

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
06.05.2020 № 1073
Реєстраційне посвідчення
UA/17973/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
20.04.2021 № 773

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Хайрімоз 40
(Hyrimoz 40)

Склад:

діюча речовина: адалімумаб;

І попередньо наповнений шприц містить 40 мг адалімумабу у 0,8 мл розчину;

допоміжні речовини: кислота адипінова; кислота лимонна, моногідрат; натрію хлорид; маніт (Е 421); полісорбат 80; натрію гідроксид (для коригування рН); кислота хлористоводнева (для коригування рН); вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий або дещо опалесцюючий, безбарвний або злегка жовтуватий розчин.

Фармакотерапевтична група.

Імуносупресанти. Інгібітори фактора некрозу пухлини-альфа. Адалімумаб.
Код АТХ L04A B04.

Фармакологічні властивості.

Хайрімоз 40 (адалімумаб) – це рекомбінантний імуноглобулін (IgG₁) людини, моноклональне антитіло, що містить тільки пептидні послідовності людини. Препарат був створений за технологією фагового відображення, що дало змогу отримати характерні тільки для людини варіабельні ділянки важких та легких ланцюгів, які проявляють свою специфічність щодо фактора некрозу пухлин (ФНП), а також важкий ланцюг IgG₁ людини та послідовність легких ланцюгів каппа-типу. Адалімумаб зв'язується з високим ступенем спорідненості та зі специфічністю з розчинним ФНП-альфа, але не з лімфотоксином (ФНП-бета). Адалімумаб продукується шляхом отримання рекомбінантної ДНК в експресуючій системі клітин ссавців. Складається з 1300 амінокислот, молекулярна маса становить близько 148 кілодальтонів.

Адалімумаб специфічно зв'язується з ФНП та нейтралізує біологічні ефекти ФНП, блокуючи його взаємодію з р55- та р75-рецепторами ФНП на поверхні клітини. ФНП – це природний цитокін, який бере участь у нормальних запальних та імунних реакціях організму. Підвищені рівні ФНП виявляють

у синовіальній рідині пацієнтів з ревматоїдним артритом (РА), ювенільним ревматоїдним артритом (ЮРА), псоріатичним артритом (ПсА) та анкілозуючим спондилітом (АС). ФНП відіграє важливу роль у розвитку патологічного запалення і руйнуванні тканин суглобів, що є характерним для цих захворювань. Підвищені рівні ФНП виявляються також у псоріатичних бляшках. Застосування Хайрімоза 40 пацієнтам із бляшковим псоріазом може зменшити потовщення епідермісу та інфільтрацію запальними клітинами. Взаємозв'язок між цими фармакодинамічними ефектами та механізмом(-ами), через які адаліумаб проявляє свою клінічну ефективність, невідомий.

Адаліумаб модулює також біологічні реакції відповіді, що індукуються або регулюються ФНП, включаючи зміни рівнів молекул адгезії, відповідальних за міграцію лейкоцитів (ELAM-1, VCAM-1 та ICAM-1 при IC_{50} $1 - 2 \times 10^{-10}$ М).

Фармакодинаміка.

У пацієнтів з РА адаліумаб спричиняв швидке зменшення, порівняно з початковими параметрами, рівнів показників гострої фази запалення (С-реактивного протеїну (СРП), цитокінів сироватки крові (IL-6) та швидкості осідання еритроцитів). Зниження рівнів СРП спостерігалось також і у пацієнтів з ЮРА, хворобою Крона, виразковим колітом та гнійним гідраденітом поряд зі значним зменшенням експресії ФНП-альфа та запальних маркерів, таких як лейкоцитарний антиген (HLA-DR) та мієлопероксидаза (МРО), у товстому кишечнику пацієнтів з хворобою Крона. Також спостерігалось зниження рівнів матриксних металопротеїназ (ММР-1 та ММР-3) у сироватці крові, які спричиняють ремоделювання тканин, що лежить в основі руйнування хряща. У хворих з РА, ПсА та АС часто спостерігається від слабкого до помірного ступеня анемія та лімфоцитопенія, а також підвищення кількості нейтрофілів та тромбоцитів. При застосуванні адаліумаба зазвичай спостерігається покращення цих гематологічних ознак хронічного запалення.

Фармакокінетика.

Абсорбція та розподіл.

Після одноразового підшкірного введення 40 мг адаліумабу абсорбція та розподіл адаліумабу були повільними, середня пікова концентрація в сироватці крові досягалася приблизно через 5 днів після введення. Середня абсолютна біодоступність адаліумабу, розрахована в трьох дослідженнях, після застосування одноразової дози 40 мг підшкірно становила 64 %.

Після одноразового внутрішньовенного введення у дозах від 0,25 до 10 мг/кг концентрації були пропорційні дозам. Після застосування дози 0,5 мг/кг (приблизно 40 мг) кліренс був у діапазоні 11–15 мл/год, об'єм розподілу (V_{ss}) становив від 5 до 6 л, середній термінальний період напіввиведення становив приблизно 2 тижні. Концентрації адаліумабу у синовіальній рідині у пацієнтів з РА становили 31–96 % від рівня в сироватці крові.

Після підшкірного застосування адаліумабу у дозі 40 мг 1 раз на 2 тижні у пацієнтів з РА рівноважні концентрації становили від 5 мкг/мл (без супутнього застосування метотрексату) до 8–9 мкг/мл (з метотрексатом) відповідно. Концентрації адаліумабу в сироватці крові у рівноважному стані зростали майже пропорційно до підшкірно введених доз 20, 40 та 80 мг 1 раз на 2 тижні або щотижня. Після підшкірного застосування адаліумабу у дозі 24 мг/м² (до 40 мг) 1 раз на 2 тижні у пацієнтів з поліартикулярним ЮРА віком від 4 до 17 років рівноважні концентрації (показники вимірювались з 20-го по 48-й тиждень) становили $5,6 \pm 5,6$ мкг/мл (102 % CV – коефіцієнт варіації) без супутнього застосування метотрексату та $10,9 \pm 5,2$ мкг/мл (47,7 % CV) з метотрексатом.

У дітей з поліартикулярним ЮРА віком 2–4 роки та у дітей віком від 4 років, маса тіла яких менше 15 кг, після застосування адаліумабу у дозі 24 мг/м² з метотрексатом середнє значення рівноважних концентрацій становило $7,9 \pm 5,6$ мкг/мл (101 % CV).

Після підшкірного застосування адаліумабу у дозі 24 мг/м² (до 40 мг) 1 раз на 2 тижні у пацієнтів віком від 6 до 17 років з ентезит-асоційованим артритом рівноважні концентрації (показники вимірювались на 24-му тижні) становили $8,8 \pm 6,6$ мкг/мл без супутнього застосування метотрексату та $11,8 \pm 4,3$ мкг/мл з метотрексатом відповідно.

У дорослих пацієнтів із псоріазом середня рівноважна концентрація становила 5 мкг/мл протягом монотерапії адаліумабом у дозі 40 мг 1 раз на 2 тижні.

Після підшкірного застосування адаліумаба у дозі 0,8 мг/кг (до максимум 40 мг) 1 раз на 2 тижні у дітей із хронічним бляшковим псоріазом рівноважні концентрації становили приблизно $7,4 \pm 5,8^{\circ}$ мкг/мл (79 % CV).

У пацієнтів з гнійним гідраденітом після введення адаліумабу у дозі 160 мг на тижні 0 з наступним введенням 80 мг на тижні 2 концентрація у сироватці крові становила приблизно від 7 до 8 мкг/мл на тижні 2 та тижні 4. Середня рівноважна концентрація з тижня 12 до тижня 36 становила приблизно від 8 до 10 мкг/мл під час введення адаліумаба у дозі 40 мг кожного тижня.

Вплив адаліумабу на підлітків з гідраденітом було визначено за допомогою фармакокінетичного моделювання та симуляції на основі фармакокінетики при інших показаннях у дітей (бляшковий псоріаз, ювенільний ревматоїдний (ідіопатичний) артрит (ЮРА), хвороба Крона (ХК) та ентезит-асоційований артрит). Рекомендований режим дозування для підлітків з гідраденітом – 40 мг 1 раз на 2 тижні. Оскільки вплив адаліумабу може залежати від маси тіла, підліткам з високою масою тіла та недостатньою відповіддю на лікування можна застосовувати рекомендовану дозу для дорослих – по 40 мг один раз на тиждень.

У пацієнтів з хворобою Крона після введення адаліумабу у дозі 80 мг на тижні 0 з наступним введенням 40 мг на тижні 2 концентрація у сироватці крові становила приблизно 5,5 мкг/мл протягом індукційної терапії. Після введення адаліумаба у дозі 160 мг на тижні 0 з наступним введенням 80 мг на тижні 2 концентрація у сироватці крові становила приблизно 12 мкг/мл протягом індукційної терапії. Середня рівноважна концентрація становила приблизно 7 мкг/мл під час введення адаліумабу у підтримуючій дозі 40 мг 1 раз на 2 тижні.

У дітей з хворобою Крона середнього та високого ступеня активності початкова доза адаліумабу у відкритому дослідженні становила 160/80 мг або 80/40 мг на тижнях 0 та 2 залежно від маси тіла. На тижні 4 пацієнти були рандомізовані в співвідношенні 1 : 1 у групи, які отримували залежно від маси тіла або стандартну дозу (40/20 мг 1 раз на 2 тижні), або низьку дозу (20/10 мг 1 раз на 2 тижні) для підтримуючої терапії. Середня рівноважна концентрація становила приблизно $15,7 \pm 6,6$ мкг/мл на тижні 4 у пацієнтів з масою тіла 40 кг або більше (160/80 мг) та $10,6 \pm 6,1$ мкг/мл у пацієнтів з масою тіла менше 40 кг (80/40 кг).

У пацієнтів з виразковим колітом після введення адаліумабу у початковій дозі 160 мг на тижні 0 з наступним введенням 80 мг на тижні 2 концентрація у сироватці крові становила приблизно 12° мкг/мл протягом індукційної терапії. Середня рівноважна концентрація становила приблизно 8° мкг/мл під час введення адаліумабу у підтримуючій дозі 40 мг 1 раз на 2 тижні.

У пацієнтів з увеїтом після введення адаліумабу у початковій дозі 80 мг на тижні 0 з наступним введенням 40 мг 1 раз на 2 тижні, починаючи з тижня 1, середня рівноважна концентрація становила приблизно від 8 до 10 мкг/мл.

Вплив адаліумабу на стан дітей з увеїтом було визначено за допомогою фармакокінетичного моделювання та симуляції на основі фармакокінетики при інших показаннях у дітей (бляшковий псоріаз, ювенільний ревматоїдний (ідіопатичний) артрит (ЮРА), хвороба Крона (ХК) та ентезит-асоційований артрит).

Немає клінічних даних про вплив початкової дози адаліумабу на стан дітей віком до 6 років. Прогнозується, що за відсутності метотрексату початкова доза може призвести до підвищення системного впливу.

Виведення.

Популяційний фармакокінетичний аналіз даних більше ніж 1300 пацієнтів з РА виявив тенденцію до підвищення явного кліренсу адаліумабу з підвищенням маси тіла пацієнтів. З урахуванням поправок щодо різниці маси тіла було встановлено, що стать та вік мають мінімальний вплив на кліренс адаліумабу. Рівні вільного адаліумабу (не зв'язаного з антитілами проти адаліумабу

(ААА)) в сироватці крові були нижчими у пацієнтів, у яких виявлялись ААА. Хайрімоз 40 не вивчали у пацієнтів із порушеннями функцій печінки та нирок.

Клінічні характеристики.

Показання.

Ревматоїдний артрит (РА).

Хайрімоз 40 у комбінації з метотрексатом показаний для:

- лікування ревматоїдного артриту середнього та високого ступеня активності у дорослих пацієнтів, коли адекватна відповідь на терапію протиревматичними препаратами, що модифікують перебіг захворювання (DMARDs – disease-modifying antirheumatic drugs), включаючи метотрексат, не була отримана;
- лікування активного прогресуючого ревматоїдного артриту високого ступеня активності у дорослих пацієнтів, які раніше не отримували терапію метотрексатом.

Хайрімоз 40 можна застосовувати як монотерапію у разі непереносимості метотрексату або коли продовження терапії метотрексатом є неприйнятним.

Адалімумаб продемонстрував пригнічення прогресування структурного ураження суглобів, що було підтверджено рентгенографічно, та покращення функціонального стану при одночасному застосуванні з метотрексатом.

Ювенільний ревматоїдний (ідіопатичний) артрит (ЮРА).

Поліартикулярний ювенільний ревматоїдний (ідіопатичний) артрит.

Хайрімоз 40 у комбінації з метотрексатом показаний для лікування активного поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артриту у дітей віком від 2 років, у яких не було адекватної відповіді на терапію одним або кількома протиревматичними препаратами, що модифікують перебіг захворювання (DMARDs).

Хайрімоз 40 можна застосовувати як монотерапію у разі непереносимості метотрексату або коли продовження терапії метотрексатом є неприйнятним. Не було проведено досліджень застосування Хайрімоза 40 пацієнтам віком до 2 років.

Ентезит-асоційований артрит.

Хайрімоз 40 показаний для лікування активного ентезит-асоційованого артриту у дітей віком від 6 років, які не відповідали на традиційну терапію, або при наявності непереносимості чи медичних протипоказань до таких видів терапії.

Аксіальний спондилоартрит.

Анкілозуючий спондиліт (АС).

Хайрімоз 40 показаний для лікування дорослих пацієнтів з високим ступенем активності анкілозуючого спондиліту, які не відповіли на традиційну терапію.

Аксіальний спондилоартрит без рентгенологічного підтвердження АС.

Хайрімоз 40 показаний для лікування дорослих пацієнтів з високим ступенем активності аксіального спондилоартриту без рентгенологічного підтвердження АС, але з наявними ознаками запалення, на підставі підвищеного рівня СРП та/або за результатами МРТ (магнітно-резонансна томографія).

Псоріатичний артрит (ПсА).

Хайрімоз 40 показаний для лікування активного та прогресуючого псоріатичного артриту у дорослих пацієнтів, коли не було отримано адекватної відповіді на попередню терапію протиревматичними препаратами, що модифікують перебіг захворювання (DMARDs). Адалімумаб продемонстрував уповільнення темпів прогресування ураження периферичних суглобів, що визначається за допомогою рентгенографії, у пацієнтів із симетричною поліартикулярною формою захворювання та покращання функціонального стану.

Бляшковий псоріаз (БП).

Хайрімоз 40 показаний для лікування дорослих пацієнтів із помірним або тяжким перебігом хронічного бляшкового псоріазу, яким необхідна системна терапія.

Бляшковий псоріаз (БП) у дітей.

Хайрімоз 40 показаний для лікування хронічного бляшкового псоріазу з тяжким перебігом у дітей віком від 4 років, у яких не отримано клінічної відповіді або є протипоказання/ непереносимість місцевої терапії або фототерапії.

Гнійний гідраденіт (ГГ).

Хайрімоз 40 показаний для лікування активного помірнього та тяжкого гнійного гідраденіту (аспе inversa) у дорослих пацієнтів та у підлітків віком від 12 років, які не відповідали на традиційну системну терапію.

Хвороба Крона (ХК).

Хайрімоз 40 показаний для лікування хвороби Крона середнього та високого ступеня активності у дорослих пацієнтів, які не відповідали на повний курс терапії кортикостероїдами та/або імуносупресантами, або при наявності непереносимості чи медичних протипоказань до таких видів терапії.

Хвороба Крона (ХК) у дітей.

Хайрімоз 40 показаний для лікування хвороби Крона середнього та високого ступеня активності у дітей віком від 6 років, які не відповідали на традиційну терапію, включаючи первинну нутритивну терапію, терапію кортикостероїдами та/або імуномодуляторами, або при наявності непереносимості чи медичних протипоказань до таких видів терапії.

Виразковий коліт (ВК).

Хайрімоз 40 показаний для лікування виразкового коліту середнього та високого ступеня активності у дорослих пацієнтів, які не відповідали на традиційну терапію, включаючи терапію кортикостероїдами та/або 6-меркаптопурином або азатіоприном, або при наявності непереносимості чи медичних протипоказань до таких видів терапії.

Увеїт.

Хайрімоз 40 показаний для лікування неінфекційного інтермедіарного, заднього та панувейту у дорослих пацієнтів, які не відповідали на терапію кортикостероїдами, яким необхідно знизити дозу кортикостероїдів або при наявності непереносимості чи медичних протипоказань до терапії кортикостероїдами.

Увеїт у дітей.

Хайрімоз 40 показаний для лікування хронічного неінфекційного переднього увеїту у дітей віком від 2 років, які не відповідали або мали непереносимість традиційної терапії або яким традиційна терапія протипоказана.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до адаліумабу або до будь-якого іншого компонента препарату.
- Активний туберкульоз або інші тяжкі інфекції, такі як сепсис та опортуністичні інфекції (див. розділ «Особливості застосування»).
- Помірна та тяжка серцева недостатність (III/IV клас за NYHA) (див. розділ «Особливості застосування»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Адаліумаб вивчали за участю пацієнтів з РА, ЮРА та ПсА, які отримували препарат як монотерапію та одночасно з метотрексатом. Рівень формування антитіл був нижчим при одночасному застосуванні адаліумабу з метотрексатом порівняно з монотерапією. Введення адаліумабу без

метотрексату призводило до збільшення рівня формування антитіл, збільшення кліренсу та зниження ефективності адаліумабу.

- Не рекомендується одночасне застосування Хайрімоза 40 з анакірою (див. розділ «Особливості застосування»).
- Не рекомендується одночасне застосування Хайрімоза 40 з абатацептом (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливості застосування.

З метою покращення контролю застосування біологічних препаратів необхідно чітко фіксувати торгівельну назву та номер серії введеного препарату.

Інфекції.

Пацієнти, які застосовували блокатори ФНП, більш схильні до розвитку тяжких інфекцій.

Порушення функції легенів може збільшити ризик розвитку інфекцій. Тому за пацієнтами слід ретельно стежити та перевіряти на наявність інфекцій, включаючи туберкульоз, до, під час та після лікування Хайрімозом 40. Оскільки елімінація адаліумабу може тривати до чотирьох місяців, спостереження слід продовжувати протягом цього періоду.

Не слід застосовувати пацієнтам з активним інфекційним процесом, включаючи хронічні або локалізовані інфекції, поки інфекція не буде контрольована. У пацієнтів, які мають контакт із хворим на туберкульоз або повернулися з країн з високим рівнем захворюваності на туберкульоз або з ендемічних зон щодо мікозів (гістоплазмоз, кокцидіодомікоз або бластомікоз), слід оцінити співвідношення користь/ризик до початку застосування Хайрімоза 40 (див. нижче «Інші опортуністичні інфекції»).

Необхідно провести повне обстеження та ретельно спостерігати за пацієнтами, у яких під час лікування Хайрімозом 40 розвинулася нова інфекція. Лікування припинити при розвитку тяжкої інфекції або сепсису та застосувати відповідні протимікробні або протигрибкові препарати, поки інфекція не буде контрольована.

Слід з особливою обережністю застосовувати Хайрімоз 40 пацієнтам з рекурентними інфекціями або при преморбідних станах, що підвищують схильність до розвитку інфекцій.

Тяжкі інфекції: Повідомлялося про розвиток сепсису, рідко – туберкульозу, кандидозу, лістеріозу, легіонельозу та пневмоцистної інфекції при застосуванні антагоністів ФНП, включаючи адаліумаб. У клінічних дослідженнях спостерігалися й інші серйозні інфекції: пневмонія, пієлонефрит, септичний артрит та септицемія. Були повідомлення про госпіталізацію пацієнтів із інфекціями, що виникли (у тому числі з летальним наслідком).

Більшість тяжких інфекцій розвинулася на тлі застосування імуносупресивних засобів та основного захворювання.

Туберкульоз.

Повідомлялося про випадки реактивації та про розвиток нової інфекції туберкульозу, включаючи легеневу та нелегеневу форми (тобто дисемінований туберкульоз), у пацієнтів, які отримували лікування адаліумабом. До початку терапії Хайрімозом 40 пацієнтів потрібно ретельно обстежити щодо активного та неактивного (латентного) туберкульозу. Обстеження повинно включати вичерпну оцінку анамнезу пацієнта з туберкульозом або відомості про можливі контакти з хворими на активний туберкульоз та про попередню та/або супутню імуносупресивну терапію. Слід провести всім пацієнтам до початку терапії шкірний туберкуліновий тест (проба Манту) та рентгенографію грудної клітки. Позитивним результатом шкірного туберкулінового тесту при проведенні діагностики латентного туберкульозу вважається поява ущільнення (папули) діаметром 5 мм або більше (без врахування попередньої вакцинації БЦЖ). Слід враховувати можливість недиагностованого латентного туберкульозу у пацієнтів, які повернулися із країн з високим рівнем

захворюваності на туберкульоз або мали тісний контакт із хворим на активний туберкульоз. Лікування Хайрімозом 40 не слід проводити, якщо діагностується активний туберкульоз.

У разі латентного туберкульозу перед початком терапії Хайрімозом 40 потрібно провести специфічне профілактичне лікування. Слід зважити на необхідність застосування протитуберкульозного лікування перед початком терапії Хайрімозом 40 пацієнтам, які мають фактори ризику розвитку туберкульозної інфекції, але в яких отримано негативний результат тесту на латентний туберкульоз, та пацієнтам, які мали в анамнезі латентний або активний туберкульоз і для яких не може бути підтверджене відповідне лікування. Рішення про початок протитуберкульозної терапії для таких пацієнтів приймають після консультації з фтизіатром та оцінки ризику розвитку латентного туберкульозу і безпеки протитуберкульозного лікування.

Специфічне лікування латентного туберкульозу зменшує ризик реактивації туберкульозу у пацієнтів, які отримують лікування препаратом Хайрімоз 40. Незважаючи на профілактичне протитуберкульозне лікування, випадки реактивації туберкульозу траплялися у пацієнтів, які отримували препарат Хайрімоз 40. Також активний туберкульоз розвивався на тлі лікування Хайрімозом 40 у деяких пацієнтів з негативними результатами скринінгу на латентну туберкульозну інфекцію, а у деяких пацієнтів, які раніше перенесли успішну терапію активного туберкульозу, спостерігався повторний розвиток туберкульозу на тлі прийому блокаторів ФНП. Під час застосування Хайрімоза 40 пацієнтів слід оглядати щодо появи симптомів активного туберкульозу, особливо з огляду на можливість отримання псевдонегативних результатів тестів на латентний туберкульоз (таких як, у тяжких хворих і в імуноскомпрометованих пацієнтів).

Усіх пацієнтів потрібно попередити про необхідність консультації лікаря у разі появи ознак, що нагадують симптоми туберкульозу (наприклад, постійний кашель, зменшення маси тіла, субфебрильна температура, апатія) під час або після лікування Хайрімозом 40.

Інші опортуністичні інфекції.

Протягом лікування адалімумабом повідомлялося про розвиток опортуністичних інфекцій, у тому числі інвазивних грибкових інфекцій. Іноді такі інфекції своєчасно не діагностувалися, що призводило до пізнього початку лікування та іноді завершувалося летально. Пацієнти, які застосовують блокатори ФНП, більш схильні до розвитку серйозних грибкових інфекцій, таких як гістоплазмоз, кокцидіодомікоз, бластомікоз, аспергільоз, кандидоз тощо. Усіх пацієнтів у разі розвитку лихоманки, нездужання, зменшення маси тіла, підвищення пітливості, кашлю, задишки та/або інфільтратів у легенях або інших ознак серйозного системного захворювання (з шоком або без) слід негайно обстежити щодо виявлення збудників опортуністичних інфекцій.

У пацієнтів, які проживають або перебувають у ендемічних до мікозів регіонах, інвазивні грибкові інфекції слід підозрювати при появі відповідних симптомів системних грибкових інфекцій. Через існування підвищеного ризику розвитку гістоплазмозу або інших інвазивних грибкових інфекцій слід проводити емпіричну протигрибкову терапію до визначення збудника. У деяких пацієнтів результати тесту на виявлення гістоплазмозного антигену або антитіл могли бути негативними навіть при активній інфекції. Якщо доцільно, рішення щодо застосування емпіричної протигрибкової терапії таким хворим слід приймати після консультації з фахівцем у сфері діагностики та лікування інвазивних грибкових інфекцій, зважаючи на ризик розвитку грибкової інфекції, а також ризик внаслідок застосування протигрибкової терапії. Рекомендовано припинити застосування блокатора ФНП у разі розвитку тяжкої грибкової інфекції, поки інфекція не буде контрольована.

Реактивація гепатиту В.

Застосування блокаторів ФНП пов'язувалося з реактивацією вірусу гепатиту В (ВГВ) у хронічних носіїв. Іноді реактивація ВГВ на тлі терапії блокаторами ФНП була летальною. У більшості випадків пацієнти одночасно отримували й інші медичні препарати, що пригнічують імунну систему, що також могло вплинути на реактивацію ВГВ. До початку застосування блокаторів ФНП слід обстежити пацієнтів групи ризику щодо ВГВ. Слід з обережністю призначати блокатори ФНП

пацієнтам-носіям ВГВ, а у разі призначення – ретельно спостерігати за появою симптомів реактивації ВГВ протягом терапії та декілька місяців після припинення лікування. Немає даних щодо ефективності та безпеки застосування протівірусних препаратів для профілактики реактивації ВГВ у носіїв, які отримують блокатори ФНП. При реактивації ВГВ слід припинити терапію Хайрімозом[®]40 і призначити ефективне протівірусне лікування та відповідну підтримуючу терапію.

Неврологічні розлади.

При застосуванні блокаторів ФНП, у тому числі адаліумаба, повідомлялося про поодинокі випадки появи або загострення клінічних симптомів та/або радіографічних ознак демієлінізуючих захворювань центральної нервової системи, включаючи розсіяний склероз, неврит зорового нерва та демієлінізуючі захворювання периферичної нервової системи, включаючи синдром Гійєна – Барре. Рекомендується ретельна оцінка переваг/ризиків застосування адаліумаба для пацієнтів з демієлінізуючими розладами центральної або периферичної нервової системи. Необхідно припинити терапію Хайрімозом 40 у разі виникнення зазначених розладів. Відомо, що існує зв'язок між інтермедіарним увеїтом та демієлінізуючими розладами центральної нервової системи. Неврологічне обстеження необхідно проводити пацієнтам з неінфекційним інтермедіарним увеїтом перед тим, як розпочати терапію Хайрімозом 40, та регулярно протягом терапії, щоб оцінювати розвиток демієлінізуючих розладів центральної нервової системи.

Алергічні реакції.

Під час клінічних досліджень серйозні алергічні реакції, пов'язані з адаліумабом, виникали рідко. Повідомлялося про серйозні алергічні реакції, включаючи анафілаксію, після введення адаліумабу. При виникненні анафілактичної реакції або іншої серйозної алергічної реакції необхідно негайно припинити застосування Хайрімоза 40 і розпочати відповідну терапію.

Імуносупресія.

Під час клінічних досліджень адаліумаба у 64 пацієнтів з РА випадків пригнічення гіперчутливості сповільненого типу, зниження рівнів імуноглобулінів або кількісних змін ефекторних Т- та В-клітин, а також НК-клітин, моноцитів/макрофагів та нейтрофілів не спостерігалось.

Злоякісні новоутворення.

У контрольованих клінічних дослідженнях блокаторів ФНП частіше повідомлялося про розвиток злоякісних новоутворень у пацієнтів, які отримували ФНП-блокатор, ніж у пацієнтів контрольної групи. Проте невелика вибірка пацієнтів контрольної групи та недостатня тривалість випробувань не дають змоги зробити остаточні висновки. Більше того, у пацієнтів з давнім високоактивним РА існує високий фоновий ризик виникнення лімфоми, що ускладнює оцінку ризику. Протягом тривалих відкритих клінічних випробувань адаліумабу загальна частота виникнення злоякісних новоутворень була аналогічна очікуваній у загальній популяції з такими самими віковими, статевими та расовими параметрами. Проте не можна виключати імовірний ризик розвитку лімфом або інших злоякісних новоутворень у пацієнтів, які лікуються антагоністами ФНП.

Повідомлялося про окремі випадки розвитку злоякісних новоутворень з летальним наслідком у дітей і підлітків, які отримували лікування блокаторами ФНП. Приблизно половина з цих випадків – лімфоми, включаючи ходжкінську та неходжкінську. Інші випадки були представлені різними видами злоякісних новоутворень, серед них повідомлялося про рідкісні випадки злоякісних новоутворень, які зазвичай пов'язані з імуносупресією. Злоякісні новоутворення виникали у середньому через 30 місяців терапії. Більшість пацієнтів одночасно отримували імуносупресанти. Ці повідомлення були отримані при постмаркетинговому спостереженні та надходили з різних джерел, включаючи реєстри та постмаркетингові звіти.

У постмаркетинговій практиці дуже рідко у пацієнтів, які застосовували адаліумаб, повідомлялося про розвиток гепатолієнальної Т-клітинної лімфоми (рідкісний тип лімфоми, що характеризується дуже агресивним перебігом та зазвичай є летальним). Більшість із цих пацієнтів раніше отримувала

терапію інфліксимабом у комбінації з азатіоприном або 6-меркаптопурином для лікування запальних захворювань кишечника. Потенційний ризик одночасного застосування азатіоприну або 6-меркаптопурину з адаліумабом має бути ретельно оцінений. Причинно-наслідковий зв'язок між розвитком гепатолієнальної Т-клітинної лімфоми та застосуванням адаліумабу залишається не з'ясованим.

Досліджень щодо застосування адаліумабу пацієнтам зі злоякісними новоутвореннями в анамнезі або продовження терапії у пацієнтів, в яких розвилася злоякісна новоутворення, не проводилося. Це потрібно враховувати та з обережністю приймати рішення щодо застосування Хайрімоза 40 таким хворим.

У всіх пацієнтів, особливо при інтенсивній імуносупресивній терапії в анамнезі, або у пацієнтів із псоріазом, яким проводили PUVA-терапію, слід виключити наявність немеланомного раку шкіри до та протягом періоду застосування Хайрімоза 40.

У постмаркетинговій практиці повідомлялося про випадки гострої та хронічної лейкемії, пов'язаної із застосуванням ФНП-блокаторів при ревматоїдному артриті, а також при інших показаннях. Пацієнти з ревматоїдним артритом можуть мати підвищений ризик розвитку лейкемії (майже в два рази) порівняно з загальною популяцією, навіть при відсутності терапії ФНП-блокаторами.

У клінічному дослідженні, в якому оцінювали застосування іншого ФНП-блокатора (інфліксимаб), у пацієнтів із хронічною обструктивною хворобою легенів повідомлялося про більш часті випадки виникнення новоутворень, здебільшого у легенях, голові та на ділянці шиї, порівняно з контрольною групою. Всі пацієнти довгий час були курцями. Тому необхідно з обережністю застосовувати будь-які ФНП-блокатори пацієнтам із хронічною обструктивною хворобою легенів та пацієнтам із підвищеним ризиком виникнення новоутворень на тлі паління.

На даний час невідомо, чи впливає застосування адаліумабу на ризик розвитку дисплазії або раку кишечника. Усі хворі на виразковий коліт, що входять до групи підвищеного ризику розвитку дисплазії або раку кишечника (наприклад пацієнти з довготривалим виразковим колітом або первинним склерозуючим холангітом), або ті, хто мав в анамнезі дисплазію або рак кишечника, повинні підлягати регулярному обстеженню щодо наявності дисплазії перед початком терапії та протягом перебігу всієї хвороби. Обстеження має включати колоноскопію та біопсію.

Гематологічні розлади.

Рідко при застосуванні блокаторів ФНП повідомлялося про розвиток панцитопенії, апластичної анемії. При застосуванні адаліумаба (причинно-наслідковий зв'язок не з'ясований) повідомлялося про розвиток цитопенії (тромбоцитопенії, лейкопенії), що мала клінічне значення. Усіх пацієнтів потрібно попередити про необхідність негайної консультації лікаря при появі симптомів, притаманних захворюванням крові (таким як постійна гарячка, синці, кровотеча, блідість шкіри та слизових оболонок), на тлі застосування адаліумабу. Слід розглянути необхідність припинення застосування Хайрімоза 40 пацієнтам у разі підтвердження серйозних порушень з боку крові.

Вакцинація.

Пацієнтам під час застосування Хайрімоза 40 можна проводити вакцинацію, за винятком застосування живих вакцин. Жодних даних щодо вторинної передачі інфекції живими вакцинами у пацієнтів, які отримували адаліумаб, не існує.

Для пацієнтів дитячого віку рекомендовано по можливості провести всі необхідні щеплення згідно з календарем до початку терапії Хайрімозом 40.

Застосування живих вакцин немовлятам, які піддавалися впливу адаліумабу внутрішньоутробно, не рекомендується протягом 5 місяців після останньої ін'єкції адаліумабу матері у період вагітності.

Хронічна серцева недостатність (ХСН).

Застосування адаліумаба пацієнтам із хронічною серцевою недостатністю не досліджувалося, однак у клінічних дослідженнях з іншим блокатором ФНП повідомлялося про вищу частоту побічних явищ, пов'язаних із ХСН, включаючи погіршення перебігу ХСН та вперше виявлену ХСН. Повідомлялося

також про випадки прогресування ХСН у пацієнтів, які отримують терапію адалімумабом. Хайрімоз[®]40 слід з обережністю застосовувати пацієнтам із серцевою недостатністю та під ретельним контролем їх стану (див. розділ «Побічні реакції»).

Аутоімунні процеси.

Лікування адалімумабом може спричинити появу аутоантитіл. Вплив тривалого застосування Хайрімоза 40 на розвиток аутоімунних захворювань невідомий. При виникненні симптомів, що нагадують вовчакоподібний синдром, лікування Хайрімозом 40 необхідно припинити.

Одночасне застосування з біологічними DMARDs або з антагоністами ФНП.

Спостерігалися серйозні інфекції під час клінічних досліджень супутнього застосування анакінри та етанерцепту, що не мало терапевтичних переваг у порівнянні з монотерапією етанерцептом. З огляду на характер побічних явищ, що спостерігалися під час комбінованого лікування етанерцептом та анакінрою, подібна токсичність може розвинути при комбінації анакінри та іншого блокатора ФНП. Тому комбінація адалімумабу та анакінри не рекомендується.

Одночасне застосування адалімумабу з іншими біологічними DMARDs (наприклад, анакінра та абатацепт) або з іншими антагоністами ФНП не рекомендується, зважаючи на можливе підвищення ризику інфекцій та інших потенційних фармакологічних взаємодій.

Хірургічні втручання.

Доступні обмежені дані щодо безпеки хірургічних процедур у пацієнтів, які отримують адалімумаб. Тривалий період напіввиведення адалімумабу необхідно брати до уваги, якщо планується хірургічне втручання. Пацієнта, який потребує хірургічного втручання та знаходиться на лікуванні Хайрімозом[®]40, потрібно ретельно обстежити на наявність інфекцій. У разі необхідності слід вжити відповідних заходів. Доступні обмежені дані щодо безпеки застосування пацієнтам, які піддавались артропластиці під час терапії адалімумабом.

Непрохідність тонкої кишки.

Відсутність відповіді на лікування хвороби Крона може свідчити про наявність фіксованої фіброзної стриктури, яка вимагає лікування хірургічним шляхом. Доступні дані дають змогу вважати, що лікування адалімумабом не спричиняє виникнення або прогресування структур.

Пацієнти літнього віку.

Частота розвитку серйозних інфекцій у пацієнтів віком від 65 років, які отримували адалімумаб (3,7 %), вища, ніж у молодших пацієнтів (1,5 %). Деякі випадки були летальними. Загалом у клінічних дослідженнях брали участь 9,5 % пацієнтів віком від 65 років, з яких приблизно 2,0 % – пацієнти віком від 75 років. У зв'язку з тим, що частота розвитку інфекцій у пацієнтів літнього віку вища, застосовувати адалімумаб пацієнтам цієї вікової категорії необхідно з обережністю.

Діти.

Див. підрозділ «Вакцинація» вище.

Допоміжні речовини з відомими ефектами.

Лікарський засіб Хайрімоз 40 містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на 0,8 мл, тобто практично без натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку.

Для запобігання вагітності жінки репродуктивного віку повинні користуватися надійними методами контрацепції під час лікування та протягом щонайменше п'яти місяців після введення останньої дози препарату Хайрімоз 40.

Вагітність.

В результаті проспективного аналізу даних щодо застосування адаліумабу під час вагітності (приблизно 2100 випадків вагітностей, які завершилися народженням живих дітей з відомими наслідками, у тому числі понад 1500 випадків застосування препарату у першому триместрі) не виявлено збільшення частоти виникнення вад розвитку у новонароджених.

В проспективний когортний реєстр було включено 257 жінок з РА або ХК, які отримували адаліумаб як мінімум протягом першого триместру, та 120 жінок з РА або ХК, які не отримували адаліумаб. Первинною кінцевою точкою була частота розвитку значних вроджених вад у новонароджених. Частота випадків вагітностей, які завершилися народженням принаймні однієї живої дитини зі значною вродженою вагою, становила 6 з 69 (8,7 %) в групі жінок з РА, які отримували адаліумаб, та 5 з 74 (6,8 %) – в групі жінок з РА, які не застосовували препарат (нескориговане відношення шансів [ВШ] – 1,31, 95 % довірчий інтервал [ДІ] – 0,38 – 4,52). В групі жінок з ХК, які отримували адаліумаб, частота таких випадків становила 16 з 152 (10,5 %), а в групі жінок з ХК, які не застосовували препарат, відповідно 3 з 32 (9,4 %) (нескориговане ВШ – 1,14, 95 % ДІ – 0,31 – 4,16). В об'єднаній групі жінок з РА та ХК скориговане ВШ (з поправкою на відмінності на вихідному рівні) становило 1,10 (95 % ДІ – 0,45 – 2,73). Між жінками, які застосовували та не застосовували адаліумаб, не було виявлено чітко виражених відмінностей щодо вторинних кінцевих точок у вигляді спонтанних абортів, незначних вроджених вад, передчасних пологів, маси тіла та зросту новонароджених і серйозних або опортуністичних інфекцій, а також не було зареєстровано випадків мертвородження або розвитку злоякісних пухлин. На інтерпретацію даних могли впливати методологічні обмеження дослідження, у тому числі малий об'єм вибірки та нерандомізований дизайн дослідження.

В експериментальному дослідженні токсичності на мавпах не було виявлено ознак токсичної дії на материнський організм, а також ембріотоксичної та тератогенної дії. Доклінічні дані щодо постнатальної токсичності адаліумабу відсутні.

Оскільки адаліумаб інгібує ФНП-α, його застосування під час вагітності може порушити нормальні імунні реакції у новонародженого дитини. Вагітним жінкам слід застосовувати адаліумаб лише у разі очевидної необхідності.

Адаліумаб може проникати через плаценту в сироватку крові новонароджених, матері яких отримували адаліумаб під час вагітності. Тому у таких новонароджених може бути підвищений ризик інфікування. Застосування живих вакцин (наприклад вакцини БЦЖ) немовлятам, що піддавалися впливу адаліумабу внутрішньоутробно, не рекомендується протягом 5 місяців після останньої ін'єкції адаліумабу матері у період вагітності.

Годування груддю.

Обмежені опубліковані дані свідчать про те, що адаліумаб екскретується у грудне молоко у дуже низьких концентраціях – від 0,1 % до 1 % від рівня у сироватці матері. Враховуючи те, що білки імуноглобуліну G піддаються в кишечнику протеолізу і мають низьку біодоступність, системний вплив адаліумабу на немовлят, які знаходяться на грудному вигодовуванні, малоймовірний. Отже, препарат Хайрімоз 40 можна застосовувати в період годування груддю.

Фертильність.

Доклінічні дані щодо впливу адаліумабу на фертильність відсутні.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Хайрімоз 40 може мати незначний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Застосування Хайрімоза 40 може спричинити виникнення вертиго та порушення гостроти зору (див. розділ «Побічні реакції»).

Спосіб застосування та дози.

Терапію Хайрімозом 40 повинен призначати лікар, який має досвід у діагностуванні та терапії захворювань, при яких показаний Хайрімоз 40. Офтальмологам рекомендовано проконсультуватися з відповідним спеціалістом перед тим, як призначати терапію Хайрімозом 40. Хайрімоз 40 можна вводити самостійно тільки у разі, якщо пацієнт або батьки дитини, якій призначена терапія адалімумабом, пройшли відповідний інструктаж у лікаря щодо техніки введення ін'єкції та лікар підтвердив, що це можливо. Додатково необхідно ознайомитись з інформацією щодо самостійного введення, яка міститься в цій інструкції. Під час лікування Хайрімозом 40 інші супутні види терапії (наприклад терапію кортикостероїдами та/або імуномодуючими препаратами) потрібно переглянути.

Ревматоїдний артрит.

Рекомендована доза для дорослих пацієнтів становить 40 мг 1 раз на 2 тижні підшкірно. Під час терапії Хайрімозом 40 необхідно продовжувати застосовувати метотрексат, також можна продовжувати терапію глюкокортикоїдами, саліцилатами, нестероїдними протизапальними препаратами, анальгетиками. Щодо застосування інших протиревматичних препаратів, які модифікують перебіг захворювання (DMARDs), див. розділ «Особливості застосування».

У деяких хворих на РА, які не застосовують метотрексат, може бути виправданим збільшення частоти введення препарату до 40 мг 1 раз на тиждень підшкірно або 80 мг 1 раз у 2 тижні.

Клінічна відповідь зазвичай досягається протягом 12 тижнів лікування. Слід переглянути необхідність продовження терапії для пацієнтів, у яких протягом вказаного терміну не спостерігається відповіді на лікування.

Якщо необхідно, можна перервати терапію (наприклад, перед хірургічним втручанням або у разі тяжкої інфекції). Існують дані, що після повернення до терапії через 70 днів або більше клінічна відповідь та профіль безпеки є подібними до тих, що були до перерви.

Аксіальний спондилоартрит (анкілозуючий спондиліт та аксіальний спондилоартрит без рентгенологічного підтвердження АС) та псоріатичний артрит.

Рекомендована доза для дорослих пацієнтів становить 40 мг 1 раз на 2 тижні підшкірно.

Клінічна відповідь зазвичай досягається протягом 12 тижнів лікування. Слід переглянути необхідність продовження терапії для пацієнтів, у яких протягом вказаного терміну не спостерігається відповіді на лікування.

Бляшковий псоріаз.

Рекомендована початкова доза для дорослих становить 80 мг, через 1 тиждень застосовувати 40 мг підшкірно. Підтримуюча терапія – 40 мг 1 раз на 2 тижні підшкірно.

Для пацієнтів, у яких не спостерігається клінічної відповіді протягом 16 тижнів терапії, може бути ефективним підвищення частоти введення дози до 40 мг 1 раз на тиждень.

Слід ретельно переглянути необхідність продовження терапії Хайрімозом 40 для пацієнтів, у яких не спостерігається клінічної відповіді після підвищення частоти введення лікарського засобу.

Якщо була досягнута клінічна відповідь після підвищення частоти введення, дозу можна поступово зменшити до 40 мг 1 раз на 2 тижні.

Хайрімоз 40 випускається лише у вигляді попередньо наповненого шприца, що містить 40 мг адалімумабу. Таким чином, неможливо призначати Хайрімоз 40 пацієнтам, яким потрібна менше повної дози 40 мг.

Гнійний гідраденіт (ГГ).

Рекомендований режим дозування для дорослих пацієнтів з гнійним гідраденітом – 160 мг початково на тиждень 0 (день 1), дозу можна вводити у вигляді 4 ін'єкцій в один день або по 2 ін'єкції в день протягом двох днів поспіль, потім – 80 мг через 2 тижні (день 15), дозу слід вводити у вигляді 2 ін'єкцій в один день. По закінченню двох тижнів (день 29) рекомендована доза становить 40 мг 1 раз на тиждень.

Протягом терапії Хайрімозом 40 можна продовжувати приймати антибіотики, якщо це необхідно.

Також рекомендовано продовжувати щоденне місцеве промивання антисептиками уражених ділянок.

Слід ретельно переглянути необхідність продовження терапії понад 12 тижнів для пацієнтів, у яких у межах цього терміну не спостерігається клінічної відповіді.

При перериванні терапії можливе повернення до застосування адаліумаба в дозі 40 мг 1 раз на тиждень.

При довготривалій терапії необхідно періодично оцінювати співвідношення користь/ризик.

Хвороба Крона.

Для індукції ремісії рекомендована початкова доза для дорослих пацієнтів становить 80 мг на тиждень⁰ (день 1) з подальшим зменшенням дози до 40 мг на тиждень 2 (день 15) підшкірно. Якщо необхідно отримати більш швидку клінічну відповідь, можна спочатку застосовувати 160 мг на тиждень 0 (день 1), доза може бути введена у вигляді 4-х ін'єкцій в один день або як дві ін'єкції по 40 мг протягом двох днів поспіль, а на тиждень 2 (день 15) застосовувати дозу 80 мг підшкірно. Необхідно взяти до уваги, що у такому випадку ризик виникнення побічних реакцій підвищується.

Після індукційної терапії розпочинати підтримуюче лікування у дозі 40 мг 1 раз на 2 тижні підшкірно.

Альтернативно, якщо пацієнт припинив терапію і знову з'явилися симптоми захворювання, терапію Хайрімозом 40 можна розпочати знову. Існують обмежені дані щодо повторної терапії Хайрімозом⁰40 після перерви більше ніж на 8 тижнів від введення останньої дози. Протягом підтримуючої терапії дозу кортикостероїдів можна зменшити, зважаючи на клінічну практику.

При зменшенні клінічної відповіді деякі пацієнти можуть потребувати збільшення частоти введення препарату до 40 мг 1 раз на тиждень підшкірно.

Деяким пацієнтам, у яких не досягнуто клінічної відповіді на 4-й тиждень лікування, слід продовжити підтримуючу терапію до 12-го тижня. Слід ретельно переглянути необхідність продовження терапії для пацієнтів, у яких в межах цього терміну не спостерігається клінічної відповіді.

Виразковий коліт.

Рекомендована початкова доза для індукції ремісії у дорослих пацієнтів з виразковим колітом середнього або тяжкого ступеня активності становить 160 мг на тиждень 0 (день 1), доза може бути введена у вигляді 4-х ін'єкцій в один день або по дві ін'єкції в день протягом двох днів поспіль та 80⁰мг через 2 тижні (день 15). Після індукційної терапії рекомендована доза становить 40 мг 1 раз на 2 тижні у вигляді підшкірної ін'єкції.

Протягом підтримуючої терапії дозу кортикостероїдів можна зменшити, зважаючи на клінічну практику.

При зменшенні клінічної відповіді деякі пацієнти можуть потребувати збільшення частоти введення препарату до 40 мг 1 раз на тиждень.

Клінічна відповідь має бути досягнута протягом 2–8 тижнів лікування. Терапію Хайрімозом 40 можна продовжувати тільки для тих пацієнтів, які досягли клінічної відповіді протягом перших 8-ми тижнів лікування.

Увеїт.

Рекомендована початкова доза Хайрімоза 40 для дорослих пацієнтів з увеїтом становить 80 мг, починаючи з першого тижня після початкової дози необхідно перейти до підтримуючої терапії – 40⁰мг 1 раз на 2 тижні підшкірно.

Існують обмежені дані щодо введення лише адаліумаба як стартової терапії. Терапію Хайрімозом⁰40 можна розпочати в комбінації з кортикостероїдами та/або з іншими небіологічними імуномодуючими препаратами. Через 2 тижні після початку комбінованої терапії поступово можна перейти на монотерапію Хайрімозом 40 відповідно до клінічного досвіду.

Рекомендовано щорічно оцінювати співвідношення користь/ризик довготривалої терапії.

В педіатрії.

Хайрімоз 40 випускається лише у вигляді попередньо наповненого шприца, що містить 40 мг адаліумабу. Таким чином, неможливо призначати Хайрімоз 40 пацієнтам, яким потрібна менше повної дози 40 мг.

Ювенільний ревматоїдний (ідіопатичний) артрит (ЮРА).Поліартикулярний ювенільний ревматоїдний (ідіопатичний) артрит.

Рекомендована доза Хайрімоза 40 для дітей віком від 2 років з поліартикулярною формою ЮРА залежить від маси тіла (таблиця 1). Хайрімоз 40 застосовують 1 раз на 2 тижні підшкірно.

Таблиця 1. Дозування Хайрімоза 40 для пацієнтів з поліартикулярною формою ЮРА

Маса тіла	Доза
30 кг та більше	40 мг 1 раз на 2 тижні

Клінічна відповідь, згідно з існуючими даними, зазвичай досягається протягом 12 тижнів лікування. Слід переглянути необхідність продовження терапії для пацієнтів, у яких протягом вказаного терміну не спостерігається відповіді на лікування.

Хайрімоз не застосовують за цим показанням дітям віком до 2 років.

Ентезит-асоційований артрит.

Рекомендована доза Хайрімоза 40 для дітей віком від 6 років залежить від маси тіла (таблиця 2). Хайрімоз 40 застосовують 1 раз на 2 тижні підшкірно.

Таблиця 2. Дозування Хайрімоза 40 для пацієнтів з ентезит-асоційованим артритом

Маса тіла	Доза
Від 30 кг	40 мг 1 раз на 2 тижні

Застосування Хайрімоза 40 дітям віком до 6 років з ентезит-асоційованим артритом не вивчалось.

Бляшковий псоріаз у дітей.

Рекомендована доза Хайрімоза 40 для пацієнтів віком від 4 до 17 років з бляшковим псоріазом залежить від маси тіла (таблиця 3). Хайрімоз 40 застосовують підшкірно.

Таблиця 3. Дозування Хайрімоза для дітей з бляшковим псоріазом

Маса тіла	Доза
Від 30 кг	Початкова доза становить 40 мг на тижні 0, потім 40 мг 1 раз на 2 тижні, починаючи з тижня 1

Слід ретельно переглянути необхідність продовження терапії для пацієнтів, у яких протягом 16 тижнів не спостерігається клінічної відповіді.

Якщо призначено повторну терапію Хайрімозом 40, необхідно дотримуватись схеми лікування, зазначеної вище.

Безпека застосування адаліумаба дітям з бляшковим псоріазом вивчалась в середньому протягом 13 місяців.

Застосування адаліумабу дітям віком до 4 років з бляшковим псоріазом не вивчалось.

Гідраденіт у підлітків (віком від 12 років та з масою тіла не менше 30 кг). Немає клінічних досліджень щодо застосування адаліумаба підліткам з гідраденітом. Дозування адаліумаба таким пацієнтам було визначено методом фармакокінетичного моделювання та симуляції (див. розділ «Фармакокінетика»).

Рекомендована доза адаліумабу становить 80 мг початково на тижні 0, потім 40 мг 1 раз на 2 тижні, починаючи з тижня 1, підшкірно.

Для підлітків з недостатньою відповіддю на застосування адаліумабу – 40 мг 1 раз на 2 тижні може бути доцільним підвищення частоти застосування дози 40 мг до 1 разу на тиждень. Протягом терапії

Хайрімозом 40 можна продовжувати приймати антибіотики, якщо це необхідно. Також рекомендовано продовжувати щоденне місцеве промивання антисептиками уражених ділянок. Слід ретельно переглянути необхідність продовження терапії понад 12 тижнів для пацієнтів, у яких у межах цього терміну не спостерігається клінічної відповіді.

При перериванні терапії можливе повернення до застосування Хайрімоза 40, якщо це необхідно.

Хвороба Крона у дітей.

Рекомендована доза Хайрімоза 40 для пацієнтів віком від 6 до 17 років з хворобою Крона залежить від маси тіла (таблиця 4).

Хайрімоз 40 застосовують підшкірно.

Таблиця 4. Дозування Хайрімоза 40 для дітей із хворобою Крона

Маса тіла	Індукційна доза	Підтримуюча терапія, починаючи з тижня 4
≥ 40 кг	80 мг на тижні 0 та 40 мг на тижні 2 Якщо існує потреба в більш швидкій відповіді на терапію, можна використовувати таку схему: 160 мг на тижні 0 та 80 мг на тижні 2. Але слід враховувати, що ризик побічних явищ при застосуванні більш високої індукційної дози зростає.	40 мг 1 раз на 2 тижні

*Хайрімоз 40 випускається лише у вигляді попередньо наповненого шприца, що містить 40 мг адаліумабу. Таким чином, неможливо призначати Хайрімоз 40 пацієнтам, яким потрібна доза менше повної дози 40 мг.

Для пацієнтів з недостатньою відповіддю може бути доцільним збільшення частоти застосувань Хайрімоза 40:

пацієнтам з масою тіла ≥ 40 кг: 40 мг 1 раз на тиждень або 80 мг раз на 2 тижні.

Слід ретельно переглянути необхідність продовження терапії для пацієнтів, у яких протягом 12 тижнів не спостерігається клінічної відповіді.

Хайрімоз 40 не застосовують за цим показанням дітям віком до 6 років.

При довготривалій терапії необхідно періодично оцінювати співвідношення користь/ризик.

Увейт у дітей.

Рекомендована доза Хайрімоза 40 для дітей віком від 2 років з хронічним неінфекційним увейтом залежить від маси тіла (таблиця 5). Хайрімоз 40 застосовують підшкірно.

Немає даних щодо застосування Хайрімоза 40 без супутньої терапії метотрексатом дітям з увейтом.

Таблиця 5. Дозування Хайрімоза 40 дітям з увейтом

Маса тіла	Доза
Від 30 кг	40 мг 1 раз на 2 тижні в комбінації з метотрексатом

Хайрімоз 40 можна застосовувати в комбінації з метотрексатом або іншими небіологічними імуномодулюючими препаратами відповідно до клінічного досвіду.

Початкова навантажувальна доза адаліумабу становить 40 мг для пацієнтів з масою тіла до 30 кг і 80 мг для пацієнтів, маса тіла яких 30 кг і більше; її можна ввести за тиждень до початку підтримуючої терапії. Немає клінічних даних щодо введення початкової навантажувальної дози адаліумабу дітям віком до 6 років.

Застосування Хайрімоза 40 дітям віком до 2 років за даним показанням не обґрунтоване. Рекомендується щорічно оцінювати користь та ризик довготривалого лікування.

Пацієнти літнього віку.

Корекція дози для даної групи пацієнтів не потрібна.

Порушення функції печінки та/або нирок.

Застосування Хайрімоза 40 таким пацієнтам не досліджувалось, тому рекомендації щодо зміни дози відсутні.

Введення.

Хайрімоз 40 необхідно застосовувати під наглядом лікаря. За рекомендацією лікаря пацієнти або їх батьки/ близькі люди можуть самостійно вводити препарат після відповідного навчання техніці підшкірного введення.

Обов'язково дотримуйтесь наступних інструкцій:

- **Не відкривайте** зовнішню упаковку, доки не будете готові до використання шприца.
- **Не використовуйте** шприц, якщо пломби блістера порушені, оскільки це може бути небезпечним для використання.
- **Ніколи не залишайте** шприц без нагляду, де інші особи можуть мати до нього доступ.
- **Не струшуйте** шприц.
- Якщо ви впустили шприц, **не використовуйте** його у разі пошкодження або від'єднання ковпачка.
- **Не знімайте** ковпачок, доки не будете готові до ін'єкції.
- **Не торкайтесь** крилець запобіжника до використання. В іншому випадку запобіжник може активуватись передчасно. **Не знімайте** упор для пальців до ін'єкції.
- Вводьте Хайрімоз 40 через 15-30 хвилин після виймання з холодильника для більш комфортного введення.

Негайно викиньте шприц після використання. **Не використовуйте шприц повторно.**

Перед ін'єкцією:

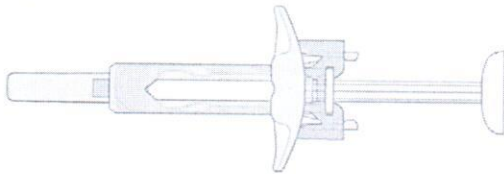


Рис. А: запобіжник не активований - шприц готовий до використання

У цій конфігурації запобіжник **НЕ АКТИВОВАНИЙ**.

Шприц готовий до використання (див. Рис. А).

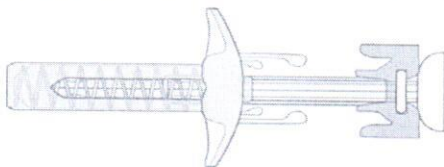


Рис. В: запобіжник активований – не використовувати!

У цій конфігурації запобіжник **АКТИВОВАНИЙ**.

НЕ ВИКОРИСТОВУЙТЕ шприц (див. Рис. В).

Підготовка шприца

- Для більш комфортної ін'єкції дістаньте з холодильника блістер, що містить шприц, і залиште його невідкритим на робочій поверхні приблизно на 15-30 хвилин до досягнення кімнатної температури.
- Дістаньте шприц з блістера.

- Подивіться у віконце. Розчин повинен бути безбарвним або злегка жовтуватим, а також прозорим або злегка опалесцентним. Не використовуйте препарат, якщо спостерігаються частинки та/або зміна кольору. Якщо вас турбує зовнішній вигляд розчину, зверніться за допомогою до провізора.
- Не використовуйте шприц, якщо він пошкоджений або запобіжник активований. Поверніть шприц та зовнішню упаковку до аптеки.
- Перевірте термін придатності (Прид. до) на шприці. Не використовуйте шприц, якщо термін придатності закінчився.

1. Вибір місця ін'єкції:

- Рекомендованим місцем ін'єкції є передня частина стегон. Також препарат можна вводити у нижню частину живота, але у радіусі не менше ніж 5 см навколо пупка (див. Рис. С).
- Щоразу обирайте інше місце ін'єкції.
- Не вводьте препарат у зони, де шкіра є чутливою, має синці, почервоніння, лущення або ущільнення. Уникайте ділянок зі шрамами або розтяжками. Якщо у вас псоріаз, НЕ ВВОДЬТЕ препарат безпосередньо у зони з бляшками.

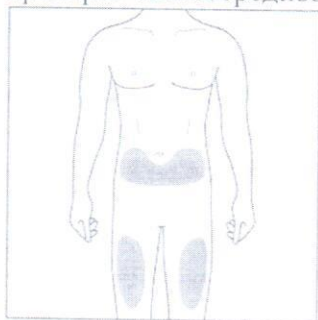


Рис. С: Вибір місця ін'єкції

2. Очищення місця ін'єкції:

- Добре вимийте руки водою з милом.
- Круговими рухами протріть місце ін'єкції спиртовим тампоном. Дайте висохнути (див. Рис. D).
- Не торкайтеся очищеної ділянки перед ін'єкцією.



Рис. D: Очищення місця ін'єкції

3. Процедура ін'єкції

- Обережно змініть ковпачок зі шприца (див. Рис. E).
- Викиньте ковпачок.
- Ви можете побачити краплю рідини на кінці голки. Це нормально.

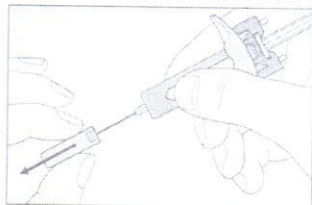


Рис. Е: Зняття ковпачка

- Обережно прищипніть шкіру у місці ін'єкції (див. Рис. F).
- Введіть голку, як показано на зображенні.
- Введіть голку до кінця, щоб забезпечити повне введення препарату.

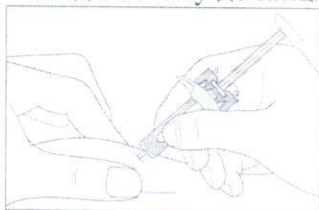


Рис. F: Введення голки

- Тримайте шприц, як показано на зображенні (див. Рис. G).
- Поступово натискайте на поршень до кінця руху, так щоб голівка поршня повністю опинилась між крильцями запобіжника.
- Тримайте поршень натиснутим, утримуючи шприц на місці протягом 5 секунд.

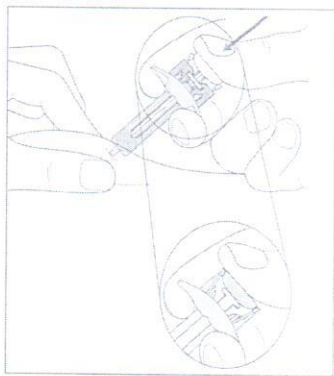


Рис. G: Утримування шприця

- **Тримайте поршень повністю натиснутим**, обережно виймаючи голку з місця ін'єкції та відпускаючи шкіру (див. Рис. H).

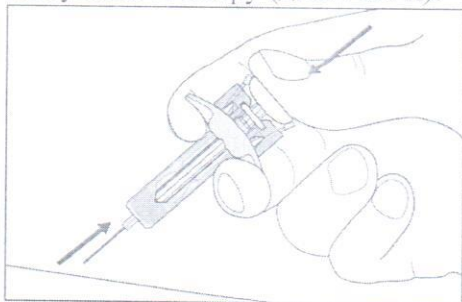


Рис. H: Виймання голки

- Обережно відпустіть поршень та зачекайте, доки запобіжник автоматично не закриє голку (див. Рис. I).
- У місці ін'єкції може проступити кров. Накрийте місце ін'єкції ватою або бинтом та тримайте протягом 10 секунд. Не тріть місце ін'єкції. У разі необхідності його можна заклеїти пластиром.

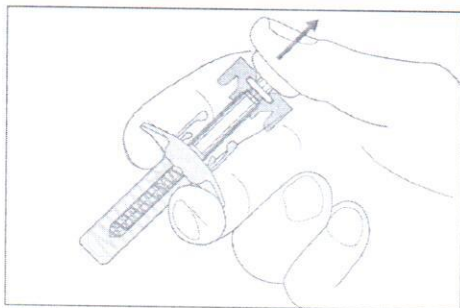


Рис. 1: Вивільнення поршня

Рекомендовані ділянки для самостійного введення – стегна та живіт. Місця ін'єкцій слід постійно змінювати. Не слід вводити препарат у ділянки з чутливою шкірою, синцями, почервонінням або затвердінням шкіри.

Як і будь-які інші препарати для парентерального застосування, розчин перед введенням необхідно оглянути на присутність сторонніх часток, зміну кольору та прозорості.

Хайрімоз 40 не можна змішувати в одному шприці з будь-якими іншими лікарськими засобами. Невикористаний розчин та шприц після застосування необхідно утилізувати відповідно до чинних рекомендацій.

Діти.

Показаний для застосування дітям згідно з розділом «Показання».

Передозування.

У ході клінічних досліджень адаліумабу не було виявлено випадків дозолімітуючої токсичності. Пацієнтам призначалися багаторазові дози до 10 мг/кг, що приблизно в 15 разів більше рекомендованої дози і не супроводжувалось ознаками токсичності, пов'язаної із передозуванням.

Побічні реакції.

Протягом клінічних випробувань.

Адаліумаб досліджували у контрольованих клінічних дослідженнях та дослідженнях відкритого періоду тривалістю близько 60 місяців з участю 9506 пацієнтів з раннім та довготривалим ревматоїдним артритом, ЮРА (поліартрикулярним артритом та ентезит-асоційованим артритом), а також із псоріатичним артритом, аксіальним спондилоартритом (анкілозуючий спондиліт та нерентгенографічний аксіальний спондилоартрит), хворобою Крона, виразковим колітом, псоріазом, гнійним гідраденітом, увеїтом.

Нижче приведено дані, отримані під час основних контрольованих досліджень, в яких 6089 пацієнтам застосовували адаліумаб та 3801 пацієнту застосовували плацебо або препарат порівняння впродовж контрольованого періоду.

Протягом основних клінічних випробувань 5,9 % пацієнтів, які отримували адаліумаб, та 5,4 % пацієнтів з контрольної групи припинили лікування через побічні реакції.

Загальна інформація щодо профілю безпеки.

Найчастіше повідомлялось про виникнення побічних реакцій у вигляді інфекцій (таких як назофарингіт, інфекції верхніх відділів дихальних шляхів та синусит), реакцій в місці введення (почервоніння, свербіж, геморагії, біль або набряк), головний біль та скелетно-м'язовий біль.

Антагоністи ФНП, такі як Хайрімоз 40, впливають на імунну систему, їх застосування може спричинити зниження опірності організму до інфекцій та злоякісних новоутворень. Під час застосування Хайрімоза 40 повідомлялося про виникнення інфекцій, які можуть становити загрозу життю людини та призвести до летального наслідку (включаючи сепсис, опортуністичні інфекції та



туберкульоз), про реактивацію гепатиту В та виникнення різних новоутворень (включаючи лейкоз, лімфому та гепатолієнальну Т-клітинну лімфому).

Повідомлялось також про серйозні гематологічні, неврологічні та аутоімунні реакції, а саме: панцитопенію, апластичну анемію, випадки центральних та периферичних демієлінізуючих розладів, виникнення вовчака, вовчакоподібних станів та синдрому Стівенса – Джонсона.

Діти.

Зазвичай побічні реакції, що виникали у дітей, були однакові за частотою та характером з побічними реакціями, які спостерігалися у дорослих пацієнтів.

У таблиці 6 представлено побічні реакції з можливим причинно-наслідковим зв'язком, які спостерігалися протягом клінічних випробувань та у постмаркетинговий період. Побічні реакції зазначено за органами і системами організму та частотою виникнення ($\geq 1/10$ – дуже часто, від $\geq 1/100$ до $<1/10$ – часто; від $\geq 1/1000$ до $<1/100$ – нечасто, від $\geq 1/10000$ до $<1/1000$ – рідко; невідома (не може бути оцінена за наявними даними)).

Таблиця 6

Органи і системи організму	Частота	Побічні реакції
Інфекції та інвазії*	дуже часто	інфекції дихальних шляхів (включаючи інфекції нижніх та верхніх відділів дихальних шляхів, пневмонію, синусит, фарингіт, ринофарингіт, пневмонію, спричинену вірусом герпесу);
	часто	системні інфекції (включаючи сепсис, кандидоз та грип), кишкові інфекції (включаючи вірусний гастроентерит), інфекції шкіри та м'яких тканин (пароніхія, целюліт, імпетиго, некротичний фасциїт, оперізуючий герпес), інфекції вуха, інфекції ротової порожнини (включаючи вірус простого герпесу, герпес ротової порожнини та інфекції зубів), інфекції статевих органів (включаючи грибовий вульвовагініт), інфекції сечовивідних шляхів (включаючи пієлонефрит), грибові інфекції, інфекції суглобів;
	нечасто	неврологічні інфекції (включаючи вірусний менінгіт), опортуністичні інфекції (включаючи кокцидіоїдомікоз, гістоплазмоз та інфекції комплексу <i>Mycobacterium avium</i>), туберкульоз, інфекції ока, бактеріальні інфекції, дивертикуліт ¹
Доброякісні, злоякісні та неспецифічні новоутворення (включаючи кісти та поліпи)*	часто	рак шкіри, за винятком меланоми (включаючи базальноклітинну карциному та плоскоклітинну карциному); доброякісні новоутворення.
	нечасто	лімфома**, новоутворення паренхіматозних органів (включаючи рак молочної залози, пухлину легенів та пухлину щитовидної залози), меланома**
	рідко	Лейкоз ¹
	Невідома	гепатолієнальна Т-клітинна лімфома ¹ , карцинома Меркеля (нейроендокринна карцинома шкіри) ¹ , саркома Капоші.

Порушення з боку кровоносної та лімфатичної систем*	дуже часто	лейкопенія (включаючи нейтропенію та агранулоцитоз), анемія;
	часто	лейкоцитоз, тромбоцитопенія;
	нечасто	ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура;
	рідко	панцитопенія
Порушення з боку імунної системи*	часто	гіперчутливість, алергія (включаючи сезонну алергію)
	нечасто	Саркоїдоз ¹ , васкуліт
	рідко	Анафілаксія ¹
Порушення обміну речовин, метаболізму	дуже часто	підвищення рівня ліпідів крові;
	часто	гіпокаліємія, гіперурикемія, відхилення від норми концентрації натрію у плазмі крові, гіпокальціємія, гіперглікемія, гіпофосфатемія, дегідратація
Психічні розлади	часто	зміни настрою (включаючи депресію), тривога, безсоння
Неврологічні розлади*	дуже часто	головний біль
	часто	парестезія (включаючи гіпестезію), мігрень, стиснення нервових корінців;
	нечасто	інсульт ¹ , тремор, невропатія;
	рідко	розсіяний склероз, демієлінізуючі розлади (наприклад, неврит зорового нерва, синдром Гійєна-Барре) ¹
Порушення з боку органів зору	часто	порушення гостроти зору, кон'юнктивіт, блефарит, набряк ока;
	нечасто	диплопія
Порушення з боку органів слуху та вестибулярного апарату	часто	вертиго;
	нечасто	глухота, дзвін у вухах
Кардіальні порушення*	часто	тахікардія;
	нечасто	інфаркт міокарда ¹ , аритмія, хронічна серцева недостатність;
	рідко	зупинка серця
Судинні розлади	часто	артеріальна гіпертензія, припливи, гематома;
	нечасто	аневризма аорти, оклюзія артерій, тромбофлебіт
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння*	часто	астма, диспное, кашель;
	нечасто	легенева емболія ¹ , хронічне обструктивне захворювання легенів, інтерстиціальне захворювання легенів, пневмоніт, плевральний випіт ¹
	рідко	Легеневий фіброз ¹
Шлунково-кишкові розлади	дуже часто	біль у животі, нудота та блювання;
	часто	шлунково-кишкова кровотеча, диспепсія, гастроєзофагеальний рефлюкс, сухий синдром (синдром Шегрена);
	нечасто	панкреатит, дисфагія, набряк обличчя
	рідко	перфорація кишечника ¹

Розлади гепатобіліарної системи*	дуже часто	підвищення рівня печінкових ферментів; холецистит та холелітіаз, підвищення рівня білірубіну, стеатоз печінки
	рідко	Гепатит, реактивація гепатиту В ¹ , аутоімунний гепатит ¹
	невідома	Печінкова недостатність ¹
Зміни з боку шкіри і підшкірної клітковини	дуже часто	висип (включаючи ексfolіативний висип); нові випадки або погіршення перебігу псоріазу (у тому числі долонно-підшовного пустульозного псоріазу) ¹ , свербіж, кропив'янка, екхімози (включаючи пурпуру), дерматит (включаючи екзему), оніхоклазія, підвищена пітливість, алопеція ¹ ;
	нечасто	нічна пітливість, рубці
	рідко	Мультиформна еритема ¹ , Синдром Стівенса-Джонсона ¹ , ангіоневротичний набряк ¹ , шкірний васкуліт ¹ , ліхеноїдна реакція шкіри ¹
	невідома	Погіршення симптомів дерматоміозиту ¹
Порушення з боку опорно-рухової системи та сполучної тканини	дуже часто	скелетно-м'язовий біль;
	часто	спазми м'язів (включаючи підвищення рівня креатинфосфокінази у плазмі крові);
	нечасто	рабдоміоліз, системний червоний вовчак
	рідко	вовчакоподібний синдром ¹
Розлади з боку сечовидільної системи	часто	гематурія, ниркова недостатність;
	нечасто	ніктурія
Розлади репродуктивної системи та молочних залоз	нечасто	еректильна дисфункція
Загальні розлади та реакції у місці введення*	дуже часто	реакції у місці введення (включаючи почервоніння у місці введення);
	часто	біль у грудях, набряк, пірексія ¹ ;
	нечасто	запалення
Лабораторні дослідження*	часто	коагуляція та порушення системи згортання крові (включаючи подовження активованого частково тромбoplastинового часу (АЧТЧ)), позитивні тести на аутоантитіла (включаючи антитіла до дволанцюгової ДНК), підвищення рівня лактатдегідрогенази у плазмі крові
Пошкодження, отруєння та процедурні ускладнення*	часто	повільне загоювання

* Див. також розділи «Протипоказання», «Особливості застосування».

** Включаючи відкритий період досліджень.

¹ Включаючи дані спонтанних повідомлень.

Гнійний гідраденіт

Профіль безпеки для пацієнтів із ГГ, що отримували лікування адаліумабом щотижня, відповідає відомому профілю безпеки адаліумабу.

Увейт

Профіль безпеки для пацієнтів з увейтом, що отримували адаліумаб раз в 2 тижні, відповідає відомому профілю безпеки адаліумабу.

Опис вибраних побічних реакцій.

Реакції у місці введення.

У контрольованих клінічних дослідженнях у дорослих та дітей, які отримували Хайрімоз 40, у 12,9 % випадків розвинулися реакції у місці введення (еритема та/або свербіж, крововилив, біль або набряк), порівняно з 7,2 % пацієнтів контрольної групи. Більшість реакцій були легкими та загалом не потребували відміни препарату.

Інфекції.

У контрольованих клінічних дослідженнях у дорослих та дітей рівень інфекцій становив 1,51/пацієнто-рік у групі пацієнтів, які отримували Хайрімоз 40, та 1,46/пацієнто-рік у контрольній групі пацієнтів. Рівень серйозних інфекцій становив 0,04/пацієнто-рік у групі пацієнтів, які отримували Хайрімоз 40, та 0,03/пацієнто-рік у контрольній групі пацієнтів. Переважно це були назофарингіт, інфекції верхніх дихальних шляхів та синусит. Більшість пацієнтів продовжили застосовувати Хайрімоз 40 після одужання.

У контрольованих та відкритих дослідженнях у дорослих та дітей повідомлялося про розвиток тяжких інфекцій (рідко з летальним наслідком): туберкульозу (у тому числі міліарного та позалегенової локалізації) та інвазивних опортуністичних інфекцій (таких як дисемінований гістоплазмоз, пневмоцистна пневмонія, аспергільоз, лістеріоз). Більшість випадків захворювання на туберкульоз зафіксовано протягом перших восьми місяців після початку терапії і може відображати рецидив прихованої хвороби.

Новоутворення та лімфопроліферативні розлади.

Протягом клінічних досліджень адаліумабу у дітей з ЮРА (поліартикулярним артритом та ентезит-асоційованим артритом) зловиясних новоутворень не спостерігалось (n = 249; 655,6 пацієнто-року). Додатково не спостерігалось зловиясних новоутворень у клінічних дослідженнях у дітей з хворобою Крона (n = 192; 498,1 пацієнто-року), бляшковим псоріазом (n = 77; 80,0 пацієнто-року), увейтом (n = 60; 58,4 пацієнто-року).

Під час контрольованих періодів основних досліджень застосування адаліумаба дорослим протягом щонайменше 12 тижнів у пацієнтів з ревматоїдним артритом від середнього до високого ступеня активності, пацієнтів із псоріатичним артритом, аксіальним спондилоартритом (анкілозуючим спондилітом та нерентгенографічним аксіальним спондилоартритом), хворобою Крона, виразковим колітом, гнійним гідраденітом, увейтом та псоріазом рівень новоутворень (за винятком лімфоми та немеланомного раку шкіри) становив (95 % довірчий інтервал) 6,8 (4,4; 10,5) на 1000 пацієнто-років у 5291 пацієнта, які приймали адаліумаб, в порівнянні з рівнем 6,3 (3,4; 11,8) на 1000 пацієнто-років у 3444 пацієнтів контрольної групи (середня тривалість лікування становила 4,0 місяця у групі застосування адаліумаба та 3,8 місяця у пацієнтів контрольної групи).

Рівень немеланомного раку шкіри (95 % довірчий інтервал) становив 8,8 (6,0; 13,0) на 1000 пацієнто-років у пацієнтів, які приймали адаліумаба, та 3,2 (1,3; 7,6) на 1000 пацієнто-років у пацієнтів контрольної групи. Серед наведених випадків частота виникнення раку шкіри, плоскоклітинної карциноми (95 % довірчий інтервал) становила 2,7 (1,4; 5,4) на 1000 пацієнто-років у пацієнтів, які приймали адаліумаб, та 0,6 (0,1; 4,5) на 1000 пацієнто-років у пацієнтів контрольної групи.

Рівень лімфом (95 % довірчий інтервал) становив 0,7 (0,2; 2,7) на 1000 пацієнто-років у пацієнтів, які приймали адаліумаб, та 0,6 (0,1; 4,5) на 1000 пацієнто-років у пацієнтів контрольної групи.

Темпи розвитку новоутворень, що спостерігалися (за винятком лімфоми та немеланомного раку шкіри), становлять приблизно 8,5/1000 пацієнто-років у контрольованих дослідженнях та у дослідженнях відкритого періоду, які ще тривають та вже завершені. Темпи розвитку немеланомного раку шкіри становили приблизно 9,6/1000 пацієнто-років, а темпи розвитку лімфом – приблизно 1,3/1000 пацієнто-років. Ці дослідження тривали приблизно 3,3 року та включали 6427 пацієнтів, які отримували адаліумаб принаймні протягом 1 року або в яких новоутворення виникли упродовж року від початку терапії, що становить більш ніж 26439 пацієнто-років терапії.

У постмаркетинговому періоді з січня 2003 року по грудень 2010 року, переважно у пацієнтів при ревматоїдному артриті рівень злоякісних новоутворень становить приблизно 2,7 на 1000 пацієнто-років у пацієнтів, що лікувалися адаліумабом. Зафіксовані рівні немеланомного раку шкіри та лімфом приблизно 0,2 та 0,3 на 1000 пацієнто-років відповідно.

Аутоантитіла.

У ході клінічних досліджень ревматоїдного артриту 1–5 фази пацієнтам декілька разів проводили аналіз крові на наявність аутоантитіл. У цих контрольованих дослідженнях у 11,9 % пацієнтів, які приймали адаліумаб, та у 8,1 % пацієнтів групи плацебо повідомлялося про позитивні титри, при активному моніторингу лікування спостерігалися негативні титри антинуклеарних антитіл на 24 тижні.

У двох пацієнтів (із 3441 пацієнтів з РА, ПсА та АС, які отримували адаліумаб протягом клінічних випробувань) розвинулися ознаки вовчакоподібного синдрому (вперше виявленого), що зникли після припинення лікування. У жодного пацієнта не розвинулися люпус-нефрит або ураження центральної нервової системи.

Активність печінкових ферментів.

У контрольованих клінічних дослідженнях 3 фази за участю пацієнтів з ревматоїдним артритом та псоріатичним артритом протягом контрольованого періоду тривалістю від 4 до 104 тижнів підвищення АЛТ (аланінтрансаміназа) у 3 або більше разів від верхньої межі норми спостерігалось у 3,7 % пацієнтів, які отримували адаліумаб, та у 1,6 % пацієнтів контрольної групи. Оскільки багато пацієнтів у цих дослідженнях приймали ліки, які спричиняють підвищення рівня печінкових ферментів (наприклад НПЗЗ, метотрексат), взаємозв'язок між адаліумабом та підвищенням рівня печінкових ферментів не з'ясований.

У контрольованих клінічних дослідженнях 3 фази за участю пацієнтів віком 4–17 років з поліартикулярним артритом та пацієнтів віком 6–17 років з ентезит-асоційованим артритом підвищення АЛТ у 3 або більше разів від верхньої межі норми спостерігалось у 6,1 % пацієнтів, які отримували адаліумаб, і 1,3 % пацієнтів контрольної групи. Більшість випадків підвищення АЛТ спостерігалось під час супутньої терапії метотрексатом. Не спостерігалось підвищення АЛТ у 3 або більше разів від верхньої межі норми у клінічних дослідженнях 3 фази у пацієнтів з поліартикулярним артритом віком 2–4 роки.

У контрольованих клінічних дослідженнях 3 фази за участю пацієнтів з хворобою Крона та виразковим колітом з тривалістю контрольованого періоду від 4 до 52 тижнів підвищення АЛТ у 3 або більше разів від верхньої межі норми спостерігалось у 0,9 % пацієнтів обох груп.

У клінічному дослідженні 3 фази за участю дітей з хворобою Крона, де було оцінено ефективність та безпеку двократного по відношенню до маси тіла режиму дозування з подальшим приведенням до режиму дозування відповідно до маси тіла з тривалістю терапії до 52 тижнів, підвищення АЛТ в 3 або більше разів вище верхньої межі норми спостерігалось у 2,6 % (5/192) пацієнтів, 4 з яких отримували адаліумаб на тлі одночасного застосування імуносупресантів.

У контрольованих клінічних дослідженнях 3 фази за участю пацієнтів з бляшковим псоріазом з тривалістю контрольованого періоду від 12 до 24 тижнів підвищення АЛТ у 3 або більше разів від верхньої межі норми спостерігалось у 1,8 % пацієнтів обох груп.

У контрольованих клінічних дослідженнях (початкова доза 160 мг (тиждень 0) і 80 мг (тиждень 2), а потім 40 мг 1 раз на тиждень починаючи з тижня 4) за участю пацієнтів з гнійним гідраденітом з тривалістю контрольованого періоду від 12 до 16 тижнів підвищення АЛТ у 3 або більше разів від верхньої межі норми спостерігалось у 0,3 % пацієнтів, які отримували адаліумаб, та у 0,6 % пацієнтів контрольної групи.

У контрольованих клінічних дослідженнях (початкова доза 80 мг (тиждень 0), а потім, починаючи з тижня 1, по 40 мг 1 раз на 2 тижні) за участю пацієнтів з увейтом з тривалістю контрольного періоду до 80 тижнів (представлені середні значення 166,5 дня та 105 днів у групі терапії адаліумабом та контрольній групі відповідно) підвищення АЛТ у 3 або більше разів від верхньої межі норми спостерігалось у 2,4 % пацієнтів, які отримували адаліумаб, та у 2,4 % пацієнтів контрольної групи. Для всіх показань у клінічних випробуваннях пацієнти мали безсимптомне підвищення рівня АЛТ і в більшості випадків підвищення було минулим на тлі тривалого лікування. Однак були дуже рідкісні постмаркетингові повідомлення про печінкову недостатність та менш серйозні печінкові реакції, що можуть призвести до печінкової недостатності, такі як гепатит, включаючи аутоімунний гепатит, у хворих, які отримували адаліумаб. Причинно-наслідковий зв'язок з адаліумабом залишається не з'ясованим.

Супутня терапія з азатіоприном/6-меркаптопурином.

У дослідженнях у дорослих пацієнтів з хворобою Крона, які отримували адаліумаб у комбінації з азатіоприном/6-меркаптопурином, спостерігалось підвищення частоти виникнення новоутворень та тяжких інфекцій порівняно з пацієнтами, які отримували монотерапію адаліумабом.

Термін придатності. 30 місяців.

Не слід застосовувати препарат після закінчення терміну придатності.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі 2–8 °С в оригінальній упаковці для захисту від світла. Не заморозувати. Не збовтувати. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Можливе зберігання попередньо-наповнених шприців при кімнатній температурі (не вище 25 °С) протягом не більше 21 доби у захищеному від світла місці. Не використовувати через 21 добу після виймання з холодильника (навіть якщо препарат був знову розміщений у холодильник).

Упаковка.

по 0,8 мл розчину у попередньо наповненому шприці; по 1 або 2 попередньо наповнених шприців у блістерах у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Сандоз ГмбХ – Виробнича дільниця Асептичні Лікарські Засоби Шафтенау (Асептичні ЛЗШ).

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Біохеміштрассе 10, 6336 Лангкампфен, Австрія.

Дата останнього перегляду.

ТЕКСТ УЗГОДЖЕНО

15.02.2021

[Підпис]