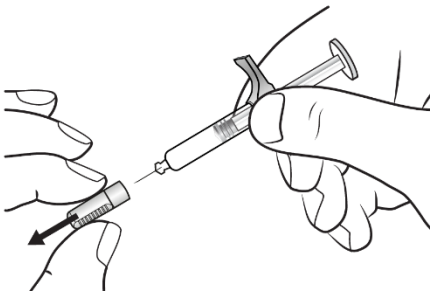
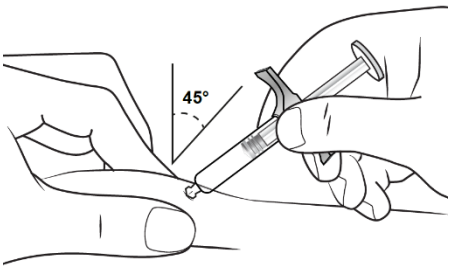
Zdravilo Hefiya in vsa zdravila shranjujte nedosegljivo otrokom.

Kaj potrebujete za injiciranje?
Na čisto, ravno površino pripravite naslednje. V škatli z napolnjeno injekcijsko brizgo je priloženo: • napolnjena injekcijska brizga zdravila Hefiya (glejte ***sliko A***). Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 20 mg/0,2 ml adalimumaba. Ni priloženo v škatli z napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Hefiya (glejte ***sliko B***): • alkoholni zloženec • košček vate ali gaze • vsebnik za ostre predmete; glejte točko "**4. Odstranjevanje uporabljenih injekcijskih brizg**" na koncu teh navodil za uporabo • obliž   ***Slika B:*** Predmeti, ki niso priloženi v škatli

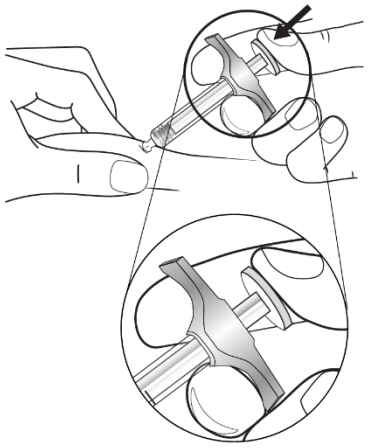
Priprava napolnjene injekcijske brizge
• Da bo injiciranje prijetnejše, vzemite škatlo, ki vsebuje napolnjeno injekcijsko brizgo, iz hladilnika in ga pustite **zaprtega** na delovni površini približno 15 do 30 minut, da se ogreje na sobno temperaturo. • Vzemite napolnjeno injekcijsko brizgo iz kartonaste škatle in jo preglejte. Raztopina mora biti brezbarvna ali rahlo rumenkasta ter bistra do rahlo opalescentna. **Ne uporabite** je, če opazite prisotnost delcev in/ali obarvanost. Če vas skrbi videz raztopine, se po pomoč obrnite na farmacevta. • Napolnjene injekcijske brizge **ne** uporabite, če je poškodovana. Celotno pakiranje zdravila vrnite v lekarno. • Poglejte datum izteka roka uporabnosti (EXP) na napolnjeni injekcijski brizgi. Napolnjene injekcijske brizge ne uporabite, če je rok uporabnosti že potekel. **Obrnite se na farmacevta, če vaša napolnjena injekcijska brizga ne ustreza kateremu izmed zgornjih pogojev.**

1. Izbira mesta injiciranja:	
Mesto injiciranja je predel telesa, kamor boste injicirali **zdravilo Hefiya** iz napolnjene injekcijske brizge. • Priporočeno mesto injiciranja je sprednji del stegen. Uporabite lahko tudi spodnji del trebuha, vendar ne predela 5 cm okrog popka (glejte ***sliko C***). • Pri vsakem injiciranju zamenjajte mesto injiciranja. • **Ne** injicirajte v bolečo, podpluto, pordelo, luskasto ali zatrdelo kožo. Izogibajte se predelom z brazgotinami ali strijami. Če imate luskavico, si **ne** injicirajte neposredno v predele s psoriatičnimi plaki.	 ***Slika C:*** Izberite mesto injiciranja

2.	**Čiščenje mesta injiciranja:**	
•	Ko ste pripravljeni na uporabo napolnjene injekcijske brizge, si roke temeljito umijte z milom in vodo.	
•	S krožnim gibom obrišite mesto injiciranja z alkoholnim zložencem. Pustite, da se pred injiciranjem posuši (glejte ***sliko D***).	
•	Tega predela se pred dajanjem injekcije **ne** dotikajte več. Pred injiciranjem počakajte, da se koža posuši. Očiščenega predela ne pahljajte z roko in ne pihajte.	***Slika D*:** Očistite mesto injiciranja

3.	**Injiciranje:**	
•	Previdno odstranite pokrovček z igle na injekcijski brizgi (glejte ***slika E***).	
•	Pokrovček za iglo vrzite stran (zavrzite).	
•	Na koncu igle lahko opazite kapljico tekočine. To je normalno.	
		Slika E: Odstranite pokrovček z igle
•	Nežno stisnite kožo na mestu injiciranja (glejte ***sliko F***).	
•	Iglo vstavite v kožo **pod kotom 45°**, kot je prikazano (glejte ***sliko F)***.	
		Slika F: Vstavite iglo

- Napolnjeno injekcijsko brizgo z enim odmerkom držite, kot je prikazano (glejte ***sliko G***).
- **Počasi** potiskajte bat **tako daleč, kot gre**.
- 5 sekund pritiskajte na bat v najnižjem položaju in držite injekcijsko brizgo na mestu.
- Previdno potegnite iglo naravnost ven iz mesta injiciranja in spustite kožo Na mestu injiciranja je lahko malo krvi. S koščkom vate ali gaze 10 sekund pritiskajte na mesto injiciranja. Mesta injiciranja **ne** drgnite. Na mesto injiciranja si lahko po potrebi nalepite majhen obliž.



Slika G: Potisnite bat

4. Odstranjevanje uporabljenih napolnjenih injekcijskih brizg:

- Uporabljene injekcijske brizge zavrzite v vsebnik za ostre predmete (vsebnik, ki ga lahko zaprete in ščiti pred vbodi). Zaradi varnosti in zdravja vas in drugih oseb igel in uporabljenih injekcijskih brizg nikoli ne smete ponovno uporabiti.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Slika H: Zavrzite uporabljeno napolnjeno injekcijsko brizgo

Če imate kakršna koli vprašanja, se pogovorite z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, ki so seznanjeni z zdravilom Hefiya.

Navodilo za uporabo

Hefiya 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
adalimumab
40 mg/0,8 ml

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!
- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Zdravnik vam bo dal tudi opozorilno kartico za bolnika. Ta vsebuje pomembne varnostne informacije, s katerimi morate biti seznanjeni, preden prejmete zdravilo Hefiya in med zdravljenjem z njim. To opozorilno kartico za bolnika imejte pri sebi med zdravljenjem in še štiri mesece po svoji zadnji injekciji (ali zadnji injekciji vašega otroka) zdravila Hefiya.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Hefiya in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Hefiya
3. Kako uporabljati zdravilo Hefiya
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Hefiya
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
7. Navodila za uporabo

1. Kaj je zdravilo Hefiya in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Hefiya vsebuje učinkovino adalimumab, ki deluje na imunski sistem (obrambni mehanizem) telesa.

Zdravilo Hefiya je namenjeno za zdravljenje vnetnih bolezni, opisanih spodaj:
- revmatoidnega artritisa,
- poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa,
- artritisa, povezanega z entezitisom,
- ankilozirajočega spondilitisa,
- aksialnega spondiloartritisa brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis,
- psoriatičnega artritisa,
- luskavice (psoriaze),
- hidradenitis suppurativa,
- Crohnove bolezni,
- ulceroznega kolitisa in
- neinfekcijskega uveitisa.

Učinkovina v zdravilu Hefiya, adalimumab, je monoklonsko protitelo. Monoklonska protitelesa so beljakovine, ki se vežejo na specifične tarče v telesu.

Tarča adalimumaba je druga beljakovina, ki se imenuje tumorje nekrotizirajoči faktor (TNFα), ki je prisoten v povečanih koncentracijah pri zgoraj navedenih vnetnih boleznih. Z vezavo na TNFα zdravilo Hefiya zavre njegovo delovanje in zmanjša vnetni proces pri teh boleznih.

Revmatoidni artritis

Revmatoidni artritis je vnetna bolezen sklepov.

Zdravilo Hefiya se uporablja za zdravljenje revmatoidnega artritisa pri odraslih. Če imate zmeren do hud aktiven revmatoidni artritis, boste morda najprej dobili druga imunomodulirajoča zdravila, npr. metotreksat. Če ta zdravila ne delujejo dovolj dobro, boste za zdravljenje revmatoidnega artritisa dobili zdravilo Hefiya.

Zdravilo Hefiya je mogoče uporabljati tudi za zdravljenje hudega, aktivnega in napredujočega revmatoidnega artritisa brez predhodnega zdravljenja z metotreksatom.
Zdravilo Hefiya lahko upočasni okvaro sklepnega hrustanca in kosti, ki jo povzroča ta bolezen, in izboljšuje telesno delovanje.

Zdravilo Hefiya ponavadi uporabljamo z metotreksatom. Če zdravnik presodi, da metotreksat ni primeren, lahko zdravilo Hefiya dobivate samo.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis in artritis, povezan z entezitisom

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis in artritis, povezan z entezitisom sta vnetni bolezni sklepov, ki se običajno prvič pojavita v otroštvu.

Zdravilo Hefiya se uporablja za zdravljenje poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa pri otrocih in mladostnikih, starih 2 do 17 let in artritisa, povezanega z entezitisom pri otrocih in mladostnikih starih od 6 do 17 let. Bolniki lahko najprej prejmejo druga imunomodulirajoča zdravila, npr. metotreksat. Če ta zdravila ne delujejo dovolj dobro, bolniki za zdravljenje poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa ali artritisa, povezanega z entezitisom, dobijo zdravilo Hefiya.

Ankilozirajoči spondilitis in aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis

Ankilozirajoči spondilitis in aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis sta vnetni bolezni hrbtenice.

Zdravilo Hefiya se uporablja za zdravljenje teh stanj pri odraslih. Če imate ankilozirajoči spondilitis ali aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis, boste najprej dobili druga zdravila. Če ta zdravila ne delujejo dovolj dobro, boste za zmanjšanje znakov in simptomov bolezni dobili zdravilo Hefiya.

Luskavica (psoriaza) v plakih pri odraslih in otrocih

Luskavica v plakih je vnetna bolezen kože, pri kateri nastajajo rdeče, kosmičaste, krastave lise na koži, pokrite s srebrnimi luskami. Luskavica v plakih lahko prizadene tudi nohte, ki postanejo krušljivi, zadebeljeni in se dvignejo od nohtne posteljice, kar je lahko boleče. Domneva se, da luskavico povzroči motnja v delovanju imunskega sistema, ki ima za posledico povečano nastajanje kožnih celic.

Zdravilo Hefiya se uporablja za zdravljenje zmerne do hude luskavice (psoriaze) v plakih pri odraslih.
Zdravilo Hefiya se uporablja tudi za zdravljenje hude luskavice v plakih pri otrocih in mladostnikih, starih od 4 do 17 let, pri katerih zdravila, ki se nanašajo na kožo, in zdravljenje z UV-svetlobo niso dovolj dobro delovali ali pa niso primerni.

Psoriatični artritis

Psoriatični artritis je vnetna bolezen sklepov, povezana s kožno luskavico.

Zdravilo Hefiya se uporablja za zdravljenje psoriatičnega artritisa pri odraslih. Zdravilo Hefiya lahko upočasni napredovanje prizadetosti sklepnih hrustancev in kosti, ki jo povzroči bolezen, in izboljša telesno delovanje.

Hidradenitis suppurativa pri odraslih in mladostnikih

Hidradenitis suppurativa (včasih imenovan tudi acne inversa) je dolgotrajna in pogosto boleča vnetna bolezen kože. Simptomi lahko vključujejo mehke nodule (vozliče) in abscese (ognojke), iz katerih lahko izteka gnoj.
Najpogosteje prizadene specifične predele kože, kot je predel pod prsmi, pod pazduhami, notranji del stegen, dimlje in zadnjico. Na prizadetih področjih se lahko pojavijo tudi brazgotine.

Zdravilo Hefiya se uporablja za zdravljenje hidradenitis suppurativa pri odraslih in mladostnikih, starejših od 12 let. Zdravilo Hefiya lahko zmanjša število vozličev in ognojkov, ki jih imate. Zmanjša lahko tudi bolečino, ki je pogosto povezana s to boleznijo. Morda boste najprej dobili druga zdravila. Če ta zdravila ne bodo dovolj dobro delovala, boste dobili zdravilo Hefiya.

Crohnova bolezen pri odraslih in otrocih

Crohnova bolezen je vnetna bolezen črevesa.

Zdravilo Hefiya se uporablja za zdravljenje Crohnove bolezni pri odraslih in otrocih, starih od 6 do 17 let. Če imate Crohnovo bolezen, boste najprej dobili druga zdravila. Če se nanje ne boste odzvali dovolj, boste za zmanjšanje znakov in simptomov Crohnove bolezni dobili zdravilo Hefiya.

Ulcerozni kolitis pri odraslih in otrocih

Ulcerozni kolitis je vnetna bolezen debelega črevesa.

Zdravilo Hefiya se uporablja za zdravljenje zmernega do hudega ulceroznega kolitisa pri odraslih in otrocih, starih od 6 do 17 let. Če imate ulcerozni kolitis, boste morda najprej dobili druga zdravila. Če ta zdravila ne bodo dovolj dobro delovala, boste dobili zdravilo Hefiya za zmanjšanje znakov in simptomov vaše bolezni.

Neinfekcijski uveitis pri odraslih in otrocih

Neinfekcijski uveitis je vnetna bolezen, ki prizadene določene dele očesa. Vnetje povzroči poslabšanje vida in/ali prisotnost delcev v očesu (črnih pik ali koprenastih črt, ki se premikajo po vidnem polju). Zdravilo Hefiya deluje tako, da zmanjša tako vnetje.

Zdravilo Hefiya se uporablja za zdravljenje
- odraslih z neinfekcijskim uveitisom, kjer vnetje prizadene zadnji del očesa,
- otrok, starejših od 2 let, s kroničnim neinfekcijskim uveitisom, kjer vnetje prizadene sprednji del očesa.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Hefiya

Ne uporabljajte zdravila Hefiya

- če ste alergični na adalimumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate hudo okužbo, vključno s tuberkulozo, sepso (zastrupitev krvi) ali drugo oportunistično okužbo (neobičajne okužbe, povezane z oslabljenim imunskim sistemom). Pomembno je, da zdravniku poveste, če imate simptome okužb, npr. zvišano telesno temperaturo, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi (glejte "Opozorila in previdnostni ukrepi").
- če imate zmerno ali hudo srčno popuščanje. Pomembno je, da zdravniku poveste, če ste imeli ali imate kakšno resno bolezen srca (glejte "Opozorila in previdnostni ukrepi").

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Hefiya se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Alergijska reakcija

- Če imate alergijske reakcije s simptomi, kot so tiščanje v prsih, piskajoče dihanje, omotica, otekanje ali izpuščaj, zdravila Hefiya ne injicirajte več in se takoj posvetujte z zdravnikom, saj so v redkih primerih te reakcije lahko življenje ogrožajoče.

Okužba

- Če imate kakšno okužbo, vključno z dolgotrajno ali omejeno okužbo (npr. razjedo na nogi), se pred uporabo zdravila Hefiya posvetujte z zdravnikom. Če niste gotovi, se posvetujte z zdravnikom.
- Med zdravljenjem z zdravilom Hefiya se lahko poveča dovzetnost za okužbe. Tveganje je lahko večje, če imate zmanjšano delovanje pljuč. Te okužbe so lahko resne in vključujejo tuberkulozo, okužbe, ki jih povzročijo virusi, glive, paraziti ali bakterije ali drugi nenavadni kužni organizmi, in sepso (zastrupitev krvi).
- V redkih primerih so te okužbe lahko življenje ogrožajoče. Pomembno je, da zdravniku poveste, če doživite simptome, kot so npr. zvišana telesna temperatura, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi. Zdravnik bo morda priporočil začasno prekinitev uporabe zdravila Hefiya.

Tuberkuloza (TB)

- Ker so bili pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, opisani primeri tuberkuloze, vas bo zdravnik pred začetkom zdravljenja z zdravilom Hefiya preiskal glede znakov in simptomov tuberkuloze. To bo vključevalo natančno zdravniško oceno vključno s poizvedbo o vašem zdravju v preteklosti in ustrezne preiskave (npr. rentgensko slikanje prsnih organov in tuberkulinski test). Izvedbo in rezultate teh preiskav je treba zabeležiti na opozorilni kartici. Zelo pomembno je, da zdravniku poveste, če ste kadarkoli imeli tuberkulozo ali ste bili v tesnem stiku s kom, ki jo je imel. Tuberkuloza se lahko razvije med zdravljenjem, tudi če ste imeli preventivno zdravljenje za tuberkulozo. Če se med zdravljenjem ali po njem pojavijo simptomi tuberkuloze (trdovraten kašelj, hujšanje, brezvoljnost, rahlo zvišana telesna temperatura) ali kakšne druge okužbe, to takoj povejte zdravniku.

Potovanje/ponavljajoče se okužbe

- Zdravniku povejte, če ste živeli na območju ali ste potovali v predele, kjer so pogoste glivične okužbe, npr. histoplazmoza, kokcidioidomikoza ali blastomikoza.
- Zdravniku povejte, če ste imeli v preteklosti ponavljajoče se okužbe ali druge bolezni, ki zvečujejo tveganje za okužbe.

Virus hepatitisa B

- Zdravniku povejte, če ste nosilec virusa hepatitisa B (HBV), če imate aktivno okužbo s HBV ali če mislite, da bi se lahko nalezli HBV. Zdravnik vas mora testirati na HBV. Adalimumab lahko pri nosilcih HBV reaktivira okužbo s tem virusom. V redkih primerih, zlasti če uporabljate druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem, je reaktivacija okužbe s HBV lahko življenje ogrožajoča.

Starost nad 65 let

- Če ste starejši od 65 let, ste morda dovzetnejši za okužbe, če jemljete zdravilo Hefiya. Vi sami in zdravnik morata biti posebej pozorna na znake okužbe, medtem ko ste zdravljeni z zdravilom Hefiya. Pomembno je, da poveste zdravniku, če dobite znake okužbe, kot so zvišana telesna temperatura, rane, utrujenost ali problemi z zobmi.

Kirurški poseg ali poseg na zobeh

- Če boste imeli kirurški poseg ali poseg na zobeh, povejte zdravniku, da jemljete zdravilo Hefiya. Zdravnik bo morda priporočil začasno prekinitev uporabe zdravila Hefiya.

Demielinizirajoča bolezen

- Če imate ali pa se pri vas razvija demielinizirajoča bolezen (bolezen, ki prizadene izolacijsko plast okrog živcev, kot je multipla skleroza), bo zdravnik presodil, ali lahko dobivate zdravilo Hefiya. Zdravniku takoj povejte, če se pri vas pojavijo simptomi, kot so spremembe vida, šibkost rok ali nog ali pa odrevenelost ali mravljinčenje v katerem koli delu telesa.

Cepiva

- Določena cepiva lahko vsebujejo žive, vendar oslabljene oblike bakterij ali virusov, ki povzročajo bolezen, in teh cepiv se med zdravljenjem z zdravilom Hefiya ne sme uporabljati, da ne bi povzročila okužb. Preden opravite kakršnokoli cepljenje, se posvetujte z zdravnikom. Za otroke je priporočljivo, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom Hefiya prejmejo vsa cepljenja, predvidena za njihovo starost, če je le mogoče. Če prejemate zdravilo Hefiya med nosečnostjo, obstaja večje tveganje, da bo vaš otrok dobil okužbo do približno pet mesecev po zadnjem odmerku, ki ste ga prejeli med nosečnostjo. Zato je pomembno, da obvestite zdravnika vašega otroka in druge zdravstvene delavce, da ste med nosečnostjo prejemali zdravilo Hefiya, da se lahko odločijo, kdaj bo vaš otrok lahko prejel katerokoli cepivo.

Srčno popuščanje

- Pomembno je, da zdravniku poveste, če ste imeli ali imate kakšno resno bolezen srca. Če imate blago srčno popuščanje in se zdravite z zdravilom Hefiya, mora zdravnik natančno nadzorovati stanje vašega srčnega popuščanja. Če se simptomi srčnega popuščanja (npr. težko dihanje ali otekanje nog) pojavijo na novo ali se poslabšajo, se morate takoj obrniti na zdravnika.

Zvišana telesna temperatura, podplutbe, krvavitve, bledica

- Pri nekaterih bolnikih telo ne ustvari dovolj krvnih celic, ki premagujejo okužbo ali pomagajo pri ustavitvi krvavitve. Če dobite zvišano telesno temperaturo, ki ne mine, ali če se vam pojavljajo podplutbe, zlahka zakrvavite ali ste zelo bledi, se takoj posvetujte z zdravnikom. Morda se bo odločil, da vaše zdravljenje prekine.

Rak

- Med otroki in odraslimi, ki so jemali adalimumab ali druge zaviralce TNFα, so se pojavili zelo redki primeri določenih vrst raka. Pri bolnikih z resnejšim revmatoidnim artritisom, ki imajo bolezen že dolgo, obstaja povečana verjetnost, da zbolijo za limfomom in levkemijo (raka, ki prizadeneta krvne celice in kostni mozeg). Če uporabljate zdravilo Hefiya, se vam lahko poveča tveganje za pojav limfoma, levkemije ali drugih vrst raka. V redkih primerih so pri bolnikih, ki dobivajo adalimumab, opazili specifično in resno obliko limfoma. Nekateri od teh bolnikov so bili zdravljeni tudi z zdraviloma azatioprinom ali merkaptopurinom. Povejte zdravniku, če prejemate azatioprin ali merkaptopurin sočasno z zdravilom Hefiya.
- Pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, so opazili primere nemelanomskega kožnega raka. Če se med zdravljenjem ali po njem pojavijo novi predeli poškodovane kože, ali če se spremeni

videz obstoječih sprememb ali poškodovanih predelov, morate to povedati zdravniku.
- Pri bolnikih s posebno boleznijo pljuč, t.i. kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), zdravljenih z nekim drugim zaviralcem TNFα, so bili primeri rakov, ki niso bili limfomi. Če imate KOPB ali če veliko kadite, se morate z zdravnikom posvetovati, ali je zdravljenje z zaviralcem TNFα za vas primerno.

Avtoimunske bolezni

- V redkih primerih zdravljenje z zdravilom Hefiya povzroči lupusu podoben sindrom. Obvestite zdravnika, če se pojavijo simptomi, kot so vztrajen nepojasnjen izpuščaj, zvišana telesna temperatura, bolečine v sklepih ali utrujenost.

Otroci in mladostniki

- Cepljenja: če je mogoče, naj vaš otrok pred začetkom uporabe zdravila Hefiya opravi vsa potrebna cepljenja.
- Zdravila Hefiya ne smete dati otroku s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, če je star manj kot 2 leti.

Druga zdravila in zdravilo Hefiya

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravilo Hefiya se lahko uporablja skupaj z metotreksatom ali nekaterimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (sulfasalazinom, hidroksiklorokinom, leflunomidom in pripravki zlata za injiciranje), kortikosteroidi in zdravili proti bolečinam, vključno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili.

Zdravila Hefiya ne smete jemati z zdravili, ki vsebujejo učinkovini anakinro ali abatacept zaradi povečanega tveganja za resne okužbe. Uporaba kombinacije adalimumaba in drugih antagonistov TNF z anakinro ali abataceptom zaradi morebitnega povečanega tveganja za okužbe, vključno z resnimi okužbami in drugimi morebitnimi farmakološkimi interakcijami, ni priporočena. Če imate vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.

Nosečnost in dojenje

- Premisliti morate o uporabi ustrezne kontracepcijske zaščite za preprečitev nosečnosti in z njo nadaljevati vsaj še 5 mesecev po zadnjem zdravljenju z zdravilom Hefiya.
- Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.
- Zdravilo Hefiya se med nosečnostjo lahko uporablja samo, če je potrebno.
- Glede na študije v nosečnosti ni bilo večjega tveganja za defekte ob rojstvu, če je mati jemala adalimumab med nosečnostjo, v primerjavi z materami z enako boleznijo, ki adalimumaba niso jemale.
- Zdravilo Hefiya se lahko uporablja med dojenjem.
- Če prejmete zdravilo Hefiya med nosečnostjo, obstaja večje tveganje, da bo vaš dojenček dobil okužbo.
- Pomembno je, da obvestite zdravnika vašega dojenčka in druge zdravstvene delavce, da ste med nosečnostjo prejemali zdravilo Hefiya, preden bo vaš dojenček prejel katerokoli cepivo. Za več informacij o cepljenju glejte poglavje "Opozorila in previdnostni ukrepi".

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Hefiya ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje, kolesarjenja ali upravljanja strojev. Po dajanju zdravila Hefiya se lahko pojavita vrtoglavica (občutek vrtenja prostora) in poslabšanje vida.

Zdravilo Hefiya vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) v 0,8 ml odmerku, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

3. Kako uporabljati zdravilo Hefiya

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo Hefiya je bolnikom na voljo v 40-mg injekcijskem peresniku ter v 20-mg in 40-mg napolnjenih injekcijskih brizgah za apliciranje polnega odmerka 20 mg ali 40 mg.

Revmatoidni artritis, psoriatični artritis, ankilozirajoči spondilitis ali aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis		
Starost in telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Odrasli	40 mg vsak drugi teden v enkratnem odmerku	Pri revmatoidnem artritisu se uporaba metotreksata med uporabo zdravila Hefiya nadaljuje. Če zdravnik ugotovi, da metotreksat ni primeren, lahko zdravilo Hefiya dobivate samo. Če imate revmatoidni artritis in hkrati z zdravilom Hefiya ne dobivate metotreksata, vam bo zdravnik morda predpisal 40 mg zdravila Hefiya vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis		
Starost in telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Otroci, mladostniki in odrasli, starejši od 2 let, ki tehtajo 30 kg ali več	40 mg vsak drugi teden	Brez
Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo od 10 kg do manj kot 30 kg	20 mg vsak drugi teden	Brez

Artritis, povezan z entezitisom		
Starost in telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Otroci, mladostniki in odrasli, starejši od 6 let, ki tehtajo 30 kg ali več	40 mg vsak drugi teden	Brez
Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo od 15 kg do manj kot 30 kg	20 mg vsak drugi teden	Brez

Luskavica (psoriaza)		
Starost in telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Odrasli	Začetni odmerek 80 mg (kot dve 40-mg injekciji v enem dnevu), nato pa 40 mg vsak drugi teden, z začetkom en teden po začetnem odmerku.	Nadaljevati morate z injiciranjem zdravila Hefiya tako dolgo, kot vam je naročil zdravnik. Če ta odmerek ne deluje dovolj dobro, vam bo zdravnik lahko odmerek povečal na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Luskavica (psoriaza) v plakih pri pediatričnih bolnikih		
Starost in telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Otroci in mladostniki, stari od 4 do 17 let, ki tehtajo 30 kg ali več	Začetni odmerek 40 mg, ki mu sledi 40 mg en teden kasneje. Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	Brez
Otroci in mladostniki, stari od 4 do 17 let, ki tehtajo od 15 kg do manj kot 30 kg	Začetni odmerek 20 mg, ki mu sledi 20 mg en teden kasneje. Zatem je običajni odmerek 20 mg vsak drugi teden.	Brez

Hidradenitis suppurativa		
Starost in telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Odrasli	Začetni odmerek 160 mg (kot štiri 40-mg injekcije v enem dnevu ali kot dve 40-mg injekciji na dan dva zaporedna dneva), ki mu sledi 80 mg (kot dve 40-mg injekciji v enem dnevu) dva tedna kasneje. Čez nadaljnja dva tedna nadaljujte z odmerkom 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden, kot vam bo predpisal zdravnik.	Priporočljivo je, da na prizadetih področjih vsak dan uporabite antiseptično čistilno tekočino.

Hidradenitis suppurativa		
Starost in telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Mladostniki, stari od 12 do 17 let, ki tehtajo 30 kg ali več	Začetni odmerek 80 mg (kot dve 40-mg injekciji v enem dnevu), čemur sledi 40 mg vsak drugi teden, z začetkom en teden po začetnem odmerku.	Če ta odmerek ne bo deloval dovolj dobro, bo zdravnik odmerek lahko povečal na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden. Priporočljivo je, da na prizadetih predelih vsak dan uporabite antiseptično čistilno tekočino.

Crohnova bolezen		
Starost in telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Odrasli	Začetni odmerek 80 mg (kot dve 40-mg injekciji v enem dnevu), ki mu sledi 40 mg vsak drugi teden, z začetkom dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, vam lahko zdravnik predpiše začetni odmerek 160 mg (kot štiri 40-mg injekcije v enem dnevu ali kot dve 40-mg injekciji na dan dva zaporedna dneva), ki mu sledi 80 mg (kot dve 40-mg injekciji v enem dnevu) dva tedna kasneje. Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	Če ta odmerek ne deluje dovolj dobro, lahko zdravnik odmerek poveča na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih		
Starost in telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Otroci in mladostniki, ki so stari od 6 do 17 let in tehtajo 40 kg ali več	Začetni odmerek 80 mg (kot dve 40-mg injekciji v enem dnevu), ki mu sledi 40 mg vsak drugi teden, z začetkom dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, lahko zdravnik predpiše začetni odmerek 160 mg (kot štiri 40-mg injekcije v enem dnevu ali kot dve 40-mg injekciji na dan dva zaporedna dneva), ki mu sledi 80 mg (kot dve 40-mg injekciji v enem dnevu) dva tedna kasneje. Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	Če ta odmerek ne deluje dovolj dobro, lahko zdravnik vašega otroka odmerek poveča na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.
Otroci in mladostniki, ki so stari od 6 do 17 let in tehtajo manj kot 40 kg	Začetni odmerek 40 mg, ki mu sledi 20 mg vsak drugi teden, z začetkom dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, lahko zdravnik predpiše začetni odmerek 80 mg (kot dve 40-mg injekciji v enem dnevu), ki mu sledi 40 mg dva tedna kasneje. Zatem je običajni odmerek 20 mg vsak drugi teden.	Če ta odmerek ne deluje dovolj dobro, lahko zdravnik vašega otroka poveča pogostnost odmerjanja na 20 mg vsak teden.

Ulcerozni kolitis		
Starost in telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Odrasli	Začetni odmerek je 160 mg (kot štiri 40-mg injekcije v enem dnevu ali po dve 40-mg injekciji na dan dva zaporedna dneva), nato 80 mg (kot dve 40-mg injekciji v enem dnevu) dva tedna pozneje. Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	Če ta odmerek ne deluje dovolj dobro, lahko zdravnik poveča odmerek na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Ulcerozni kolitis pri pediatričnih bolnikih		
Starost in telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo 40 kg ali več	Začetni odmerek je 160 mg (v obliki štirih 40 mg injekcij v enem dnevu ali dveh 40 mg injekcij na dan dva zaporedna dneva) ter nato 80 mg (v obliki dveh 40 mg injekcij v enem dnevu) dva tedna pozneje. Zatem je običajni odmerek 80 mg vsak drugi teden (kot dve 40-mg injekciji v enem dnevu).	Bolniki, ki dopolnijo 18 let, medtem ko prejemajo odmerek 80 mg vsak drugi teden, naj nadaljujejo zdravljenje s predpisanim odmerkom.
Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo manj kot 40 kg	Začetni odmerek je 80 mg (v obliki dveh 40 mg injekcij v enem dnevu) ter nato 40 mg (v obliki ene 40 mg injekcije) dva tedna pozneje. Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	Bolniki, ki dopolnijo 18 let, medtem ko prejemajo odmerek 40 mg vsak drugi teden, naj nadaljujejo zdravljenje s predpisanim odmerkom.

Neinfekcijski uveitis		
Starost in telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Odrasli	Začetni odmerek 80 mg (kot dve 40-mg injekciji), čemur sledi odmerek 40 mg vsak drugi teden, z začetkom en teden po začetnem odmerku.	V primeru neinfekcijskega uveitisa se kortikosteroidi ali druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem, lahko še nadalje uporabljajo ob uporabi zdravila Hefiya. Zdravilo Hefiya se lahko daje tudi samo. Z injiciranjem zdravila Hefiya morate nadaljevati tako dolgo, kot vam je naročil zdravnik.
Otroci in mladostniki, ki so starejši od 2 let in tehtajo 30 kg ali več	40 vsak drugi teden z metotreksatom.	Zdravnik lahko predpiše začetni odmerek 80 mg, ki se lahko uporabi en teden pred začetkom zdravljenja z običajnim odmerkom.
Otroci in mladostniki, ki so starejši od 2 let in tehtajo manj kot 30 kg	20 mg vsak drugi teden z metotreksatom.	Zdravnik lahko predpiše začetni odmerek 40 mg, ki se lahko uporabi en teden pred začetkom zdravljenja z običajnim odmerkom.

Način in pot uporabe zdravila

Zdravilo Hefiya se injicira pod kožo (subkutana uporaba).

Podrobna navodila za injiciranje zdravila Hefiya so navedena v poglavju 7, **„Navodila za uporabo“'**.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Hefiya, kot bi smeli

Če pomotoma injicirate zdravilo Hefiya pogosteje, kot bi smeli, se morate posvetovati z zdravnikom ali s farmacevtom in mu pojasniti, da ste uporabili večji odmerek, kot ga potrebujete. Vedno vzemite s seboj zunanjo ovojnino zdravila, tudi če je prazna.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Hefiya

Če si pozabite dati injekcijo, si morate naslednji odmerek zdravila Hefiya injicirati, čim se spomnite. Nato uporabite naslednji odmerek, kot bi ga uporabili po prvotnem urniku injiciranja, če ne bi pozabili odmerka.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Hefiya

O odločitvi, da bi prenehali uporabljati zdravilo Hefiya, se morate posvetovati z zdravnikom. Vaši simptomi se lahko po prenehanju zdravljenja povrnejo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Večina neželenih učinkov je blagih do zmernih. Nekateri pa so lahko resni in zahtevajo zdravljenje. Neželeni učinki se lahko pojavijo do 4 mesece ali več po zadnji injekciji zdravila Hefiya.

Takoj poiščite zdravniško pomoč, če opazite katere od naslednjih znakov alergijske reakcije ali srčnega popuščanja:
- hud izpuščaj, koprivnico;
- oteklost obraza, dlani in stopal;
- težave pri dihanju, požiranju;
- težko dihanje ob naporu ali med ležanjem ali otekanje nog.

Zdravniku čim prej povejte, če opazite kaj od naslednjega:
- znake in simptome okužbe, npr. zvišano telesno temperaturo, splošno slabo počutje, rane, težave z zobmi, pekoč občutek med uriniranjem, občutek šibkosti ali utrujenosti ali kašelj,
- simptome težav z živci, kot je mravljinčenje, omrtvelost, dvojni vid ali šibkost rok ali nog,
- znake kožnega raka, kot sta bula ali odprta rana, ki se ne zaceli,
- znake in simptome, ki nakazujejo bolezni krvi, npr. dolgotrajno zvišana telesna temperatura, modrice, krvavitve, bledica.

Med uporabo adalimumaba so opazili naslednje neželene učinke:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- reakcije na mestu injiciranja (vključno z bolečino, oteklostjo, pordelostjo ali srbenjem);
- okužbe dihalnega trakta (vključno s prehladom, izcedkom iz nosu, okužbo sinusov, pljučnico);
- glavobol;
- bolečine v trebuhu;
- občutek siljenja na bruhanje, bruhanje;
- izpuščaj;
- bolečina v mišicah.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- resne okužbe (vključno z zastrupitvijo krvi in gripo);

- črevesne okužbe (vključno z gastroenteritisom);
- okužbe kože (vključno s celulitisom in pasovcem);
- okužbe ušesa;
- okužbe ustne votline (vključno z okužbami zob in herpesom);
- okužbe reproduktivnih organov;
- okužbe sečil;
- glivične okužbe;
- okužbe sklepov;
- benigni tumorji;
- kožni rak;
- alergijske reakcije (vključno s sezonskimi alergijami);
- dehidracija
- spremenljivo razpoloženje (vključno z depresijo);
- anksioznost;
- otežkočeno spanje;
- motnje v občutenju kot so ščemenje, zbadanje ali omrtvelost;
- migrena;
- simptomi stisnjenja živčnih korenin (vključno z bolečino v spodnjem delu hrbta in nogah);
- motnje vida;
- vnetje oči;
- vnetje veke in otekanje oči;
- vrtoglavica (občutek vrtenja prostora);
- občutek hitrega bitja srca;
- visok krvni tlak;
- zardevanje;
- hematom (trdna oteklina s strjeno krvjo);
- kašelj;
- astma;
- hitro zadihanje;
- krvavitve v trebuhu;
- dispepsija (slaba prebava, napihnjenost, zgaga);
- bolezen refluksa kisline;
- Sjögrenov sindrom (vključno s suhimi očmi in suhimi usti);
- srbenje;
- srbeč izpuščaj;
- modrice;
- vnetje kože (kot je ekcem);
- lomljivost nohtov na rokah in nogah;
- povečano potenje;
- izpadanje las;
- pojav ali poslabšanje psoriaze;
- krči mišic;
- kri v urinu;
- težave z ledvicami;
- bolečine v prsih;
- edem (kopičenje tekočine v telesu, ki povzroči otekanje prizadetega tkiva);
- vročina;
- zmanjšanje števila krvnih ploščic, kar poveča tveganje krvavitev ali podplutb;
- slabše celjenje.

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- nenavadne okužbe (vključujejo tuberkulozo in druge okužbe, ki se pojavijo ob slabši telesni odpornosti na bolezen);

- nevrološke okužbe (vključno z virusnim meningitisom);
- okužba očesa;
- bakterijske okužbe;
- divertikulitis (vnetje in okužba debelega črevesa);
- rak, vključno z rakom, ki zajame limfni sistem (limfom) in melanomom (vrsta kožnega raka);
- imunske bolezni, ki lahko prizadenejo pljuča, kožo in limfne vozle (najpogosteje v obliki stanja, imenovanega sarkoidoza);
- vaskulitis (vnetje krvnih žil);
- tremor;
- nevropatija (poškodba živcev);
- kap;
- dvojni vid
- izguba sluha, šumenje v ušesih;
- občutek neenakomernega bitja srca kot je preskakovanje utripov;
- težave s srcem, ki lahko povzročijo kratko sapo ali otekanje gležnjev;
- srčni napad;
- razširitev v steni večje arterije, vnetje in krvni strdek v veni, zamašitev žile;
- pljučna bolezen, ki povzroči kratko sapo (vključno z vnetjem);
- pljučni embolizem (zamašitev arterije v pljučih);
- plevralna efuzija (nenormalno nabiranje tekočine v plevralnem prostoru);
- vnetje trebušne slinavke, ki povzroča težjo bolečino v trebuhu in hrbtu;
- bolečine pri požiranju;
- edem (otekanje) obraza;
- vnetje žolčnika, žolčni kamni;
- zamaščenost jeter (kopičenje maščobe v jetrnih celicah);
- nočno potenje;
- brazgotinjenje;
- neobičajen razpad mišic;
- sistemski eritematozni lupus (bolezen imunskega sistema, vključno z vnetjem kože, srca, pljuč, sklepov in drugih organskih sistemov);
- motnje spanja;
- impotenca;
- vnetja.

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)

- levkemija (rak, ki prizadene kri in kostni mozeg);
- huda alergijska reakcija s šokom;
- multipla skleroza;
- bolezni živčevja (kot je vnetje optičnega živca v očesu in sindrom Guillain-Barré, stanje, ki lahko povzroči šibkost mišic, nenormalna občutenja, mravljinčenje v rokah in zgornjem delu telesa);
- srce neha črpati kri;
- pljučna fibroza (brazgotinjenje pljuč);
- intestinalna perforacija (luknja v črevesni steni);
- hepatitis (vnetje jeter);
- reaktivacija okužbe s hepatitisom B;
- avtoimunski hepatitis (vnetje jeter, ki ga povzroči lastni imunski sistem);
- kožni vaskulitis (vnetje krvnih žil v koži);
- sindrom Stevens-Johnson (smrtno nevarna reakcija z gripi podobnimi simptomi in mehurjastim izpuščajem);
- edem (otekanje) obraza, povezan z alergijskimi reakcijami;
- multiformni eritem (vnetje kožnega izpuščaja);
- sindrom podoben lupusu;

- angioedem (lokalizirano otekanje kože);
- lihenoidna reakcija kože (srbeč rdeče-vijolični kožni izpuščaj).

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

- jetrnovranični limfom celic T (redka oblika krvnega raka, ki je pogosto smrtna);
- karcinom Merklovih celic (tip kožnega raka);
- Kaposijev sarkom, redka oblika raka, ki je posledica okužbe s humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom se najpogosteje pojavlja kot škrlatne spremembe na koži;
- odpoved jeter;
- poslabšanje stanja, ki se imenuje dermatomiozitis (viden kot kožni izpuščaj, ki ga spremlja mišična šibkost);
- povečanje telesne mase (pri večini bolnikov je bilo povečanje telesne mase majhno).

Nekateri neželeni učinki, ki so bili opaženi pri adalimumabu, nimajo simptomov in se jih lahko odkrije le pri krvnih testih.
Ti neželeni učinki so:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- nizke krvne vrednosti za bele krvne celice;
- nizke krvne vrednosti za rdeče krvne celice;
- povečani lipidi v krvi;
- zvišani jetrni encimi.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- visoke krvne vrednosti za bele krvne celice;
- nizke krvne vrednosti za trombocite;
- povečana sečna kislina v krvi;
- nenormalne krvne vrednosti za natrij;
- nizke krvne vrednosti za kalcij;
- nizke krvne vrednosti za fosfat;
- visok krvni sladkor;
- visoke krvne vrednosti za laktat dehidrogenazo;
- avtoprotitelesa prisotna v krvi;
- nizke krvne vrednosti za kalij.

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- povečane vrednosti bilirubina (krvni test jetrne funkcije).

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)

- nizke vrednosti za bele krvne celice, rdeče krvne celice in trombocite.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Hefiya

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki/pretisnem omotu/škatli poleg oznake "EXP".
Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Alternativno shranjevanje:

Če je potrebno (na primer kadar potujete), lahko zdravilo Hefiya hranite pri sobni temperaturi (do 25 ºC) za največ do 21 dni – zagotovite, da bo zaščiteno pred svetlobo. Ko jo enkrat, namesto v hladilniku, shranjujete pri sobni temperaturi, **morate napolnjeno injekcijsko brizgo porabiti v 21 dneh ali pa zavreči**, tudi če jo pozneje vrnete v hladilnik.

Zapisati si morate datum, ko je bila napolnjena injekcijska brizga vzeta iz hladilnika, in datum, po katerem jo je treba zavreči.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Hefiya

- Učinkovina je adalimumab. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 40 mg adalimumaba v 0,8 ml raztopine.
- Druge sestavine zdravila so adipinska kislina, citronska kislina monohidrat, natrijev klorid, manitol (E421), polisorbat 80 (E433), klorovodikova kislina (E507), natrijev hidroksid (E524) in voda za injekcije (glejte poglavje 2: "Zdravilo Hefiya vsebuje natrij").

Izgled zdravila Hefiya in vsebina pakiranja

Zdravilo Hefiya 40 mg raztopina za injiciranje (injekcija) v napolnjeni injekcijski brizgi je na voljo kot bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna ali rahlo rumenkasta raztopina.

Zdravilo Hefiya je na voljo v injekcijski brizgi za enkratno uporabo iz prozornega stekla tipa I z iglo iz nerjavečega jekla premera 29 G s ščitnikom za iglo z držalom, z gumijastim pokrovčkom za iglo (termoplastični elastomer) in s plastičnim batom, ki vsebuje 0,8 ml raztopine.

Škatle vsebujejo 1 in 2 napolnjeni injekcijski brizgi zdravila Hefiya.
Škatle za večkratno pakiranje vsebujejo 6 (3 pakiranja po 2) napolnjenih injekcijskih brizg zdravila Hefiya.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.
Zdravilo Hefiya je lahko na voljo v napolnjeni injekcijski brizgi in/ali napolnjenem injekcijskem peresniku.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Avstrija

Proizvajalec

Sandoz GmbH Schaftenau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Avstrija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Avstrija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien
Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

България
Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Česká republika
Sandoz s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark/Norge/Ísland/Sverige
Sandoz A/S
Tlf./Sími/Tel: +45 63 95 10 00

Deutschland
Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti
Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Ελλάδα
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España
Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

Lietuva
Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg
Sandoz nv/sa (Belgique/Belgien)
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Magyarország
Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Malta
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +356 99644126

Nederland
Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Österreich
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska
Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

Portugal
Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

France
Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska
Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland
Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia
Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Κύπρος
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
(Ελλάδα)
Τηλ: +30 216 600 5000

Latvija
Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

România
Terapia S.A.
Tel: +40 264 50 15 00

Slovenija
Sandoz farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 29 02

Slovenská republika
Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland
Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

United Kingdom (Northern Ireland)
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

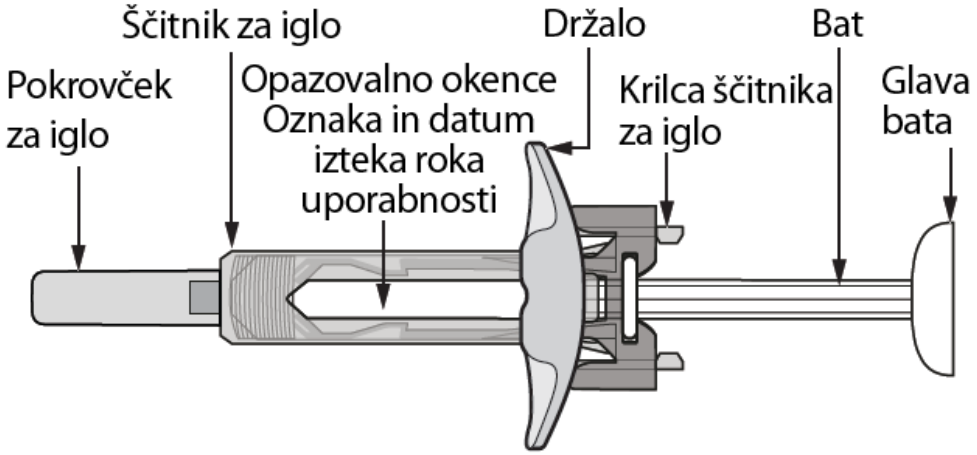
Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila https://www.ema.europa.eu.

7. Navodila za uporabo

Da ne pride do morebitnih okužb in da zagotovite, da zdravilo pravilno uporabljate, je pomembno, da upoštevate ta navodila.

Preden injicirate zdravilo Hefiya, morate ta navodila za uporabo prebrati, razumeti in jih upoštevati. Preden zdravilo Hefiya prvič uporabite, vam mora zdravstveni delavec pokazati, kako ga pravilno pripraviti in injicirati z napolnjeno injekcijsko brizgo. Če imate kakršna koli vprašanja, se pogovorite z zdravstvenim delavcem.

Vaša napolnjena injekcijska brizga zdravila Hefiya z varovalnim pokrovčkom in držalom



***Slika A**: Napolnjena injekcijska brizga zdravila Hefiya s ščitnikom za iglo in držalom*

Pomembno je, da:
- **ne odpirate** zunanje škatle, dokler niste pripravljeni na uporabo injekcijske brizge.
- **ne uporabljate** injekcijske brizge, če so pečati pretisnega omota zlomljeni, saj uporaba za vas morda ni varna.
- **nikoli ne pustite** injekcijske brizge brez nadzora tam, kjer bi lahko kdo posegal vanjo.
- če injekcijsko brizgo spustite, je **ne uporabite,** če je videti poškodovana ali če ste jo spustili z odstranjenim pokrovčkom za iglo.
- **ne odstranite** pokrovčka za iglo, dokler niste tik pred injiciranjem.
- sta pazljivi, da se pred uporabo **ne dotaknete** krilc ščitnika za iglo. Če se jih dotaknete, se ščitnik za iglo lahko prezgodaj aktivira. **Ne odstranjujte** držala pred injiciranjem.
- zdravilo Hefiya injicirate 15–30 minut po tem, ko ste ga vzeli iz hladilnika, da bo občutek pri injiciranju prijetnejši.
- injekcijsko brizgo zavržete takoj po uporabi. **Injekcijske igle ne uporabite ponovno.** Glejte točko **"4. Odstranjevanje uporabljenih injekcijskih brizg"** na koncu teh navodil za uporabo.

Shranjevanje zdravila Hefiya
- Zunanjo škatlo za injekcijske brizge shranjujte v hladilniku, pri temperaturi med 2 °C in 8 °C.
- Če je potrebno (na primer kadar potujete), lahko zdravilo Hefiya hranite pri sobni temperaturi (do 25 °C) za največ 21 dni – zagotovite, da bo zaščiteno pred svetlobo. Ko jo enkrat, namesto v hladilniku, shranjujete pri sobni temperaturi, **morate napolnjeno injekcijsko brizgo porabiti v 21 dneh ali pa zavreči**, tudi če jo pozneje vrnete v hladilnik. Zapisati si morate datum, ko je bila napolnjena injekcijska brizga vzeta iz hladilnika, in datum, po katerem jo je treba zavreči.
- Injekcijske brizge hranite v originalni ovojnini, dokler niso pripravljene za uporabo, za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Injekcijskih brizg ne hranite na ekstremni vročini ali mrazu.
- Injekcijskih brizg ne zamrzujte.

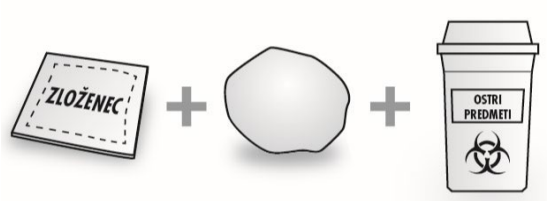
Zdravilo Hefiya in vsa zdravila shranjujte nedosegljivo otrokom.

Kaj potrebujete za injiciranje?

Na čisto, ravno površino pripravite naslednje.
V škatli je priloženo:
- napolnjena(i) injekcijska(i) brizga(i) (glejte *sliko A*). Ena injekcijska brizga vsebuje 40 mg/0,8 ml zdravila Hefiya.

Ni priloženo v škatli (glejte *sliko B*):

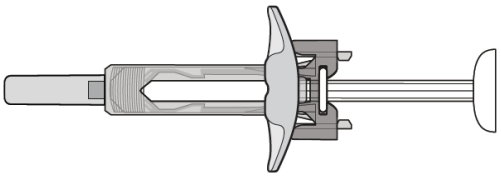
- alkoholni zloženec
- košček vate ali gaze
- vsebnik za ostre predmete



***Slika B**: Predmeti, ki niso priloženi v škatli*

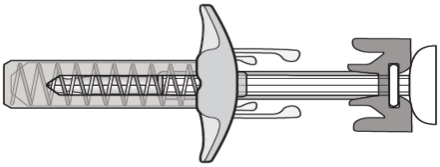
Glejte točko "**4. Odstranjevanje uporabljenih injekcijskih brizg**" na koncu teh navodil za uporabo.

Pred injiciranjem



***Slika C**: Ščitnik za iglo ni aktiviran – injekcijska brizga je pripravljena za uporabo*

- V tej konfiguraciji ščitnik za iglo **NI AKTIVIRAN**.
- Injekcijska brizga je pripravljena za uporabo (glejte *sliko C*).



***Slika D**: Ščitnik za iglo je aktiviran – ne uporabite*

- V tej konfiguraciji je ščitnik za iglo **AKTIVIRAN.**
- Injekcijske brizge **NE UPORABITE** (glejte *sliko D*).

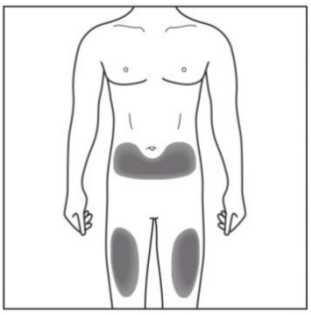
Priprava injekcijske brizge

- Da bo injiciranje prijetnejše, vzemite pretisni omot, ki vsebuje injekcijsko brizgo, iz hladilnika in ga pustite zaprtega na delovni površini približno 15 do 30 minut, da se ogreje na sobno temperaturo.
- Injekcijsko brizgo vzemite iz pretisnega omota.
- Poglejte skozi opazovalno okence. Raztopina mora biti brezbarvna ali rahlo rumenkasta ter bistra do rahlo opalescentna. Ne uporabite je, če opazite prisotnost delcev in/ali obarvanost. Če vas skrbi videz raztopine, se po pomoč obrnite na farmacevta.
- Injekcijske brizge ne uporabite, če je poškodovana ali če je aktiviran ščitnik za iglo. Injekcijsko brizgo in ovojnino, v kateri ste jo dobili, vrnite v lekarno.
- Poglejte datum izteka roka uporabnosti (EXP) na injekcijski brizgi. Injekcijske brizge ne uporabite, če je rok uporabnosti že potekel.

Obrnite se na farmacevta, če vaša injekcijska brizga ne ustreza kateremu izmed zgornjih pogojev.

1. Izbira mesta injiciranja:

- Priporočeno mesto injiciranja je sprednji del stegen. Uporabite lahko tudi spodnji del trebuha, vendar ne predela 5 cm okrog popka (glejte *sliko E*).
- Pri vsakem injiciranju zamenjajte mesto injiciranja.
- Ne injicirajte v bolečo, podpluto, pordelo, luskasto ali zatrdelo kožo. Izogibajte se predelom z brazgotinami ali strijami. Če imate luskavico, si NE injicirajte neposredno v predele s psoriatičnimi plaki.



***Slika E**: Izberite mesto injiciranja*

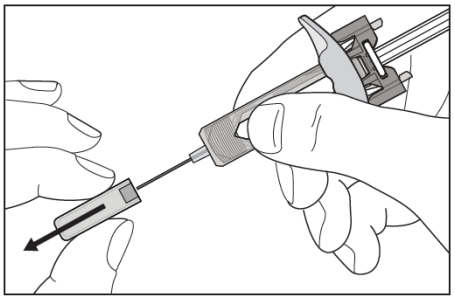
2. Čiščenje mesta injiciranja:

- Roke si dobro umijte z milom in vodo.
- S krožnim gibom obrišite mesto injiciranja z alkoholnim zložencem. Pustite, da se pred injiciranjem posuši (glejte *sliko F*).
- Predela se pred injiciranjem ne dotikajte več.

***Slika F**: Očistite mesto injiciranja*

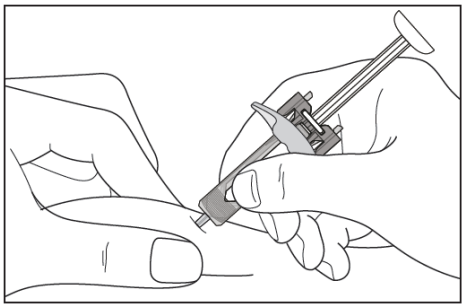
3. Injiciranje:

- Previdno odstranite pokrovček z igle na injekcijski brizgi (glejte *slika G*).
- Pokrovček za iglo zavrzite.
- Na koncu igle lahko opazite kapljico tekočine. To je normalno.



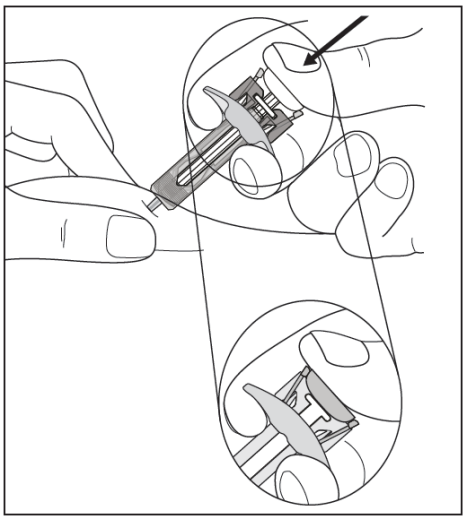
***Slika G**: Odstranite pokrovček z igle*

- Nežno stisnite kožo na mestu injiciranja (glejte *sliko H*).
- Iglo vstavite v kožo, kot je prikazano.
- Iglo potisnite do konca, da lahko v celoti injicirate zdravilo.



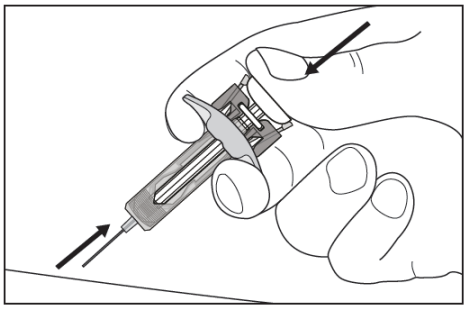
***Slika H**: Vstavite iglo*

- Injekcijsko brizgo držite, kot je prikazano (glejte *sliko I*).
- Počasi potiskajte bat tako daleč, kot gre, tako da bo glava bata v celoti med krilci ščitnika za iglo.
- 5 sekund pritiskajte na bat v najnižjem položaju in držite injekcijsko brizgo na mestu.



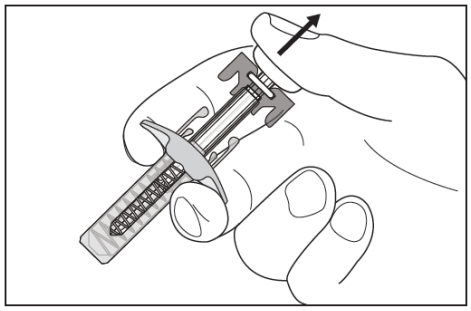
***Slika I**: Držite injekcijsko brizgo*

- **Bat držite v najnižjem položaju**, iglo pa previdno potegnite naravnost ven iz mesta injiciranja in spustite kožo (glejte *sliko J).*



***Slika J**: Potegnite iglo naravnost ven*

- Počasi spuščajte bat in pustite, da varnostni ščitnik za iglo samodejno zapre izpostavljeno iglo (glejte *sliko K*).
- Na mestu injiciranja je lahko malo krvi. S koščkom vate ali gaze 10 sekund pritiskajte na mesto injiciranja. Mesta injiciranja ne drgnite. Na mesto injiciranja si lahko po potrebi nalepite majhen obliž.



***Slika K**: Počasi spuščajte bat*

4. Odstranjevanje uporabljenih injekcijskih brizg:

- Uporabljene injekcijske brizge zavrzite v vsebnik za ostre predmete (vsebnik, ki ga lahko zaprete in ščiti pred vbodi). Zaradi varnosti in zdravja vas in drugih oseb igel in uporabljenih injekcijskih brizg nikoli ne smete ponovno uporabiti.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Če imate kakršna koli vprašanja, se pogovorite z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, ki so seznanjeni z zdravilom Hefiya.

Navodilo za uporabo

Hefiya 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
adalimumab
40 mg/0,8 ml

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!
- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Zdravnik vam bo dal tudi opozorilno kartico za bolnika. Ta vsebuje pomembne varnostne informacije, s katerimi morate biti seznanjeni, preden prejmete zdravilo Hefiya in med zdravljenjem z njim. To opozorilno kartico za bolnika imejte pri sebi med zdravljenjem in še štiri mesece po svoji zadnji injekciji (ali zadnji injekciji vašega otroka) zdravila Hefiya.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Hefiya in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Hefiya
3. Kako uporabljati zdravilo Hefiya
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Hefiya
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
7. Navodila za uporabo

1. Kaj je zdravilo Hefiya in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Hefiya vsebuje učinkovino adalimumab, ki deluje na imunski sistem (obrambni mehanizem) telesa.

Zdravilo Hefiya je namenjeno za zdravljenje vnetnih bolezni, opisanih spodaj:
- revmatoidnega artritisa,
- poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa,
- artritisa, povezanega z entezitisom,
- ankilozirajočega spondilitisa,
- aksialnega spondiloartritisa brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis,
- psoriatičnega artritisa,
- luskavice (psoriaze),
- hidradenitis suppurativa,
- Crohnove bolezni,
- ulceroznega kolitisa in
- neinfekcijskega uveitisa

Učinkovina v zdravilu Hefiya, adalimumab, je monoklonsko protitelo. Monoklonska protitelesa so beljakovine, ki se vežejo na specifične tarče v telesu.

Tarča adalimumaba je druga beljakovina, ki se imenuje tumorje nekrotizirajoči faktor (TNFα), ki je prisoten v povečanih koncentracijah pri zgoraj navedenih vnetnih boleznih. Z vezavo na TNFα zdravilo Hefiya zavre njegovo delovanje in zmanjša vnetni proces pri teh boleznih.

Revmatoidni artritis

Revmatoidni artritis je vnetna bolezen sklepov.

Zdravilo Hefiya se uporablja za zdravljenje revmatoidnega artritisa pri odraslih. Če imate zmeren do hud aktiven revmatoidni artritis, boste morda najprej dobili druga imunomodulirajoča zdravila, npr. metotreksat. Če ta zdravila ne delujejo dovolj dobro, boste za zdravljenje revmatoidnega artritisa dobili zdravilo Hefiya.

Zdravilo Hefiya je mogoče uporabljati tudi za zdravljenje hudega, aktivnega in napredujočega revmatoidnega artritisa brez predhodnega zdravljenja z metotreksatom.

Zdravilo Hefiya upočasni okvaro sklepnega hrustanca in kosti, ki jo povzroča ta bolezen in izboljšuje telesno delovanje.

Zdravilo Hefiya ponavadi uporabljamo z metotreksatom. Če zdravnik presodi, da metotreksat ni primeren, lahko zdravilo Hefiya dobivate samo.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis in artritis, povezan z entezitisom

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis in artritis, povezan z entezitisom sta vnetni bolezni sklepov, ki se običajno prvič pojavita v otroštvu.

Zdravilo Hefiya se uporablja za zdravljenje poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa pri otrocih in mladostnikih, starih 2 do 17 let in artritisa, povezanega z entezitisom pri otrocih in mladostnikih starih od 6 do 17 let. Bolniki lahko najprej prejmejo druga imunomodulirajoča zdravila, npr. metotreksat. Če ta zdravila ne delujejo dovolj dobro, bolniki za zdravljenje poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa ali artritisa, povezanega z entezitisom, dobijo zdravilo Hefiya.

Ankilozirajoči spondilitis in aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis

Ankilozirajoči spondilitis in aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis sta vnetni bolezni hrbtenice.

Zdravilo Hefiya se uporablja za zdravljenje teh stanj pri odraslih. Če imate ankilozirajoči spondilitis ali aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis, boste najprej dobili druga zdravila. Če ta zdravila ne delujejo dovolj dobro, boste za zmanjšanje znakov in simptomov bolezni dobili zdravilo Hefiya.

Luskavica (psoriaza) v plakih pri odraslih in otrocih

Luskavica v plakih je vnetna bolezen kože, pri kateri nastajajo rdeče, kosmičaste, krastave lise na koži, pokrite s srebrnimi luskami. Luskavica v plakih lahko prizadene tudi nohte, ki postanejo krušljivi, zadebeljeni in se dvignejo od nohtne posteljice, kar je lahko boleče. Domneva se, da luskavico povzroči motnja v delovanju imunskega sistema, ki ima za posledico povečano nastajanje kožnih celic.

Zdravilo Hefiya se uporablja za zdravljenje zmerne do hude luskavice pri odraslih. Zdravilo Hefiya se uporablja tudi za zdravljenje hude luskavice v plakih pri otrocih in mladostnikih, starih od 4 do 17 let, pri katerih zdravila, ki se nanašajo na kožo, in zdravljenje z UV-svetlobo niso dovolj dobro delovali ali pa niso primerni.

Psoriatični artritis

Psoriatični artritis je vnetje sklepov, povezano s kožno luskavico.

Zdravilo Hefiya se uporablja za zdravljenje psoriatičnega artritisa pri odraslih. Zdravilo Hefiya dokazano upočasni napredovanje prizadetosti sklepnih hrustancev in kosti, ki jo povzroči bolezen, in izboljša telesno delovanje.

Hidradenitis suppurativa pri odraslih in mladostnikih

Hidradenitis suppurativa (včasih imenovan tudi acne inversa) je dolgotrajna in pogosto boleča vnetna bolezen kože. Simptomi lahko vključujejo mehke nodule (vozliče) in abscese (ognojke), iz katerih lahko izteka gnoj.
Najpogosteje prizadene specifične predele kože, kot je predel pod prsmi, pod pazduhami, notranji del stegen, dimlje in zadnjico. Na prizadetih področjih se lahko pojavijo tudi brazgotine.

Zdravilo Hefiya se uporablja za zdravljenje hidradenitis suppurativa pri odraslih in mladostnikih, starejših od 12 let. Zdravilo Hefiya lahko zmanjša število vozličev in ognojkov, ki jih imate. Zmanjša lahko tudi bolečino, ki je pogosto povezana s to boleznijo. Morda boste najprej dobili druga zdravila. Če ta zdravila ne bodo dovolj dobro delovala, boste dobili zdravilo Hefiya.

Crohnova bolezen pri odraslih in otrocih

Crohnova bolezen je vnetna bolezen črevesa.

Zdravilo Hefiya se uporablja za zdravljenje Crohnove bolezni pri odraslih in otrocih, starih 6 do 17 let. Če imate Crohnovo bolezen, boste najprej dobili druga zdravila. Če se nanje ne boste odzvali dovolj dobro, boste za zmanjšanje znakov in simptomov Crohnove bolezni dobili zdravilo Hefiya.

Ulcerozni kolitis pri odraslih in otrocih

Ulcerozni kolitis je vnetna bolezen debelega črevesa.

Zdravilo Hefiya se uporablja za zdravljenje zmernega do hudega ulceroznega kolitisa pri odraslih in otrocih, starih od 6 do 17 let. Če imate ulcerozni kolitis, boste morda najprej dobili druga zdravila. Če ta zdravila ne bodo dovolj dobro delovala, boste dobili zdravilo Hefiya za zmanjšanje znakov in simptomov vaše bolezni.

Neinfekcijski uveitis pri odraslih in otrocih

Neinfekcijski uveitis je vnetna bolezen, ki prizadene določene dele očesa. Vnetje povzroči poslabšanja vida in/ali prisotnost delcev v očesu (črnih pik ali koprenastih črt, ki se premikajo po vidnem polju). Zdravilo Hefiya deluje tako, da zmanjša tako vnetje.

Zdravilo Hefiya se uporablja za zdravljenje
- odraslih z neinfekcijskim uveitisom, kjer vnetje prizadene zadnji del očesa,
- otrok, starejših od 2 let, s kroničnim neinfekcijskim uveitisom, kjer vnetje prizadene sprednji del očesa.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Hefiya

Ne uporabljajte zdravila Hefiya

- če ste alergični na adalimumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate hudo okužbo, vključno s tuberkulozo, sepso (zastrupitev krvi) ali drugo oportunistično okužbo (neobičajne okužbe, povezane z oslabljenim imunskim sistemom). Pomembno je, da zdravniku poveste, če imate simptome okužb, npr. zvišano telesno temperaturo, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi (glejte "Opozorila in previdnostni ukrepi").
- če imate zmerno ali hudo srčno popuščanje. Pomembno je, da zdravniku poveste, če ste imeli ali imate kakšno resno bolezen srca (glejte "Opozorila in previdnostni ukrepi").

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Hefiya se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Alergijska reakcija

- Če imate alergijske reakcije s simptomi, kot so tiščanje v prsih, piskajoče dihanje, omotica, otekanje ali izpuščaj, zdravila Hefiya ne injicirajte več in se takoj posvetujte z zdravnikom, saj so v redkih primerih te reakcije lahko življenje ogrožajoče.

Okužba

- Če imate kakšno okužbo, vključno z dolgotrajno ali omejeno okužbo (npr. razjedo na nogi), se pred uporabo zdravila Hefiya posvetujte z zdravnikom. Če niste gotovi, se posvetujte z zdravnikom.
- Med zdravljenjem z zdravilom Hefiya se lahko poveča dovzetnost za okužbe. Tveganje je lahko večje, če imate zmanjšano delovanje pljuč. Te okužbe so lahko resne in vključujejo tuberkulozo, okužbe, ki jih povzročijo virusi, glive, paraziti ali bakterije ali drugi nenavadni kužni organizmi, in sepso (zastrupitev krvi).
- V redkih primerih so te okužbe lahko življenje ogrožajoče. Pomembno je, da zdravniku poveste, če doživite simptome, kot so npr. zvišana telesna temperatura, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi. Zdravnik bo morda priporočil začasno prekinitev uporabe zdravila Hefiya.

Tuberkuloza (TB)

- Ker so bili pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, opisani primeri tuberkuloze, vas bo zdravnik pred začetkom zdravljenja z zdravilom Hefiya preiskal glede znakov in simptomov tuberkuloze. To bo vključevalo natančno zdravniško oceno vključno s poizvedbo o vašem zdravju v preteklosti in ustrezne preiskave (rentgensko slikanje prsnih organov in tuberkulinski test). Izvedbo in rezultate teh preiskav je treba zabeležiti na opozorilni kartici. Zelo pomembno je, da zdravniku poveste, če ste kadarkoli imeli tuberkulozo ali ste bili v tesnem stiku s kom, ki jo je imel. Tuberkuloza se lahko razvije med zdravljenjem, tudi če ste imeli preventivno zdravljenje za tuberkulozo. Če se med zdravljenjem ali po njem pojavijo simptomi tuberkuloze (trdovraten kašelj, hujšanje, brezvoljnost, rahlo zvišana telesna temperatura) ali kakšne druge okužbe, to takoj povejte zdravniku.

Potovanje/ponavljajoče se okužbe

- Zdravniku morate povedati, če ste živeli na območju ali ste potovali v predele, kjer so pogoste glivične okužbe, npr. histoplazmoza, kokcidioidomikoza ali blastomikoza.
- Zdravniku povejte, če ste imeli v preteklosti ponavljajoče se okužbe ali druge bolezni, ki zvečujejo tveganje za okužbe.

Virus hepatitisa B

- Zdravniku morate povedati, če ste nosilec virusa hepatitisa B (HBV), če imate aktivno okužbo s HBV ali če mislite, da bi se lahko nalezli HBV. Zdravnik vas mora testirati na HBV. Adalimumab lahko pri nosilcih HBV reaktivira okužbo s tem virusom. V redkih primerih, zlasti če uporabljate druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem, je reaktivacija okužbe s HBV lahko življenje ogrožajoča.

Starost nad 65 let

- Če ste starejši od 65 let, ste morda dovzetnejši za okužbe, če jemljete zdravilo Hefiya. Vi sami in zdravnik morata biti posebej pozorna na znake okužbe, medtem ko ste zdravljeni z zdravilom Hefiya. Pomembno je, da poveste zdravniku, če dobite znake okužbe, kot so zvišana telesna temperatura, rane, utrujenost ali problemi z zobmi.

Kirurški poseg ali poseg na zobeh

- Če boste imeli kirurški poseg ali poseg na zobeh, povejte zdravniku, da jemljete zdravilo Hefiya. Zdravnik bo morda priporočil začasno prenehanje uporabe zdravila Hefiya.

Demielinizirajoča bolezen

- Če imate ali pa se pri vas razvija demielinizirajoča bolezen (bolezen, ki prizadene izolacijsko plast okrog živcev, kot je multipla skleroza), bo zdravnik presodil, ali lahko dobivate zdravilo Hefiya. Zdravniku takoj povejte, če se pri vas pojavijo simptomi, kot so spremembe vida, šibkost rok ali nog ali pa odrevenelost ali mravljinčenje v katerem koli delu telesa.

Cepiva

- Določena cepiva lahko vsebujejo žive, vendar oslabljene oblike bakterij ali virusov, ki povzročajo bolezen, in teh cepiv se med zdravljenjem z zdravilom Hefiya ne sme uporabljati, da ne bi povzročila okužb. Preden opravite kakršnokoli cepljenje, se posvetujte z zdravnikom. Za otroke je priporočljivo, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom Hefiya prejmejo vsa cepljenja, predvidena za njihovo starost, če je le mogoče. Če prejemate zdravilo Hefiya med nosečnostjo, obstaja večje tveganje, da bo vaš otrok dobil okužbo do približno pet mesecev po zadnjem odmerku, ki ste ga prejeli med nosečnostjo. Zato je pomembno, da obvestite zdravnika vašega otroka in druge zdravstvene delavce, da ste med nosečnostjo prejemali zdravilo Hefiya, da se lahko odločijo, kdaj bo vaš otrok lahko prejel katerokoli cepivo.

Srčno popuščanje

- Pomembno je, da zdravniku poveste, če ste imeli ali imate kakšno resno bolezen srca. Če imate blago srčno popuščanje in se zdravite z zdravilom Hefiya, mora zdravnik natančno nadzorovati stanje vašega srčnega popuščanja. Če se simptomi srčnega popuščanja (npr. težko dihanje ali otekanje nog) pojavijo na novo ali se poslabšajo, se morate takoj obrniti na zdravnika.

Zvišana telesna temperatura, podplutbe, krvavitve, bledica

- Pri nekaterih bolnikih telo ne ustvari dovolj krvnih celic, ki premagujejo okužbo ali pomagajo pri ustavitvi krvavitve. Če dobite zvišano telesno temperaturo, ki ne mine, ali če se vam pojavljajo podplutbe, zlahka zakrvavite ali ste zelo bledi, se takoj posvetujte z zdravnikom. Morda se bo odločil, da vaše zdravljenje prekine.

Rak

- Med otroki in odraslimi, ki so jemali adalimumab ali druge zaviralce TNFα, so se pojavili zelo redki primeri določenih vrst raka. Pri bolnikih z resnejšim revmatoidnim artritisom, ki imajo bolezen že dolgo, obstaja povečana verjetnost, da zbolijo za limfomom in levkemijo (raka, ki prizadeneta krvne celice in kostni mozeg). Če uporabljate zdravilo Hefiya, se vam lahko poveča tveganje za pojav limfoma, levkemije ali drugih vrst raka. V redkih primerih so pri bolnikih, ki dobivajo adalimumab, opazili specifično in resno obliko limfoma. Nekateri od teh bolnikov so bili zdravljeni tudi z zdraviloma azatioprinom ali merkaptopurinom. Povejte zdravniku, če prejemate azatioprin ali merkaptopurin sočasno z zdravilom Hefiya.
- Pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, opazili primere nemelanomskega kožnega raka. Če se med zdravljenjem ali po njem pojavijo novi predeli poškodovane kože, ali če se spremeni videz obstoječih sprememb ali poškodovanih predelov, morate to povedati zdravniku.

- Pri bolnikih s posebno boleznijo pljuč, t.i. kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), zdravljenih z nekim drugim zaviralcem TNFα, so bili primeri rakov, ki niso bili limfomi. Če imate KOPB ali če veliko kadite, se morate z zdravnikom posvetovati, ali je zdravljenje z zaviralcem TNFα za vas primerno.

Avtoimunske bolezni

- V redkih primerih zdravljenje z zdravilom Hefiya povzroči lupusu podoben sindrom. Obvestite zdravnika, če se pojavijo simptomi, kot so vztrajen nepojasnjen izpuščaj, zvišana telesna temperatura, bolečine v sklepih ali utrujenost.

Otroci in mladostniki

- Cepljenja: če je mogoče, naj vaš otrok pred začetkom uporabe zdravila Hefiya opravi vsa potrebna cepljenja.
- Zdravila Hefiya ne smete dati otroku s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, če je star manj kot 2 leti.

Druga zdravila in zdravilo Hefiya

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravilo Hefiya se lahko uporablja skupaj z metotreksatom ali nekaterimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (sulfasalazinom, hidroksiklorokinom, leflunomidom in pripravki zlata za injiciranje), kortikosteroidi in zdravili proti bolečinam, vključno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili.

Zdravila Hefiya ne smete jemati z zdravili, ki vsebujejo učinkovini anakinro ali abatacept zaradi povečanega tveganja za resne okužbe. Kombiniranje adalimumaba in drugih antagonistov TNF z anakinro ali abataceptom zaradi morebitnega povečanega tveganja za okužbe, vključno z resnimi okužbami in drugimi morebitnimi farmakološkimi interakcijami, ni priporočeno. Če imate vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.

Nosečnost in dojenje

- Premisliti morate o uporabi ustrezne kontracepcijske zaščite za preprečitev nosečnosti in z njo nadaljevati vsaj še 5 mesecev po zadnjem zdravljenju z zdravilom Hefiya.
- Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.
- Zdravilo Hefiya se med nosečnostjo lahko uporablja samo, če je potrebno.
- Glede na študije v nosečnosti ni bilo večjega tveganja za defekte ob rojstvu, če je mati jemala adalimumab med nosečnostjo, v primerjavi z materami z enako boleznijo, ki adalimumaba niso jemale.
- Zdravilo Hefiya se lahko uporablja med dojenjem.
- Če prejmete zdravilo Hefiya med nosečnostjo, obstaja večje tveganje, da bo vaš dojenček dobil okužbo.
- Pomembno je, da obvestite zdravnika vašega dojenčka in druge zdravstvene delavce, da ste med nosečnostjo prejemali zdravilo Hefiya, preden bo vaš dojenček prejel katerokoli cepivo. Za več informacij o cepljenju glejte poglavje "Opozorila in previdnostni ukrepi".

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Hefiya ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje, kolesarjenja ali upravljanja strojev. Po dajanju zdravila Hefiya se lahko pojavita vrtoglavica (občutek vrtenja prostora*)* in poslabšanje vida.

Zdravilo Hefiya vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) v 0,8 ml odmerku, kar v bistvu pomeni ‘brez natrija’

3. Kako uporabljati zdravilo Hefiya

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo Hefiya je za bolnike na voljo v 40-mg injekcijskem peresniku ter v 20-mg in 40-mg napolnjenih injekcijskih brizgah za apliciranje polnega odmerka 20 mg ali 40 mg.

Revmatoidni artritis, psoriatični artritis, ankilozirajoči spondilitis ali aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis		
Starost in telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Odrasli	40 mg vsak drugi teden v enkratnem odmerku	Pri revmatoidnem artritisu se uporaba metotreksata med uporabo zdravila Hefiya nadaljuje. Če zdravnik ugotovi, da metotreksat ni primeren, lahko zdravilo Hefiya dobivate samo. Če imate revmatoidni artritis in če hkrati z zdravilom Hefiya ne dobivate metotreksata, vam bo zdravnik morda predpisal 40 mg zdravila Hefiya vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis		
Starost in telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Otroci, mladostniki in odrasli, starejši od 2 let, ki tehtajo 30 kg ali več	40 mg vsak drugi teden	Brez
Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo od 10 kg do manj kot 30 kg	20 mg vsak drugi teden	Brez

Artritis, povezan z entezitisom		
Starost in telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Otroci, mladostniki in odrasli, starejši od 6 let, ki tehtajo 30 kg ali več	40 mg vsak drugi teden	Brez
Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo od 15 kg do manj kot 30 kg	20 mg vsak drugi teden	Brez

Luskavica (psoriaza)		
Starost in telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Odrasli	Začetni odmerek 80 mg (kot dve 40-mg injekciji v enem dnevu), nato pa 40 mg vsak drugi teden, z začetkom en teden po začetnem odmerku.	Nadaljevati morate z injiciranjem zdravila Hefiya tako dolgo, kot vam je naročil zdravnik. Če ta odmerek ne deluje dovolj dobro, vam bo zdravnik lahko odmerek povečal na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Luskavica (psoriaza) v plakih		
Starost in telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Otroci in mladostniki, stari od 4 do 17 let, ki tehtajo 30 kg ali več	Začetni odmerek 40 mg, ki mu sledi 40 mg en teden kasneje. Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	Brez
Otroci in mladostniki, stari od 4 do 17 let, ki tehtajo od 15 kg do manj kot 30 kg	Začetni odmerek 20 mg, ki mu sledi 20 mg en teden kasneje. Zatem je običajni odmerek 20 mg vsak drugi teden.	Brez

Hidradenitis suppurativa		
Starost in telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Odrasli	Začetni odmerek 160 mg (kot štiri 40-mg injekcije v enem dnevu ali kot dve 40-mg injekciji na dan dva zaporedna dneva), ki mu sledi 80 mg (kot dve 40-mg injekciji v enem dnevu) dva tedna kasneje. Čez nadaljnja dva tedna nadaljujte z odmerkom 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden, kot vam je predpisal zdravnik.	Priporočljivo je, da na prizadetih področjih vsak dan uporabite antiseptično čistilno tekočino.
Mladostniki, stari od 12 do 17 let, ki tehtajo 30 kg ali več	Začetni odmerek 80 mg (kot dve 40-mg injekciji v enem dnevu), čemur sledi 40 mg vsak drugi teden, z začetkom en teden kasneje.	Če ta odmerek ne bo deloval dovolj dobro, bo zdravnik odmerek lahko povečal na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden. Priporočljivo je, da na prizadetih predelih vsak dan uporabite antiseptično čistilno tekočino.

Crohnova bolezen		
Starost in telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Odrasli	Začetni odmerek 80 mg (kot dve 40-mg injekciji v enem dnevu), čemur sledi 40 mg vsak drugi teden, z začetkom dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, vam zdravnik lahko predpiše začetni odmerek 160 mg (v štirih 40-mg injekcijah na dan ali v dveh 40-mg injekcijah dva dni zapored), ki mu sledi 80 mg (kot dve 40-mg injekciji v enem dnevu) dva tedna kasneje. Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	Če ta odmerek ne deluje dovolj dobro, lahko zdravnik odmerek poveča pogostnost odmerjanja na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih		
Starost in telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Otroci in mladostniki, stari od 6 do 17 let, ki tehtajo 40 kg ali več	Začetni odmerek 80 mg (kot dve 40-mg injekciji v enem dnevu), ki mu sledi 40 mg vsak drugi teden, z začetkom dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, lahko zdravnik predpiše začetni odmerek 160 mg (kot štiri 40-mg injekcije v enem dnevu ali kot dve 40-mg injekciji na dan dva zaporedna dneva), ki mu sledi 80 mg (kot dve 40-mg injekciji v enem dnevu) dva tedna kasneje. Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	Če ta odmerek ne deluje dovolj dobro, lahko zdravnik vašega otroka poveča odmerek na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.
Otroci in mladostniki, stari od 6 do 17 let, ki tehtajo manj kot 40 kg	Začetni odmerek 40 mg, ki mu sledi 20 mg vsak drugi teden, z začetkom dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, lahko zdravnik predpiše začetni odmerek 80 mg (kot dve 40-mg injekciji v enem dnevu), ki mu sledi 40 mg dva tedna kasneje. Zatem je običajni odmerek 20 mg vsak drugi teden.	Če ta odmerek ne deluje dovolj dobro, lahko zdravnik vašega otroka poveča pogostnost odmerjanja na 20 mg vsak teden.

Ulcerozni kolitis		
Starost in telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Odrasli	Začetni odmerek je 160 mg (kot štiri 40-mg injekcije v enem dnevu ali po dve 40-mg injekciji na dan dva zaporedna dneva), nato 80 mg (kot dve 40-mg injekciji) dva tedna pozneje. Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	Če ta odmerek ne deluje dovolj dobro, lahko zdravnik odmerek poveča na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Ulcerozni kolitis pri pediatričnih bolnikih		
Starost in telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo 40 kg ali več	Začetni odmerek je 160 mg (v obliki štirih 40 mg injekcij v enem dnevu ali dveh 40 mg injekcij na dan dva zaporedna dneva) ter nato 80 mg (v obliki dveh 40 mg injekcij v enem dnevu) dva tedna pozneje. Zatem je običajni odmerek 80 mg vsak drugi teden (kot dve 40-mg injekciji v enem dnevu).	Bolniki, ki dopolnijo 18 let, medtem ko prejemajo odmerek 80 mg vsak drugi teden, naj nadaljujejo zdravljenje s predpisanim odmerkom.
Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo manj kot 40 kg	Začetni odmerek je 80 mg (v obliki dveh 40 mg injekcij v enem dnevu) ter nato 40 mg (v obliki ene 40 mg injekcije) dva tedna pozneje. Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	Bolniki, ki dopolnijo 18 let, medtem ko prejemajo odmerek 40 mg vsak drugi teden, naj nadaljujejo zdravljenje s predpisanim odmerkom.

Neinfekcijski uveitis		
Starost in telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Odrasli	Začetni odmerek 80 mg (kot dve 40-mg injekciji), čemur sledi odmerek 40 mg vsak drugi teden, z začetkom en teden po začetnem odmerku.	V primeru neinfekcijskega uveitisa se kortikosteroidi ali druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem lahko še nadalje uporabljajo ob uporabi zdravila Hefiya. Zdravilo Hefiya se lahko daje tudi samo. Z injiciranjem zdravila Hefiya morate nadaljevati tako dolgo, kot vam je naročil zdravnik.

Neinfekcijski uveitis		
Starost in telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo 30 kg ali več	40 mg vsak drugi teden z metotreksatom.	Zdravnik lahko predpiše začetni odmerek 80 mg, ki se lahko uporabi en teden pred začetkom zdravljenja z običajnim odmerkom.
Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo manj kot 30 kg	20 mg vsak drugi teden z metotreksatom.	Zdravnik lahko predpiše začetni odmerek 40 mg, ki se lahko uporabi en teden pred začetkom zdravljenja z običajnim odmerkom.

Način in pot uporabe zdravila

Zdravilo Hefiya se injicira pod kožo (subkutana uporaba).

Podrobna navodila za injiciranje zdravila Hefiya so navedena v poglavju 7, **"Navodila za uporabo"**.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Hefiya, kot bi smeli

Če pomotoma injicirate zdravilo Hefiya pogosteje, kot bi smeli, se morate posvetovati z zdravnikom ali s farmacevtom in mu pojasniti, da ste uporabili večji odmerek, kot ga potrebujete. Vedno vzemite s seboj zunanjo ovojnino zdravila napolnjenega peresnika, tudi če je prazna.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Hefiya

Če pozabite dati injekcijo, si morate naslednji odmerek zdravila Hefiya injicirati, čim se spomnite. Nato uporabite naslednji odmerek, kot bi ga uporabili po prvotnem urniku injiciranja, če ne bi pozabili odmerka.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Hefiya

O odločitvi, da bi prenehali uporabljati zdravilo Hefiya, se morate posvetovati z zdravnikom. Vaši simptomi se lahko po prenehanju zdravljenja povrnejo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Večina neželenih učinkov je blagih do zmernih. Nekateri pa so lahko resni in zahtevajo zdravljenje. Neželeni učinki se lahko pojavijo do 4 mesece ali več po zadnji injekciji zdravila Hefiya.

Takoj poiščite zdravniško pomoč, če opazite katere od naslednjih znakov alergijske reakcije ali srčnega popuščanja:
- hud izpuščaj, koprivnico;
- oteklost obraza, dlani in stopal;
- težave pri dihanju, požiranju;
- težko dihanje ob naporu ali med ležanjem ali otekanje nog.

Zdravniku čim prej povejte, če opazite kaj od naslednjega:
- znake in simptome okužbe, npr. zvišano telesno temperaturo, splošno slabo počutje, rane, težave z zobmi, pekoč občutek med uriniranjem, občutek šibkosti ali utrujenosti ali kašelj,

- simptome težav z živci, kot je mravljinčenje; omrtvelost, dvojni vid ali šibkost rok ali nog,
- znake kožnega raka, kot sta bula ali odprta rana, ki se ne zaceli,
- znake in simptome, ki nakazujejo bolezni krvi, npr. dolgotrajno zvišana telesna temperatura, modrice, krvavitve, bledica.

Med uporabo adalimumaba so opazili naslednje neželene učinke:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- reakcije na mestu injiciranja (vključno z bolečino, oteklostjo, pordelostjo ali srbenjem);
- okužbe dihalnega trakta (vključno s prehladom, izcedkom iz nosu, okužbo sinusov, pljučnico);
- glavobol;
- bolečine v trebuhu;
- občutek siljenja na bruhanje, bruhanje;
- izpuščaj;
- bolečina v mišicah.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- resne okužbe (vključno z zastrupitvijo krvi in gripo);
- črevesne okužbe (vključno z gastroenteritisom);
- okužbe kože (vključno s celulitisom in pasovcem);
- okužbe ušesa;
- okužbe ustne votline (vključno z okužbami zob in herpesom);
- okužbe reproduktivnih organov;
- okužbe sečil;
- glivične okužbe;
- okužbe sklepov;
- benigni tumorji;
- kožni rak;
- alergijske reakcije (vključno s sezonskimi alergijami);
- dehidracija;
- spremenljivo razpoloženje (vključno z depresijo);
- anksioznost;
- otežkočeno spanje;
- motnje v občutenju kot so ščemenje, zbadanje ali omrtvelost;
- migrena;
- simptomi stisnjenja živčnih korenin (vključno z bolečino v spodnjem delu hrbta in nogah);
- motnje vida;
- vnetje oči;
- vnetje očesne veke in otekanje oči;
- vrtoglavica (občutek vrtenja prostora);
- občutek hitrega bitja srca;
- visok krvni tlak;
- zardevanje;
- hematom (trdna oteklina s strjeno krvjo);
- kašelj;
- astma;
- hitro zadihanje;
- krvavitve v trebuhu;
- dispepsija (slaba prebava, napihnjenost, zgaga);
- bolezen refluksa kisline;
- Sjögrenov sindrom (vključno s suhimi očmi in suhimi usti);
- srbenje;

- srbeč izpuščaj;
- modrice;
- vnetje kože (kot je ekcem);
- lomljivost nohtov na rokah in nogah;
- povečano potenje;
- izpadanje las;
- pojav ali poslabšanje psoriaze;
- krči mišic;
- kri v urinu;
- težave z ledvicami;
- bolečine v prsih;
- edem (kopičenje tekočine v telesu, ki povzroči otekanje prizadetega tkiva);
- vročina;
- zmanjšanje števila krvnih ploščic, kar poveča tveganje krvavitev ali podplutb;
- počasno celjenje.

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- nenavadne okužbe (vključujejo tuberkulozo in druge okužbe, ki se pojavijo ob slabši telesni odpornosti na bolezen);
- nevrološke okužbe (vključno z virusnim meningitisom);
- okužba očesa;
- bakterijske okužbe;
- divertikulitis (vnetje in okužba debelega črevesa);
- rak, vključno z rakom, ki zajame limfni sistem (limfom) in melanomom (vrsta kožnega raka);
- imunske bolezni, ki lahko prizadenejo pljuča, kožo in limfne vozle (najpogosteje v obliki stanja, imenovanega sarkoidoza);
- vaskulitis (vnetje krvnih žil);
- tremor;
- nevropatija (poškodba živcev);
- kap;
- dvojni vid;
- izguba sluha, šumenje v ušesih;
- občutek neenakomernega bitja srca kot je preskakovanje utripov;
- težave s srcem, ki lahko povzročijo kratko sapo ali otekanje gležnjev;
- srčni napad;
- razširitev v steni večje arterije, vnetje in krvni strdek v veni, zamašitev žile;
- pljučna bolezen, ki povzroči kratko sapo (vključno z vnetjem);
- pljučni embolizem (zamašitev arterije v pljučih);
- plevralna efuzija (nenormalno zbiranje tekočine v plevralnem prostoru);
- vnetje trebušne slinavke, ki povzroča težjo bolečino v trebuhu in hrbtu;
- bolečine pri požiranju;
- edem (otekanje) obraza;
- vnetje žolčnika, žolčni kamni;
- zamaščenost jeter (kopičenje maščobe v jetrnih celicah);
- nočno potenje;
- brazgotinjenje;
- neobičajen razpad mišic;
- sistemski eritematozni lupus (bolezen imunskega sistema, vključno z vnetjem kože, srca, pljuč, sklepov in drugih organskih sistemov);
- motnje spanja;
- impotenca;
- vnetja.

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- levkemija (rak, ki prizadene kri in kostni mozeg);
- hude alergijske rekcije s šokom;
- multipla skleroza;
- bolezni živčevja (kot je vnetje optičnega živca v očesu in sindrom Guillain-Barré, bolezen, ki lahko povzroči šibkost mišic, nenormalna občutenja, mravljinčenje v rokah in zgornjem delu telesa);
- srce neha črpati kri;
- pljučna fibroza (zabrazgotinjenje pljuč);
- intestinalna perforacija (luknja v črevesni steni);
- hepatitis (vnetje jeter);
- reaktivacija okužbe s hepatitisom B;
- avtoimunski hepatitis (vnetje jeter, ki ga povzroči lastni imunski sistem);
- kožni vaskulitis (vnetje krvnih žil v koži);
- sindrom Stevens-Johnson (smrtno nevarna reakcija z gripi podobnimi simptomi in mehurjastim izpuščajem);
- edem (otekanje) obraza, povezan z alergijskimi reakcijami;
- multiformni eritem (vnetni kožni izpuščaj);
- sindrom podoben lupusu;
- angioedem (lokalizirano otekanje kože);
- lihenoidna reakcija kože (srbeč rdeče-vijolični kožni izpuščaj).

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

- jetrnovranični limfom celic T (redka oblika krvnega raka, ki je pogosto smrtna);
- karcinom Merklovih celic (tip kožnega raka);
- Kaposijev sarkom, redka oblika raka, ki je posledica okužbe s humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom se najpogosteje pojavlja kot škrlatne spremembe na koži;
- odpoved jeter;
- poslabšanje stanja, ki se imenuje dermatomiozitis (viden kot kožni izpuščaj, ki ga spremlja mišična šibkost);
- povečanje telesne mase (pri večini bolnikov je bilo povečanje telesne mase majhno).

Nekateri neželeni učinki, ki so bili opaženi pri adalimumabu, nimajo simptomov in se jih lahko odkrije le pri krvnih testih. Ti neželeni učinki so:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- nizke krvne vrednosti za bele krvne celice;
- nizke krvne vrednosti za rdeče krvne celice;
- povečani lipidi v krvi;
- zvišani jetrni encimi.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- visoke krvne vrednosti za bele krvne celice;
- nizke krvne vrednosti za trombocite;
- povečana sečna kislina v krvi;
- nenormalne krvne vrednosti za natrij;
- nizke krvne vrednosti za kalcij;
- nizke krvne vrednosti za fosfat;
- visok krvni sladkor;
- visoke krvne vrednosti za laktat dehidrogenazo;

- avtoprotitelesa prisotna v krvi;
- nizke krvne vrednosti za kalij.

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- povečane vrednosti bilirubina (krvni test jetrne funkcije).

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)

- nizke vrednosti za bele krvne celice, rdeče krvne celice in trombocite.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Hefiya

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki/pretisnem omotu/škatlici poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Alternativno shranjevanje:

Če je potrebno (na primer kadar potujete), lahko zdravilo Hefiya hranite pri sobni temperaturi (do 25 ºC) za največ do 21 dni – zagotovite, da bo zaščiteno pred svetlobo. Ko ga enkrat, namesto v hladilniku, shranjujete pri sobni temperaturi, **morate napolnjen injekcijski peresnik porabiti v 21 dneh ali pa zavreči**, tudi če ga pozneje vrnete v hladilnik. Zapisati si morate datum, ko je bil napolnjen injekcijski peresnik vzet iz hladilnika in datum, po katerem ga je potrebno zavreči.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Hefiya

- Učinkovina je adalimumab. En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 40 mg adalimumaba v 0,8 ml raztopine.
- Druge sestavine zdravila so adipinska kislina, citronska kislina monohidrat, natrijev klorid, manitol (E421), polisorbat 80 (E433), klorovodikova kislina (E507), natrijev hidroksid (E524) in voda za injekcije (glejte poglavje 2: "Zdravilo Hefiya vsebuje natrij").

Izgled zdravila Hefiya in vsebina pakiranja

Zdravilo Hefiya 40 mg raztopina za injiciranje (injekcija) v napolnjenem injekcijskem peresniku je na voljo kot bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna ali rahlo rumenkasta raztopina.

Zdravilo Hefiya je na voljo v injekcijski brizgi za enkratno uporabo, v injekcijskem peresniku trikotne oblike, s prozornim okencem in oznako. Injekcijska brizga v peresniku je narejena iz prozornega stekla tipa I z iglo iz nerjavečega jekla premera 29 G in notranjim gumijastim pokrovčkom za iglo (termoplastični elastomer) ter vsebuje 0,8 ml raztopine.

Škatle vsebujejo 1 in 2 napolnjena injekcijska peresnika zdravila Hefiya.
Škatle za večkratno pakiranje vsebujejo 6 (3 pakiranja po 2) napolnjenih injekcijskih peresnikov zdravila Hefiya.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.
Zdravilo Hefiya je lahko na voljo v napolnjeni injekcijski brizgi in napolnjenem injekcijskem peresniku.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Avstrija

Proizvajalec

Sandoz GmbH Schaftenau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Avstrija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Avstrija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

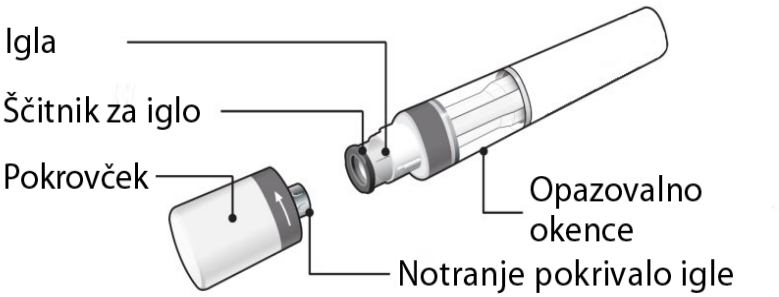
Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila https://www.ema.europa.eu.

7. Navodila za uporabo

Da ne pride do morebitnih okužb in da zagotovite, da zdravilo pravilno uporabljate, je pomembno, da upoštevate ta navodila.

Preden injicirate zdravilo Hefiya, morate ta navodila za uporabo prebrati, razumeti in jih upoštevati. Preden zdravilo Hefiya prvič uporabite, vam mora zdravstveni delavec pokazati, kako ga pravilno pripraviti in injicirati z injekcijsko brizgo. Če imate kakršna koli vprašanja, se pogovorite z zdravstvenim delavcem.

Vaš napolnjen injekcijski peresnik zdravila Hefiya za enkratno uporabo



***Slika A**: Deli injekcijskega peresnika z zdravilom Hefiya*

Na *sliki A* je injekcijski peresnik prikazan z odstranjenim pokrovčkom. Pokrovčka **ne** odstranjujte, dokler niste pripravljeni na injiciranje.

Pomembno je, da:

- **ne odpirate** zunanje škatle, dokler niste pripravljeni na uporabo injekcijskega peresnika;
- **ne uporabljate** injekcijskega peresnika, če je pečat zunanje škatle ali varnostni pečat na peresniku zlomljen;
- **nikoli ne pustite** injekcijskega peresnika nenadzorovanega, nezaščitenega pred nedovoljenimi posegi;
- če injekcijski peresnik spustite, ga **ne uporabite,** če je videti poškodovan ali če ste ga spustili z odstranjenim pokrovčkom;
- zdravilo Hefiya injicirate 15–30 minut po tem, ko ste ga vzeli iz hladilnika, da bo občutek pri injiciranju prijetnejši;
- injekcijski peresnik zavržete takoj po uporabi. **Injekcijskega peresnika ne uporabite ponovno.** Glejte točko **„8. Odstranjevanje uporabljenih injekcijskih peresnikov“** na koncu teh navodil za uporabo.

Shranjevanje injekcijskega peresnika

- Injekcijski peresnik shranjujte v škatli v hladilniku pri temperaturi med 2 °C in 8 °C.
- Če je potrebno (na primer kadar potujete), lahko zdravilo Hefiya hranite pri sobni temperaturi (do 25 °C) največ 21 dni – zagotovite, da bo zaščiteno pred svetlobo. Ko ga enkrat namesto v hladilniku shranjujete pri sobni temperaturi, **morate napolnjen injekcijski peresnik porabiti v 21 dneh ali zavreči**, tudi če ga pozneje vrnete v hladilnik. Zapisati si morate datum, ko je bil napolnjeni injekcijski peresnik vzet iz hladilnika, in datum, po katerem ga je treba zavreči.
- Injekcijski peresnik hranite v originalni ovojnini, dokler ni pripravljen za uporabo, da ga zaščitite pred svetlobo.
- Injekcijskega peresnika ne hranite na ekstremni vročini ali mrazu.
- Injekcijskega peresnika ne zamrzujte.

Zdravilo Hefiya in vsa zdravila shranjujte nedosegljivo otrokom.

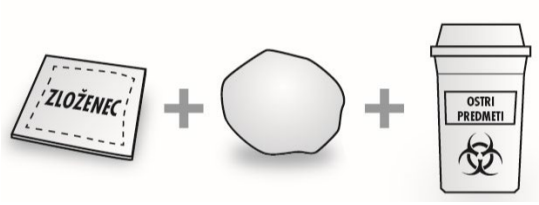
Kaj potrebujete za injiciranje?

Na čisto, ravno površino pripravite naslednje.
V škatli je priloženo:

- napolnjen(a) injekcijski(a) peresnik(a) (glejte *sliko A*). En injekcijski peresnik vsebuje 40 mg/0,8 ml zdravila Hefiya.

Ni priloženo v škatli (glejte *sliko B*):

- alkoholni zloženec
- košček vate ali gaze
- vsebnik za ostre predmete



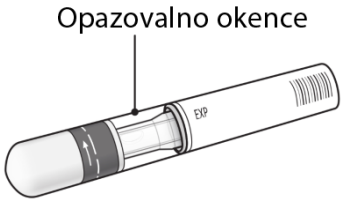
***Slika B**: Predmeti, ki niso priloženi v škatli*

Glejte točko „**8. Odstranjevanje uporabljenih injekcijskih peresnikov**“ na koncu teh navodil za uporabo.

Pred injiciranjem

Priprava injekcijskega peresnika

- Da bo injiciranje prijetnejše, vzemite injekcijski peresnik iz hladilnika približno od 15 do 30 minut pred injiciranjem zdravila Hefiya, da se ogreje na sobno temperaturo.
- Poglejte skozi opazovalno okence. Raztopina mora biti brezbarvna do rahlo rumenkasta ter bistra do rahlo opalescentna. **Ne uporabite** je, če opazite prisotnost delcev in/ali obarvanost. Če vas skrbi videz raztopine, se po pomoč obrnite na farmacevta.



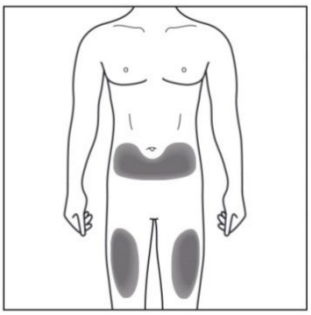
***Slika C**: Varnostno preverjanje pred injiciranjem*

- Poglejte datum izteka roka uporabnosti (EXP) na injekcijskem peresniku. Injekcijskega peresnika ne uporabite, če je rok uporabnosti že potekel.
- Ne uporabite, če je varnostni pečat zlomljen.

Obrnite se na farmacevta, če vaš injekcijski peresnik ne ustreza kateremu izmed zgornjih pogojev.

1. Izbira mesta injiciranja:

- Priporočeno mesto injiciranja je sprednji del stegen. Uporabite lahko tudi spodnji del trebuha, vendar ne predela 5 cm okrog popka (glejte *sliko D*).
- Pri vsakem injiciranju zamenjajte mesto injiciranja.
- Ne injicirajte v bolečo, podpluto, pordelo, luskasto ali zatrdelo kožo. Izogibajte se predelom z brazgotinami ali strijami. Če imate luskavico, si NE injicirajte neposredno v predele s psoriatičnimi plaki.



***Slika D**: Izberite mesto injiciranja*

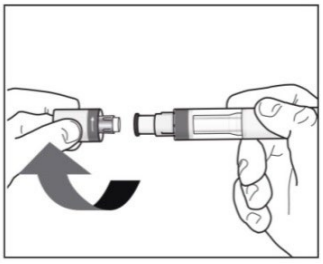
2. Čiščenje mesta injiciranja:

- Roke si dobro umijte z milom in vodo.
- S krožnim gibom obrišite mesto injiciranja z alkoholnim zložencem. Pustite, da se pred injiciranjem posuši (glejte *sliko E*).
- Predela se pred injiciranjem ne dotikajte več.

***Slika E**: Očistite mesto injiciranja*

3. Odstranjevanje pokrovčka z injekcijskega peresnika:

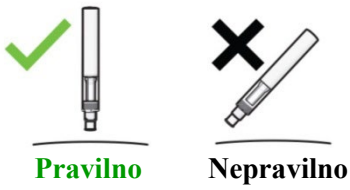
- Pokrovček odstranite šele, ko ste pripravljeni za uporabo injekcijskega peresnika.
- Pokrovček odvijte v smeri puščic (glejte *sliko F*).
- Ko pokrovček odstranite, ga zavrzite. **Pokrovčka ne skušajte ponovno pritrditi**.
- Injekcijski peresnik uporabite v 5 minutah po odstranitvi pokrovčka.
- Iz igle bo morda prišla kapljica tekočine. To je normalno.



***Slika F**: Odstranite pokrovček*

4. Kako držati injekcijski peresnik:

- Injekcijski peresnik držite pod kotom 90 stopinj na očiščeno mesto injiciranja (glejte *sliko G*).



***Slika G**: Držite peresnik*

Injiciranje

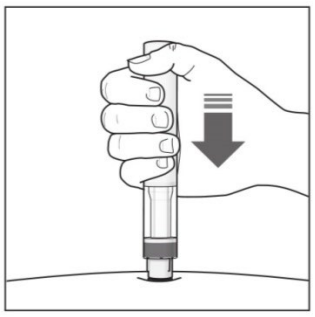
Nujno preberite pred injiciranjem

Med injiciranjem boste zaslišali **2 glasna klika**:
- **1. klik** pomeni, da se je injiciranje **začelo**.
- Nekaj sekund pozneje **2. klik** pomeni, da se je injiciranje **skoraj** končalo.

Še naprej trdno pritiskajte injekcijski peresnik ob kožo, dokler **zeleni kazalnik** ne napolni okenca in se neha premikati.

5. Začetek injiciranja:

- Injekcijski peresnik pritisnite trdno ob kožo in sprožite injiciranje (glejte *sliko H*).
- **1. klik** pomeni, da se je injiciranje začelo.
- Injekcijski peresnik **trdno pritiskajte** ob kožo.
- **Zeleni kazalnik** prikazuje napredek injiciranja.



***Slika H**: Sprožite injiciranje*

6. Zaključek injiciranja:

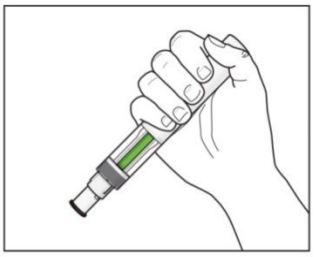
- Poslušajte, da boste zaslišali **2. klik**. To pomeni, da je injiciranje **skoraj** končano.
- Preverite, da je **zeleni kazalnik** zapolnil okence in se je nehal premikati (glejte *sliko I*).
- Injekcijski peresnik zdaj lahko odstranite.

***Slika I**: Končajte injiciranje*

Po injiciranju

7. Preverite, da je zeleni kazalnik zapolnil okence (glejte *sliko J*)**:**

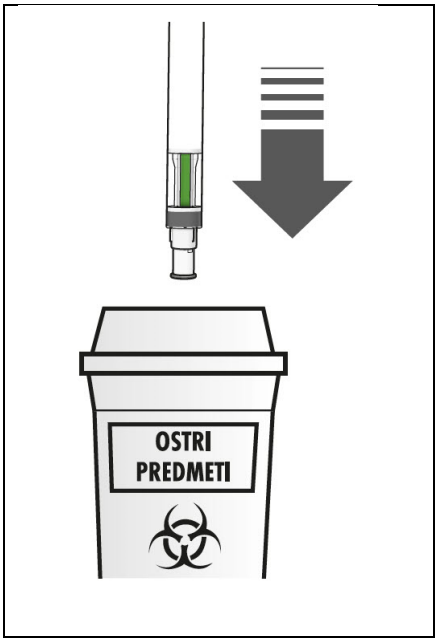
- To pomeni, da je bilo zdravilo aplicirano. Obrnite se na zdravnika, če zeleni kazalnik ni viden.
- Na mestu injiciranja je lahko malo krvi. S koščkom vate ali gaze 10 sekund pritiskajte na mesto injiciranja. Mesta injiciranja ne drgnite. Na mesto injiciranja si lahko po potrebi nalepite majhen obliž.



***Slika J**: Preverite zeleni kazalnik*

8. Odstranjevanje uporabljenih injekcijskih peresnikov:

- Uporabljene injekcijske peresnike zavrzite v vsebnik za ostre predmete (vsebnik, ki ga lahko zaprete in ščiti pred vbodi). Zaradi varnosti in zdravja vas in drugih oseb injekcijskih peresnikov nikoli ne smete ponovno uporabiti.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.



Če imate kakršna koli vprašanja, se pogovorite z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, ki so seznanjeni z zdravilom Hefiya.

Navodilo za uporabo

Hefiya 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
adalimumab
40 mg/0,4 ml

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!
- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Zdravnik vam bo dal **tudi opozorilno kartico za bolnika**. Ta vsebuje pomembne varnostne informacije, s katerimi morate biti seznanjeni, preden prejmete zdravilo Hefiya in med zdravljenjem z njim. To **opozorilno kartico za bolnika** imejte pri sebi med zdravljenjem in še štiri mesece po svoji zadnji injekciji (ali zadnji injekciji vašega otroka) zdravila Hefiya.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Hefiya in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Hefiya
3. Kako uporabljati zdravilo Hefiya
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Hefiya
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
7. Navodila za uporabo

1. Kaj je zdravilo Hefiya in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Hefiya vsebuje učinkovino adalimumab, ki deluje na imunski sistem (obrambni mehanizem) telesa.

Zdravilo Hefiya je namenjeno za zdravljenje vnetnih bolezni, opisanih spodaj:
- revmatoidnega artritisa,
- poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa,
- artritisa, povezanega z entezitisom,
- ankilozirajočega spondilitisa,
- aksialnega spondiloartritisa brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis,
- psoriatičnega artritisa,
- luskavice (psoriaze) v plakih,
- hidradenitis suppurativa,
- Crohnove bolezni,
- ulceroznega kolitisa,
- neinfekcijskega uveitisa.

Učinkovina v zdravilu Hefiya, adalimumab, je monoklonsko protitelo. Monoklonska protitelesa so beljakovine, ki se vežejo na specifične tarče v telesu.

Tarča adalimumaba je druga beljakovina, ki se imenuje tumorje nekrotizirajoči faktor (TNFα), ki je prisoten v povečanih koncentracijah pri zgoraj navedenih vnetnih boleznih. Z vezavo na TNFα zdravilo Hefiya zavre njegovo delovanje in zmanjša vnetni proces pri teh boleznih.

Revmatoidni artritis

Revmatoidni artritis je vnetna bolezen sklepov.

Zdravilo Hefiya se uporablja za zdravljenje revmatoidnega artritisa pri odraslih. Če imate zmeren do hud aktiven revmatoidni artritis, boste morda najprej dobili druga imunomodulirajoča zdravila, npr. metotreksat. Če ta zdravila ne delujejo dovolj dobro, boste za zdravljenje revmatoidnega artritisa dobili zdravilo Hefiya.

Zdravilo Hefiya je mogoče uporabljati tudi za zdravljenje hudega, aktivnega in napredujočega revmatoidnega artritisa brez predhodnega zdravljenja z metotreksatom.

Zdravilo Hefiya lahko upočasni okvaro sklepnega hrustanca in kosti, ki jo povzroča ta bolezen, in izboljšuje telesno delovanje.

Zdravilo Hefiya ponavadi uporabljamo z metotreksatom. Če zdravnik presodi, da metotreksat ni primeren, lahko zdravilo Hefiya dobivate samo.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis je vnetna bolezen sklepov.

Zdravilo Hefiya se uporablja za zdravljenje poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa pri otrocih in mladostnikih, starih 2 do 17 let. Bolniki lahko najprej prejmejo druga imunomodulirajoča zdravila, npr. metotreksat. Če ta zdravila ne delujejo dovolj dobro, bolniki dobijo zdravilo Hefiya.

Artritis, povezan z entezitisom

Artritis, povezan z entezitisom, je vnetna bolezen sklepov in mest, kjer se tetive prirastejo na kost.
Zdravilo Hefiya se uporablja za zdravljenje artritisa, povezanega z entezitisom, pri bolnikih od 6. leta starosti.
Bolniki bodo morda najprej prejeli druga imunomodulirajoča zdravila, npr. metotreksat.
Če ta zdravila ne delujejo dovolj dobro, bolniki dobijo zdravilo Hefiya.

Ankilozirajoči spondilitis in aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis

Ankilozirajoči spondilitis in aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis sta vnetni bolezni hrbtenice.

Zdravilo Hefiya se uporablja za zdravljenje teh stanj pri odraslih. Če imate ankilozirajoči spondilitis ali aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis, boste najprej dobili druga zdravila. Če ta zdravila ne delujejo dovolj dobro, boste za zmanjšanje znakov in simptomov bolezni dobili zdravilo Hefiya.

Luskavica (psoriaza) v plakih pri odraslih in otrocih

Luskavica v plakih je vnetna bolezen kože, pri kateri nastajajo rdeče, kosmičaste, krastave lise na koži, pokrite s srebrnimi luskami. Luskavica v plakih lahko prizadene tudi nohte, ki postanejo krušljivi, zadebeljeni in se dvignejo od nohtne posteljice, kar je lahko boleče. Domneva se, da luskavico povzroči motnja v delovanju imunskega sistema, ki ima za posledico povečano nastajanje kožnih celic.

Zdravilo Hefiya se uporablja za zdravljenje zmerne do hude luskavice (psoriaze) v plakih pri odraslih.
Zdravilo Hefiya se uporablja tudi za zdravljenje hude luskavice v plakih pri otrocih in mladostnikih, starih od 4 do 17 let, pri katerih zdravila, ki se nanašajo na kožo, in zdravljenje z UV-svetlobo niso dovolj dobro delovali ali pa niso primerni.

Psoriatični artritis

Psoriatični artritis je vnetna bolezen sklepov, povezana s kožno luskavico.

Zdravilo Hefiya se uporablja za zdravljenje psoriatičnega artritisa pri odraslih. Zdravilo Hefiya lahko upočasni napredovanje prizadetosti sklepnih hrustancev in kosti, ki jo povzroči bolezen, in izboljša telesno delovanje.

Hidradenitis suppurativa pri odraslih in mladostnikih

Hidradenitis suppurativa (včasih imenovan tudi acne inversa) je dolgotrajna in pogosto boleča vnetna bolezen kože. Simptomi lahko vključujejo mehke nodule (vozliče) in abscese (ognojke), iz katerih lahko izteka gnoj.
Najpogosteje prizadene specifične predele kože, kot je predel pod prsmi, pod pazduhami, notranji del stegen, dimlje in zadnjico. Na prizadetih področjih se lahko pojavijo tudi brazgotine.

Zdravilo Hefiya se uporablja za zdravljenje
- zmernega do hudega hidradenitis suppurativa pri odraslih in
- zmernega do hudega hidradenitis suppurativa pri mladostnikih, starih od 12 do 17 let.

Zdravilo Hefiya lahko zmanjša število vozličev in ognojkov, ki jih imate. Zmanjša lahko tudi bolečino, ki je pogosto povezana s to boleznijo. Morda boste najprej dobili druga zdravila. Če ta zdravila ne bodo dovolj dobro delovala, boste dobili zdravilo Hefiya.

Crohnova bolezen pri odraslih in otrocih

Crohnova bolezen je vnetna bolezen črevesa.

Zdravilo Hefiya se uporablja za zdravljenje
- zmerne do hude Crohnove bolezni pri odraslih in
- zmerne do hude Crohnove bolezni pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let.

Če imate Crohnovo bolezen, boste najprej dobili druga zdravila. Če se nanje ne boste odzvali dovolj, boste za zmanjšanje znakov in simptomov Crohnove bolezni dobili zdravilo Hefiya.

Ulcerozni kolitis pri odraslih in otrocih

Ulcerozni kolitis je vnetna bolezen debelega črevesa.

Zdravilo Hefiya se uporablja za zdravljenje
- zmernega do hudega ulceroznega kolitisa pri odraslih in
- zmernega do hudega ulceroznega kolitisa otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let.

Če imate ulcerozni kolitis, boste morda najprej dobili druga zdravila. Če ta zdravila ne bodo dovolj dobro delovala, boste dobili zdravilo Hefiya za zmanjšanje znakov in simptomov ulceroznega kolitisa.

Neinfekcijski uveitis pri odraslih in otrocih

Neinfekcijski uveitis je vnetna bolezen, ki prizadene določene dele očesa. Vnetje povzroči poslabšanje vida in/ali prisotnost delcev v očesu (črnih pik ali koprenastih črt, ki se premikajo po vidnem polju). Zdravilo Hefiya deluje tako, da zmanjša tako vnetje.

Zdravilo Hefiya se uporablja za zdravljenje
- odraslih z neinfekcijskim uveitisom, kjer vnetje prizadene zadnji del očesa,
- otrok, starejših od 2 let, s kroničnim neinfekcijskim uveitisom, kjer vnetje prizadene sprednji del očesa.

Morda boste najprej dobili druga zdravila. Če se nanje ne boste odzvali dovolj dobro, boste dobili zdravilo Hefiya.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Hefiya

Ne uporabljajte zdravila Hefiya

- če ste alergični na adalimumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate hudo okužbo, vključno s tuberkulozo, sepso (zastrupitev krvi) ali drugo oportunistično okužbo (neobičajne okužbe, povezane z oslabljenim imunskim sistemom). Pomembno je, da zdravniku poveste, če imate simptome okužb, npr. zvišano telesno temperaturo, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi (glejte "Opozorila in previdnostni ukrepi").
- če imate zmerno ali hudo srčno popuščanje. Pomembno je, da zdravniku poveste, če ste imeli ali imate kakšno resno bolezen srca (glejte "Opozorila in previdnostni ukrepi").

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Hefiya se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Alergijska reakcija

- Če imate alergijske reakcije s simptomi, kot so tiščanje v prsih, piskajoče dihanje, omotica, otekanje ali izpuščaj, zdravila Hefiya ne injicirajte več in se takoj posvetujte z zdravnikom, saj so v redkih primerih te reakcije lahko življenje ogrožajoče.

Okužbe

- Če imate kakšno okužbo, vključno z dolgotrajno ali omejeno okužbo (npr. razjedo na nogi), se pred uporabo zdravila Hefiya posvetujte z zdravnikom. Če niste gotovi, se posvetujte z zdravnikom.
- Med zdravljenjem z zdravilom Hefiya se lahko poveča dovzetnost za okužbe. Tveganje je lahko večje, če imate zmanjšano delovanje pljuč. Te okužbe so lahko resne in vključujejo tuberkulozo, okužbe, ki jih povzročijo virusi, glive, paraziti ali bakterije ali drugi nenavadni kužni organizmi, in sepso (zastrupitev krvi).
- V redkih primerih so te okužbe lahko življenje ogrožajoče. Pomembno je, da zdravniku poveste, če doživite simptome, kot so npr. zvišana telesna temperatura, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi. Zdravnik bo morda priporočil začasno prekinitev uporabe zdravila Hefiya.

Tuberkuloza (TB)

- Ker so bili pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, opisani primeri tuberkuloze, vas bo zdravnik pred začetkom zdravljenja z zdravilom Hefiya preiskal glede znakov in simptomov tuberkuloze. To bo vključevalo natančno zdravniško oceno vključno s poizvedbo o vašem zdravju v preteklosti in ustrezne preiskave (npr. rentgensko slikanje prsnih organov in tuberkulinski test). Izvedbo in rezultate teh preiskav je treba zabeležiti na **opozorilni kartici**. Zelo pomembno je, da zdravniku poveste, če ste kadarkoli imeli tuberkulozo ali ste bili v tesnem stiku s kom, ki jo je imel. Tuberkuloza se lahko razvije med zdravljenjem, tudi če ste imeli preventivno zdravljenje za tuberkulozo. Če se med zdravljenjem ali po njem pojavijo simptomi tuberkuloze (trdovraten kašelj, hujšanje, pomanjkanje energije, rahlo zvišana telesna temperatura) ali kakšne druge okužbe, to takoj povejte zdravniku.

Potovanje/ponavljajoče se okužbe

- Zdravniku povejte, če ste živeli na območju ali ste potovali v predele, kjer so zelo pogoste glivične okužbe, npr. histoplazmoza, kokcidioidomikoza ali blastomikoza.

- Zdravniku povejte, če ste imeli v preteklosti ponavljajoče se okužbe ali druge bolezni, ki zvečujejo tveganje za okužbe.

Virus hepatitisa B

- Zdravniku povejte, če ste nosilec virusa hepatitisa B (HBV), če imate aktivno okužbo s HBV ali če mislite, da bi se lahko nalezli HBV. Zdravnik vas mora testirati na HBV. Adalimumab lahko pri nosilcih HBV reaktivira okužbo s tem virusom. V redkih primerih, zlasti če uporabljate druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem, je reaktivacija okužbe s HBV lahko življenje ogrožajoča.

Starost nad 65 let

- Če ste starejši od 65 let, ste morda dovzetnejši za okužbe, če jemljete zdravilo Hefiya. Vi sami in zdravnik morata biti posebej pozorna na znake okužbe, medtem ko ste zdravljeni z zdravilom Hefiya. Pomembno je, da poveste zdravniku, če dobite znake okužbe, kot so zvišana telesna temperatura, rane, utrujenost ali problemi z zobmi.

Kirurški poseg ali poseg na zobeh

- Če boste imeli kirurški poseg ali poseg na zobeh, povejte zdravniku, da jemljete zdravilo Hefiya. Zdravnik bo morda priporočil začasno prekinitev uporabe zdravila Hefiya.

Demielinizirajoča bolezen

- Če imate ali pa se pri vas razvija demielinizirajoča bolezen (bolezen, ki prizadene izolacijsko plast okrog živcev, kot je multipla skleroza), bo zdravnik presodil, ali lahko dobivate zdravilo Hefiya. Zdravniku takoj povejte, če se pri vas pojavijo simptomi, kot so spremembe vida, šibkost rok ali nog ali pa odrevenelost ali mravljinčenje v katerem koli delu telesa.

Cepiva

- Določena cepiva lahko vsebujejo žive, vendar oslabljene oblike bakterij ali virusov, ki povzročajo bolezen, in teh cepiv se med zdravljenjem z zdravilom Hefiya ne sme uporabljati, da ne bi povzročila okužb. Preden opravite kakršnokoli cepljenje, se posvetujte z zdravnikom. Za otroke je priporočljivo, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom Hefiya prejmejo vsa cepljenja, predvidena za njihovo starost, če je le mogoče. Če prejemate zdravilo Hefiya med nosečnostjo, obstaja večje tveganje, da bo vaš otrok dobil okužbo do približno pet mesecev po zadnjem odmerku, ki ste ga prejeli med nosečnostjo. Zato je pomembno, da obvestite zdravnika vašega otroka in druge zdravstvene delavce, da ste med nosečnostjo prejemali zdravilo Hefiya, da se lahko odločijo, kdaj bo vaš otrok lahko prejel katerokoli cepivo.

Srčno popuščanje

- Pomembno je, da zdravniku poveste, če ste imeli ali imate kakšno resno bolezen srca. Če imate blago srčno popuščanje in se zdravite z zdravilom Hefiya, mora zdravnik natančno nadzorovati stanje vašega srčnega popuščanja. Če se simptomi srčnega popuščanja (npr. težko dihanje ali otekanje nog) pojavijo na novo ali se poslabšajo, se morate takoj obrniti na zdravnika.

Zvišana telesna temperatura, podplutbe, krvavitve, bledica

- Pri nekaterih bolnikih telo ne ustvari dovolj krvnih celic, ki premagujejo okužbo ali pomagajo pri ustavitvi krvavitve. Če dobite zvišano telesno temperaturo, ki ne mine, ali če se vam pojavljajo podplutbe, zlahka zakrvavite ali ste zelo bledi, se takoj posvetujte z zdravnikom. Morda se bo odločil, da vaše zdravljenje prekine.

Rak

- Med otroki in odraslimi, ki so jemali adalimumab ali druge zaviralce TNFα, so se pojavili zelo redki primeri določenih vrst raka. Pri bolnikih z resnejšim revmatoidnim artritisom, ki imajo bolezen že dolgo, obstaja povečana verjetnost, da zbolijo za limfomom in levkemijo (raka, ki prizadeneta krvne celice in kostni mozeg). Če uporabljate zdravilo Hefiya, se vam lahko poveča tveganje za pojav limfoma, levkemije ali drugih vrst raka. V redkih primerih so pri bolnikih, ki dobivajo adalimumab, opazili specifično in resno obliko limfoma. Nekateri od teh bolnikov so bili zdravljeni tudi z zdraviloma azatioprinom ali merkaptopurinom. Povejte zdravniku, če prejemate azatioprin ali merkaptopurin sočasno z zdravilom Hefiya.
- Pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, so opazili primere nemelanomskega kožnega raka. Če se med zdravljenjem ali po njem pojavijo novi predeli poškodovane kože, ali če se spremeni videz obstoječih sprememb ali poškodovanih predelov, morate to povedati zdravniku.
- Pri bolnikih s posebno boleznijo pljuč, t.i. kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), zdravljenih z nekim drugim zaviralcem TNFα, so bili primeri rakov, ki niso bili limfomi. Če imate KOPB ali če veliko kadite, se morate z zdravnikom posvetovati, ali je zdravljenje z zaviralcem TNFα za vas primerno.

Avtoimunske bolezni

- V redkih primerih zdravljenje z zdravilom Hefiya povzroči lupusu podoben sindrom. Obvestite zdravnika, če se pojavijo simptomi, kot so vztrajen nepojasnjen izpuščaj, zvišana telesna temperatura, bolečine v sklepih ali utrujenost.

Otroci in mladostniki

- Cepljenja: če je mogoče, naj vaš otrok pred začetkom uporabe zdravila Hefiya opravi vsa potrebna cepljenja.

Druga zdravila in zdravilo Hefiya

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravilo Hefiya se lahko uporablja skupaj z metotreksatom ali nekaterimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (sulfasalazinom, hidroksiklorokinom, leflunomidom in pripravki zlata za injiciranje), kortikosteroidi in zdravili proti bolečinam, vključno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili.

Zdravila Hefiya ne smete jemati z zdravili, ki vsebujejo učinkovini anakinro ali abatacept zaradi povečanega tveganja za resne okužbe. Uporaba kombinacije adalimumaba in drugih antagonistov TNF z anakinro ali abataceptom zaradi morebitnega povečanega tveganja za okužbe, vključno z resnimi okužbami in drugimi morebitnimi farmakološkimi interakcijami, ni priporočena. Če imate vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.

Nosečnost in dojenje

- Premisliti morate o uporabi ustrezne kontracepcijske zaščite za preprečitev nosečnosti in z njo nadaljevati vsaj še 5 mesecev po zadnjem zdravljenju z zdravilom Hefiya.
- Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.
- Zdravilo Hefiya se med nosečnostjo lahko uporablja samo, če je potrebno.
- Glede na študije v nosečnosti ni bilo večjega tveganja za defekte ob rojstvu, če je mati jemala adalimumab med nosečnostjo, v primerjavi z materami z enako boleznijo, ki adalimumaba niso jemale.
- Zdravilo Hefiya se lahko uporablja med dojenjem.

- Če prejmete zdravilo Hefiya med nosečnostjo, obstaja večje tveganje, da bo vaš dojenček dobil okužbo.
- Pomembno je, da obvestite zdravnika vašega dojenčka in druge zdravstvene delavce, da ste med nosečnostjo prejemali zdravilo Hefiya, preden bo vaš dojenček prejel katerokoli cepivo. Za več informacij o cepljenju glejte poglavje "Opozorila in previdnostni ukrepi".

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Hefiya ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje, kolesarjenja ali upravljanja strojev. Po dajanju zdravila Hefiya se lahko pojavita vrtoglavica (občutek vrtenja prostora) in poslabšanje vida.

Zdravilo Hefiya vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) v 0,4 ml odmerku, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

3. Kako uporabljati zdravilo Hefiya

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerki zdravila Hefiya za vsako odobreno uporabo so prikazani v naslednji tabeli. Zdravnik vam lahko predpiše drugo jakost zdravila Hefiya, če boste potrebovali drugačen odmerek.

Revmatoidni artritis, psoriatični artritis, ankilozirajoči spondilitis ali aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis		
Starost ali telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Odrasli	40 mg vsak drugi teden v enkratnem odmerku	Pri revmatoidnem artritisu se uporaba metotreksata med uporabo zdravila Hefiya nadaljuje. Če zdravnik ugotovi, da metotreksat ni primeren, lahko zdravilo Hefiya dobivate samo. Če imate revmatoidni artritis in hkrati z zdravilom Hefiya ne dobivate metotreksata, vam bo zdravnik morda predpisal 40 mg zdravila Hefiya vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis		
Starost ali telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Otroci, mladostniki in odrasli, starejši od 2 let, ki tehtajo 30 kg ali več	40 mg vsak drugi teden	Brez
Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo od 10 kg do manj kot 30 kg	20 mg vsak drugi teden	Brez

Artritis, povezan z entezitisom		
Starost ali telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Otroci, mladostniki in odrasli, starejši od 6 let, ki tehtajo 30 kg ali več	40 mg vsak drugi teden	Brez
Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo od 15 kg do manj kot 30 kg	20 mg vsak drugi teden	Brez

Luskavica (psoriaza) v plakih		
Starost ali telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Odrasli	Začetni odmerek 80 mg (kot dve 40-mg injekciji v enem dnevu), nato pa 40 mg vsak drugi teden, z začetkom en teden po začetnem odmerku.	Nadaljevati morate z injiciranjem zdravila Hefiya tako dolgo, kot vam je naročil zdravnik. Če ta odmerek ne deluje dovolj dobro, vam bo zdravnik lahko odmerek povečal na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Luskavica (psoriaza) v plakih pri pediatričnih bolnikih		
Starost ali telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Otroci in mladostniki, stari od 4 do 17 let, ki tehtajo 30 kg ali več	Začetni odmerek 40 mg, ki mu sledi 40 mg en teden kasneje. Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	Brez
Otroci in mladostniki, stari od 4 do 17 let, ki tehtajo od 15 kg do manj kot 30 kg	Začetni odmerek 20 mg, ki mu sledi 20 mg en teden kasneje. Zatem je običajni odmerek 20 mg vsak drugi teden.	Brez

Hidradenitis suppurativa		
Starost ali telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Odrasli	Začetni odmerek 160 mg (kot štiri 40-mg injekcije v enem dnevu ali kot dve 40-mg injekciji na dan dva zaporedna dneva), ki mu sledi 80 mg (kot dve 40-mg injekciji v enem dnevu) dva tedna kasneje. Čez nadaljnja dva tedna nadaljujte z odmerkom 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden, kot vam bo predpisal zdravnik.	Priporočljivo je, da na prizadetih področjih vsak dan uporabite antiseptično čistilno tekočino.

Hidradenitis suppurativa		
Starost ali telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Mladostniki, stari od 12 do 17 let, ki tehtajo 30 kg ali več	Začetni odmerek 80 mg (kot dve 40-mg injekciji v enem dnevu), čemur sledi 40 mg vsak drugi teden, z začetkom en teden po začetnem odmerku.	Če ta odmerek ne bo deloval dovolj dobro, bo zdravnik odmerek lahko povečal na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden. Priporočljivo je, da na prizadetih predelih vsak dan uporabite antiseptično čistilno tekočino.

Crohnova bolezen		
Starost ali telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Odrasli	Začetni odmerek 80 mg (kot dve 40-mg injekciji v enem dnevu), ki mu sledi 40 mg vsak drugi teden, z začetkom dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, vam lahko zdravnik predpiše začetni odmerek 160 mg (kot štiri 40-mg injekcije v enem dnevu ali kot dve 40-mg injekciji na dan dva zaporedna dneva), ki mu sledi 80 mg (kot dve 40-mg injekciji v enem dnevu) dva tedna kasneje. Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	Če ta odmerek ne deluje dovolj dobro, lahko zdravnik odmerek poveča na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih		
Starost ali telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Otroci in mladostniki, ki so stari od 6 do 17 let in tehtajo 40 kg ali več	Začetni odmerek 80 mg (kot dve 40-mg injekciji v enem dnevu), ki mu sledi 40 mg vsak drugi teden, z začetkom dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, lahko zdravnik predpiše začetni odmerek 160 mg (kot štiri 40-mg injekcije v enem dnevu ali kot dve 40-mg injekciji na dan dva zaporedna dneva), ki mu sledi 80 mg (kot dve 40-mg injekciji v enem dnevu) dva tedna kasneje. Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	Če ta odmerek ne deluje dovolj dobro, lahko zdravnik vašega otroka odmerek poveča na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.
Otroci in mladostniki, ki so stari od 6 do 17 let in tehtajo manj kot 40 kg	Začetni odmerek 40 mg, ki mu sledi 20 mg vsak drugi teden, z začetkom dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, lahko zdravnik predpiše začetni odmerek 80 mg (kot dve 40-mg injekciji v enem dnevu), ki mu sledi 40 mg dva tedna kasneje. Zatem je običajni odmerek 20 mg vsak drugi teden.	Če ta odmerek ne deluje dovolj dobro, lahko zdravnik vašega otroka poveča pogostnost odmerjanja na 20 mg vsak teden.

Ulcerozni kolitis		
Starost ali telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Odrasli	Začetni odmerek je 160 mg (kot štiri 40-mg injekcije v enem dnevu ali po dve 40-mg injekciji na dan dva zaporedna dneva), nato 80 mg (kot dve 40-mg injekciji v enem dnevu) dva tedna pozneje. Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	Če ta odmerek ne deluje dovolj dobro, lahko zdravnik poveča odmerek na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Ulcerozni kolitis pri pediatričnih bolnikih		
Starost ali telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo 40 kg ali več	Začetni odmerek je 160 mg (v obliki štirih 40 mg injekcij v enem dnevu ali dveh 40 mg injekcij na dan dva zaporedna dneva) ter nato 80 mg (v obliki dveh 40 mg injekcij v enem dnevu) dva tedna pozneje. Zatem je običajni odmerek 80 mg vsak drugi teden.	Bolniki, ki dopolnijo 18 let, medtem ko prejemajo odmerek 80 mg vsak drugi teden, naj nadaljujejo zdravljenje s predpisanim odmerkom.
Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo manj kot 40 kg	Začetni odmerek je 80 mg (v obliki dveh 40 mg injekcij v enem dnevu) ter nato 40 mg (v obliki ene 40 mg injekcije) dva tedna pozneje Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	Bolniki, ki dopolnijo 18 let, medtem ko prejemajo odmerek 40 mg vsak drugi teden, naj nadaljujejo zdravljenje s predpisanim odmerkom.

Neinfekcijski uveitis		
Starost ali telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Odrasli	Začetni odmerek 80 mg (kot dve 40-mg injekciji), čemur sledi odmerek 40 mg vsak drugi teden, z začetkom en teden po začetnem odmerku.	V primeru neinfekcijskega uveitisa se kortikosteroidi ali druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem, lahko še nadalje uporabljajo ob uporabi zdravila Hefiya. Zdravilo Hefiya se lahko daje tudi samo. Z injiciranjem zdravila Hefiya morate nadaljevati tako dolgo, kot vam je naročil zdravnik.
Otroci in mladostniki, ki so starejši od 2 let in tehtajo 30 kg ali več	40 vsak drugi teden.	Zdravnik lahko predpiše začetni odmerek 80 mg, ki se lahko uporabi en teden pred začetkom zdravljenja z običajnim odmerkom 40 mg vsak drugi teden. Priporočljiva je uporaba zdravila Hefiya v kombinaciji z metotreksatom.
Otroci in mladostniki, ki so starejši od 2 let in tehtajo manj kot 30 kg	20 mg vsak drugi teden.	Zdravnik lahko predpiše začetni odmerek 40 mg, ki se lahko uporabi en teden pred začetkom zdravljenja z običajnim odmerkom 20 mg vsak drugi teden. Priporočljiva je uporaba zdravila Hefiya v kombinaciji z metotreksatom.

Način in pot uporabe zdravila

Zdravilo Hefiya se injicira pod kožo (subkutana uporaba).

Podrobna navodila za injiciranje zdravila Hefiya so navedena v poglavju 7, **„Navodila za uporabo“**.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Hefiya, kot bi smeli

Če pomotoma injicirate zdravilo Hefiya pogosteje, kot bi smeli, se morate posvetovati z zdravnikom ali s farmacevtom in mu pojasniti, da ste uporabili večji odmerek, kot ga potrebujete. Vedno vzemite s seboj zunanjo ovojnino zdravila, tudi če je prazna.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Hefiya

Če si pozabite dati injekcijo, si morate naslednji odmerek zdravila Hefiya injicirati, čim se spomnite. Nato uporabite naslednji odmerek, kot bi ga uporabili po prvotnem urniku injiciranja, če ne bi pozabili odmerka.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Hefiya

O odločitvi, da bi prenehali uporabljati zdravilo Hefiya, se morate posvetovati z zdravnikom. Vaši simptomi se lahko po prenehanju zdravljenja povrnejo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Večina neželenih učinkov je blagih do zmernih. Nekateri pa so lahko resni in zahtevajo zdravljenje. Neželeni učinki se lahko pojavijo do 4 mesece ali več po zadnji injekciji zdravila Hefiya.

Takoj poiščite zdravniško pomoč, če opazite katere od naslednjih znakov alergijske reakcije ali srčnega popuščanja:

- hud izpuščaj, koprivnico;
- oteklost obraza, dlani in stopal;
- težave pri dihanju, požiranju;
- težko dihanje ob telesni dejavnosti ali med ležanjem ali otekanje nog.

Zdravniku čim prej povejte, če opazite kaj od naslednjega:

- znake in simptome okužbe, npr. zvišano telesno temperaturo, splošno slabo počutje, rane, težave z zobmi, pekoč občutek med uriniranjem, občutek šibkosti ali utrujenosti ali kašelj,
- simptome težav z živci, kot je mravljinčenje, omrtvelost, dvojni vid ali šibkost rok ali nog,
- znake kožnega raka, kot sta bula ali odprta rana, ki se ne zaceli,
- znake in simptome, ki nakazujejo bolezni krvi, npr. dolgotrajno zvišana telesna temperatura, modrice, krvavitve, bledica.

Med uporabo adalimumaba so opazili naslednje neželene učinke:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- reakcije na mestu injiciranja (vključno z bolečino, oteklostjo, pordelostjo ali srbenjem);
- okužbe dihalnega trakta (vključno s prehladom, izcedkom iz nosu, okužbo sinusov, pljučnico);
- glavobol;

- bolečine v trebuhu;
- občutek siljenja na bruhanje, bruhanje;
- izpuščaj;
- bolečina v mišicah.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- resne okužbe (vključno z zastrupitvijo krvi in gripo);
- črevesne okužbe (vključno z gastroenteritisom);
- okužbe kože (vključno s celulitisom in pasovcem);
- okužbe ušesa;
- okužbe ustne votline (vključno z okužbami zob in herpesom);
- okužbe reproduktivnih organov;
- okužbe sečil;
- glivične okužbe;
- okužbe sklepov;
- benigni tumorji;
- kožni rak;
- alergijske reakcije (vključno s sezonskimi alergijami);
- dehidracija
- spremenljivo razpoloženje (vključno z depresijo);
- anksioznost;
- otežkočeno spanje;
- motnje v občutenju kot so ščemenje, zbadanje ali omrtvelost;
- migrena;
- simptomi stisnjenja živčnih korenin (vključno z bolečino v spodnjem delu hrbta in nogah);
- motnje vida;
- vnetje oči;
- vnetje veke in otekanje oči;
- vrtoglavica (občutek vrtenja prostora);
- občutek hitrega bitja srca;
- visok krvni tlak;
- zardevanje;
- hematom (trdna oteklina s strjeno krvjo);
- kašelj;
- astma;
- hitro zadihanje;
- krvavitve v trebuhu;
- dispepsija (slaba prebava, napihnjenost, zgaga);
- bolezen refluksa kisline;
- Sjögrenov sindrom (vključno s suhimi očmi in suhimi usti);
- srbenje;
- srbeč izpuščaj;
- modrice;
- vnetje kože (kot je ekcem);
- lomljivost nohtov na rokah in nogah;
- povečano potenje;
- izpadanje las;
- pojav ali poslabšanje psoriaze;
- krči mišic;
- kri v urinu;
- težave z ledvicami;
- bolečine v prsih;
- edem (kopičenje tekočine v telesu, ki povzroči otekanje prizadetega tkiva);

- vročina;
- zmanjšanje števila krvnih ploščic, kar poveča tveganje krvavitev ali podplutb;
- slabše celjenje.

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- nenavadne okužbe (vključujejo tuberkulozo in druge okužbe, ki se pojavijo ob slabši telesni odpornosti na bolezen);
- nevrološke okužbe (vključno z virusnim meningitisom);
- okužba očesa;
- bakterijske okužbe;
- divertikulitis (vnetje in okužba debelega črevesa);
- rak, vključno z rakom, ki zajame limfni sistem (limfom) in melanomom (vrsta kožnega raka);
- imunske bolezni, ki lahko prizadenejo pljuča, kožo in limfne vozle (najpogosteje v obliki stanja, imenovanega sarkoidoza);
- vaskulitis (vnetje krvnih žil);
- tremor (tresenje);
- nevropatija (poškodba živcev);
- kap;
- izguba sluha, šumenje v ušesih;
- občutek neenakomernega bitja srca kot je preskakovanje utripov;
- težave s srcem, ki lahko povzročijo kratko sapo ali otekanje gležnjev;
- srčni napad;
- razširitev v steni večje arterije, vnetje in krvni strdek v veni, zamašitev žile;
- pljučna bolezen, ki povzroči kratko sapo (vključno z vnetjem);
- pljučni embolizem (zamašitev arterije v pljučih);
- plevralna efuzija (nenormalno nabiranje tekočine v plevralnem prostoru);
- vnetje trebušne slinavke, ki povzroča težjo bolečino v trebuhu in hrbtu;
- bolečine pri požiranju;
- edem (otekanje) obraza;
- vnetje žolčnika, žolčni kamni;
- zamaščenost jeter (kopičenje maščobe v jetrnih celicah);
- nočno potenje;
- brazgotinjenje;
- neobičajen razpad mišic;
- sistemski eritematozni lupus (bolezen imunskega sistema, vključno z vnetjem kože, srca, pljuč, sklepov in drugih organskih sistemov);
- motnje spanja;
- impotenca;
- vnetja.

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)

- levkemija (rak, ki prizadene kri in kostni mozeg);
- huda alergijska reakcija s šokom;
- multipla skleroza;
- bolezni živčevja (kot je vnetje optičnega živca v očesu in sindrom Guillain-Barré, stanje, ki lahko povzroči šibkost mišic, nenormalna občutenja, mravljinčenje v rokah in zgornjem delu telesa);
- srce neha črpati kri;
- pljučna fibroza (brazgotinjenje pljuč);
- intestinalna perforacija (luknja v črevesni steni);
- hepatitis (vnetje jeter);
- reaktivacija okužbe s hepatitisom B;

- avtoimunski hepatitis (vnetje jeter, ki ga povzroči lastni imunski sistem);
- kožni vaskulitis (vnetje krvnih žil v koži);
- sindrom Stevens-Johnson (smrtno nevarna reakcija z gripi podobnimi simptomi in mehurjastim izpuščajem);
- edem (otekanje) obraza, povezan z alergijskimi reakcijami;
- multiformni eritem (vnetje kožnega izpuščaja);
- sindrom podoben lupusu;
- angioedem (lokalizirano otekanje kože);
- lihenoidna reakcija kože (srbeč rdeče-vijolični kožni izpuščaj).

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- jetrnovranični limfom celic T (redka oblika krvnega raka, ki je pogosto smrtna);
- karcinom Merklovih celic (tip kožnega raka);
- Kaposijev sarkom, redka oblika raka, ki je posledica okužbe s humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom se najpogosteje pojavlja kot škrlatne spremembe na koži;
- odpoved jeter;
- poslabšanje stanja, ki se imenuje dermatomiozitis (viden kot kožni izpuščaj, ki ga spremlja mišična šibkost);
- povečanje telesne mase (pri večini bolnikov je bilo povečanje telesne mase majhno).

Nekateri neželeni učinki, ki so bili opaženi pri adalimumabu, nimajo simptomov in se jih lahko odkrije le pri krvnih testih.
Ti neželeni učinki so:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- nizke krvne vrednosti za bele krvne celice;
- nizke krvne vrednosti za rdeče krvne celice;
- povečani lipidi v krvi;
- zvišani jetrni encimi.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- visoke krvne vrednosti za bele krvne celice;
- nizke krvne vrednosti za trombocite;
- povečana sečna kislina v krvi;
- nenormalne krvne vrednosti za natrij;
- nizke krvne vrednosti za kalcij;
- nizke krvne vrednosti za fosfat;
- visok krvni sladkor;
- visoke krvne vrednosti za laktat dehidrogenazo;
- avtoprotitelesa prisotna v krvi;
- nizke krvne vrednosti za kalij.

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- povečane vrednosti bilirubina (krvni test jetrne funkcije).

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)

- nizke vrednosti za bele krvne celice, rdeče krvne celice in trombocite.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Hefiya

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki/pretisnem omotu/škatli poleg oznake "EXP".
Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Alternativno shranjevanje:

Če je potrebno (na primer kadar potujete), lahko zdravilo Hefiya hranite pri sobni temperaturi (do 25 ºC) za največ do 42 dni – zagotovite, da bo zaščiteno pred svetlobo. Ko jo enkrat, namesto v hladilniku, shranjujete pri sobni temperaturi, **morate napolnjeno injekcijsko brizgo porabiti v 42 dneh ali pa zavreči**, tudi če jo pozneje vrnete v hladilnik.

Zapisati si morate datum, ko je bila napolnjena injekcijska brizga vzeta iz hladilnika, in datum, po katerem jo je treba zavreči.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Hefiya

- Učinkovina je adalimumab. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 40 mg adalimumaba v 0,4 ml raztopine.

- Druge sestavine zdravila so adipinska kislina, manitol (E421), polisorbat 80 (E433), klorovodikova kislina (E507), natrijev hidroksid (E524) in voda za injekcije (glejte poglavje 2: "Zdravilo Hefiya vsebuje natrij").

Izgled zdravila Hefiya in vsebina pakiranja

Zdravilo Hefiya 40 mg raztopina za injiciranje (injekcija) v napolnjeni injekcijski brizgi je na voljo kot 0,4-ml bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna ali rahlo rumenkasta raztopina.

Zdravilo Hefiya je na voljo v injekcijski brizgi za enkratno uporabo iz prozornega stekla tipa I z iglo iz nerjavečega jekla premera 29 G s ščitnikom za iglo z držalom, z gumijastim pokrovčkom za iglo (termoplastični elastomer) in s plastičnim batom, ki vsebuje 0,4 ml raztopine.

Škatle vsebujejo 1 in 2 napolnjeni injekcijski brizgi zdravila Hefiya.
Škatle za večkratno pakiranje vsebujejo 6 (3 pakiranja po 2) napolnjenih injekcijskih brizg zdravila Hefiya.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.
Zdravilo Hefiya je lahko na voljo v napolnjeni injekcijski brizgi in/ali napolnjenem injekcijskem peresniku.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Avstrija

Proizvajalec

Sandoz GmbH Schaftenau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Avstrija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Avstrija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

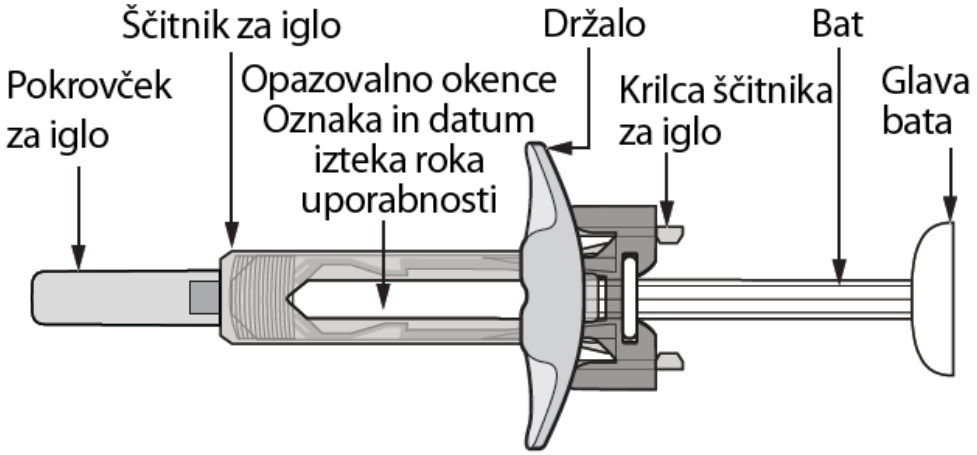
Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila https://www.ema.europa.eu.

7. Navodila za uporabo

Da ne pride do morebitnih okužb in da zagotovite, da zdravilo pravilno uporabljate, je pomembno, da upoštevate ta navodila.

Preden injicirate zdravilo Hefiya, morate ta navodila za uporabo prebrati, razumeti in jih upoštevati. Preden zdravilo Hefiya prvič uporabite, vam mora zdravstveni delavec pokazati, kako ga pravilno pripraviti in injicirati z napolnjeno injekcijsko brizgo z enim odmerkom. Če imate kakršna koli vprašanja, se pogovorite z zdravstvenim delavcem.

Vaša napolnjena injekcijska brizga zdravila Hefiya z varovalnim pokrovčkom in držalom



Slika A: Napolnjena injekcijska brizga zdravila Hefiya s ščitnikom za iglo in držalom

Pomembno je, da:
• **ne uporabljate** napolnjene injekcijske brizge, če so pečati pretisnega omota zlomljeni, saj uporaba za vas morda ni varna. • **ne odpirate** zunanje škatle, dokler niste pripravljeni na uporabo napolnjene injekcijske brizge. • **nikoli ne pustite** napolnjene injekcijske brizge brez nadzora tam, kjer bi lahko kdo posegal vanjo. • če injekcijsko brizgo spustite, je **ne uporabite,** če je videti poškodovana ali če ste jo spustili z odstranjenim pokrovčkom za iglo. • **ne odstranite** pokrovčka za iglo, dokler niste tik pred injiciranjem. • **ste pazljivi,** da se pred uporabo **ne dotaknete krilc ščitnika za iglo**. Če se jih dotaknete, se ščitnik za iglo lahko prezgodaj aktivira. • **ne odstranjujete** držala pred injiciranjem. • zdravilo Hefiya **injicirate** 15–30 minut po tem, ko ste ga vzeli iz hladilnika, da bo občutek pri injiciranju prijetnejši. • injekcijsko brizgo zavržete takoj po uporabi. **Napolnjene injekcijske brizge ne uporabite ponovno.** Glejte točko **"4. Odstranjevanje uporabljenih napolnjenih injekcijskih brizg"** na koncu teh navodil za uporabo.

Shranjevanje napolnjene injekcijske brizge zdravila Hefiya z enim odmerkom
• Zunanjo škatlo za napolnjene injekcijske brizge shranjujte v hladilniku, pri temperaturi med 2 °C in 8 °C. • Če je potrebno (na primer kadar potujete), lahko zdravilo Hefiya hranite pri sobni temperaturi (do 25 °C) za največ 42 dni – zagotovite, da bo zaščiteno pred svetlobo. Ko jo enkrat, namesto v hladilniku, shranjujete pri sobni temperaturi, **morate napolnjeno injekcijsko brizgo porabiti v 42 dneh ali pa zavreči**, tudi če jo pozneje vrnete v hladilnik. Zapisati si morate datum, ko je bila napolnjena injekcijska brizga vzeta iz hladilnika, in datum, po katerem jo je treba zavreči. • Napolnjene injekcijske brizge hranite v originalni ovojnini, dokler niso pripravljene za uporabo, za zagotovitev zaščite pred svetlobo. • Napolnjenih injekcijskih brizg ne hranite na ekstremni vročini ali mrazu. • Napolnjenih injekcijskih brizg ne zamrzujte. **Zdravilo Hefiya in vsa zdravila shranjujte nedosegljivo otrokom.**

Kaj potrebujete za injiciranje?

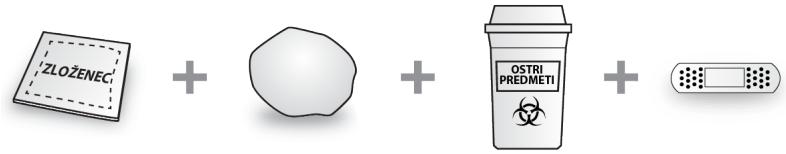
Na čisto, ravno površino pripravite naslednje.

V škatli z napolnjeno injekcijsko brizgo je priloženo:

- napolnjena(i) injekcijska(i) brizga(i) zdravila Hefiya (*glejte **sliko A***). Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 40 mg/0,4 ml adalimumaba.

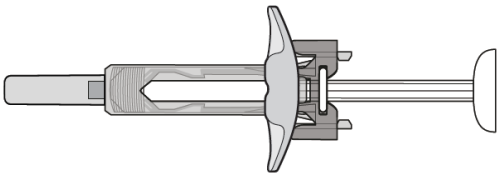
Ni priloženo v škatli z napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Hefiya (*glejte **sliko B***):

- alkoholni zloženec
- košček vate ali gaze
- vsebnik za ostre predmete; glejte točko "4. Odstranjevanje uporabljenih napolnjenih injekcijskih brizg" na koncu teh navodil za uporabo
- obliž



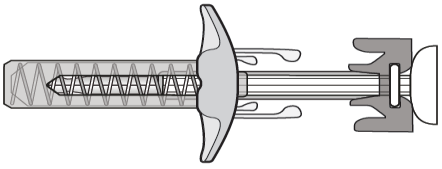
Slika B: Predmeti, ki **niso** priloženi v škatli

Pred injiciranjem



Slika C: Ščitnik za iglo ni aktiviran – injekcijska brizga je pripravljena za uporabo

- V tej konfiguraciji ščitnik za iglo **NI AKTIVIRAN**.
- Injekcijska brizga je pripravljena za uporabo (glejte ***sliko C***).



Slika D: Ščitnik za iglo je aktiviran – ne uporabite

- V tej konfiguraciji je ščitnik za iglo **AKTIVIRAN.**
- Injekcijske brizge **NE UPORABITE** (glejte ***sliko D***).

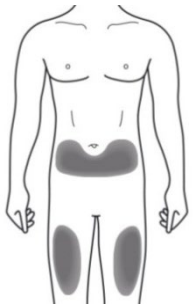
Priprava injekcijske brizge

- Da bo injiciranje prijetnejše, vzemite škatlo, ki vsebuje napolnjeno injekcijsko brizgo, iz hladilnika in jo pustite **zaprto** na delovni površini približno 15 do 30 minut, da se ogreje na sobno temperaturo.
- Napolnjeno injekcijsko brizgo vzemite iz pretisnega omota.
- Poglejte skozi opazovalno okence. Raztopina mora biti brezbarvna ali rahlo rumenkasta ter bistra do rahlo opalescentna. Ne uporabite je, če opazite prisotnost delcev in/ali obarvanost. Če vas skrbi videz raztopine, se po pomoč obrnite na farmacevta.
- Napolnjene injekcijske brizge **ne uporabite**, če je poškodovana ali če je aktiviran ščitnik za iglo. Napolnjeno injekcijsko brizgo in ovojnino, v kateri ste jo dobili, vrnite v lekarno.
- Poglejte datum izteka roka uporabnosti (EXP) na napolnjeni injekcijski brizgi. Napolnjene injekcijske brizge ne uporabite, če je rok uporabnosti že potekel.

Obrnite se na farmacevta, če vaša injekcijska brizga ne ustreza kateremu izmed zgornjih pogojev.

1. Izbira mesta injiciranja:

- Priporočeno mesto injiciranja je sprednji del stegen. Uporabite lahko tudi spodnji del trebuha, vendar ne predela 5 cm okrog popka (glejte ***sliko E***).
- Pri vsakem injiciranju zamenjajte mesto injiciranja.
- **Ne** injicirajte v bolečo, podpluto, pordelo, luskasto ali zatrdelo kožo. Izogibajte se predelom z brazgotinami ali strijami. Če imate luskavico, si NE injicirajte neposredno v predele s psoriatičnimi plaki.



Slika E: Izberite mesto injiciranja

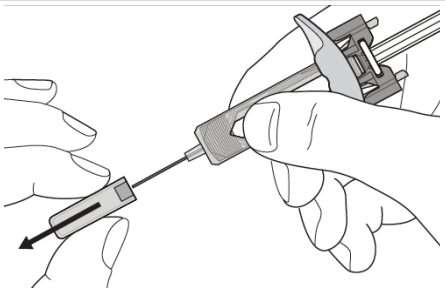
2. Čiščenje mesta injiciranja:

- Roke si dobro umijte z milom in vodo.
- S krožnim gibom obrišite mesto injiciranja z alkoholnim zložencem. Pustite, da se pred injiciranjem posuši (glejte ***sliko F***).
- Predela se pred injiciranjem **ne** dotikajte več.

Slika F: Očistite mesto injiciranja

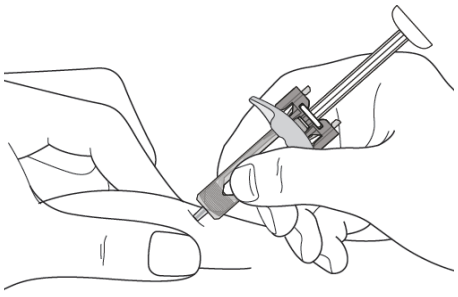
3. Injiciranje:

- Previdno odstranite pokrovček z igle na napolnjeni injekcijski brizgi (glejte ***slika G***).
- Pokrovček za iglo zavrzite.
- Na koncu igle lahko opazite kapljico tekočine. To je normalno.



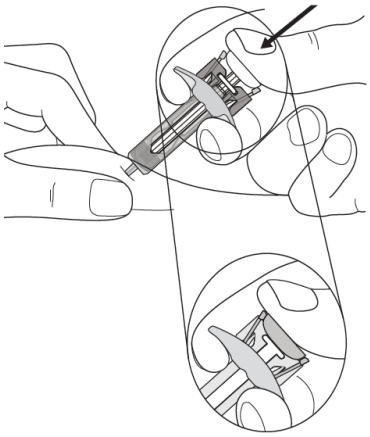
Slika G: Odstranite pokrovček z igle

- Nežno stisnite kožo na mestu injiciranja (glejte ***sliko H***).
- Iglo vstavite v kožo, kot je prikazano.
- Iglo potisnite do konca, da lahko v celoti injicirate zdravilo.
- Injekcijsko brizgo uporabite v 5 minutah po odstranitvi pokrovčka.



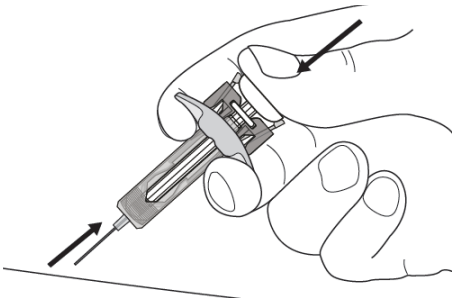
Slika H: Vstavite iglo

- Napolnjeno injekcijsko brizgo držite, kot je prikazano (glejte ***sliko I***).
- Počasi potiskajte bat tako daleč, kot gre, tako da bo glava bata v celoti med krilci ščitnika za iglo.
- 5 sekund pritiskajte na bat v najnižjem položaju in držite injekcijsko brizgo na mestu.



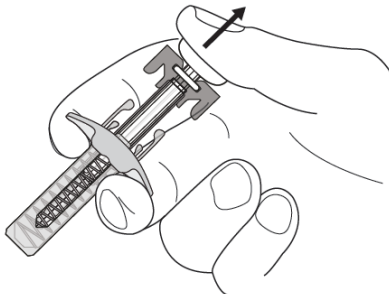
Slika I: Držite injekcijsko brizgo

- **Bat držite v najnižjem položaju**, iglo pa previdno potegnite naravnost ven iz mesta injiciranja in spustite kožo (glejte ***sliko J)***.



Slika J: Potegnite iglo naravnost ven

- Počasi spuščajte bat in pustite, da varnostni ščitnik za iglo samodejno zapre izpostavljeno iglo (glejte ***sliko K***).
- Na mestu injiciranja je lahko malo krvi. S koščkom vate ali gaze 10 sekund pritiskajte na mesto injiciranja. Mesta injiciranja ne drgnite. Na mesto injiciranja si lahko po potrebi nalepite majhen obliž.



Slika K: Počasi spuščajte bat

4. Odstranjevanje uporabljenih injekcijskih brizg:

- Uporabljene injekcijske brizge zavrzite v vsebnik za ostre predmete (vsebnik, ki ga lahko zaprete in ščiti pred vbodi; glejte *sliko L*). Zaradi varnosti in zdravja vas in drugih oseb igel in uporabljenih injekcijskih brizg nikoli ne smete ponovno uporabiti.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Slika L: s injekcijsko brizgo

Če imate kakršna koli vprašanja, se pogovorite z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, ki so seznanjeni z zdravilom Hefiya.

Navodilo za uporabo

Hefiya 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
adalimumab
40 mg/0,4 ml

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!
- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Zdravnik vam bo dal tudi **opozorilno kartico za bolnika**. Ta vsebuje pomembne varnostne informacije, s katerimi morate biti seznanjeni, preden prejmete zdravilo Hefiya in med zdravljenjem z njim. To **opozorilno kartico za bolnika** imejte pri sebi med zdravljenjem in še štiri mesece po svoji zadnji injekciji (ali zadnji injekciji vašega otroka) zdravila Hefiya.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Hefiya in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Hefiya
3. Kako uporabljati zdravilo Hefiya
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Hefiya
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
7. Navodila za uporabo

1. Kaj je zdravilo Hefiya in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Hefiya vsebuje učinkovino adalimumab, ki deluje na imunski sistem (obrambni mehanizem) telesa.

Zdravilo Hefiya je namenjeno za zdravljenje vnetnih bolezni, opisanih spodaj:
- revmatoidnega artritisa,
- poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa,
- artritisa, povezanega z entezitisom,
- ankilozirajočega spondilitisa,
- aksialnega spondiloartritisa brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis,
- psoriatičnega artritisa,
- luskavice (psoriaze) v plakih,
- hidradenitis suppurativa,
- Crohnove bolezni,
- ulceroznega kolitisa,
- neinfekcijskega uveitisa

Učinkovina v zdravilu Hefiya, adalimumab, je monoklonsko protitelo. Monoklonska protitelesa so beljakovine, ki se vežejo na specifične tarče v telesu.

Tarča adalimumaba je druga beljakovina, ki se imenuje tumorje nekrotizirajoči faktor (TNFα), ki je prisoten v povečanih koncentracijah pri zgoraj navedenih vnetnih boleznih. Z vezavo na TNFα zdravilo Hefiya zavre njegovo delovanje in zmanjša vnetni proces pri teh boleznih.

Revmatoidni artritis

Revmatoidni artritis je vnetna bolezen sklepov.

Zdravilo Hefiya se uporablja za zdravljenje revmatoidnega artritisa pri odraslih. Če imate zmeren do hud aktiven revmatoidni artritis, boste morda najprej dobili druga imunomodulirajoča zdravila, npr. metotreksat. Če ta zdravila ne delujejo dovolj dobro, boste za zdravljenje revmatoidnega artritisa dobili zdravilo Hefiya.

Zdravilo Hefiya je mogoče uporabljati tudi za zdravljenje hudega, aktivnega in napredujočega revmatoidnega artritisa brez predhodnega zdravljenja z metotreksatom.

Zdravilo Hefiya upočasni okvaro sklepnega hrustanca in kosti, ki jo povzroča ta bolezen in izboljšuje telesno delovanje.

Zdravilo Hefiya ponavadi uporabljamo z metotreksatom. Če zdravnik presodi, da metotreksat ni primeren, lahko zdravilo Hefiya dobivate samo.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis je vnetna bolezen sklepov, ki se običajno prvič pojavi v otroštvu.

Zdravilo Hefiya se uporablja za zdravljenje poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa pri otrocih in mladostnikih, starih 2 do 17 let. Bolniki lahko najprej prejmejo druga imunomodulirajoča zdravila, npr. metotreksat. Če ta zdravila ne delujejo dovolj dobro, bolniki dobijo zdravilo Hefiya.

Artritis, povezan z entezitisom

Artritis, povezan z entezitisom, je vnetna bolezen sklepov in mest, kjer se tetive prirastejo na kost.
Zdravilo Hefiya se uporablja za zdravljenje artritisa, povezanega z entezitisom, pri bolnikih od 6. leta starosti.
Bolniki bodo morda najprej prejeli druga imunomodulirajoča zdravila, npr. metotreksat.
Če ta zdravila ne delujejo dovolj dobro, bolniki dobijo zdravilo Hefiya.

Ankilozirajoči spondilitis in aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis

Ankilozirajoči spondilitis in aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis sta vnetni bolezni hrbtenice.

Zdravilo Hefiya se uporablja za zdravljenje teh stanj pri odraslih. Če imate ankilozirajoči spondilitis ali aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis, boste najprej dobili druga zdravila. Če ta zdravila ne delujejo dovolj dobro, boste za zmanjšanje znakov in simptomov bolezni dobili zdravilo Hefiya.

Luskavica (psoriaza) v plakih pri odraslih in otrocih

Luskavica v plakih je vnetna bolezen kože, pri kateri nastajajo rdeče, kosmičaste, krastave lise na koži, pokrite s srebrnimi luskami. Luskavica v plakih lahko prizadene tudi nohte, ki postanejo krušljivi, zadebeljeni in se dvignejo od nohtne posteljice, kar je lahko boleče. Domneva se, da luskavico povzroči motnja v delovanju imunskega sistema, ki ima za posledico povečano nastajanje kožnih celic.

Zdravilo Hefiya se uporablja za zdravljenje zmerne do hude luskavice pri odraslih. Zdravilo Hefiya se uporablja tudi za zdravljenje hude luskavice v plakih pri otrocih in mladostnikih, starih od 4 do 17 let, pri katerih zdravila, ki se nanašajo na kožo, in zdravljenje z UV-svetlobo niso dovolj dobro delovali ali pa niso primerni.

Psoriatični artritis

Psoriatični artritis je vnetje sklepov, povezano s kožno luskavico.

Zdravilo Hefiya se uporablja za zdravljenje psoriatičnega artritisa pri odraslih. Zdravilo Hefiya dokazano upočasni napredovanje prizadetosti sklepnih hrustancev in kosti, ki jo povzroči bolezen, in izboljša telesno delovanje.

Hidradenitis suppurativa pri odraslih in mladostnikih

Hidradenitis suppurativa (včasih imenovan tudi acne inversa) je dolgotrajna in pogosto boleča vnetna bolezen kože. Simptomi lahko vključujejo mehke nodule (vozliče) in abscese (ognojke), iz katerih lahko izteka gnoj.
Najpogosteje prizadene specifične predele kože, kot je predel pod prsmi, pod pazduhami, notranji del stegen, dimlje in zadnjico. Na prizadetih področjih se lahko pojavijo tudi brazgotine.

Zdravilo Hefiya se uporablja za zdravljenje
- zmernega do hudega hidradenitis suppurativa pri odraslih in
- zmernega do hudega hidradenitis suppurativa pri mladostnikih, starih od 12 do 17 let.

Zdravilo Hefiya lahko zmanjša število vozličev in ognojkov, ki jih imate. Zmanjša lahko tudi bolečino, ki je pogosto povezana s to boleznijo. Morda boste najprej dobili druga zdravila. Če ta zdravila ne bodo dovolj dobro delovala, boste dobili zdravilo Hefiya.

Crohnova bolezen pri odraslih in otrocih

Crohnova bolezen je vnetna bolezen črevesa.

Zdravilo Hefiya se uporablja za zdravljenje
- zmerne do hude Crohnove bolezni pri odraslih in
- zmerne do hude Crohnove bolezni pri otrocih in mladostnikih, starih 6 do 17 let.

Če imate Crohnovo bolezen, boste najprej dobili druga zdravila. Če se nanje ne boste odzvali dovolj dobro, boste za zmanjšanje znakov in simptomov Crohnove bolezni dobili zdravilo Hefiya.

Ulcerozni kolitis pri odraslih in otrocih

Ulcerozni kolitis je vnetna bolezen debelega črevesa.

Zdravilo Hefiya se uporablja za zdravljenje
- zmernega do hudega ulceroznega kolitisa pri odraslih in
- zmernega do hudega ulceroznega kolitisa pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let.

Če imate ulcerozni kolitis, boste morda najprej dobili druga zdravila. Če ta zdravila ne bodo dovolj dobro delovala, boste dobili zdravilo Hefiya za zmanjšanje znakov in simptomov ulceroznega kolitisa.

Neinfekcijski uveitis pri odraslih in otrocih

Neinfekcijski uveitis je vnetna bolezen, ki prizadene določene dele očesa. Vnetje povzroči poslabšanja vida in/ali prisotnost delcev v očesu (črnih pik ali koprenastih črt, ki se premikajo po vidnem polju). Zdravilo Hefiya deluje tako, da zmanjša tako vnetje.

Zdravilo Hefiya se uporablja za zdravljenje
- odraslih z neinfekcijskim uveitisom, kjer vnetje prizadene zadnji del očesa,
- otrok, starejših od 2 let, s kroničnim neinfekcijskim uveitisom, kjer vnetje prizadene sprednji del očesa.

Morda boste najprej dobili druga zdravila. Če se nanje ne boste odzvali dovolj dobro, boste dobili zdravilo Hefiya.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Hefiya

Ne uporabljajte zdravila Hefiya

- če ste alergični na adalimumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate hudo okužbo, vključno s tuberkulozo, sepso (zastrupitev krvi) ali drugo oportunistično okužbo (neobičajne okužbe, povezane z oslabljenim imunskim sistemom). Pomembno je, da zdravniku poveste, če imate simptome okužb, npr. zvišano telesno temperaturo, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi (glejte "Opozorila in previdnostni ukrepi").
- če imate zmerno ali hudo srčno popuščanje. Pomembno je, da zdravniku poveste, če ste imeli ali imate kakšno resno bolezen srca (glejte "Opozorila in previdnostni ukrepi").

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Hefiya se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Alergijska reakcija

- Če imate alergijske reakcije s simptomi, kot so tiščanje v prsih, piskajoče dihanje, omotica, otekanje ali izpuščaj, zdravila Hefiya ne injicirajte več in se takoj posvetujte z zdravnikom, saj so v redkih primerih te reakcije lahko življenje ogrožajoče.

Okužbe

- Če imate kakšno okužbo, vključno z dolgotrajno ali omejeno okužbo (npr. razjedo na nogi), se pred uporabo zdravila Hefiya posvetujte z zdravnikom. Če niste gotovi, se posvetujte z zdravnikom.
- Med zdravljenjem z zdravilom Hefiya se lahko poveča dovzetnost za okužbe. Tveganje je lahko večje, če imate zmanjšano delovanje pljuč. Te okužbe so lahko resne in vključujejo tuberkulozo, okužbe, ki jih povzročijo virusi, glive, paraziti ali bakterije ali drugi nenavadni kužni organizmi, in sepso (zastrupitev krvi).
- V redkih primerih so te okužbe lahko življenje ogrožajoče. Pomembno je, da zdravniku poveste, če doživite simptome, kot so npr. zvišana telesna temperatura, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi. Zdravnik bo morda priporočil začasno prekinitev uporabe zdravila Hefiya.

Tuberkuloza (TB)

- Ker so bili pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, opisani primeri tuberkuloze, vas bo zdravnik pred začetkom zdravljenja z zdravilom Hefiya preiskal glede znakov in simptomov tuberkuloze. To bo vključevalo natančno zdravniško oceno vključno s poizvedbo o vašem zdravju v preteklosti in ustrezne preiskave (rentgensko slikanje prsnih organov in tuberkulinski test). Izvedbo in rezultate teh preiskav je treba zabeležiti na **opozorilni kartici**. Zelo pomembno je, da zdravniku poveste, če ste kadarkoli imeli tuberkulozo ali ste bili v tesnem stiku s kom, ki jo je imel. Tuberkuloza se lahko razvije med zdravljenjem, tudi če ste imeli preventivno zdravljenje za tuberkulozo. Če se med zdravljenjem ali po njem pojavijo simptomi tuberkuloze (trdovraten kašelj, hujšanje, pomanjkanje energije, rahlo zvišana telesna temperatura) ali kakšne druge okužbe, to takoj povejte zdravniku.

Potovanje/ponavljajoče se okužbe

- Zdravniku morate povedati, če ste živeli na območju ali ste potovali v predele, kjer so zelo pogoste glivične okužbe, npr. histoplazmoza, kokcidioidomikoza ali blastomikoza.
- Zdravniku povejte, če ste imeli v preteklosti ponavljajoče se okužbe ali druge bolezni, ki zvečujejo tveganje za okužbe.

Virus hepatitisa B

- Zdravniku morate povedati, če ste nosilec virusa hepatitisa B (HBV), če imate aktivno okužbo s HBV ali če mislite, da bi se lahko nalezli HBV. Zdravnik vas mora testirati na HBV. Adalimumab lahko pri nosilcih HBV reaktivira okužbo s tem virusom. V redkih primerih, zlasti če uporabljate druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem, je reaktivacija okužbe s HBV lahko življenje ogrožajoča.

Starost nad 65 let

- Če ste starejši od 65 let, ste morda dovzetnejši za okužbe, če jemljete zdravilo Hefiya. Vi sami in zdravnik morata biti posebej pozorna na znake okužbe, medtem ko ste zdravljeni z zdravilom Hefiya. Pomembno je, da poveste zdravniku, če dobite znake okužbe, kot so zvišana telesna temperatura, rane, utrujenost ali problemi z zobmi.

Kirurški poseg ali poseg na zobeh

- Če boste imeli kirurški poseg ali poseg na zobeh, povejte zdravniku, da jemljete zdravilo Hefiya. Zdravnik bo morda priporočil začasno prenehanje uporabe zdravila Hefiya.

Demielinizirajoča bolezen

- Če imate ali pa se pri vas razvija demielinizirajoča bolezen (bolezen, ki prizadene izolacijsko plast okrog živcev, kot je multipla skleroza), bo zdravnik presodil, ali lahko dobivate zdravilo Hefiya. Zdravniku takoj povejte, če se pri vas pojavijo simptomi, kot so spremembe vida, šibkost rok ali nog ali pa odrevenelost ali mravljinčenje v katerem koli delu telesa.

Cepiva

- Določena cepiva lahko vsebujejo žive, vendar oslabljene oblike bakterij ali virusov, ki povzročajo bolezen, in teh cepiv se med zdravljenjem z zdravilom Hefiya ne sme uporabljati, da ne bi povzročila okužb. Preden opravite kakršnokoli cepljenje, se posvetujte z zdravnikom. Za otroke je priporočljivo, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom Hefiya prejmejo vsa cepljenja, predvidena za njihovo starost, če je le mogoče. Če prejemate zdravilo Hefiya med nosečnostjo, obstaja večje tveganje, da bo vaš otrok dobil okužbo do približno pet mesecev po zadnjem odmerku, ki ste ga prejeli med nosečnostjo. Zato je pomembno, da obvestite zdravnika vašega otroka in druge zdravstvene delavce, da ste med nosečnostjo prejemali zdravilo Hefiya, da se lahko odločijo, kdaj bo vaš otrok lahko prejel katerokoli cepivo.

Srčno popuščanje

- Pomembno je, da zdravniku poveste, če ste imeli ali imate kakšno resno bolezen srca. Če imate blago srčno popuščanje in se zdravite z zdravilom Hefiya, mora zdravnik natančno nadzorovati stanje vašega srčnega popuščanja. Če se simptomi srčnega popuščanja (npr. težko dihanje ali otekanje nog) pojavijo na novo ali se poslabšajo, se morate takoj obrniti na zdravnika.

Zvišana telesna temperatura, podplutbe, krvavitve, bledica

- Pri nekaterih bolnikih telo ne ustvari dovolj krvnih celic, ki premagujejo okužbo ali pomagajo pri ustavitvi krvavitve. Če dobite zvišano telesno temperaturo, ki ne mine, ali če se vam

pojavljajo podplutbe, zlahka zakrvavite ali ste zelo bledi, se takoj posvetujte z zdravnikom. Morda se bo odločil, da vaše zdravljenje prekine.

Rak

- Med otroki in odraslimi, ki so jemali adalimumab ali druge zaviralce TNFα, so se pojavili zelo redki primeri določenih vrst raka. Pri bolnikih z resnejšim revmatoidnim artritisom, ki imajo bolezen že dolgo, obstaja povečana verjetnost, da zbolijo za limfomom in levkemijo (raka, ki prizadeneta krvne celice in kostni mozeg). Če uporabljate zdravilo Hefiya, se vam lahko poveča tveganje za pojav limfoma, levkemije ali drugih vrst raka. V redkih primerih so pri bolnikih, ki dobivajo adalimumab, opazili specifično in resno obliko limfoma. Nekateri od teh bolnikov so bili zdravljeni tudi z zdraviloma azatioprinom ali merkaptopurinom. Povejte zdravniku, če prejemate azatioprin ali merkaptopurin sočasno z zdravilom Hefiya.
- Pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, opazili primere nemelanomskega kožnega raka. Če se med zdravljenjem ali po njem pojavijo novi predeli poškodovane kože, ali če se spremeni videz obstoječih sprememb ali poškodovanih predelov, morate to povedati zdravniku.
- Pri bolnikih s posebno boleznijo pljuč, t.i. kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), zdravljenih z nekim drugim zaviralcem TNFα, so bili primeri rakov, ki niso bili limfomi. Če imate KOPB ali če veliko kadite, se morate z zdravnikom posvetovati, ali je zdravljenje z zaviralcem TNFα za vas primerno.

Avtoimunske bolezni

- V redkih primerih zdravljenje z zdravilom Hefiya povzroči lupusu podoben sindrom. Obvestite zdravnika, če se pojavijo simptomi, kot so vztrajen nepojasnjen izpuščaj, zvišana telesna temperatura, bolečine v sklepih ali utrujenost.

Otroci in mladostniki

- Cepljenja: če je mogoče, naj vaš otrok pred začetkom uporabe zdravila Hefiya opravi vsa potrebna cepljenja.

Druga zdravila in zdravilo Hefiya

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravilo Hefiya se lahko uporablja skupaj z metotreksatom ali nekaterimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (sulfasalazinom, hidroksiklorokinom, leflunomidom in pripravki zlata za injiciranje), kortikosteroidi in zdravili proti bolečinam, vključno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili.

Zdravila Hefiya ne smete jemati z zdravili, ki vsebujejo učinkovini anakinro ali abatacept zaradi povečanega tveganja za resne okužbe. Kombiniranje adalimumaba in drugih antagonistov TNF z anakinro ali abataceptom zaradi morebitnega povečanega tveganja za okužbe, vključno z resnimi okužbami in drugimi morebitnimi farmakološkimi interakcijami, ni priporočeno. Če imate vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.

Nosečnost in dojenje

- Premisliti morate o uporabi ustrezne kontracepcijske zaščite za preprečitev nosečnosti in z njo nadaljevati vsaj še 5 mesecev po zadnjem zdravljenju z zdravilom Hefiya.
- Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.
- Zdravilo Hefiya se med nosečnostjo lahko uporablja samo, če je potrebno.

- Glede na študije v nosečnosti ni bilo večjega tveganja za defekte ob rojstvu, če je mati jemala adalimumab med nosečnostjo, v primerjavi z materami z enako boleznijo, ki adalimumaba niso jemale.
- Zdravilo Hefiya se lahko uporablja med dojenjem.
- Če prejmete zdravilo Hefiya med nosečnostjo, obstaja večje tveganje, da bo vaš dojenček dobil okužbo.
- Pomembno je, da obvestite zdravnika vašega dojenčka in druge zdravstvene delavce, da ste med nosečnostjo prejemali zdravilo Hefiya, preden bo vaš dojenček prejel katerokoli cepivo. Za več informacij o cepljenju glejte poglavje "Opozorila in previdnostni ukrepi".

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Hefiya ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje, kolesarjenja ali upravljanja strojev. Po dajanju zdravila Hefiya se lahko pojavita vrtoglavica (občutek vrtenja prostora*)* in poslabšanje vida.

Zdravilo Hefiya vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) v 0,4 ml odmerku, kar v bistvu pomeni ‘brez natrija’

3. Kako uporabljati zdravilo Hefiya

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerki zdravila Hefiya za vsako odobreno uporabo so prikazani v naslednji tabeli. Zdravnik vam lahko predpiše drugo jakost zdravila Hefiya, če boste potrebovali drugačen odmerek.

Revmatoidni artritis, psoriatični artritis, ankilozirajoči spondilitis ali aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis		
Starost ali telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Odrasli	40 mg vsak drugi teden v enkratnem odmerku.	Pri revmatoidnem artritisu se uporaba metotreksata med uporabo zdravila Hefiya nadaljuje. Če zdravnik ugotovi, da metotreksat ni primeren, lahko zdravilo Hefiya dobivate samo. Če imate revmatoidni artritis in če hkrati z zdravilom Hefiya ne dobivate metotreksata, vam bo zdravnik morda predpisal 40 mg zdravila Hefiya vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis		
Starost ali telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Otroci, mladostniki in odrasli, starejši od 2 let, ki tehtajo 30 kg ali več	40 mg vsak drugi teden	Brez

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis		
Starost ali telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo od 10 kg do manj kot 30 kg	20 mg vsak drugi teden	Brez

Artritis, povezan z entezitisom		
Starost ali telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Otroci, mladostniki in odrasli, starejši od 6 let, ki tehtajo 30 kg ali več	40 mg vsak drugi teden	Brez
Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo od 15 kg do manj kot 30 kg	20 mg vsak drugi teden	Brez

Luskavica (psoriaza) v plakih		
Starost ali telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Odrasli	Začetni odmerek 80 mg (kot dve 40-mg injekciji v enem dnevu), nato pa 40 mg vsak drugi teden, z začetkom en teden po začetnem odmerku.	Nadaljevati morate z injiciranjem zdravila Hefiya tako dolgo, kot vam je naročil zdravnik. Če ta odmerek ne deluje dovolj dobro, vam bo zdravnik lahko odmerek povečal na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Luskavica (psoriaza) v plakih pri pediatričnih bolnikih		
Starost ali telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Otroci in mladostniki, stari od 4 do 17 let, ki tehtajo 30 kg ali več	Začetni odmerek 40 mg, ki mu sledi 40 mg en teden kasneje. Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	Brez
Otroci in mladostniki, stari od 4 do 17 let, ki tehtajo od 15 kg do manj kot 30 kg	Začetni odmerek 20 mg, ki mu sledi 20 mg en teden kasneje. Zatem je običajni odmerek 20 mg vsak drugi teden.	Brez

Hidradenitis suppurativa		
Starost ali telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Odrasli	Začetni odmerek 160 mg (kot štiri 40-mg injekcije v enem dnevu ali kot dve 40-mg injekciji na dan dva zaporedna dneva), ki mu sledi 80 mg (kot dve 40-mg injekciji v enem dnevu) dva tedna kasneje. Čez nadaljnja dva tedna nadaljujte z odmerkom 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden, kot vam je predpisal zdravnik.	Priporočljivo je, da na prizadetih področjih vsak dan uporabite antiseptično čistilno tekočino.
Mladostniki, stari od 12 do 17 let, ki tehtajo 30 kg ali več	Začetni odmerek 80 mg (kot dve 40-mg injekciji v enem dnevu), čemur sledi 40 mg vsak drugi teden, z začetkom en teden kasneje.	Če ta odmerek ne bo deloval dovolj dobro, bo zdravnik odmerek lahko povečal na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden. Priporočljivo je, da na prizadetih predelih vsak dan uporabite antiseptično čistilno tekočino.

Crohnova bolezen		
Starost ali telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Odrasli	Začetni odmerek 80 mg (kot dve 40-mg injekciji v enem dnevu), čemur sledi 40 mg vsak drugi teden, z začetkom dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, vam zdravnik lahko predpiše začetni odmerek 160 mg (v štirih 40-mg injekcijah na dan ali v dveh 40-mg injekcijah dva dni zapored), ki mu sledi 80 mg (kot dve 40-mg injekciji v enem dnevu) dva tedna kasneje. Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	Če ta odmerek ne deluje dovolj dobro, lahko zdravnik odmerek poveča na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih		
Starost ali telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Otroci in mladostniki, stari od 6 do 17 let, ki tehtajo 40 kg ali več	Začetni odmerek 80 mg (kot dve 40-mg injekciji v enem dnevu), ki mu sledi 40 mg vsak drugi teden, z začetkom dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, lahko zdravnik predpiše začetni odmerek 160 mg (kot štiri 40-mg injekcije v enem dnevu ali kot dve 40-mg injekciji na dan dva zaporedna dneva), ki mu sledi 80 mg (kot dve 40-mg injekciji v enem dnevu) dva tedna kasneje. Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	Če ta odmerek ne deluje dovolj dobro, lahko zdravnik vašega otroka poveča odmerek na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.
Otroci in mladostniki, stari od 6 do 17 let, ki tehtajo manj kot 40 kg	Začetni odmerek 40 mg, ki mu sledi 20 mg vsak drugi teden, z začetkom dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, lahko zdravnik predpiše začetni odmerek 80 mg (kot dve 40-mg injekciji v enem dnevu), ki mu sledi 40 mg dva tedna kasneje. Zatem je običajni odmerek 20 mg vsak drugi teden.	Če ta odmerek ne deluje dovolj dobro, lahko zdravnik vašega otroka poveča pogostnost odmerjanja na 20 mg vsak teden.

Ulcerozni kolitis		
Starost ali telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Odrasli	Začetni odmerek je 160 mg (kot štiri 40-mg injekcije v enem dnevu ali po dve 40-mg injekciji na dan dva zaporedna dneva), nato 80 mg (kot dve 40-mg injekciji) dva tedna pozneje. Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	Če ta odmerek ne deluje dovolj dobro, lahko zdravnik odmerek poveča na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Ulcerozni kolitis pri pediatričnih bolnikih		
Starost ali telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo 40 kg ali več	Začetni odmerek je 160 mg (v obliki štirih 40 mg injekcij v enem dnevu ali dveh 40 mg injekcij na dan dva zaporedna dneva) ter nato 80 mg (v obliki dveh 40 mg injekcij v enem dnevu) dva tedna pozneje. Zatem je običajni odmerek 80 mg vsak drugi teden.	Bolniki, ki dopolnijo 18 let, medtem ko prejemajo odmerek 80 mg vsak drugi teden, naj nadaljujejo zdravljenje s predpisanim odmerkom.
Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo manj kot 40 kg	Začetni odmerek je 80 mg (v obliki dveh 40 mg injekcij v enem dnevu) ter nato 40 mg (v obliki ene 40 mg injekcije) dva tedna pozneje Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	Bolniki, ki dopolnijo 18 let, medtem ko prejemajo odmerek 40 mg vsak drugi teden, naj nadaljujejo zdravljenje s predpisanim odmerkom.

Neinfekcijski uveitis		
Starost ali telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Odrasli	Začetni odmerek 80 mg (kot dve 40-mg injekciji), čemur sledi odmerek 40 mg vsak drugi teden, z začetkom en teden po začetnem odmerku.	V primeru neinfekcijskega uveitisa se kortikosteroidi ali druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem lahko še nadalje uporabljajo ob uporabi zdravila Hefiya. Zdravilo Hefiya se lahko daje tudi samo. Z injiciranjem zdravila Hefiya morate nadaljevati tako dolgo, kot vam je naročil zdravnik.
Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo 30 kg ali več	40 mg vsak drugi teden.	Zdravnik lahko predpiše začetni odmerek 80 mg, ki se lahko uporabi en teden pred začetkom zdravljenja z običajnim odmerkom 40 mg vsak drugi teden. Priporočljiva je uporaba zdravila Hefiya v kombinaciji z metotreksatom.
Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo manj kot 30 kg	20 mg vsak drugi teden.	Zdravnik lahko predpiše začetni odmerek 40 mg, ki se lahko uporabi en teden pred začetkom zdravljenja z običajnim odmerkom 20 mg vsak drugi teden. Priporočljiva je uporaba zdravila Hefiya v kombinaciji z metotreksatom.

Način in pot uporabe zdravila

Zdravilo Hefiya se injicira pod kožo (subkutana uporaba).

Podrobna navodila za injiciranje zdravila Hefiya so navedena v poglavju 7, **"Navodila za uporabo"**.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Hefiya, kot bi smeli

Če pomotoma injicirate zdravilo Hefiya pogosteje, kot bi smeli, se morate posvetovati z zdravnikom ali s farmacevtom in mu pojasniti, da ste uporabili večji odmerek, kot ga potrebujete. Vedno vzemite s seboj zunanjo ovojnino zdravila napolnjenega peresnika, tudi če je prazna.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Hefiya

Če pozabite dati injekcijo, si morate naslednji odmerek zdravila Hefiya injicirati, čim se spomnite. Nato uporabite naslednji odmerek, kot bi ga uporabili po prvotnem urniku injiciranja, če ne bi pozabili odmerka.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Hefiya

O odločitvi, da bi prenehali uporabljati zdravilo Hefiya, se morate posvetovati z zdravnikom. Vaši simptomi se lahko po prenehanju zdravljenja povrnejo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Večina neželenih učinkov je blagih do zmernih. Nekateri pa so lahko resni in zahtevajo zdravljenje. Neželeni učinki se lahko pojavijo do 4 mesece ali več po zadnji injekciji zdravila Hefiya.

Takoj poiščite zdravniško pomoč, če opazite katere od naslednjih znakov alergijske reakcije ali srčnega popuščanja:

- hud izpuščaj, koprivnico;
- oteklost obraza, dlani in stopal;
- težave pri dihanju, požiranju;
- težko dihanje ob telesni dejavnosti ali med ležanjem ali otekanje nog.

Zdravniku čim prej povejte, če opazite kaj od naslednjega:

- znake in simptome okužbe, npr. zvišano telesno temperaturo, splošno slabo počutje, rane, težave z zobmi, pekoč občutek med uriniranjem, občutek šibkosti ali utrujenosti ali kašelj,
- simptome težav z živci, kot je mravljinčenje; omrtvelost, dvojni vid ali šibkost rok ali nog,
- znake kožnega raka, kot sta bula ali odprta rana, ki se ne zaceli,
- znake in simptome, ki nakazujejo bolezni krvi, npr. dolgotrajno zvišana telesna temperatura, modrice, krvavitve, bledica.

Med uporabo adalimumaba so opazili naslednje neželene učinke:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- reakcije na mestu injiciranja (vključno z bolečino, oteklostjo, pordelostjo ali srbenjem);
- okužbe dihalnega trakta (vključno s prehladom, izcedkom iz nosu, okužbo sinusov, pljučnico);
- glavobol;

- bolečine v trebuhu;
- občutek siljenja na bruhanje, bruhanje;
- izpuščaj;
- bolečina v mišicah.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- resne okužbe (vključno z zastrupitvijo krvi in gripo);
- črevesne okužbe (vključno z gastroenteritisom);
- okužbe kože (vključno s celulitisom in pasovcem);
- okužbe ušesa;
- okužbe ustne votline (vključno z okužbami zob in herpesom);
- okužbe reproduktivnih organov;
- okužbe sečil;
- glivične okužbe;
- okužbe sklepov;
- benigni tumorji;
- kožni rak;
- alergijske reakcije (vključno s sezonskimi alergijami);
- dehidracija;
- spremenljivo razpoloženje (vključno z depresijo);
- anksioznost;
- otežkočeno spanje;
- motnje v občutenju kot so ščemenje, zbadanje ali omrtvelost;
- migrena;
- simptomi stisnjenja živčnih korenin (vključno z bolečino v spodnjem delu hrbta in nogah);
- motnje vida;
- vnetje oči;
- vnetje očesne veke in otekanje oči;
- vrtoglavica (občutek vrtenja prostora);
- občutek hitrega bitja srca;
- visok krvni tlak;
- zardevanje;
- hematom (trdna oteklina s strjeno krvjo);
- kašelj;
- astma;
- hitro zadihanje;
- krvavitve v trebuhu;
- dispepsija (slaba prebava, napihnjenost, zgaga);
- bolezen refluksa kisline;
- Sjögrenov sindrom (vključno s suhimi očmi in suhimi usti);
- srbenje;
- srbeč izpuščaj;
- modrice;
- vnetje kože (kot je ekcem);
- lomljivost nohtov na rokah in nogah;
- povečano potenje;
- izpadanje las;
- pojav ali poslabšanje psoriaze;
- krči mišic;
- kri v urinu;
- težave z ledvicami;
- bolečine v prsih;
- edem (kopičenje tekočine v telesu, ki povzroči otekanje prizadetega tkiva);

- vročina;
- zmanjšanje števila krvnih ploščic, kar poveča tveganje krvavitev ali podplutb;
- počasno celjenje.

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- nenavadne okužbe (vključujejo tuberkulozo in druge okužbe, ki se pojavijo ob slabši telesni odpornosti na bolezen);
- nevrološke okužbe (vključno z virusnim meningitisom);
- okužba očesa;
- bakterijske okužbe;
- divertikulitis (vnetje in okužba debelega črevesa);
- rak, vključno z rakom, ki zajame limfni sistem (limfom) in melanomom (vrsta kožnega raka);
- imunske bolezni, ki lahko prizadenejo pljuča, kožo in limfne vozle (najpogosteje v obliki stanja, imenovanega sarkoidoza);
- vaskulitis (vnetje krvnih žil);
- tremor (tresenje);
- nevropatija (poškodba živcev);
- kap;
- izguba sluha, šumenje v ušesih;
- občutek neenakomernega bitja srca kot je preskakovanje utripov;
- težave s srcem, ki lahko povzročijo kratko sapo ali otekanje gležnjev;
- srčni napad;
- razširitev v steni večje arterije, vnetje in krvni strdek v veni, zamašitev žile;
- pljučna bolezen, ki povzroči kratko sapo (vključno z vnetjem);
- pljučni embolizem (zamašitev arterije v pljučih);
- plevralna efuzija (nenormalno zbiranje tekočine v plevralnem prostoru);
- vnetje trebušne slinavke, ki povzroča težjo bolečino v trebuhu in hrbtu;
- bolečine pri požiranju;
- edem (otekanje) obraza;
- vnetje žolčnika, žolčni kamni;
- zamaščenost jeter (kopičenje maščobe v jetrnih celicah);
- nočno potenje;
- brazgotinjenje;
- neobičajen razpad mišic;
- sistemski eritematozni lupus (bolezen imunskega sistema, vključno z vnetjem kože, srca, pljuč, sklepov in drugih organskih sistemov);
- motnje spanja;
- impotenca;
- vnetja.

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- levkemija (rak, ki prizadene kri in kostni mozeg);
- hude alergijske rekcije s šokom;
- multipla skleroza;
- bolezni živčevja (kot je vnetje optičnega živca v očesu in sindrom Guillain-Barré, bolezen, ki lahko povzroči šibkost mišic, nenormalna občutenja, mravljinčenje v rokah in zgornjem delu telesa);
- srce neha črpati kri;
- pljučna fibroza (zabrazgotinjenje pljuč);
- intestinalna perforacija (luknja v črevesni steni);
- hepatitis (vnetje jeter);
- reaktivacija okužbe s hepatitisom B;

- avtoimunski hepatitis (vnetje jeter, ki ga povzroči lastni imunski sistem);
- kožni vaskulitis (vnetje krvnih žil v koži);
- sindrom Stevens-Johnson (smrtno nevarna reakcija z gripi podobnimi simptomi in mehurjastim izpuščajem);
- edem (otekanje) obraza, povezan z alergijskimi reakcijami;
- multiformni eritem (vnetni kožni izpuščaj);
- sindrom podoben lupusu;
- angioedem (lokalizirano otekanje kože);
- lihenoidna reakcija kože (srbeč rdeče-vijolični kožni izpuščaj).

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- jetrnovranični limfom celic T (redka oblika krvnega raka, ki je pogosto smrtna);
- karcinom Merklovih celic (tip kožnega raka);
- Kaposijev sarkom, redka oblika raka, ki je posledica okužbe s humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom se najpogosteje pojavlja kot škrlatne spremembe na koži;
- odpoved jeter;
- poslabšanje stanja, ki se imenuje dermatomiozitis (viden kot kožni izpuščaj, ki ga spremlja mišična šibkost);
- povečanje telesne mase (pri večini bolnikov je bilo povečanje telesne mase majhno).

Nekateri neželeni učinki, ki so bili opaženi pri adalimumabu, nimajo simptomov in se jih lahko odkrije le pri krvnih testih. Ti neželeni učinki so:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- nizke krvne vrednosti za bele krvne celice;
- nizke krvne vrednosti za rdeče krvne celice;
- povečani lipidi v krvi;
- zvišani jetrni encimi.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- visoke krvne vrednosti za bele krvne celice;
- nizke krvne vrednosti za trombocite;
- povečana sečna kislina v krvi;
- nenormalne krvne vrednosti za natrij;
- nizke krvne vrednosti za kalcij;
- nizke krvne vrednosti za fosfat;
- visok krvni sladkor;
- visoke krvne vrednosti za laktat dehidrogenazo;
- avtoprotitelesa prisotna v krvi;
- nizke krvne vrednosti za kalij.

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- povečane vrednosti bilirubina (krvni test jetrne funkcije).

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)

- nizke vrednosti za bele krvne celice, rdeče krvne celice in trombocite.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Hefiya

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki/pretisnem omotu/škatlici poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Alternativno shranjevanje:

Če je potrebno (na primer kadar potujete), lahko zdravilo Hefiya hranite pri sobni temperaturi (do 25 ºC) za največ do 42 dni – zagotovite, da bo zaščiteno pred svetlobo. Ko ga enkrat, namesto v hladilniku, shranjujete pri sobni temperaturi, **morate napolnjen injekcijski peresnik porabiti v 42 dneh ali pa zavreči**, tudi če ga pozneje vrnete v hladilnik. Zapisati si morate datum, ko je bil napolnjen injekcijski peresnik vzet iz hladilnika in datum, po katerem ga je potrebno zavreči.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Hefiya

- Učinkovina je adalimumab. En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 40 mg adalimumaba v 0,4 ml raztopine.
- Druge sestavine zdravila so adipinska kislina, manitol (E421), polisorbat 80 (E433), klorovodikova kislina (E507), natrijev hidroksid (E524) in voda za injekcije (glejte poglavje 2: "Zdravilo Hefiya vsebuje natrij").

Izgled zdravila Hefiya in vsebina pakiranja

Zdravilo Hefiya 40 mg raztopina za injiciranje (injekcija) v napolnjenem injekcijskem peresniku je na voljo kot 0,4-ml bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna ali rahlo rumenkasta raztopina.

Zdravilo Hefiya je na voljo v injekcijski brizgi za enkratno uporabo, v injekcijskem peresniku trikotne oblike, s prozornim okencem in oznako. Injekcijska brizga v peresniku je narejena iz prozornega stekla tipa I z iglo iz nerjavečega jekla premera 29 G in notranjim gumijastim pokrovčkom za iglo (termoplastični elastomer) ter vsebuje 0,4 ml raztopine.

Škatle vsebujejo 1, 2 in 4 napolnjene injekcijske peresnike zdravila Hefiya.

Škatle za večkratno pakiranje vsebujejo 6 (3 pakiranja po 2) napolnjenih injekcijskih peresnikov zdravila Hefiya.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.
Zdravilo Hefiya je lahko na voljo v napolnjeni injekcijski brizgi in napolnjenem injekcijskem peresniku.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Avstrija

Proizvajalec

Sandoz GmbH Schaftenau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Avstrija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Avstrija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

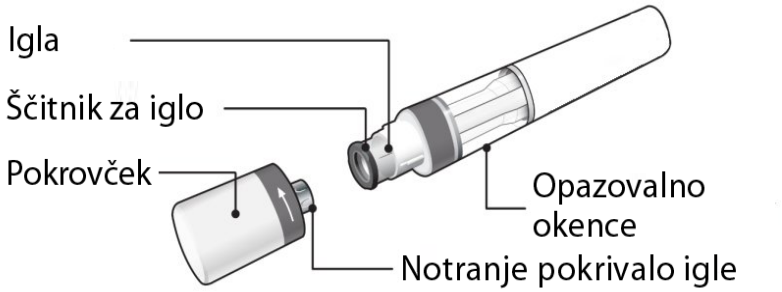
Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila https://www.ema.europa.eu.

7. Navodila za uporabo

Da ne pride do morebitnih okužb in da zagotovite, da zdravilo Hefiya pravilno uporabljate, je pomembno, da upoštevate ta navodila.

Preden injicirate zdravilo Hefiya, morate ta navodila za uporabo prebrati, razumeti in jih upoštevati. Preden zdravilo Hefiya prvič uporabite, vam mora zdravstveni delavec pokazati, kako ga pravilno pripraviti in injicirati z napolnjenim injekcijskim peresnikom zdravila Hefiya z enim odmerkom. Če imate kakršna koli vprašanja, se pogovorite z zdravstvenim delavcem.

Vaš napolnjen injekcijski peresnik zdravila Hefiya za enkratno uporabo



Slika A: Deli injekcijskega peresnika z zdravilom Hefiya

Na ***sliki A*** je injekcijski peresnik prikazan z odstranjenim pokrovčkom. Pokrovčka **ne odstranjujte**, dokler niste pripravljeni na injiciranje.

Pomembno je, da:
• **ne uporabljate** injekcijskega peresnika, če je pečat zunanje škatle ali varnostni pečat na peresniku zlomljen; • pustite injekcijski peresnik v zaprti zunanji škatli, dokler niste pripravljeni na njegovo uporabo; • **nikoli ne pustite** injekcijskega peresnika nenadzorovanega, nezaščitenega pred nedovoljenimi posegi; • **ne uporabite** injekcijskega peresnika, če vam je padel, je videti poškodovan ali če ste ga spustili z odstranjenim pokrovčkom; • zdravilo Hefiya **injicirate** 15–30 minut po tem, ko ste ga vzeli iz hladilnika, da bo občutek pri injiciranju prijetnejši; • injekcijski peresnik zavržete takoj po uporabi. **Injekcijskega peresnika ne uporabite ponovno.** Glejte točko **„8. Odstranjevanje uporabljenih injekcijskih peresnikov“** na koncu teh navodil za uporabo.

Shranjevanje injekcijskega peresnika
• Škatlo z injekcijskim peresnikom shranjujte v hladilniku pri temperaturi med 2 °C in 8 °C. • Če je potrebno, na primer kadar potujete, lahko zdravilo Hefiya hranite pri sobni temperaturi (do 25 °C) največ 42 dni – zagotovite, da bo zaščiteno pred svetlobo. Ko ga enkrat namesto v hladilniku shranjujete pri sobni temperaturi, **morate napolnjen injekcijski peresnik porabiti v 42 dneh ali zavreči**, tudi če ga pozneje vrnete v hladilnik. • Zapisati si morate datum, ko je bil napolnjeni injekcijski peresnik vzet iz hladilnika, in datum, po katerem ga je treba zavreči. • Injekcijski peresnik hranite v originalni ovojnini, dokler ni pripravljen za uporabo, da ga zaščitite pred svetlobo. • Injekcijskega peresnika ne hranite na ekstremni vročini ali mrazu. • Injekcijskega peresnika ne zamrzujte. **Zdravilo Hefiya in vsa zdravila shranjujte nedosegljivo otrokom.**

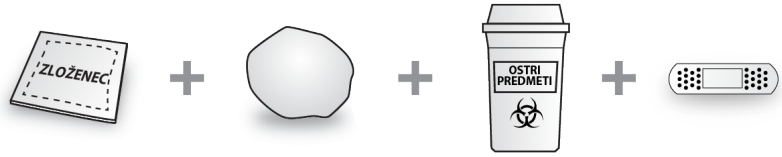
Kaj potrebujete za injiciranje?

Na čisto, ravno površino pripravite naslednje.
V škatli je priloženo:

- napolnjen(a) injekcijski(a) peresnik(a) z zdravilom Hefiya (glejte ***sliko A***). En injekcijski peresnik vsebuje 40 mg/0,4 ml adalimumaba.

Ni priloženo v škatli z injekcijskim peresnikom (glejte ***sliko B***):

- alkoholni zloženec
- košček vate ali gaze
- vsebnik za ostre predmete; glejte točko „**8. Odstranjevanje uporabljenih injekcijskih peresnikov**“ na koncu teh navodil za uporabo
- obliž



Slika B: Predmeti, ki niso priloženi v škatli

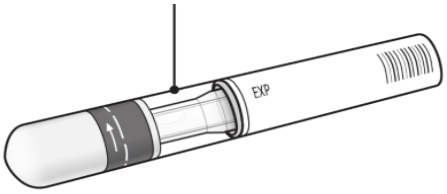
Pred injiciranjem

Priprava injekcijskega peresnika

- Da bo injiciranje prijetnejše, vzemite injekcijski peresnik iz hladilnika približno od 15 do 30 minut pred injiciranjem zdravila Hefiya, da se ogreje na sobno temperaturo.
- Poglejte skozi opazovalno okence. Raztopina mora biti brezbarvna ali rahlo rumenkasta ter bistra do rahlo opalescentna. **Ne uporabite** je, če opazite prisotnost delcev in/ali obarvanost. Morda boste videli majhne zračne mehurčke, kar je normalno. Če vas skrbi videz raztopine, se po pomoč obrnite na farmacevta.
- Poglejte datum izteka roka uporabnosti (EXP) na injekcijskem peresniku (glejte ***sliko C***). Injekcijskega peresnika ne uporabite, če je rok uporabnosti že potekel.
- Ne uporabite, če je varnostni pečat zlomljen.

Obrnite se na farmacevta, če vaš injekcijski peresnik ne ustreza kateremu izmed zgornjih pogojev.

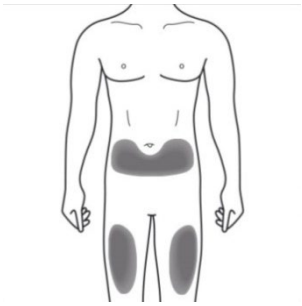
Opazovalno okence



Slika C: Varnostno preverjanje pred injiciranjem

1. Izbira mesta injiciranja:

- Priporočeno mesto injiciranja je sprednji del stegen. Uporabite lahko tudi spodnji del trebuha, vendar ne predela 5 cm okrog popka (glejte ***sliko D***).
- Pri vsakem injiciranju zamenjajte mesto injiciranja.
- **Ne** injicirajte v bolečo, podpluto, pordelo, luskasto ali zatrdelo kožo. Izogibajte se predelom z brazgotinami ali strijami. Če imate luskavico, si **NE** injicirajte neposredno v predele s psoriatičnimi plaki.



Slika D: Izberite mesto injiciranja

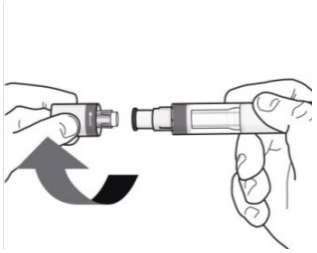
2. Čiščenje mesta injiciranja:

- Roke si dobro umijte z milom in vodo.
- S krožnim gibom obrišite mesto injiciranja z alkoholnim zložencem. Pustite, da se pred injiciranjem posuši (glejte ***sliko E***).
- Predela se pred injiciranjem **ne** dotikajte več.

Slika E: Očistite mesto injiciranja

3. Odstranjevanje pokrovčka z injekcijskega peresnika:

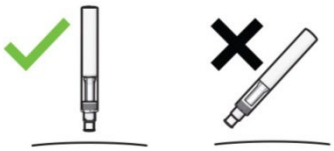
- Pokrovček odstranite šele, ko ste pripravljeni za uporabo injekcijskega peresnika.
- Pokrovček odvijte v smeri puščic (glejte ***sliko F***).
- Ko pokrovček odstranite, ga zavrzite. Pokrovčka **ne** skušajte ponovno pritrditi.
- Injekcijski peresnik uporabite v 5 minutah po odstranitvi pokrovčka.
- Iz igle bo morda prišla kapljica tekočine. To je normalno.



Slika F: Odstranite pokrovček

4. Kako držati injekcijski peresnik:

- Injekcijski peresnik držite pod kotom 90 stopinj na očiščeno mesto injiciranja (glejte ***sliko G***).



Pravilno **Nepravilno**

Slika G: Držite peresnik

Injiciranje

Nujno preberite pred injiciranjem

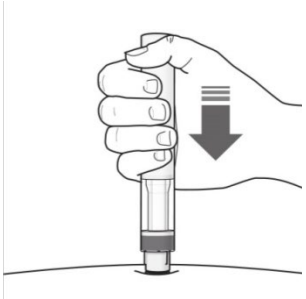
Med injiciranjem boste zaslišali **2 glasna klika**:

- **Prvi klik** pomeni, da se je injiciranje **začelo**.
- Nekaj sekund pozneje **drugi klik** pomeni, da se je injiciranje **skoraj** končalo.

Še naprej trdno pritiskajte injekcijski peresnik ob kožo, dokler **zeleni kazalnik** ne napolni okenca in se neha premikati.

5. Začetek injiciranja:

- Injekcijski peresnik pritisnite trdno ob kožo in sprožite injiciranje (glejte ***sliko H***).
- Prvi klik pomeni, da se je injiciranje začelo.
- Injekcijski peresnik trdno **pritiskajte** ob kožo.
- Zeleni kazalnik prikazuje napredek injiciranja.



Slika H: Sprožite injiciranje

6. Zaključek injiciranja:

- Poslušajte, da boste zaslišali drugi klik. To pomeni, da je injiciranje skoraj končano.
- Preverite, da je zeleni kazalnik zapolnil okence in se je nehal premikati (glejte ***sliko I***).
- Injekcijski peresnik zdaj lahko odstranite.

Slika I: Končajte injiciranje

Po injiciranju

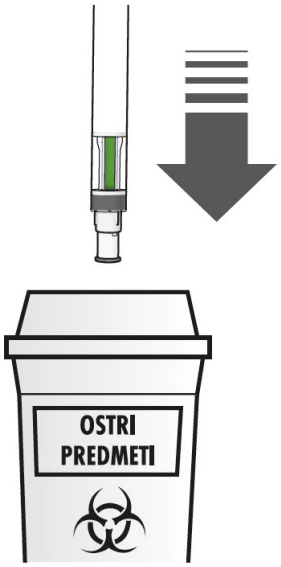
7. Preverite, da je zeleni kazalnik zapolnil okence (glejte ***sliko J***)**:**

- To pomeni, da je bilo zdravilo aplicirano. Obrnite se na zdravnika, če zeleni kazalnik ni viden.
- Na mestu injiciranja je lahko malo krvi. S koščkom vate ali gaze 10 sekund pritiskajte na mesto injiciranja. Mesta injiciranja ne drgnite. Na mesto injiciranja si lahko po potrebi nalepite majhen obliž.

Slika J: Preverite zeleni kazalnik

8. Odstranjevanje uporabljenih injekcijskih peresnikov:

- Uporabljene injekcijske peresnike zavrzite v vsebnik za ostre predmete (vsebnik, ki ga lahko zaprete in ščiti pred vbodi; glejte ***sliko K***). Zaradi varnosti in zdravja vas in drugih oseb injekcijskih peresnikov nikoli ne smete ponovno uporabiti.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.



Slika K: Zavrzite uporabljen injekcijski peresnik

Če imate kakršna koli vprašanja, se pogovorite z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, ki so seznanjeni z zdravilom Hefiya.

Navodilo za uporabo

Hefiya 80 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
adalimumab

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!
- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Zdravnik vam bo dal tudi **opozorilno kartico za bolnika**. Ta vsebuje pomembne varnostne informacije, s katerimi morate biti seznanjeni, preden prejmete zdravilo Hefiya in med zdravljenjem z njim. To **opozorilno kartico za bolnika** imejte pri sebi med zdravljenjem in še štiri mesece po svoji zadnji injekciji (ali zadnji injekciji vašega otroka) zdravila Hefiya.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Hefiya in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Hefiya
3. Kako uporabljati zdravilo Hefiya
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Hefiya
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
7. Navodila za uporabo

1. Kaj je zdravilo Hefiya in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Hefiya vsebuje učinkovino adalimumab, ki deluje na imunski sistem (obrambni mehanizem) telesa.

Zdravilo Hefiya je namenjeno za zdravljenje vnetnih bolezni, opisanih spodaj:
- revmatoidnega artritisa,
- luskavice (psoriaze) v plakih,
- hidradenitis suppurativa,
- Crohnove bolezni,
- ulceroznega kolitisa,
- neinfekcijskega uveitisa.

Učinkovina v zdravilu Hefiya, adalimumab, je monoklonsko protitelo. Monoklonska protitelesa so beljakovine, ki se vežejo na specifične tarče v telesu.

Tarča adalimumaba je druga beljakovina, ki se imenuje tumorje nekrotizirajoči faktor (TNFα), ki je prisoten v povečanih koncentracijah pri zgoraj navedenih vnetnih boleznih. Z vezavo na TNFα zdravilo Hefiya zavre njegovo delovanje in zmanjša vnetni proces pri teh boleznih.

<u>Revmatoidni artritis</u>

Revmatoidni artritis je vnetna bolezen sklepov.

Zdravilo Hefiya se uporablja za zdravljenje revmatoidnega artritisa pri odraslih. Če imate zmeren do hud aktiven revmatoidni artritis, boste morda najprej dobili druga imunomodulirajoča zdravila, npr. metotreksat. Če ta zdravila ne delujejo dovolj dobro, boste za zdravljenje revmatoidnega artritisa

dobili zdravilo Hefiya.

Zdravilo Hefiya je mogoče uporabljati tudi za zdravljenje hudega, aktivnega in napredujočega revmatoidnega artritisa brez predhodnega zdravljenja z metotreksatom.
Zdravilo Hefiya lahko upočasni okvaro sklepnega hrustanca in kosti, ki jo povzroča ta bolezen, in izboljšuje telesno delovanje.

Zdravilo Hefiya ponavadi uporabljamo z metotreksatom. Če zdravnik presodi, da metotreksat ni primeren, lahko zdravilo Hefiya dobivate samo.

Luskavica (psoriaza) v plakih

Luskavica v plakih je vnetna bolezen kože, pri kateri nastajajo rdeče, kosmičaste, krastave lise na koži, pokrite s srebrnimi luskami. Luskavica v plakih lahko prizadene tudi nohte, ki postanejo krušljivi, zadebeljeni in se dvignejo od nohtne posteljice, kar je lahko boleče. Domneva se, da luskavico povzroči motnja v delovanju imunskega sistema, ki ima za posledico povečano nastajanje kožnih celic.

Zdravilo Hefiya se uporablja za zdravljenje zmerne do hude luskavice (psoriaze) v plakih pri odraslih.

Hidradenitis suppurativa pri odraslih in mladostnikih

Hidradenitis suppurativa (včasih imenovan tudi acne inversa) je dolgotrajna in pogosto boleča vnetna bolezen kože. Simptomi lahko vključujejo mehke nodule (vozliče) in abscese (ognojke), iz katerih lahko izteka gnoj.
Najpogosteje prizadene specifične predele kože, kot je predel pod prsmi, pod pazduhami, notranji del stegen, dimlje in zadnjico. Na prizadetih področjih se lahko pojavijo tudi brazgotine.

Zdravilo Hefiya se uporablja za zdravljenje
- zmernega do hudega hidradenitis suppurativa pri odraslih in
- zmernega do hudega hidradenitis suppurativa pri mladostnikih, starih od 12 do 17 let.

Zdravilo Hefiya lahko zmanjša število vozličev in ognojkov, ki jih imate. Zmanjša lahko tudi bolečino, ki je pogosto povezana s to boleznijo. Morda boste najprej dobili druga zdravila. Če ta zdravila ne bodo dovolj dobro delovala, boste dobili zdravilo Hefiya.

Crohnova bolezen pri odraslih in otrocih

Crohnova bolezen je vnetna bolezen črevesa.

Zdravilo Hefiya se uporablja za zdravljenje
- zmerne do hude Crohnove bolezni pri odraslih in
- zmerne do hude Crohnove bolezni pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let.

Če imate Crohnovo bolezen, boste najprej dobili druga zdravila. Če se nanje ne boste odzvali dovolj, boste za zmanjšanje znakov in simptomov Crohnove bolezni dobili zdravilo Hefiya.

Ulcerozni kolitis pri odraslih in otrocih

Ulcerozni kolitis je vnetna bolezen debelega črevesa.

Zdravilo Hefiya se uporablja za zdravljenje
- zmernega do hudega ulceroznega kolitisa pri odraslih in
- zmernega do hudega ulceroznega kolitisa otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let.

Če imate ulcerozni kolitis, boste morda najprej dobili druga zdravila. Če ta zdravila ne bodo dovolj dobro delovala, boste dobili zdravilo Hefiya za zmanjšanje znakov in simptomov ulceroznega kolitisa.

Neinfekcijski uveitis pri odraslih in otrocih

Neinfekcijski uveitis je vnetna bolezen, ki prizadene določene dele očesa. Vnetje povzroči poslabšanje vida in/ali prisotnost delcev v očesu (črnih pik ali koprenastih črt, ki se premikajo po vidnem polju). Zdravilo Hefiya deluje tako, da zmanjša tako vnetje.

Zdravilo Hefiya se uporablja za zdravljenje
- odraslih z neinfekcijskim uveitisom, kjer vnetje prizadene zadnji del očesa,
- otrok, starejših od 2 let, s kroničnim neinfekcijskim uveitisom, kjer vnetje prizadene sprednji del očesa.

Morda boste najprej dobili druga zdravila. Če se nanje ne boste odzvali dovolj dobro, boste dobili zdravilo Hefiya.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Hefiya

Ne uporabljajte zdravila Hefiya

- če ste alergični na adalimumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate hudo okužbo, vključno s tuberkulozo, sepso (zastrupitev krvi) ali drugo oportunistično okužbo (neobičajne okužbe, povezane z oslabljenim imunskim sistemom). Pomembno je, da zdravniku poveste, če imate simptome okužb, npr. zvišano telesno temperaturo, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi (glejte "Opozorila in previdnostni ukrepi").
- če imate zmerno ali hudo srčno popuščanje. Pomembno je, da zdravniku poveste, če ste imeli ali imate kakšno resno bolezen srca (glejte "Opozorila in previdnostni ukrepi").

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Hefiya se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Alergijska reakcija

- Če imate alergijske reakcije s simptomi, kot so tiščanje v prsih, piskajoče dihanje, omotica, otekanje ali izpuščaj, zdravila Hefiya ne injicirajte več in se takoj posvetujte z zdravnikom, saj so v redkih primerih te reakcije lahko življenje ogrožajoče.

Okužbe

- Če imate kakšno okužbo, vključno z dolgotrajno ali omejeno okužbo (npr. razjedo na nogi), se pred uporabo zdravila Hefiya posvetujte z zdravnikom. Če niste gotovi, se posvetujte z zdravnikom.
- Med zdravljenjem z zdravilom Hefiya se lahko poveča dovzetnost za okužbe. Tveganje je lahko večje, če imate zmanjšano delovanje pljuč. Te okužbe so lahko resne in vključujejo tuberkulozo, okužbe, ki jih povzročijo virusi, glive, paraziti ali bakterije ali drugi nenavadni kužni organizmi, in sepso (zastrupitev krvi).
- V redkih primerih so te okužbe lahko življenje ogrožajoče. Pomembno je, da zdravniku poveste, če doživite simptome, kot so npr. zvišana telesna temperatura, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi. Zdravnik bo morda priporočil začasno prekinitev uporabe zdravila Hefiya.

Tuberkuloza (TB)

- Ker so bili pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, opisani primeri tuberkuloze, vas bo zdravnik pred začetkom zdravljenja z zdravilom Hefiya preiskal glede znakov in simptomov tuberkuloze. To bo vključevalo natančno zdravniško oceno vključno s poizvedbo o vašem zdravju v preteklosti in ustrezne preiskave (npr. rentgensko slikanje prsnih organov in

tuberkulinski test). Izvedbo in rezultate teh preiskav je treba zabeležiti na **opozorilni kartici**. Zelo pomembno je, da zdravniku poveste, če ste kadarkoli imeli tuberkulozo ali ste bili v tesnem stiku s kom, ki jo je imel. Tuberkuloza se lahko razvije med zdravljenjem, tudi če ste imeli preventivno zdravljenje za tuberkulozo. Če se med zdravljenjem ali po njem pojavijo simptomi tuberkuloze (trdovraten kašelj, hujšanje, pomanjkanje energije, rahlo zvišana telesna temperatura) ali kakšne druge okužbe, to takoj povejte zdravniku.

Potovanje/ponavljajoče se okužbe

- Zdravniku povejte, če ste živeli na območju ali ste potovali v predele, kjer so zelo pogoste glivične okužbe, npr. histoplazmoza, kokcidioidomikoza ali blastomikoza.
- Zdravniku povejte, če ste imeli v preteklosti ponavljajoče se okužbe ali druge bolezni, ki zvečujejo tveganje za okužbe.

Virus hepatitisa B

- Zdravniku povejte, če ste nosilec virusa hepatitisa B (HBV), če imate aktivno okužbo s HBV ali če mislite, da bi se lahko nalezli HBV. Zdravnik vas mora testirati na HBV. Adalimumab lahko pri nosilcih HBV reaktivira okužbo s tem virusom. V redkih primerih, zlasti če uporabljate druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem, je reaktivacija okužbe s HBV lahko življenje ogrožajoča.

Starost nad 65 let

- Če ste starejši od 65 let, ste morda dovzetnejši za okužbe, če jemljete zdravilo Hefiya. Vi sami in zdravnik morata biti posebej pozorna na znake okužbe, medtem ko ste zdravljeni z zdravilom Hefiya. Pomembno je, da poveste zdravniku, če dobite znake okužbe, kot so zvišana telesna temperatura, rane, utrujenost ali problemi z zobmi.

Kirurški poseg ali poseg na zobeh

- Če boste imeli kirurški poseg ali poseg na zobeh, povejte zdravniku, da jemljete zdravilo Hefiya. Zdravnik bo morda priporočil začasno prekinitev uporabe zdravila Hefiya.

Demielinizirajoča bolezen

- Če imate ali pa se pri vas razvija demielinizirajoča bolezen (bolezen, ki prizadene izolacijsko plast okrog živcev, kot je multipla skleroza), bo zdravnik presodil, ali lahko dobivate zdravilo Hefiya. Zdravniku takoj povejte, če se pri vas pojavijo simptomi, kot so spremembe vida, šibkost rok ali nog ali pa odrevenelost ali mravljinčenje v katerem koli delu telesa.

Cepiva

- Določena cepiva lahko vsebujejo žive, vendar oslabljene oblike bakterij ali virusov, ki povzročajo bolezen, in teh cepiv se med zdravljenjem z zdravilom Hefiya ne sme uporabljati, da ne bi povzročila okužb. Preden opravite kakršnokoli cepljenje, se posvetujte z zdravnikom. Za otroke je priporočljivo, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom Hefiya prejmejo vsa cepljenja, predvidena za njihovo starost, če je le mogoče. Če prejemate zdravilo Hefiya med nosečnostjo, obstaja večje tveganje, da bo vaš otrok dobil okužbo do približno pet mesecev po zadnjem odmerku, ki ste ga prejeli med nosečnostjo. Zato je pomembno, da obvestite zdravnika vašega otroka in druge zdravstvene delavce, da ste med nosečnostjo prejemali zdravilo Hefiya, da se lahko odločijo, kdaj bo vaš otrok lahko prejel katerokoli cepivo.

Srčno popuščanje

- Pomembno je, da zdravniku poveste, če ste imeli ali imate kakšno resno bolezen srca. Če imate blago srčno popuščanje in se zdravite z zdravilom Hefiya, mora zdravnik natančno nadzorovati

stanje vašega srčnega popuščanja. Če se simptomi srčnega popuščanja (npr. težko dihanje ali otekanje nog) pojavijo na novo ali se poslabšajo, se morate takoj obrniti na zdravnika.

Zvišana telesna temperatura, podplutbe, krvavitve, bledica

- Pri nekaterih bolnikih telo ne ustvari dovolj krvnih celic, ki premagujejo okužbo ali pomagajo pri ustavitvi krvavitve. Če dobite zvišano telesno temperaturo, ki ne mine, ali če se vam pojavljajo podplutbe, zlahka zakrvavite ali ste zelo bledi, se takoj posvetujte z zdravnikom. Morda se bo odločil, da vaše zdravljenje prekine.

Rak

- Med otroki in odraslimi, ki so jemali adalimumab ali druge zaviralce TNFα, so se pojavili zelo redki primeri določenih vrst raka. Pri bolnikih z resnejšim revmatoidnim artritisom, ki imajo bolezen že dolgo, obstaja povečana verjetnost, da zbolijo za limfomom in levkemijo (raka, ki prizadeneta krvne celice in kostni mozeg). Če uporabljate zdravilo Hefiya, se vam lahko poveča tveganje za pojav limfoma, levkemije ali drugih vrst raka. V redkih primerih so pri bolnikih, ki dobivajo adalimumab, opazili specifično in resno obliko limfoma. Nekateri od teh bolnikov so bili zdravljeni tudi z zdraviloma azatioprinom ali merkaptopurinom. Povejte zdravniku, če prejemate azatioprin ali merkaptopurin sočasno z zdravilom Hefiya.
- Pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, so opazili primere nemelanomskega kožnega raka. Če se med zdravljenjem ali po njem pojavijo novi predeli poškodovane kože, ali če se spremeni videz obstoječih sprememb ali poškodovanih predelov, morate to povedati zdravniku.
- Pri bolnikih s posebno boleznijo pljuč, t.i. kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), zdravljenih z nekim drugim zaviralcem TNFα, so bili primeri rakov, ki niso bili limfomi. Če imate KOPB ali če veliko kadite, se morate z zdravnikom posvetovati, ali je zdravljenje z zaviralcem TNFα za vas primerno.

Avtoimunske bolezni

- V redkih primerih zdravljenje z zdravilom Hefiya povzroči lupusu podoben sindrom. Obvestite zdravnika, če se pojavijo simptomi, kot so vztrajen nepojasnjen izpuščaj, zvišana telesna temperatura, bolečine v sklepih ali utrujenost.

Otroci in mladostniki

- Cepljenja: če je mogoče, naj vaš otrok pred začetkom uporabe zdravila Hefiya opravi vsa potrebna cepljenja.

Druga zdravila in zdravilo Hefiya

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravilo Hefiya se lahko uporablja skupaj z metotreksatom ali nekaterimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (sulfasalazinom, hidroksiklorokinom, leflunomidom in pripravki zlata za injiciranje), kortikosteroidi in zdravili proti bolečinam, vključno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili.

Zdravila Hefiya ne smete jemati z zdravili, ki vsebujejo učinkovini anakinro ali abatacept zaradi povečanega tveganja za resne okužbe. Uporaba kombinacije adalimumaba in drugih antagonistov TNF z anakinro ali abataceptom zaradi morebitnega povečanega tveganja za okužbe, vključno z resnimi okužbami in drugimi morebitnimi farmakološkimi interakcijami, ni priporočena. Če imate vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.

Nosečnost in dojenje

- Premisliti morate o uporabi ustrezne kontracepcijske zaščite za preprečitev nosečnosti in z njo nadaljevati vsaj še 5 mesecev po zadnjem zdravljenju z zdravilom Hefiya.
- Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.
- Zdravilo Hefiya se med nosečnostjo lahko uporablja samo, če je potrebno.
- Glede na študije v nosečnosti ni bilo večjega tveganja za defekte ob rojstvu, če je mati jemala adalimumab med nosečnostjo, v primerjavi z materami z enako boleznijo, ki adalimumaba niso jemale.
- Zdravilo Hefiya se lahko uporablja med dojenjem.
- Če prejmete zdravilo Hefiya med nosečnostjo, obstaja večje tveganje, da bo vaš dojenček dobil okužbo.
- Pomembno je, da obvestite zdravnika vašega dojenčka in druge zdravstvene delavce, da ste med nosečnostjo prejemali zdravilo Hefiya, preden bo vaš dojenček prejel katerokoli cepivo. Za več informacij o cepljenju glejte poglavje "Opozorila in previdnostni ukrepi".

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Hefiya ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje, kolesarjenja ali upravljanja strojev. Po dajanju zdravila Hefiya se lahko pojavita vrtoglavica (občutek vrtenja prostora) in poslabšanje vida.

Zdravilo Hefiya vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) v 0,8 ml odmerku, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

3. Kako uporabljati zdravilo Hefiya

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerki zdravila Hefiya za vsako odobreno uporabo so prikazani v naslednji tabeli. Zdravnik vam lahko predpiše drugo jakost zdravila Hefiya, če boste potrebovali drugačen odmerek.

Revmatoidni artritis, psoriatični artritis, ankilozirajoči spondilitis ali aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis		
Starost ali telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Odrasli	40 mg vsak drugi teden v enkratnem odmerku.	Pri revmatoidnem artritisu se uporaba metotreksata med uporabo zdravila Hefiya nadaljuje. Če zdravnik ugotovi, da metotreksat ni primeren, lahko zdravilo Hefiya dobivate samo. Če imate revmatoidni artritis in hkrati z zdravilom Hefiya ne dobivate metotreksata, vam bo zdravnik morda predpisal 40 mg zdravila Hefiya vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.

Luskavica (psoriaza) v plakih		
Starost ali telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Odrasli	Začetni odmerek 80 mg (ena 80-mg injekcija), nato pa 40 mg vsak drugi teden, z začetkom en teden po začetnem odmerku.	Nadaljevati morate z injiciranjem zdravila Hefiya tako dolgo, kot vam je naročil zdravnik. Če ta odmerek ne deluje dovolj dobro, vam bo zdravnik lahko odmerek povečal na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Hidradenitis suppurativa		
Starost ali telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Odrasli	Začetni odmerek 160 mg (dve 80-mg injekciji v enem dnevu ali ena 80-mg injekcija na dan dva zaporedna dneva), ki mu sledi 80 mg (ena 80-mg injekcija) dva tedna kasneje. Čez nadaljnja dva tedna nadaljujte z odmerkom 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden, kot vam bo predpisal zdravnik.	Priporočljivo je, da na prizadetih področjih vsak dan uporabite antiseptično čistilno tekočino.
Mladostniki, stari od 12 do 17 let, ki tehtajo 30 kg ali več	Začetni odmerek 80 mg (ena 80-mg injekcija), čemur sledi 40 mg vsak drugi teden, z začetkom en teden po začetnem odmerku.	Če ta odmerek ne bo deloval dovolj dobro, bo zdravnik odmerek lahko povečal na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden. Priporočljivo je, da na prizadetih predelih vsak dan uporabite antiseptično čistilno tekočino.

Crohnova bolezen		
Starost ali telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Otroci, mladostniki in odrasli, ki tehtajo 40 kg ali več	Začetni odmerek 80 mg (ena 80-mg injekcija), ki mu sledi 40 mg vsak drugi teden, z začetkom dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, vam lahko zdravnik predpiše začetni odmerek 160 mg (dve 80-mg injekciji v enem dnevu ali ena 80-mg injekcija na dan dva zaporedna dneva), ki mu sledi 80 mg (ena 80-mg injekcija) dva tedna kasneje. Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	Če ta odmerek ne deluje dovolj dobro, lahko zdravnik odmerek poveča na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih		
Starost ali telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Otroci in mladostniki, ki so stari od 6 do 17 let in tehtajo manj kot 40 kg	Začetni odmerek 40 mg, ki mu sledi 20 mg vsak drugi teden, z začetkom dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, lahko zdravnik predpiše začetni odmerek 80 mg (ena 80-mg injekcija), ki mu sledi 40 mg dva tedna kasneje. Zatem je običajni odmerek 20 mg vsak drugi teden.	Če ta odmerek ne deluje dovolj dobro, lahko zdravnik vašega otroka poveča pogostnost odmerjanja na 20 mg vsak teden.

Ulcerozni kolitis		
Starost ali telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Odrasli	Začetni odmerek je 160 mg (dve 80-mg injekciji v enem dnevu ali ena 80-mg injekcija na dan dva zaporedna dneva), nato 80 mg (ena 80-mg injekcija) dva tedna pozneje. Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	Če ta odmerek ne deluje dovolj dobro, lahko zdravnik poveča odmerek na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Ulcerozni kolitis pri pediatričnih bolnikih		
Starost in telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo 40 kg ali več	Začetni odmerek je 160 mg (dve 80 mg injekciji v enem dnevu ali ena 80 mg injekcija na dan dva zaporedna dneva) ter nato 80 mg (ena 80 mg injekcija v enem dnevu) dva tedna pozneje. Zatem je običajni odmerek 80 mg vsak drugi teden.	Bolniki, ki dopolnijo 18 let, medtem ko prejemajo odmerek 80 mg vsak drugi teden, naj nadaljujejo zdravljenje s predpisanim odmerkom.
Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo manj kot 40 kg	Začetni odmerek je 80 mg (ena 80 mg injekcija) ter nato 40 mg (v obliki ene 40 mg injekcije) dva tedna pozneje. Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	Bolniki, ki dopolnijo 18 let, medtem ko prejemajo odmerek 40 mg vsak drugi teden, naj nadaljujejo zdravljenje s predpisanim odmerkom.

Neinfekcijski uveitis		
Starost ali telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Odrasli	Začetni odmerek 80 mg (ena 80-mg injekcija), čemur sledi odmerek 40 mg vsak drugi teden, z začetkom en teden po začetnem odmerku.	V primeru neinfekcijskega uveitisa se kortikosteroidi ali druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem, lahko še nadalje uporabljajo ob uporabi zdravila Hefiya. Zdravilo Hefiya se lahko daje tudi samo. Z injiciranjem zdravila Hefiya morate nadaljevati tako dolgo, kot vam je naročil zdravnik.
Otroci in mladostniki, ki so starejši od 2 let in tehtajo 30 kg ali več	40 vsak drugi teden.	Zdravnik lahko predpiše začetni odmerek 80 mg, ki se lahko uporabi en teden pred začetkom zdravljenja z običajnim odmerkom 40 mg vsak drugi teden. Priporočljiva je uporaba zdravila Hefiya v kombinaciji z metotreksatom.
Otroci in mladostniki, ki so starejši od 2 let in tehtajo manj kot 30 kg	20 mg vsak drugi teden.	Zdravnik lahko predpiše začetni odmerek 40 mg, ki se lahko uporabi en teden pred začetkom zdravljenja z običajnim odmerkom 20 mg vsak drugi teden. Priporočljiva je uporaba zdravila Hefiya v kombinaciji z metotreksatom.

Način in pot uporabe zdravila

Zdravilo Hefiya se injicira pod kožo (subkutana uporaba).

Podrobna navodila za injiciranje zdravila Hefiya so navedena v poglavju 7, **„Navodila za uporabo“**.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Hefiya, kot bi smeli

Če pomotoma injicirate zdravilo Hefiya pogosteje, kot bi smeli, se morate posvetovati z zdravnikom ali s farmacevtom in mu pojasniti, da ste uporabili večji odmerek, kot ga potrebujete. Vedno vzemite s seboj zunanjo ovojnino zdravila, tudi če je prazna.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Hefiya

Če si pozabite dati injekcijo, si morate naslednji odmerek zdravila Hefiya injicirati, čim se spomnite. Nato uporabite naslednji odmerek, kot bi ga uporabili po prvotnem urniku injiciranja, če ne bi pozabili odmerka.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Hefiya

O odločitvi, da bi prenehali uporabljati zdravilo Hefiya, se morate posvetovati z zdravnikom. Vaši simptomi se lahko po prenehanju zdravljenja povrnejo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Večina neželenih učinkov je blagih do zmernih. Nekateri pa so lahko resni in zahtevajo zdravljenje. Neželeni učinki se lahko pojavijo do 4 mesece ali več po zadnji injekciji zdravila Hefiya.

Takoj poiščite zdravniško pomoč, če opazite katere od naslednjih znakov alergijske reakcije ali srčnega popuščanja:

- hud izpuščaj, koprivnico;
- oteklost obraza, dlani in stopal;
- težave pri dihanju, požiranju;
- težko dihanje ob telesni dejavnosti ali med ležanjem ali otekanje nog.

Zdravniku čim prej povejte, če opazite kaj od naslednjega:

- znake in simptome okužbe, npr. zvišano telesno temperaturo, splošno slabo počutje, rane, težave z zobmi, pekoč občutek med uriniranjem, občutek šibkosti ali utrujenosti ali kašelj,
- simptome težav z živci, kot je mravljinčenje, omrtvelost, dvojni vid ali šibkost rok ali nog,
- znake kožnega raka, kot sta bula ali odprta rana, ki se ne zaceli,
- znake in simptome, ki nakazujejo bolezni krvi, npr. dolgotrajno zvišana telesna temperatura, modrice, krvavitve, bledica.

Med uporabo adalimumaba so opazili naslednje neželene učinke:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- reakcije na mestu injiciranja (vključno z bolečino, oteklostjo, pordelostjo ali srbenjem);
- okužbe dihalnega trakta (vključno s prehladom, izcedkom iz nosu, okužbo sinusov, pljučnico);
- glavobol;

- bolečine v trebuhu;
- občutek siljenja na bruhanje, bruhanje;
- izpuščaj;
- bolečina v mišicah.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- resne okužbe (vključno z zastrupitvijo krvi in gripo);
- črevesne okužbe (vključno z gastroenteritisom);
- okužbe kože (vključno s celulitisom in pasovcem);
- okužbe ušesa;
- okužbe ustne votline (vključno z okužbami zob in herpesom);
- okužbe reproduktivnih organov;
- okužbe sečil;
- glivične okužbe;
- okužbe sklepov;
- benigni tumorji;
- kožni rak;
- alergijske reakcije (vključno s sezonskimi alergijami);
- dehidracija
- spremenljivo razpoloženje (vključno z depresijo);
- anksioznost;
- otežkočeno spanje;
- motnje v občutenju kot so ščemenje, zbadanje ali omrtvelost;
- migrena;
- simptomi stisnjenja živčnih korenin (vključno z bolečino v spodnjem delu hrbta in nogah);
- motnje vida;
- vnetje oči;
- vnetje veke in otekanje oči;
- vrtoglavica (občutek vrtenja prostora);
- občutek hitrega bitja srca;
- visok krvni tlak;
- zardevanje;
- hematom (trdna oteklina s strjeno krvjo);
- kašelj;
- astma;
- hitro zadihanje;
- krvavitve v trebuhu;
- dispepsija (slaba prebava, napihnjenost, zgaga);
- bolezen refluksa kisline;
- Sjögrenov sindrom (vključno s suhimi očmi in suhimi usti);
- srbenje;
- srbeč izpuščaj;
- modrice;
- vnetje kože (kot je ekcem);
- lomljivost nohtov na rokah in nogah;
- povečano potenje;
- izpadanje las;
- pojav ali poslabšanje psoriaze;
- krči mišic;
- kri v urinu;
- težave z ledvicami;
- bolečine v prsih;
- edem (kopičenje tekočine v telesu, ki povzroči otekanje prizadetega tkiva);

- vročina;
- zmanjšanje števila krvnih ploščic, kar poveča tveganje krvavitev ali podplutb;
- slabše celjenje.

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- nenavadne okužbe (vključujejo tuberkulozo in druge okužbe, ki se pojavijo ob slabši telesni odpornosti na bolezen);
- nevrološke okužbe (vključno z virusnim meningitisom);
- okužba očesa;
- bakterijske okužbe;
- divertikulitis (vnetje in okužba debelega črevesa);
- rak, vključno z rakom, ki zajame limfni sistem (limfom) in melanomom (vrsta kožnega raka);
- imunske bolezni, ki lahko prizadenejo pljuča, kožo in limfne vozle (najpogosteje v obliki stanja, imenovanega sarkoidoza);
- vaskulitis (vnetje krvnih žil);
- tremor (tresenje);
- nevropatija (poškodba živcev);
- kap;
- izguba sluha, šumenje v ušesih;
- občutek neenakomernega bitja srca kot je preskakovanje utripov;
- težave s srcem, ki lahko povzročijo kratko sapo ali otekanje gležnjev;
- srčni napad;
- razširitev v steni večje arterije, vnetje in krvni strdek v veni, zamašitev žile;
- pljučna bolezen, ki povzroči kratko sapo (vključno z vnetjem);
- pljučni embolizem (zamašitev arterije v pljučih);
- plevralna efuzija (nenormalno nabiranje tekočine v plevralnem prostoru);
- vnetje trebušne slinavke, ki povzroča težjo bolečino v trebuhu in hrbtu;
- bolečine pri požiranju;
- edem (otekanje) obraza;
- vnetje žolčnika, žolčni kamni;
- zamaščenost jeter (kopičenje maščobe v jetrnih celicah);
- nočno potenje;
- brazgotinjenje;
- neobičajen razpad mišic;
- sistemski eritematozni lupus (bolezen imunskega sistema, vključno z vnetjem kože, srca, pljuč, sklepov in drugih organskih sistemov);
- motnje spanja;
- impotenca;
- vnetja.

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)

- levkemija (rak, ki prizadene kri in kostni mozeg);
- huda alergijska reakcija s šokom;
- multipla skleroza;
- bolezni živčevja (kot je vnetje optičnega živca v očesu in sindrom Guillain-Barré, stanje, ki lahko povzroči šibkost mišic, nenormalna občutenja, mravljinčenje v rokah in zgornjem delu telesa);
- srce neha črpati kri;
- pljučna fibroza (brazgotinjenje pljuč);
- intestinalna perforacija (luknja v črevesni steni);
- hepatitis (vnetje jeter);
- reaktivacija okužbe s hepatitisom B;

- avtoimunski hepatitis (vnetje jeter, ki ga povzroči lastni imunski sistem);
- kožni vaskulitis (vnetje krvnih žil v koži);
- sindrom Stevens-Johnson (smrtno nevarna reakcija z gripi podobnimi simptomi in mehurjastim izpuščajem);
- edem (otekanje) obraza, povezan z alergijskimi reakcijami;
- multiformni eritem (vnetje kožnega izpuščaja);
- sindrom podoben lupusu;
- angioedem (lokalizirano otekanje kože);
- lihenoidna reakcija kože (srbeč rdeče-vijolični kožni izpuščaj).

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- jetrnovranični limfom celic T (redka oblika krvnega raka, ki je pogosto smrtna);
- karcinom Merklovih celic (tip kožnega raka);
- Kaposijev sarkom, redka oblika raka, ki je posledica okužbe s humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom se najpogosteje pojavlja kot škrlatne spremembe na koži;
- odpoved jeter;
- poslabšanje stanja, ki se imenuje dermatomiozitis (viden kot kožni izpuščaj, ki ga spremlja mišična šibkost);
- povečanje telesne mase (pri večini bolnikov je bilo povečanje telesne mase majhno).

Nekateri neželeni učinki, ki so bili opaženi pri adalimumabu, nimajo simptomov in se jih lahko odkrije le pri krvnih testih.
Ti neželeni učinki so:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- nizke krvne vrednosti za bele krvne celice;
- nizke krvne vrednosti za rdeče krvne celice;
- povečani lipidi v krvi;
- zvišani jetrni encimi.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- visoke krvne vrednosti za bele krvne celice;
- nizke krvne vrednosti za trombocite;
- povečana sečna kislina v krvi;
- nenormalne krvne vrednosti za natrij;
- nizke krvne vrednosti za kalcij;
- nizke krvne vrednosti za fosfat;
- visok krvni sladkor;
- visoke krvne vrednosti za laktat dehidrogenazo;
- avtoprotitelesa prisotna v krvi;
- nizke krvne vrednosti za kalij.

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- povečane vrednosti bilirubina (krvni test jetrne funkcije).

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)

- nizke vrednosti za bele krvne celice, rdeče krvne celice in trombocite.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Hefiya

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki/pretisnem omotu/škatli poleg oznake "EXP".
Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Alternativno shranjevanje:

Če je potrebno (na primer kadar potujete), lahko zdravilo Hefiya hranite pri sobni temperaturi (do 25 ºC) za največ do 42 dni – zagotovite, da bo zaščiteno pred svetlobo. Ko jo enkrat, namesto v hladilniku, shranjujete pri sobni temperaturi, **morate napolnjeno injekcijsko brizgo porabiti v 42 dneh ali pa zavreči**, tudi če jo pozneje vrnete v hladilnik.

Zapisati si morate datum, ko je bila napolnjena injekcijska brizga vzeta iz hladilnika, in datum, po katerem jo je treba zavreči. Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Hefiya

- Učinkovina je adalimumab. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 80 mg adalimumaba v 0,8 ml raztopine.
- Druge sestavine zdravila so adipinska kislina, manitol (E421), polisorbat 80 (E433), klorovodikova kislina (E507), natrijev hidroksid (E524) in voda za injekcije (glejte poglavje 2: "Zdravilo Hefiya vsebuje natrij").

Izgled zdravila Hefiya in vsebina pakiranja

Zdravilo Hefiya 80 mg raztopina za injiciranje (injekcija) v napolnjeni injekcijski brizgi je na voljo kot 0,8-ml bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna ali rahlo rumenkasta raztopina.

Zdravilo Hefiya je na voljo v injekcijski brizgi za enkratno uporabo iz prozornega stekla tipa I z iglo iz nerjavečega jekla premera 29 G s ščitnikom za iglo z držalom, z gumijastim pokrovčkom za iglo (termoplastični elastomer) in s plastičnim batom, ki vsebuje 0,8 ml raztopine.

Škatle vsebujejo 1 in 2 napolnjeni injekcijski brizgi zdravila Hefiya.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.
Zdravilo Hefiya je lahko na voljo v napolnjeni injekcijski brizgi in/ali napolnjenem injekcijskem peresniku.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Avstrija

Proizvajalec

Sandoz GmbH Schaftenau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Avstrija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Avstrija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

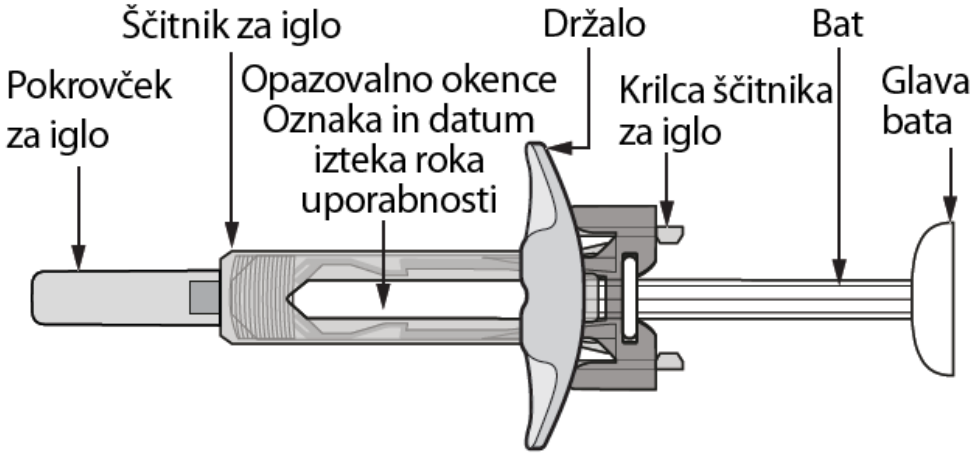
Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila https://www.ema.europa.eu.

7. Navodila za uporabo

Da ne pride do morebitnih okužb in da zagotovite, da zdravilo pravilno uporabljate, je pomembno, da upoštevate ta navodila.

Preden injicirate zdravilo Hefiya, morate ta navodila za uporabo prebrati, razumeti in jih upoštevati. Preden zdravilo Hefiya prvič uporabite, vam mora zdravstveni delavec pokazati, kako ga pravilno pripraviti in injicirati z napolnjeno injekcijsko brizgo z enim odmerkom. Če imate kakršna koli vprašanja, se pogovorite z zdravstvenim delavcem.

Vaša napolnjena injekcijska brizga zdravila Hefiya z varovalnim pokrovčkom in držalom



Slika A: Napolnjena injekcijska brizga zdravila Hefiya s ščitnikom za iglo in držalom

Pomembno je, da:
• **ne uporabljate** napolnjene injekcijske brizge, če so pečati pretisnega omota zlomljeni, saj uporaba za vas morda ni varna. • **ne odpirate** zunanje škatle, dokler niste pripravljeni na uporabo napolnjene injekcijske brizge. • **nikoli ne pustite** napolnjene injekcijske brizge brez nadzora tam, kjer bi lahko kdo posegal vanjo. • če injekcijsko brizgo spustite, je **ne uporabite,** če je videti poškodovana ali če ste jo spustili z odstranjenim pokrovčkom za iglo. • **ne odstranite** pokrovčka za iglo, dokler niste tik pred injiciranjem. • **ste pazljivi,** da se pred uporabo **ne dotaknete krilc ščitnika za iglo**. Če se jih dotaknete, se ščitnik za iglo lahko prezgodaj aktivira. • **ne odstranjujete** držala pred injiciranjem. • zdravilo Hefiya **injicirate** 15–30 minut po tem, ko ste ga vzeli iz hladilnika, da bo občutek pri injiciranju prijetnejši. • injekcijsko brizgo zavržete takoj po uporabi. **Napolnjene injekcijske igle ne uporabite ponovno.** Glejte točko **"4. Odstranjevanje uporabljenih napolnjenih injekcijskih brizg"** na koncu teh navodil za uporabo.

Shranjevanje napolnjene injekcijske brizge zdravila Hefiya z enim odmerkom
• Zunanjo škatlo za napolnjene injekcijske brizge shranjujte v hladilniku, pri temperaturi med 2 °C in 8 °C. • Če je potrebno (na primer kadar potujete), lahko zdravilo Hefiya hranite pri sobni temperaturi (do 25 °C) za največ 42 dni – zagotovite, da bo zaščiteno pred svetlobo. Ko jo enkrat, namesto v hladilniku, shranjujete pri sobni temperaturi, **morate napolnjeno injekcijsko brizgo porabiti v 42 dneh ali pa zavreči**, tudi če jo pozneje vrnete v hladilnik. Zapisati si morate datum, ko je bila napolnjena injekcijska brizga vzeta iz hladilnika, in datum, po katerem jo je treba zavreči. • Napolnjene injekcijske brizge hranite v originalni ovojnini, dokler niso pripravljene za uporabo, za zagotovitev zaščite pred svetlobo. • Napolnjenih injekcijskih brizg ne hranite na ekstremni vročini ali mrazu. • Napolnjenih injekcijskih brizg ne zamrzujte. **Zdravilo Hefiya in vsa zdravila shranjujte nedosegljivo otrokom.**

Kaj potrebujete za injiciranje?

Na čisto, ravno površino pripravite naslednje.

V škatli z napolnjeno injekcijsko brizgo je priloženo:

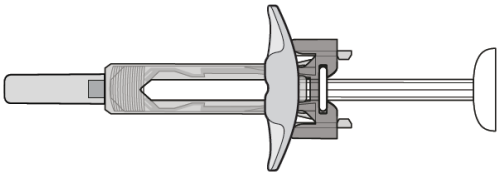
- napolnjena(i) injekcijska(i) brizga(i) zdravila Hefiya (*glejte **sliko A***). Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 80 mg/0,8 ml adalimumaba.

Ni priloženo v škatli z napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila HEFIYA (*glejte **sliko B***):

- alkoholni zloženec
- košček vate ali gaze
- vsebnik za ostre predmete. Glejte točko "4. Odstranjevanje uporabljenih napolnjenih injekcijskih brizg" na koncu teh navodil za uporabo
- obliž

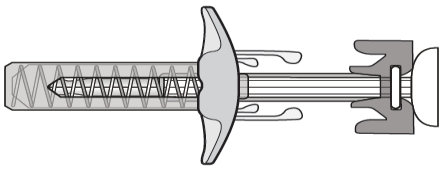
Slika B: Predmeti, ki **niso** priloženi v škatli

Pred injiciranjem



Slika C: Ščitnik za iglo ni aktiviran – napolnjena injekcijska brizga z enim odmerkom je pripravljena za uporabo

- V tej konfiguraciji ščitnik za iglo **ni aktiviran**.
- Injekcijska brizga je pripravljena za uporabo (glejte ***sliko C***).



***Slika D**:* Ščitnik za iglo je aktiviran – ne uporabite

- V tej konfiguraciji je ščitnik za iglo napolnjene injekcijske brizge **aktiviran.**
- Injekcijske brizge **ne uporabite** (glejte ***sliko D***).

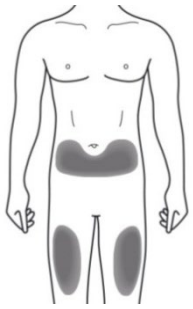
Priprava injekcijske brizge

- Da bo injiciranje prijetnejše, vzemite škatlo, ki vsebuje napolnjeno injekcijsko brizgo, iz hladilnika in jo pustite **zaprto** na delovni površini približno 15 do 30 minut, da se ogreje na sobno temperaturo.
- Napolnjeno injekcijsko brizgo vzemite iz pretisnega omota.
- Poglejte skozi opazovalno okence. Raztopina mora biti brezbarvna ali rahlo rumenkasta ter bistra do rahlo opalescentna. Ne uporabite je, če opazite prisotnost delcev in/ali obarvanost. Če vas skrbi videz raztopine, se po pomoč obrnite na farmacevta.
- Napolnjene injekcijske brizge **ne uporabite**, če je poškodovana ali če je aktiviran ščitnik za iglo. Napolnjeno injekcijsko brizgo in ovojnino, v kateri ste jo dobili, vrnite v lekarno.
- Poglejte datum izteka roka uporabnosti (EXP) na napolnjeni injekcijski brizgi. Napolnjene injekcijske brizge ne uporabite, če je rok uporabnosti že potekel.

Obrnite se na farmacevta, če vaša injekcijska brizga ne ustreza kateremu izmed zgornjih pogojev.

1. Izbira mesta injiciranja:

- Priporočeno mesto injiciranja je sprednji del stegen. Uporabite lahko tudi spodnji del trebuha, vendar ne predela 5 cm okrog popka (glejte ***sliko E***).
- Pri vsakem injiciranju zamenjajte mesto injiciranja.
- **Ne** injicirajte v bolečo, podpluto, pordelo, luskasto ali zatrdelo kožo. Izogibajte se predelom z brazgotinami ali strijami. Če imate luskavico, si NE injicirajte neposredno v predele s psoriatičnimi plaki.



Slika E: Izberite mesto injiciranja

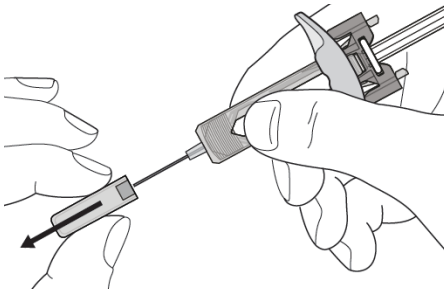
2. Čiščenje mesta injiciranja:

- Roke si dobro umijte z milom in vodo.
- S krožnim gibom obrišite mesto injiciranja z alkoholnim zložencem. Pustite, da se pred injiciranjem posuši (glejte ***sliko F***).
- Predela se pred injiciranjem **ne** dotikajte več.

Slika F: Očistite mesto injiciranja

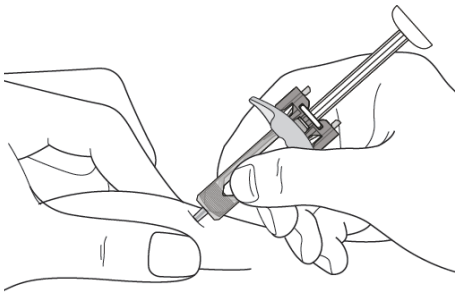
3. Injiciranje:

- Previdno odstranite pokrovček z igle na napolnjeni injekcijski brizgi (glejte ***slika G***).
- Pokrovček za iglo zavrzite.
- Na koncu igle lahko opazite kapljico tekočine. To je normalno.



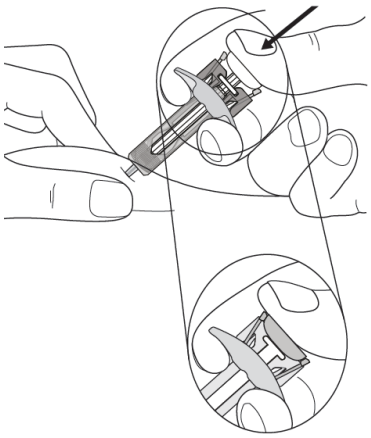
Slika G: Odstranite pokrovček z igle

- Nežno stisnite kožo na mestu injiciranja (glejte ***sliko H***).
- Iglo vstavite v kožo, kot je prikazano.
- Iglo potisnite do konca, da lahko v celoti injicirate zdravilo.
- Injekcijsko brizgo uporabite v 5 minutah po odstranitvi pokrovčka.



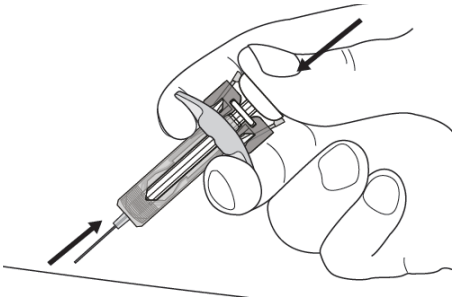
Slika H: Vstavite iglo

- Napolnjeno injekcijsko brizgo držite, kot je prikazano (glejte ***sliko I***).
- Počasi potiskajte bat tako daleč, kot gre, tako da bo glava bata v celoti med krilci ščitnika za iglo.
- 5 sekund pritiskajte na bat v najnižjem položaju in držite injekcijsko brizgo na mestu.



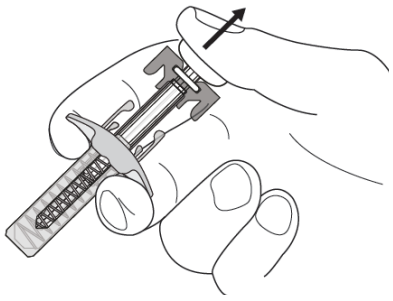
Slika I: Držite injekcijsko brizgo

- **Bat držite v najnižjem položaju**, iglo pa previdno potegnite naravnost ven iz mesta injiciranja in spustite kožo (glejte ***sliko J)***.



Slika J: Potegnite iglo naravnost ven

- Počasi spuščajte bat in pustite, da varnostni ščitnik za iglo samodejno zapre izpostavljeno iglo (glejte ***sliko K***).
- Na mestu injiciranja je lahko malo krvi. S koščkom vate ali gaze 10 sekund pritiskajte na mesto injiciranja. Mesta injiciranja ne drgnite. Na mesto injiciranja si lahko po potrebi nalepite majhen obliž.



Slika K: Počasi spuščajte bat

4. Odstranjevanje uporabljenih injekcijskih brizg:

- Uporabljene injekcijske brizge zavrzite v vsebnik za ostre predmete (vsebnik, ki ga lahko zaprete in ščiti pred vbodi; glejte *sliko L*). Zaradi varnosti in zdravja vas in drugih oseb igel in uporabljenih injekcijskih brizg nikoli ne smete ponovno uporabiti.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Slika L: Zavrzite uporabljeno injekcijsko brizgo

Če imate kakršna koli vprašanja, se pogovorite z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, ki so seznanjeni z zdravilom Hefiya.

Navodilo za uporabo

Hefiya 80 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
adalimumab

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!
- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Zdravnik vam bo dal tudi **opozorilno kartico za bolnika**. Ta vsebuje pomembne varnostne informacije, s katerimi morate biti seznanjeni, preden prejmete zdravilo Hefiya in med zdravljenjem z njim. To **opozorilno kartico za bolnika** imejte pri sebi med zdravljenjem in še štiri mesece po svoji zadnji injekciji (ali zadnji injekciji vašega otroka) zdravila Hefiya.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Hefiya in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Hefiya
3. Kako uporabljati zdravilo Hefiya
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Hefiya
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
7. Navodila za uporabo

1. Kaj je zdravilo Hefiya in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Hefiya vsebuje učinkovino adalimumab, ki deluje na imunski sistem (obrambni mehanizem) telesa.

Zdravilo Hefiya je namenjeno za zdravljenje vnetnih bolezni, opisanih spodaj:
- revmatoidnega artritisa,
- luskavice (psoriaze) v plakih,
- hidradenitis suppurativa,
- Crohnove bolezni,
- ulceroznega kolitisa,
- neinfekcijskega uveitisa

Učinkovina v zdravilu Hefiya, adalimumab, je monoklonsko protitelo. Monoklonska protitelesa so beljakovine, ki se vežejo na specifične tarče v telesu.

Tarča adalimumaba je druga beljakovina, ki se imenuje tumorje nekrotizirajoči faktor (TNFα), ki je prisoten v povečanih koncentracijah pri zgoraj navedenih vnetnih boleznih. Z vezavo na TNFα zdravilo Hefiya zavre njegovo delovanje in zmanjša vnetni proces pri teh boleznih.

<u>Revmatoidni artritis</u>

Revmatoidni artritis je vnetna bolezen sklepov.

Zdravilo Hefiya se uporablja za zdravljenje revmatoidnega artritisa pri odraslih. Če imate zmeren do hud aktiven revmatoidni artritis, boste morda najprej dobili druga imunomodulirajoča zdravila, npr. metotreksat. Če ta zdravila ne delujejo dovolj dobro, boste za zdravljenje revmatoidnega artritisa

dobili zdravilo Hefiya.

Zdravilo Hefiya je mogoče uporabljati tudi za zdravljenje hudega, aktivnega in napredujočega revmatoidnega artritisa brez predhodnega zdravljenja z metotreksatom.

Zdravilo Hefiya upočasni okvaro sklepnega hrustanca in kosti, ki jo povzroča ta bolezen in izboljšuje telesno delovanje.

Zdravilo Hefiya ponavadi uporabljamo z metotreksatom. Če zdravnik presodi, da metotreksat ni primeren, lahko zdravilo Hefiya dobivate samo.

Luskavica (psoriaza) v plakih

Luskavica v plakih je vnetna bolezen kože, pri kateri nastajajo rdeče, kosmičaste, krastave lise na koži, pokrite s srebrnimi luskami. Luskavica v plakih lahko prizadene tudi nohte, ki postanejo krušljivi, zadebeljeni in se dvignejo od nohtne posteljice, kar je lahko boleče. Domneva se, da luskavico povzroči motnja v delovanju imunskega sistema, ki ima za posledico povečano nastajanje kožnih celic.

Zdravilo Hefiya se uporablja za zdravljenje zmerne do hude luskavice pri odraslih.

Hidradenitis suppurativa pri odraslih in mladostnikih

Hidradenitis suppurativa (včasih imenovan tudi acne inversa) je dolgotrajna in pogosto boleča vnetna bolezen kože. Simptomi lahko vključujejo mehke nodule (vozliče) in abscese (ognojke), iz katerih lahko izteka gnoj.
Najpogosteje prizadene specifične predele kože, kot je predel pod prsmi, pod pazduhami, notranji del stegen, dimlje in zadnjico. Na prizadetih področjih se lahko pojavijo tudi brazgotine.

Zdravilo Hefiya se uporablja za zdravljenje
- zmernega do hudega hidradenitis suppurativa pri odraslih in
- zmernega do hudega hidradenitis suppurativa pri mladostnikih, starih od 12 do 17 let.

Zdravilo Hefiya lahko zmanjša število vozličev in ognojkov, ki jih imate. Zmanjša lahko tudi bolečino, ki je pogosto povezana s to boleznijo. Morda boste najprej dobili druga zdravila. Če ta zdravila ne bodo dovolj dobro delovala, boste dobili zdravilo Hefiya.

Crohnova bolezen pri odraslih in otrocih

Crohnova bolezen je vnetna bolezen črevesa.

Zdravilo Hefiya se uporablja za zdravljenje
- zmerne do hude Crohnove bolezni pri odraslih in
- zmerne do hude Crohnove bolezni pri otrocih in mladostnikih, starih 6 do 17 let.

Če imate Crohnovo bolezen, boste najprej dobili druga zdravila. Če se nanje ne boste odzvali dovolj dobro, boste za zmanjšanje znakov in simptomov Crohnove bolezni dobili zdravilo Hefiya.

Ulcerozni kolitis pri odraslih in otrocih

Ulcerozni kolitis je vnetna bolezen debelega črevesa.

Zdravilo Hefiya se uporablja za zdravljenje
- zmernega do hudega ulceroznega kolitisa pri odraslih in
- zmernega do hudega ulceroznega kolitisa pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let.

Če imate ulcerozni kolitis, boste morda najprej dobili druga zdravila. Če ta zdravila ne bodo dovolj dobro delovala, boste dobili zdravilo Hefiya za zmanjšanje znakov in simptomov vaše bolezni.

Neinfekcijski uveitis pri odraslih in otrocih

Neinfekcijski uveitis je vnetna bolezen, ki prizadene določene dele očesa. Vnetje povzroči poslabšanja vida in/ali prisotnost delcev v očesu (črnih pik ali koprenastih črt, ki se premikajo po vidnem polju). Zdravilo Hefiya deluje tako, da zmanjša tako vnetje.

Zdravilo Hefiya se uporablja za zdravljenje
- odraslih z neinfekcijskim uveitisom, kjer vnetje prizadene zadnji del očesa,
- otrok, starejših od 2 let, s kroničnim neinfekcijskim uveitisom, kjer vnetje prizadene sprednji del očesa.

Morda boste najprej dobili druga zdravila. Če se nanje ne boste odzvali dovolj dobro, boste dobili zdravilo Hefiya.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Hefiya

Ne uporabljajte zdravila Hefiya

- če ste alergični na adalimumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate hudo okužbo, vključno s tuberkulozo, sepso (zastrupitev krvi) ali drugo oportunistično okužbo (neobičajne okužbe, povezane z oslabljenim imunskim sistemom). Pomembno je, da zdravniku poveste, če imate simptome okužb, npr. zvišano telesno temperaturo, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi (glejte "Opozorila in previdnostni ukrepi").
- če imate zmerno ali hudo srčno popuščanje. Pomembno je, da zdravniku poveste, če ste imeli ali imate kakšno resno bolezen srca (glejte "Opozorila in previdnostni ukrepi").

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Hefiya se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Alergijska reakcija

- Če imate alergijske reakcije s simptomi, kot so tiščanje v prsih, piskajoče dihanje, omotica, otekanje ali izpuščaj, zdravila Hefiya ne injicirajte več in se takoj posvetujte z zdravnikom, saj so v redkih primerih te reakcije lahko življenje ogrožajoče.

Okužbe

- Če imate kakšno okužbo, vključno z dolgotrajno ali omejeno okužbo (npr. razjedo na nogi), se pred uporabo zdravila Hefiya posvetujte z zdravnikom. Če niste gotovi, se posvetujte z zdravnikom.
- Med zdravljenjem z zdravilom Hefiya se lahko poveča dovzetnost za okužbe. Tveganje je lahko večje, če imate zmanjšano delovanje pljuč. Te okužbe so lahko resne in vključujejo tuberkulozo, okužbe, ki jih povzročijo virusi, glive, paraziti ali bakterije ali drugi nenavadni kužni organizmi, in sepso (zastrupitev krvi).
- V redkih primerih so te okužbe lahko življenje ogrožajoče. Pomembno je, da zdravniku poveste, če doživite simptome, kot so npr. zvišana telesna temperatura, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi. Zdravnik bo morda priporočil začasno prekinitev uporabe zdravila Hefiya.

Tuberkuloza (TB)

- Ker so bili pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, opisani primeri tuberkuloze, vas bo zdravnik pred začetkom zdravljenja z zdravilom Hefiya preiskal glede znakov in simptomov tuberkuloze. To bo vključevalo natančno zdravniško oceno vključno s poizvedbo o vašem

zdravju v preteklosti in ustrezne preiskave (rentgensko slikanje prsnih organov in tuberkulinski test). Izvedbo in rezultate teh preiskav je treba zabeležiti na **opozorilni kartici**. Zelo pomembno je, da zdravniku poveste, če ste kadarkoli imeli tuberkulozo ali ste bili v tesnem stiku s kom, ki jo je imel. Tuberkuloza se lahko razvije med zdravljenjem, tudi če ste imeli preventivno zdravljenje za tuberkulozo. Če se med zdravljenjem ali po njem pojavijo simptomi tuberkuloze (trdovraten kašelj, hujšanje, pomanjkanje energije, rahlo zvišana telesna temperatura) ali kakšne druge okužbe, to takoj povejte zdravniku.

Potovanje/ponavljajoče se okužbe

- Zdravniku morate povedati, če ste živeli na območju ali ste potovali v predele, kjer so zelo pogoste glivične okužbe, npr. histoplazmoza, kokcidioidomikoza ali blastomikoza.
- Zdravniku povejte, če ste imeli v preteklosti ponavljajoče se okužbe ali druge bolezni, ki zvečujejo tveganje za okužbe.

Virus hepatitisa B

- Zdravniku morate povedati, če ste nosilec virusa hepatitisa B (HBV), če imate aktivno okužbo s HBV ali če mislite, da bi se lahko nalezli HBV. Zdravnik vas mora testirati na HBV. Adalimumab lahko pri nosilcih HBV reaktivira okužbo s tem virusom. V redkih primerih, zlasti če uporabljate druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem, je reaktivacija okužbe s HBV lahko življenje ogrožajoča.

Starost nad 65 let

- Če ste starejši od 65 let, ste morda dovzetnejši za okužbe, če jemljete zdravilo Hefiya. Vi sami in zdravnik morata biti posebej pozorna na znake okužbe, medtem ko ste zdravljeni z zdravilom Hefiya. Pomembno je, da poveste zdravniku, če dobite znake okužbe, kot so zvišana telesna temperatura, rane, utrujenost ali problemi z zobmi.

Kirurški poseg ali poseg na zobeh

- Če boste imeli kirurški poseg ali poseg na zobeh, povejte zdravniku, da jemljete zdravilo Hefiya. Zdravnik bo morda priporočil začasno prenehanje uporabe zdravila Hefiya.

Demielinizirajoča bolezen

- Če imate ali pa se pri vas razvija demielinizirajoča bolezen (bolezen, ki prizadene izolacijsko plast okrog živcev, kot je multipla skleroza), bo zdravnik presodil, ali lahko dobivate zdravilo Hefiya. Zdravniku takoj povejte, če se pri vas pojavijo simptomi, kot so spremembe vida, šibkost rok ali nog ali pa odrevenelost ali mravljinčenje v katerem koli delu telesa.

Cepiva

- Določena cepiva lahko vsebujejo žive, vendar oslabljene oblike bakterij ali virusov, ki povzročajo bolezen, in teh cepiv se med zdravljenjem z zdravilom Hefiya ne sme uporabljati, da ne bi povzročila okužb. Preden opravite kakršnokoli cepljenje, se posvetujte z zdravnikom. Za otroke je priporočljivo, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom Hefiya prejmejo vsa cepljenja, predvidena za njihovo starost, če je le mogoče. Če prejemate zdravilo Hefiya med nosečnostjo, obstaja večje tveganje, da bo vaš otrok dobil okužbo do približno pet mesecev po zadnjem odmerku, ki ste ga prejeli med nosečnostjo. Zato je pomembno, da obvestite zdravnika vašega otroka in druge zdravstvene delavce, da ste med nosečnostjo prejemali zdravilo Hefiya, da se lahko odločijo, kdaj bo vaš otrok lahko prejel katerokoli cepivo.

Srčno popuščanje

- Pomembno je, da zdravniku poveste, če ste imeli ali imate kakšno resno bolezen srca. Če imate blago srčno popuščanje in se zdravite z zdravilom Hefiya, mora zdravnik natančno nadzorovati

stanje vašega srčnega popuščanja. Če se simptomi srčnega popuščanja (npr. težko dihanje ali otekanje nog) pojavijo na novo ali se poslabšajo, se morate takoj obrniti na zdravnika.

Zvišana telesna temperatura, podplutbe, krvavitve, bledica

- Pri nekaterih bolnikih telo ne ustvari dovolj krvnih celic, ki premagujejo okužbo ali pomagajo pri ustavitvi krvavitve. Če dobite zvišano telesno temperaturo, ki ne mine, ali če se vam pojavljajo podplutbe, zlahka zakrvavite ali ste zelo bledi, se takoj posvetujte z zdravnikom. Morda se bo odločil, da vaše zdravljenje prekine.

Rak

- Med otroki in odraslimi, ki so jemali adalimumab ali druge zaviralce TNFα, so se pojavili zelo redki primeri določenih vrst raka. Pri bolnikih z resnejšim revmatoidnim artritisom, ki imajo bolezen že dolgo, obstaja povečana verjetnost, da zbolijo za limfomom in levkemijo (raka, ki prizadeneta krvne celice in kostni mozeg). Če uporabljate zdravilo Hefiya, se vam lahko poveča tveganje za pojav limfoma, levkemije ali drugih vrst raka. V redkih primerih so pri bolnikih, ki dobivajo adalimumab, opazili specifično in resno obliko limfoma. Nekateri od teh bolnikov so bili zdravljeni tudi z zdraviloma azatioprinom ali merkaptopurinom. Povejte zdravniku, če prejemate azatioprin ali merkaptopurin sočasno z zdravilom Hefiya.
- Pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, opazili primere nemelanomskega kožnega raka. Če se med zdravljenjem ali po njem pojavijo novi predeli poškodovane kože, ali če se spremeni videz obstoječih sprememb ali poškodovanih predelov, morate to povedati zdravniku.
- Pri bolnikih s posebno boleznijo pljuč, t.i. kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), zdravljenih z nekim drugim zaviralcem TNFα, so bili primeri rakov, ki niso bili limfomi. Če imate KOPB ali če veliko kadite, se morate z zdravnikom posvetovati, ali je zdravljenje z zaviralcem TNFα za vas primerno.

Avtoimunske bolezni

- V redkih primerih zdravljenje z zdravilom Hefiya povzroči lupusu podoben sindrom. Obvestite zdravnika, če se pojavijo simptomi, kot so vztrajen nepojasnjen izpuščaj, zvišana telesna temperatura, bolečine v sklepih ali utrujenost.

Otroci in mladostniki

- Cepljenja: če je mogoče, naj vaš otrok pred začetkom uporabe zdravila Hefiya opravi vsa potrebna cepljenja.

Druga zdravila in zdravilo Hefiya

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravilo Hefiya se lahko uporablja skupaj z metotreksatom ali nekaterimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (sulfasalazinom, hidroksiklorokinom, leflunomidom in pripravki zlata za injiciranje), kortikosteroidi in zdravili proti bolečinam, vključno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili.

Zdravila Hefiya ne smete jemati z zdravili, ki vsebujejo učinkovini anakinro ali abatacept zaradi povečanega tveganja za resne okužbe. Kombiniranje adalimumaba in drugih antagonistov TNF z anakinro ali abataceptom zaradi morebitnega povečanega tveganja za okužbe, vključno z resnimi okužbami in drugimi morebitnimi farmakološkimi interakcijami, ni priporočeno. Če imate vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.

Nosečnost in dojenje

- Premisliti morate o uporabi ustrezne kontracepcijske zaščite za preprečitev nosečnosti in z njo nadaljevati vsaj še 5 mesecev po zadnjem zdravljenju z zdravilom Hefiya.
- Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.
- Zdravilo Hefiya se med nosečnostjo lahko uporablja samo, če je potrebno.
- Glede na študije v nosečnosti ni bilo večjega tveganja za defekte ob rojstvu, če je mati jemala adalimumab med nosečnostjo, v primerjavi z materami z enako boleznijo, ki adalimumaba niso jemale.
- Zdravilo Hefiya se lahko uporablja med dojenjem.
- Če prejmete zdravilo Hefiya med nosečnostjo, obstaja večje tveganje, da bo vaš dojenček dobil okužbo.
- Pomembno je, da obvestite zdravnika vašega dojenčka in druge zdravstvene delavce, da ste med nosečnostjo prejemali zdravilo Hefiya, preden bo vaš dojenček prejel katerokoli cepivo. Za več informacij o cepljenju glejte poglavje "Opozorila in previdnostni ukrepi".

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Hefiya ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje, kolesarjenja ali upravljanja strojev. Po dajanju zdravila Hefiya se lahko pojavita vrtoglavica (občutek vrtenja prostora*)* in poslabšanje vida.

Zdravilo Hefiya vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) v 0,8 ml odmerku, kar v bistvu pomeni ‘brez natrija’

3. Kako uporabljati zdravilo Hefiya

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerki zdravila Hefiya za vsako odobreno uporabo so prikazani v naslednji tabeli. Zdravnik vam lahko predpiše drugo jakost zdravila Hefiya, če boste potrebovali drugačen odmerek.

Revmatoidni artritis, psoriatični artritis, ankilozirajoči spondilitis ali aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis		
Starost ali telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Odrasli	40 mg vsak drugi teden v enkratnem odmerku.	Pri revmatoidnem artritisu se uporaba metotreksata med uporabo zdravila Hefiya nadaljuje. Če zdravnik ugotovi, da metotreksat ni primeren, lahko zdravilo Hefiya dobivate samo. Če imate revmatoidni artritis in če hkrati z zdravilom Hefiya ne dobivate metotreksata, vam bo zdravnik morda predpisal 40 mg zdravila Hefiya vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.

Luskavica (psoriaza) v plakih		
Starost ali telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Odrasli	Začetni odmerek 80 mg (ena 80-mg injekcija), nato pa 40 mg vsak drugi teden, z začetkom en teden po začetnem odmerku.	Nadaljevati morate z injiciranjem zdravila Hefiya tako dolgo, kot vam je naročil zdravnik. Če ta odmerek ne deluje dovolj dobro, vam bo zdravnik lahko odmerek povečal na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Hidradenitis suppurativa		
Starost ali telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Odrasli	Začetni odmerek 160 mg (dve 80-mg injekciji v enem dnevu ali ena 80-mg injekcija na dan dva zaporedna dneva), ki mu sledi 80 mg (ena 80-mg injekcija) dva tedna kasneje. Čez nadaljnja dva tedna nadaljujte z odmerkom 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden, kot vam je predpisal zdravnik.	Priporočljivo je, da na prizadetih področjih vsak dan uporabite antiseptično čistilno tekočino.
Mladostniki, stari od 12 do 17 let, ki tehtajo 30 kg ali več	Začetni odmerek 80 mg (ena 80-mg injekcija), čemur sledi 40 mg vsak drugi teden, z začetkom en teden kasneje.	Če ta odmerek ne bo deloval dovolj dobro, bo zdravnik odmerek lahko povečal na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden. Priporočljivo je, da na prizadetih predelih vsak dan uporabite antiseptično čistilno tekočino.

Crohnova bolezen		
Starost ali telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Otroci, mladostniki in odrasli, ki tehtajo 40 kg ali več	Začetni odmerek 80 mg (ena 80-mg injekcija), čemur sledi 40 mg vsak drugi teden, z začetkom dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, vam zdravnik lahko predpiše začetni odmerek 160 mg (dve 80-mg injekciji na dan ali ena 80-mg injekcija dva dni zapored), ki mu sledi 80 mg (ena 80-mg injekcija v enem dnevu) dva tedna kasneje. Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	Če ta odmerek ne deluje dovolj dobro, lahko zdravnik odmerek poveča na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih		
Starost ali telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Otroci in mladostniki, stari od 6 do 17 let, ki tehtajo manj kot 40 kg	Začetni odmerek 40 mg, ki mu sledi 20 mg vsak drugi teden, z začetkom dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, lahko zdravnik predpiše začetni odmerek 80 mg (ena 80-mg injekcija v enem dnevu), ki mu sledi 40 mg dva tedna kasneje. Zatem je običajni odmerek 20 mg vsak drugi teden.	Če ta odmerek ne deluje dovolj dobro, lahko zdravnik vašega otroka poveča pogostnost odmerjanja na 20 mg vsak teden.

Ulcerozni kolitis		
Starost ali telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Odrasli	Začetni odmerek je 160 mg (dve 80-mg injekciji v enem dnevu ali ena 80-mg injekcija na dan dva zaporedna dneva), nato 80 mg (ena 80-mg injekcija) dva tedna pozneje. Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	Če ta odmerek ne deluje dovolj dobro, lahko zdravnik odmerek poveča na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Ulcerozni kolitis pri pediatričnih bolnikih		
Starost in telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo 40 kg ali več	Začetni odmerek je 160 mg (dve 80 mg injekciji v enem dnevu ali ena 80 mg injekcija na dan dva zaporedna dneva) ter nato 80 mg (ena 80 mg injekcija v enem dnevu) dva tedna pozneje. Zatem je običajni odmerek 80 mg vsak drugi teden.	Bolniki, ki dopolnijo 18 let, medtem ko prejemajo odmerek 80 mg vsak drugi teden, naj nadaljujejo zdravljenje s predpisanim odmerkom.
Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo manj kot 40 kg	Začetni odmerek je 80 mg (ena 80 mg injekcija) ter nato 40 mg (v obliki ene 40 mg injekcije) dva tedna pozneje Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	Bolniki, ki dopolnijo 18 let, medtem ko prejemajo odmerek 40 mg vsak drugi teden, naj nadaljujejo zdravljenje s predpisanim odmerkom.

Neinfekcijski uveitis		
Starost ali telesna masa	**Odmerjanje in pogostnost jemanja**	**Opombe**
Odrasli	Začetni odmerek 80 mg (ena 80-mg injekcija), čemur sledi odmerek 40 mg vsak drugi teden, z začetkom en teden po začetnem odmerku.	V primeru neinfekcijskega uveitisa se kortikosteroidi ali druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem lahko še nadalje uporabljajo ob uporabi zdravila Hefiya. Zdravilo Hefiya se lahko daje tudi samo. Z injiciranjem zdravila Hefiya morate nadaljevati tako dolgo, kot vam je naročil zdravnik.
Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo 30 kg ali več	40 mg vsak drugi teden.	Zdravnik lahko predpiše začetni odmerek 80 mg, ki se lahko uporabi en teden pred začetkom zdravljenja z običajnim odmerkom 40 mg vsak drugi teden. Priporočljiva je uporaba zdravila Hefiya v kombinaciji z metotreksatom.
Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo manj kot 30 kg	20 mg vsak drugi teden.	Zdravnik lahko predpiše začetni odmerek 40 mg, ki se lahko uporabi en teden pred začetkom zdravljenja z običajnim odmerkom 20 mg vsak drugi teden. Priporočljiva je uporaba zdravila Hefiya v kombinaciji z metotreksatom.

Način in pot uporabe zdravila

Zdravilo Hefiya se injicira pod kožo (subkutana uporaba).

Podrobna navodila za injiciranje zdravila Hefiya so navedena v poglavju 7, **"Navodila za uporabo"**.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Hefiya, kot bi smeli

Če pomotoma injicirate zdravilo Hefiya pogosteje, kot bi smeli, se morate posvetovati z zdravnikom ali s farmacevtom in mu pojasniti, da ste uporabili večji odmerek, kot ga potrebujete. Vedno vzemite s seboj zunanjo ovojnino zdravila napolnjenega peresnika, tudi če je prazna.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Hefiya

Če pozabite dati injekcijo, si morate naslednji odmerek zdravila Hefiya injicirati, čim se spomnite. Nato uporabite naslednji odmerek, kot bi ga uporabili po prvotnem urniku injiciranja, če ne bi pozabili odmerka.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Hefiya

O odločitvi, da bi prenehali uporabljati zdravilo Hefiya, se morate posvetovati z zdravnikom. Vaši simptomi se lahko po prenehanju zdravljenja povrnejo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Večina neželenih učinkov je blagih do zmernih. Nekateri pa so lahko resni in zahtevajo zdravljenje. Neželeni učinki se lahko pojavijo do 4 mesece ali več po zadnji injekciji zdravila Hefiya.

Takoj poiščite zdravniško pomoč, če opazite katere od naslednjih znakov alergijske reakcije ali srčnega popuščanja:

- hud izpuščaj, koprivnico;
- oteklost obraza, dlani in stopal;
- težave pri dihanju, požiranju;
- težko dihanje ob telesni dejavnosti ali med ležanjem ali otekanje nog.

Zdravniku čim prej povejte, če opazite kaj od naslednjega:

- znake in simptome okužbe, npr. zvišano telesno temperaturo, splošno slabo počutje, rane, težave z zobmi, pekoč občutek med uriniranjem, občutek šibkosti ali utrujenosti ali kašelj,
- simptome težav z živci, kot je mravljinčenje; omrtvelost, dvojni vid ali šibkost rok ali nog,
- znake kožnega raka, kot sta bula ali odprta rana, ki se ne zaceli,
- znake in simptome, ki nakazujejo bolezni krvi, npr. dolgotrajno zvišana telesna temperatura, modrice, krvavitve, bledica.

Med uporabo adalimumaba so opazili naslednje neželene učinke:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- reakcije na mestu injiciranja (vključno z bolečino, oteklostjo, pordelostjo ali srbenjem);
- okužbe dihalnega trakta (vključno s prehladom, izcedkom iz nosu, okužbo sinusov, pljučnico);
- glavobol;
- bolečine v trebuhu;
- občutek siljenja na bruhanje, bruhanje;
- izpuščaj;
- bolečina v mišicah.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- resne okužbe (vključno z zastrupitvijo krvi in gripo);
- črevesne okužbe (vključno z gastroenteritisom);
- okužbe kože (vključno s celulitisom in pasovcem);
- okužbe ušesa;
- okužbe ustne votline (vključno z okužbami zob in herpesom);
- okužbe reproduktivnih organov;
- okužbe sečil;
- glivične okužbe;
- okužbe sklepov;
- benigni tumorji;
- kožni rak;
- alergijske reakcije (vključno s sezonskimi alergijami);
- dehidracija;
- spremenljivo razpoloženje (vključno z depresijo);
- anksioznost;
- otežkočeno spanje;
- motnje v občutenju kot so ščemenje, zbadanje ali omrtvelost;
- migrena;

- simptomi stisnjenja živčnih korenin (vključno z bolečino v spodnjem delu hrbta in nogah);
- motnje vida;
- vnetje oči;
- vnetje očesne veke in otekanje oči;
- vrtoglavica (občutek vrtenja prostora);
- občutek hitrega bitja srca;
- visok krvni tlak;
- zardevanje;
- hematom (trdna oteklina s strjeno krvjo);
- kašelj;
- astma;
- hitro zadihanje;
- krvavitve v trebuhu;
- dispepsija (slaba prebava, napihnjenost, zgaga);
- bolezen refluksa kisline;
- Sjögrenov sindrom (vključno s suhimi očmi in suhimi usti);
- srbenje;
- srbeč izpuščaj;
- modrice;
- vnetje kože (kot je ekcem);
- lomljivost nohtov na rokah in nogah;
- povečano potenje;
- izpadanje las;
- pojav ali poslabšanje psoriaze;
- krči mišic;
- kri v urinu;
- težave z ledvicami;
- bolečine v prsih;
- edem (kopičenje tekočine v telesu, ki povzroči otekanje prizadetega tkiva);
- vročina;
- zmanjšanje števila krvnih ploščic, kar poveča tveganje krvavitev ali podplutb;
- počasno celjenje.

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- nenavadne okužbe (vključujejo tuberkulozo in druge okužbe, ki se pojavijo ob slabši telesni odpornosti na bolezen);
- nevrološke okužbe (vključno z virusnim meningitisom);
- okužba očesa;
- bakterijske okužbe;
- divertikulitis (vnetje in okužba debelega črevesa);
- rak, vključno z rakom, ki zajame limfni sistem (limfom) in melanomom (vrsta kožnega raka);
- imunske bolezni, ki lahko prizadenejo pljuča, kožo in limfne vozle (najpogosteje v obliki stanja, imenovanega sarkoidoza);
- vaskulitis (vnetje krvnih žil);
- tremor (tresenje);
- nevropatija (poškodba živcev);
- kap;
- izguba sluha, šumenje v ušesih;
- občutek neenakomernega bitja srca kot je preskakovanje utripov;
- težave s srcem, ki lahko povzročijo kratko sapo ali otekanje gležnjev;
- srčni napad;
- razširitev v steni večje arterije, vnetje in krvni strdek v veni, zamašitev žile;
- pljučna bolezen, ki povzroči kratko sapo (vključno z vnetjem);

- pljučni embolizem (zamašitev arterije v pljučih);
- plevralna efuzija (nenormalno zbiranje tekočine v plevralnem prostoru);
- vnetje trebušne slinavke, ki povzroča težjo bolečino v trebuhu in hrbtu;
- bolečine pri požiranju;
- edem (otekanje) obraza;
- vnetje žolčnika, žolčni kamni;
- zamaščenost jeter (kopičenje maščobe v jetrnih celicah);
- nočno potenje;
- brazgotinjenje;
- neobičajen razpad mišic;
- sistemski eritematozni lupus (bolezen imunskega sistema, vključno z vnetjem kože, srca, pljuč, sklepov in drugih organskih sistemov);
- motnje spanja;
- impotenca;
- vnetja.

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- levkemija (rak, ki prizadene kri in kostni mozeg);
- hude alergijske rekcije s šokom;
- multipla skleroza;
- bolezni živčevja (kot je vnetje optičnega živca v očesu in sindrom Guillain-Barré, bolezen, ki lahko povzroči šibkost mišic, nenormalna občutenja, mravljinčenje v rokah in zgornjem delu telesa);
- srce neha črpati kri;
- pljučna fibroza (zabrazgotinjenje pljuč);
- intestinalna perforacija (luknja v črevesni steni);
- hepatitis (vnetje jeter);
- reaktivacija okužbe s hepatitisom B;
- avtoimunski hepatitis (vnetje jeter, ki ga povzroči lastni imunski sistem);
- kožni vaskulitis (vnetje krvnih žil v koži);
- sindrom Stevens-Johnson (smrtno nevarna reakcija z gripi podobnimi simptomi in mehurjastim izpuščajem);
- edem (otekanje) obraza, povezan z alergijskimi reakcijami;
- multiformni eritem (vnetni kožni izpuščaj);
- sindrom podoben lupusu;
- angioedem (lokalizirano otekanje kože);
- lihenoidna reakcija kože (srbeč rdeče-vijolični kožni izpuščaj).

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- jetrnovranični limfom celic T (redka oblika krvnega raka, ki je pogosto smrtna);
- karcinom Merklovih celic (tip kožnega raka);
- Kaposijev sarkom, redka oblika raka, ki je posledica okužbe s humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom se najpogosteje pojavlja kot škrlatne spremembe na koži;
- odpoved jeter;
- poslabšanje stanja, ki se imenuje dermatomiozitis (viden kot kožni izpuščaj, ki ga spremlja mišična šibkost);
- povečanje telesne mase (pri večini bolnikov je bilo povečanje telesne mase majhno).

Nekateri neželeni učinki, ki so bili opaženi pri adalimumabu, nimajo simptomov in se jih lahko odkrije le pri krvnih testih. Ti neželeni učinki so:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- nizke krvne vrednosti za bele krvne celice;
- nizke krvne vrednosti za rdeče krvne celice;
- povečani lipidi v krvi;
- zvišani jetrni encimi.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- visoke krvne vrednosti za bele krvne celice;
- nizke krvne vrednosti za trombocite;
- povečana sečna kislina v krvi;
- nenormalne krvne vrednosti za natrij;
- nizke krvne vrednosti za kalcij;
- nizke krvne vrednosti za fosfat;
- visok krvni sladkor;
- visoke krvne vrednosti za laktat dehidrogenazo;
- avtoprotitelesa prisotna v krvi;
- nizke krvne vrednosti za kalij.

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- povečane vrednosti bilirubina (krvni test jetrne funkcije).

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)

- nizke vrednosti za bele krvne celice, rdeče krvne celice in trombocite.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Hefiya

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki/pretisnem omotu/škatlici poleg oznake “EXP”. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Alternativno shranjevanje:

Če je potrebno (na primer kadar potujete), lahko zdravilo Hefiya hranite pri sobni temperaturi (do 25 ºC) za največ do 42 dni – zagotovite, da bo zaščiteno pred svetlobo. Ko ga enkrat, namesto v hladilniku, shranjujete pri sobni temperaturi, **morate napolnjen injekcijski peresnik porabiti v 42 dneh ali pa zavreči**, tudi če ga pozneje vrnete v hladilnik. Zapisati si morate datum, ko je bil napolnjen injekcijski peresnik vzet iz hladilnika in datum, po katerem ga je potrebno zavreči.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Hefiya

- Učinkovina je adalimumab. En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 80 mg adalimumaba v 0,8 ml raztopine.
- Druge sestavine zdravila so adipinska kislina, manitol (E421), polisorbat 80 (E433), klorovodikova kislina (E507), natrijev hidroksid (E524) in voda za injekcije (glejte poglavje 2: "Zdravilo Hefiya vsebuje natrij").

Izgled zdravila Hefiya in vsebina pakiranja

Zdravilo Hefiya 80 mg raztopina za injiciranje (injekcija) v napolnjenem injekcijskem peresniku je na voljo kot 0,8-ml bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna ali rahlo rumenkasta raztopina.

Zdravilo Hefiya je na voljo v injekcijski brizgi za enkratno uporabo, v injekcijskem peresniku trikotne oblike, s prozornim okencem in oznako. Injekcijska brizga v peresniku je narejena iz prozornega stekla tipa I z iglo iz nerjavečega jekla premera 29 G in notranjim gumijastim pokrovčkom za iglo (termoplastični elastomer) ter vsebuje 0,8 ml raztopine.

Škatle vsebujejo 1, 2 in 3 napolnjene injekcijske peresnike zdravila Hefiya.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.
Zdravilo Hefiya je lahko na voljo v napolnjeni injekcijski brizgi in napolnjenem injekcijskem peresniku..

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Avstrija

Proizvajalec

Sandoz GmbH Schaftenau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Avstrija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Avstrija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien
Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

България
Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Česká republika
Sandoz s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark/Norge/Ísland/Sverige
Sandoz A/S
Tlf./Sími/Tel: +45 63 95 10 00

Deutschland
Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti
Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Ελλάδα
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España
Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

France
Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska
Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland
Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia
Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Κύπρος
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
(Ελλάδα)
Τηλ: +30 216 600 5000

Lietuva
Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg
Sandoz nv/sa (Belgique/Belgien)
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Magyarország
Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Malta
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +356 99644126

Nederland
Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Österreich
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska
Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

Portugal
Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

România
Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija
Sandoz farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 29 02

Slovenská republika
Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland
Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

United Kingdom (Northern Ireland)
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Latvija
Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

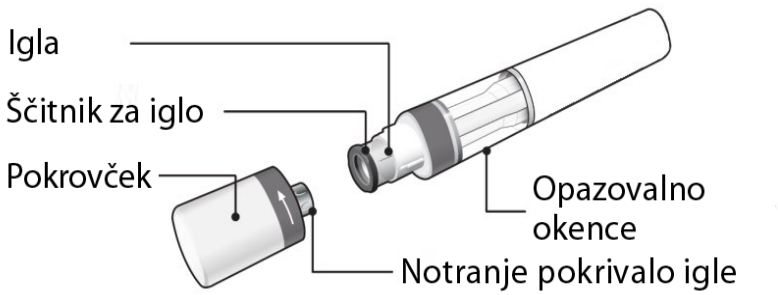
Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila https://www.ema.europa.eu.

7. Navodila za uporabo

Da ne pride do morebitnih okužb in da zagotovite, da zdravilo Hefiya pravilno uporabljate, je pomembno, da upoštevate ta navodila.

Preden injicirate zdravilo Hefiya, morate ta navodila za uporabo prebrati, razumeti in jih upoštevati. Preden zdravilo Hefiya prvič uporabite, vam mora zdravstveni delavec pokazati, kako ga pravilno pripraviti in injicirati z napolnjenim injekcijskim peresnikom zdravila Hefiya z enim odmerkom. Če imate kakršna koli vprašanja, se pogovorite z zdravstvenim delavcem.

Vaš napolnjen injekcijski peresnik zdravila Hefiya za enkratno uporabo



Slika A: Deli injekcijskega peresnika z zdravilom Hefiya

Na ***sliki A*** je injekcijski peresnik prikazan z odstranjenim pokrovčkom. Pokrovčka **ne odstranjujte**, dokler niste pripravljeni na injiciranje.

Pomembno je, da:
• **ne uporabljate** injekcijskega peresnika, če je pečat zunanje škatle ali varnostni pečat na peresniku zlomljen; • pustite injekcijski peresnik v zaprti zunanji škatli, dokler niste pripravljeni na njegovo uporabo; • **nikoli ne pustite** injekcijskega peresnika nenadzorovanega, nezaščitenega pred nedovoljenimi posegi; • **ne uporabite** injekcijskega peresnika, če vam je padel, je videti poškodovan ali če ste ga spustili z odstranjenim pokrovčkom; • zdravilo Hefiya **injicirate** 15–30 minut po tem, ko ste ga vzeli iz hladilnika, da bo občutek pri injiciranju prijetnejši; • injekcijski peresnik zavržete takoj po uporabi. **Injekcijskega peresnika ne uporabite ponovno.** Glejte točko **„8. Odstranjevanje uporabljenih injekcijskih peresnikov“** na koncu teh navodil za uporabo.

Shranjevanje injekcijskega peresnika

- Škatlo z injekcijskim peresnikom shranjujte v hladilniku pri temperaturi med 2 °C in 8 °C.
- Če je potrebno, na primer kadar potujete, lahko zdravilo Hefiya hranite pri sobni temperaturi (do 25 °C) največ 42 dni – zagotovite, da bo zaščiteno pred svetlobo. Ko ga enkrat namesto v hladilniku shranjujete pri sobni temperaturi, **morate napolnjen injekcijski peresnik porabiti v 42 dneh ali zavreči**, tudi če ga pozneje vrnete v hladilnik.
- Zapisati si morate datum, ko je bil napolnjeni injekcijski peresnik vzet iz hladilnika, in datum, po katerem ga je treba zavreči.
- Injekcijski peresnik hranite v originalni ovojnini, dokler ni pripravljen za uporabo, da ga zaščitite pred svetlobo.
- Injekcijskega peresnika ne hranite na ekstremni vročini ali mrazu.
- Injekcijskega peresnika ne zamrzujte.

Zdravilo Hefiya in vsa zdravila shranjujte nedosegljivo otrokom.

Kaj potrebujete za injiciranje?

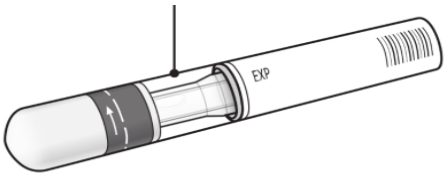
Na čisto, ravno površino pripravite naslednje.
V škatli je priloženo:

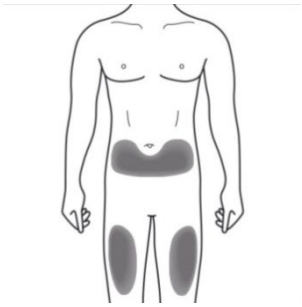
- napolnjen(a) injekcijski(a) peresnik(a) z zdravilom Hefiya (glejte ***sliko A***). En injekcijski peresnik vsebuje 80 mg/0,8 ml adalimumaba.

Ni priloženo v škatli z injekcijskim peresnikom (glejte ***sliko B***):

- alkoholni zloženec
- košček vate ali gaze
- vsebnik za ostre predmete; glejte točko „**8. Odstranjevanje uporabljenih injekcijskih peresnikov**“ na koncu teh navodil za uporabo
- obliž

Slika B: Predmeti, ki niso priloženi v škatli

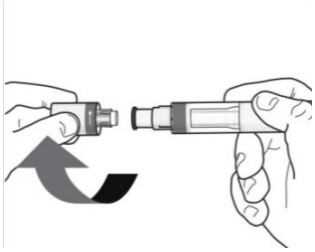
Pred injiciranjem **Priprava injekcijskega peresnika**	
• Da bo injiciranje prijetnejše, vzemite injekcijski peresnik iz hladilnika približno od 15 do 30 minut pred injiciranjem zdravila Hefiya, da se ogreje na sobno temperaturo. • Poglejte skozi opazovalno okence. Raztopina mora biti brezbarvna ali rahlo rumenkasta ter bistra do rahlo opalescentna. **Ne uporabite** je, če opazite prisotnost delcev in/ali obarvanost. Morda boste videli majhne zračne mehurčke, kar je normalno. Če vas skrbi videz raztopine, se po pomoč obrnite na farmacevta. • Poglejte datum izteka roka uporabnosti (EXP) na injekcijskem peresniku (glejte ***sliko C***). Injekcijskega peresnika ne uporabite, če je rok uporabnosti že potekel. • Ne uporabite, če je varnostni pečat zlomljen. **Obrnite se na farmacevta, če vaš injekcijski peresnik ne ustreza kateremu izmed zgornjih pogojev.**	Opazovalno okence  ***Slika C:*** Varnostno preverjanje pred injiciranjem

1. Izbira mesta injiciranja:	
• Priporočeno mesto injiciranja je sprednji del stegen. Uporabite lahko tudi spodnji del trebuha, vendar ne predela 5 cm okrog popka (glejte ***sliko D***). • Pri vsakem injiciranju zamenjajte mesto injiciranja. • Ne injicirajte v bolečo, podpluto, pordelo, luskasto ali zatrdelo kožo. Izogibajte se predelom z brazgotinami ali strijami. Če imate luskavico, si **NE** injicirajte neposredno v predele s psoriatičnimi plaki.	 ***Slika D:*** Izberite mesto injiciranja

2. Čiščenje mesta injiciranja:	
• Roke si dobro umijte z milom in vodo. • S krožnim gibom obrišite mesto injiciranja z alkoholnim zložencem. Pustite, da se pred injiciranjem posuši (glejte ***sliko E***). • Predela se pred injiciranjem ne dotikajte več.	 ***Slika E:*** Očistite mesto injiciranja

3. Odstranjevanje pokrovčka z injekcijskega peresnika:

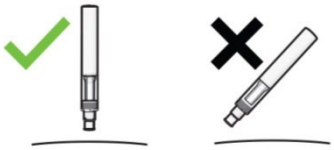
- Pokrovček odstranite šele, ko ste pripravljeni za uporabo injekcijskega peresnika.
- Pokrovček odvijte v smeri puščic (glejte ***sliko F***).
- Ko pokrovček odstranite, ga zavrzite. **Pokrovčka ne skušajte ponovno pritrditi.**
- Injekcijski peresnik uporabite v 5 minutah po odstranitvi pokrovčka.
- Iz igle bo morda prišla kapljica tekočine. To je normalno.



Slika F: Odstranite pokrovček

4. Kako držati injekcijski peresnik:

- Injekcijski peresnik držite pod kotom 90 stopinj na očiščeno mesto injiciranja (glejte ***sliko G***).



Pravilno **Nepravilno**

Slika G: Držite peresnik

Injiciranje

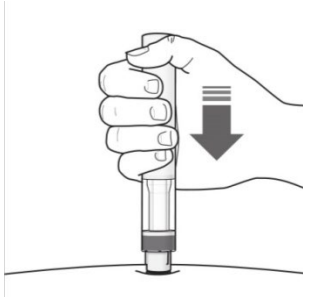
Nujno preberite pred injiciranjem
Med injiciranjem boste zaslišali **2 glasna klika**:

- **Prvi klik** pomeni, da se je injiciranje **začelo**.
- Nekaj sekund pozneje **drugi klik** pomeni, da se je injiciranje **skoraj** končalo.

Še naprej trdno pritiskajte injekcijski peresnik ob kožo, dokler **zeleni kazalnik** ne napolni okenca in se neha premikati.

5. Začetek injiciranja:

- Injekcijski peresnik pritisnite trdno ob kožo in sprožite injiciranje (glejte ***sliko H***).
- **Prvi klik** pomeni, da se je injiciranje začelo.
- Injekcijski peresnik trdno **pritiskajte** ob kožo.
- **Zeleni kazalnik** prikazuje napredek injiciranja.



Slika H: Sprožite injiciranje

6. Zaključek injiciranja:

- Poslušajte, da boste zaslišali **drugi klik**. To pomeni, da je injiciranje **skoraj** končano.
- Preverite, da je **zeleni kazalnik** zapolnil okence in se je nehal premikati (glejte ***sliko I***).
- Injekcijski peresnik zdaj lahko odstranite.

Slika I: Končajte injiciranje

Po injiciranju

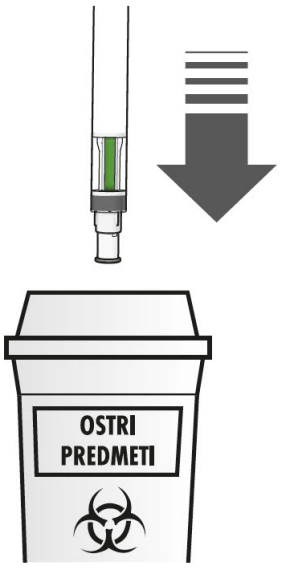
7. Preverite, da je zeleni kazalnik zapolnil okence (glejte ***sliko J***)**:**

- To pomeni, da je bilo zdravilo aplicirano. Obrnite se na zdravnika, če zeleni kazalnik ni viden.
- Na mestu injiciranja je lahko malo krvi. S koščkom vate ali gaze 10 sekund pritiskajte na mesto injiciranja. Mesta injiciranja ne drgnite. Na mesto injiciranja si lahko po potrebi nalepite majhen obliž.

Slika J: Preverite zeleni kazalnik

8. Odstranjevanje uporabljenih injekcijskih peresnikov:

- Uporabljene injekcijske peresnike zavrzite v vsebnik za ostre predmete (vsebnik, ki ga lahko zaprete in ščiti pred vbodi; glejte ***sliko K***). Zaradi varnosti in zdravja vas in drugih oseb injekcijskih peresnikov nikoli ne smete ponovno uporabiti.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.



Slika K: Zavrzite uporabljen injekcijski peresnik

Če imate kakršna koli vprašanja, se pogovorite z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, ki so seznanjeni z zdravilom Hefiya.