

## **Состав**

действующее вещество: адалимумаб;

1 предварительно наполненный шприц содержит 40 мг адалимумаба в 0,8 мл раствора;

другие составляющие: кислота адипиновая; лимонная кислота, моногидрат; натрия хлорид; маннит (Е 421); полисорбат 80; натрия гидроксид (для корректировки рН); кислота хлористоводородная (для корректировки рН); вода для инъекций.

## **Лекарственная форма**

Раствор для инъекций.

Основные физико-химические свойства: прозрачный или несколько опалесцирующий, бесцветный или слегка желтоватый раствор.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Иммуносупрессанты. Ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа. Адалимумаб.

Код АТХ L04A 804.

## **Фармакологические свойства**

Хайримоз 40 (адалимумаб) – это рекомбинантный иммуноглобулин, (IgG1) человека. моноклональное антитело, содержащее только пептидные последовательности человека. Препарат был создан по технологии фагового отражения, что позволило получить характерные только для человека переменные участки тяжелых и легких цепей, которые проявляют свою специфичность фактора некроза опухолей (ФНО), а также тяжелую цепь IgG, человека и последовательность легких цепей каппа-типа. Адалимумаб связывается с высокой степенью родства и со специфичностью с растворимым ФНО альфа, но не с лимфотоксином (ФНЛ-бета). Адалимумаб продуцируется путем получения рекомбинантной ДНК в экспрессирующей системе клеток млекопитающих. Состоит из 1300 аминокислот, молекулярная масса составляет около 148 килодальтонов.

Адалимумаб специфически связывается с ФНО и нейтрализует биологические эффекты ФНО, блокируя его взаимодействие с рSS- и р75-рецепторами ФНО на поверхности клетки. ФНО – это природный цитокин, который участвует в

нормальных воспалительных и иммунных реакциях организма. Повышенные уровни ФНО выявляют в синовиальной жидкости пациентов с ревматоидным артритом (РА), ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА), псориатическим артритом (ПсА) и анкилозирующим спондилитом (АС). ФНО играет важную роль в развитии патологического воспаления и разрушении тканей суставов, что характерно для этих заболеваний. Повышенные уровни ФНО появляются также в псориатических бляшках. Применение Хайримоза 40 пациентам с бляшечным псориазом может уменьшить утолщение эпидермиса и инфильтрацию воспалительными клетками. Взаимосвязь между этими фармакодинамическими эффектами и механизмом (-ами), через которые адалимумаб проявляет свою клиническую эффективность, неизвестна. Адалимумаб модулирует также биологические реакции индуцируемых или регулируемых ФНО ответов, включая изменения уровней молекул адгезии, ответственных за миграцию лейкоцитов (ELAM-1, VCAM-I и ICAM-1 при IC50 1 - 2 x 10<sup>-10</sup> M).

#### Фармакодинамика.

У пациентов с РА адалимумаб вызывал быстрое уменьшение. по сравнению с начальными параметрами, уровней показателей острой фазы воспаления (С-реактивного протеина (СРП), цитокинов сыворотки крови (IL-6) и скорости оседания эритроцитов). Снижение уровней СРП наблюдалось также и у пациентов с ЮРА, болезнью Крона, язвенным колитом и гнойным гидраденитом наряду со значительным уменьшением экспрессии ФНО-альфа и воспалительных маркеров, таких как лейкоцитарный антиген (HLA-DR) и миелопероксидаза (МРО), у пациентов с болезнью Крона. Также наблюдалось снижение уровней матриксных металлопротеиназ (ММП-1 и ММП-3) в сыворотке крови, которые влекут за собой ремоделирование тканей, лежащих в основе разрушения хряща. У больных с РА, ПСА и АС часто наблюдается от слабой до умеренной степени анемия и лимфоцитопения, а также повышение количества нейтрофилов и тромбоцитов. При применении адалимумаба обычно наблюдается улучшение этих гематологических признаков хронического воспаления.

#### Фармакокинетика.

##### Абсорбция и распределение.

После однократного подкожного введения 40 мг адалимумаба абсорбция и распределение адалимумаба были медленными, средняя пиковая концентрация в сыворотке крови достигалась примерно через 5 дней после введения. Средняя абсолютная биодоступность адалимумаба, рассчитанная в трех исследованиях, после однократной дозы 40 мг подкожно составляла 64%.

После однократного введения в дозах от 0,25 до 10 мг/кг концентрации были пропорциональны дозам. После применения дозы 0,5 мг/кг (приблизительно 40 мг) клиренс был в диапазоне 11-15 мл/ч, объем распределения ( $Y_{ss}$ ) составлял от 5 до 6 л, средний терминальный период полувыведения составлял примерно 2 недели. Концентрации адалимумаба в синовиальной жидкости у пациентов с РА составляли 31-96% уровня в сыворотке крови.

После подкожного применения адалимумаба в дозе 40 мг 1 раз в 2 недели у пациентов с РА равновесные концентрации составляли от 5 мкг/мл (без сопутствующего применения метотрексата) до 8-9 мкг/мл (с метотрексатом) соответственно. Концентрации адалимумаба в сыворотке крови в равновесном состоянии возрастали почти пропорционально подкожно введенным дозам 20, 40 и 80 мг 1 раз в 2 недели или еженедельно. После подкожного применения адалимумаба в дозе 24 мг/м<sup>2</sup> (до 40 мг) 1 раз в 2 недели у пациентов с полиартикулярным ЮРА в возрасте от 4 до 17 лет равновесные концентрации (показатели измерялись с 20-й по 48-ю неделю) составляли  $5,6 \pm 5,6$  мкг/мл (102% CV - коэффициент вариации) без сопутствующего применения метотрексата и  $10,9 \pm 5,2$  мкг/мл (47.7% CV) с метотрексатом.

У детей с полиартикулярным ЮРА в возрасте 2-4 года и у детей от 4 лет, масса тела которых менее 15 кг, после применения адалимумаба в дозе 24 мг/м<sup>2</sup> с метотрексатом среднее значение равновесных концентраций составляло  $7,9 \pm 5,6$  мкг/мл (101% CV).

После подкожного применения адалимумаба в дозе 24 мг/м<sup>2</sup> (до 40 мг) 1 раз в 2 недели у пациентов в возрасте от 6 до 17 лет с энтезит-ассоциированным артритом равновесные концентрации (показатели измерялись на 24-й неделе) составляли  $8,8 \pm 6,6$  мкг/мл без сопутствующего применения метотрексата и  $11,8 \pm 4,8$  мкг/мл с метотрексатом соответственно.

У взрослых пациентов с псориазом средняя равновесная концентрация составляла 5 мкг/мл в течение монотерапии адалимумабом в дозе 40 мг 1 раз в 2 недели.

После подкожного применения адалимумаба в дозе 0,8 мг/кг (до максимум 40 мг) 1 раз в 2 недели у детей с хроническим бляшечным псориазом равновесные концентрации составляли приблизительно  $7,4 \pm 5,8$  мкг/мл (79% CV).

У пациентов с гнойным гидраденитом после введения адалимумаба в дозе 160 мг в неделю 0 с последующим введением 80 мг в неделю 2 концентрации в сыворотке крови составляла приблизительно от 7 до 8 мкг/мл в неделю 2 и неделю 4. Средняя равновесная концентрация с недели 12 до недели 36 составляла от примерно 8 до 10 мкг/мл при введении адалимумаба в дозе 40 мг каждую

неделю.

Влияние адалимумаба на подростков с гидраденитом было определено с помощью фармакокинетического моделирования и симуляции на основе фармакокинетики при других показаниях у детей (бляшечный псориаз, ювенильный ревматоидный (идиопатический) артрит (ЮРА)), болезнь Кронаарт (ХК). Рекомендуемый режим дозирования для подростков с гидраденитом – 40 мг 1 раз в 2 недели. Поскольку влияние адалимумаба может зависеть от массы тела, подросткам с высокой массой тела и недостаточным ответом на лечение можно применять рекомендованную дозу для взрослых – по 40 мг один раз в неделю.

У пациентов с болезнью Крона после введения адалимумаба в дозе 80 мг в неделю 0 с последующим введением 40 мг в неделю 2 концентрация в сыворотке крови составляла примерно 5,5 мкг/мл в течение индукционной терапии. После введения адалимумаба в дозе 160 мг в неделю 0 с последующим введением 80 мг в неделю 2 концентрация в сыворотке крови составляла примерно 12 мкг/мл в течение индукционной терапии. Средняя равновесная концентрация составляла примерно 7 мкг/мл при введении адалимумаба в поддерживающей дозе 40 мг 1 раз в 2 недели.

У детей с болезнью Крона средней и высокой степени активности начальная доза адалимумаба в открытом исследовании составляла 160/80 или 80/40 мг на неделях 0 и 2 в зависимости от массы тела. На неделе 4 пациента были рандомизированы в соотношении 1:1 в группы, получавшие в зависимости от массы тела или стандартную дозу (40/20 мг 1 раз в 2 недели), или низкую дозу (20/10 мг 1 раз в 2 недели) поддерживающей терапии. Средняя равновесная концентрация составляла примерно  $15,7 \pm 6,6$  мкг/мл в неделе 4 у пациентов с массой тела 40 кг или более (160/80 мг) и  $10,6 \pm 6,1$  мкг/мл у пациентов с массой тела меньше 40 кг (80/40 кг).

У пациентов с язвенным колитом после введения адалимумаба в начальной дозе 160 мг в неделю 0 с последующим введением 80 мг в неделю 2 концентрация в сыворотке крови составляла приблизительно 12 мкг/мл в течение индукционной терапии. Средняя равновесная концентрация составляла приблизительно 8 мкг/мл при введении адалимумаба в поддерживающей дозе 40 мг 1 раз в 2 недели.

У пациентов с увеитом после введения адалимумаба в начальной дозе 80 мг в неделю 0 с последующим введением 40 мг 1 раз в 2 недели, начиная с недели 1, средняя равновесная концентрация составляла от приблизительно 8 до 10 мкг/мл.

Влияние адалимумаба на состояние детей с увеитом было определено с помощью фармакокинетического моделирования и симуляции на основе фармакокинетики при других показаниях у детей (бляшечный псориаз, ювенильный ревматоидный (идиопатический) артрит (ЮРА), болезнь Крона (ХК) и Крона).

Нет клинических данных о влиянии начальной дозы адалимумаба на состояние детей младше 6 лет.

Прогнозируется, что при отсутствии метотрексата начальная доза может привести к повышению системного воздействия.

**Вывод.**

Популяционный фармакокинетический анализ данных более 1300 пациентов с РА выявил тенденцию к повышению явного клиренса адалимумаба с повышением массы тела пациентов. С учетом поправок относительно разности массы тела было установлено, что пол и возраст оказывают минимальное влияние на клиренс адалимумаба. Уровни свободного адалимумаба (не связанного с антителами против адалимумаба (ААА)) в сыворотке крови были ниже у пациентов, у которых выявлялись ААА. Хайримоз 40 не изучался у пациентов с нарушениями функции печени и почек.

## **Показания**

Ревматоидный артрит (РА).

Хайримоз 40 в комбинации с метотрексатом показан для:

лечение ревматоидного артрита средней и высокой степени активности у взрослых пациентов, когда адекватный ответ на терапию противоревматическими препаратами, модифицирующими течение заболевания (DMARDs - disease-modifying anti rheumatic drugs), включая метотрексат, не был получен;

лечение активного прогрессирующего ревматоидного артрита высокой степени активности у взрослых пациентов, ранее не получавших терапию метотрексатом.

Хайримоз 40 можно применять в качестве монотерапии в случае непереносимости метотрексата или когда продолжение терапии метотрексатом неприемлемо.

Адалимумаб продемонстрировал подавление прогрессирования структурного поражения суставов, что было подтверждено рентгенографически, и улучшение функционального состояния при одновременном применении с метотрексатом.

Ювениальный ревматоидный (идиопатический) артрит (ЮРА).

Полиартикулярный ювениальный ревматоидный (идиопатический) артрит.

Хайримоз 40 в комбинации с метотрексатом показан для лечения активного полиартикулярного ювенильного идиопатического артрита у детей от 2 лет, у которых не было адекватного ответа на терапию одним или несколькими противоревматическими препаратами, модифицирующими течение заболевания (DMARDs).

Хайримоз 40 можно применять в качестве монотерапии в случае непереносимости метотрексата или когда продолжение терапии метотрексатом неприемлемо. Не было проведено исследований по применению Хайримоза 40 пациентам в возрасте до 2 лет.

Энтезит-ассоциированный артрит.

Хайримоз 40 показан для лечения активного энтезит-ассоциированного артрита у детей от 6 лет, не отвечавших на традиционную терапию, или при наличии непереносимости или медицинских противопоказаний к таким видам терапии.

Аксиальный и спондилоартрит.

Анкилозирующий спондилит (АС).

Хайримоз 40 показан для лечения взрослых пациентов с высокой степенью активности анкилозирующего спондилита, не ответивших на традиционную терапию.

Аксиальный спондилоартрит без рентгенологического доказательства АС.

Хайримоз 40 показан для лечения взрослых пациентов с высокой степенью активности аксиального спондилоартрита без рентгенологического подтверждения АС, но с имеющимися признаками воспаления на основании повышенного уровня СРП и/или по результатам МРТ (магнитно-резонансная томография).

Псориатический артрит (ПСА)

Хайримоз 40 показан для лечения активного и прогрессирующего псориатического артрита у взрослых пациентов, когда не было получено адекватного ответа на предварительную терапию противоревматическими препаратами, модифицирующими течение заболевания (DMARDs). Адалимумаб продемонстрировал замедление темпов прогрессирования поражения периферических суставов, определяемых с помощью рентгенографии, у

пациентов с симметричной полиартикулярной формой заболевания и улучшения функционального состояния.

Бляшечный псориаз (БП).

Хайримоз 40 показан для лечения взрослых пациентов с умеренным или тяжелым течением хронического бляшечного псориаза, которым необходима системная терапия.

В педиатрии

Бляшечный псориаз (БП) у детей.

Хайримоз 40 показан для лечения хронического бляшечного псориаза с тяжелым течением у детей от 4 лет, у которых не получен клинический ответ или есть противопоказание/непереносимость местной терапии или фототерапии.

Гнойный гидраденит (ГГ).

Хайримоз 40 показан для лечения активного умеренного и тяжелого гнойного гидраденита (*acne inversa*) у взрослых пациентов и у подростков от 12 лет, не отвечавших на традиционную системную терапию.

Болезнь Крона (ХК).

Хайримоз 40 показан для лечения болезни Крона средней и высокой степени активности у взрослых пациентов, не отвечающих на полный курс терапии кортикостероидами и/или иммуносупрессантами или при наличии непереносимости или медицинских противопоказаний к таким видам терапии.

Болезнь Крона (ХК) у детей.

Хайримоз 40 показан для лечения болезни Крона средней и высокой степени активности у детей от 6 лет, которые не отвечали на традиционную терапию, включая первичную нутритивную терапию, терапию кортикостероидами и/или иммуномодуляторами, или при наличии непереносимости или медицинских противопоказаний к таким видам терапии.

Язвенный колит (ВК).

Хайримоз 40 показан для лечения язвенного колита средней и высокой степени активности у взрослых пациентов, не отвечающих на традиционную терапию, включая терапию кортикостероидами и/или 6-меркаптопурином или азатиоприном, или при наличии непереносимости или медицинских противопоказаний.

Увеит.

Хайримоз 40 показан для пикирования неинфекционного интермедиарного, заднего и панувеита у взрослых пациентов, не отвечающих на терапию кортикостероидами. которым необходимо снизить дозу кортикостероидов или при наличии непереносимости или медицинских противопоказаний к терапии кортикостероидами.

Увеит у детей.

Хайримоз 40 показан для лечения хронического неинфекционного переднего увеита у детей от 2 лет которые не соответствовали или имели непереносимость традиционной терапии или которым противопоказана традиционная терапия.

### **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к адалимумабу или к любому другому компоненту препарата.

Активный туберкулез или другие тяжелые инфекции, такие как сепсис и оппортунистические инфекции (см. раздел «Особенности применения»).

Умеренная и тяжелая сердечная недостаточность (III/IV класс по NYHA) (см. раздел «Особенности применения»).

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Адалимумаб изучали при участии пациентов с РА, ЮРА и ПсА, которые получали препарат в качестве монотерапии и одновременно с метотрексатом. Уровень формирования антител был ниже при одновременном применении адалимумаба с метотрексатом по сравнению с монотерапией. Введение адалимумаба без метотрексата приводило к увеличению уровня формирования антител, увеличению клиренса и снижению эффективности адалимумаба.

Не рекомендуется одновременное применение Хайри юза 40 с анакинрой (см. раздел «Особенности применения»).

Не рекомендуется одновременное применение Хайримоза 40 с абатацептом (см. раздел «Особенности применения»).

### **Особенности по применению**

С целью улучшения контроля применения биологических препаратов необходимо четко фиксировать торговое название и номер серии введенного препарата.



инфекции.

Пациенты, применявшие блокаторы ФНО, более подвержены развитию тяжелых инфекций. Нарушение функции лёгких может увеличить риск развития инфекций. Поэтому за пациентами следует тщательно следить и проверять наличие инфекций, включая туберкулез, до, во время и после лечения Хайримозом 40. Поскольку элиминация адалимумаба может длиться до четырех месяцев, наблюдение следует продолжать в течение этого периода.

Не следует применять пациентам с активным инфекционным процессом, включая хронические или локализованные инфекции, пока инфекция не будет контролирована. У пациентов, имеющих контакт с больным туберкулезом или возвратившихся из стран с высоким уровнем заболеваемости туберкулезом или из эндемических зон относительно микозов (гистоплазмоз, кокцидиоидомикоз или бластомикоз) следует оценить соотношение польза/риск до начала применения Хайримоза 40 . «Другие оппортунистические инфекции»).

Необходимо провести полное обследование и тщательно наблюдать пациентов, у которых во время лечения Хайримозом 40 развилась новая инфекция. Лечение прекратить при развитии тяжелой инфекции или сепсиса и применить соответствующие противомикробные или противогрибковые препараты. пока инфекция не будет контролироваться.

Следует с особой осторожностью применять Хайримоз 40 пациентам с рекуррентными инфекциями или при преморбидных состояниях, повышающих склонность к развитию инфекций.

Тяжелые инфекции: Сообщается о развитии сепсиса, редко - туберкулеза, кандидоза, листериоза, легионеллеза и пневмоцистной инфекции при применении антагонистов ФНО, включая адалимумаб. В клинических исследованиях наблюдались и другие серьезные инфекции: пневмония, пиелонефрит, септический артрит и септицемия. Были сообщения о госпитализации пациентов с возникшими инфекциями (в том числе с летальным исходом).

Большинство тяжелых инфекций развилось на фоне применения иммуносупрессивных средств и основного заболевания.

Туберкулез.

Сообщалось о случаях реактивации и о развитии новой инфекции Туберкулеза, включая легочную и нелегочную формы (т.е. диссеминированный туберкулез), у пациентов, получавших лечение адалимумабом. До начала терапии Хайримозом 40 пациентам необходимо тщательно обследовать активный и неактивный (латентный) туберкулез. Обследование должно включать исчерпывающую

оценку анамнеза пациента с туберкулезом или сведения о возможных контактах с больными активным туберкулезом и о предварительной и/или сопутствующей иммуносупрессивной терапии. Следует провести всем пациентам до начала терапии кожный туберкулиновый тест (проба Манту) и рентгенографию грудной клетки. Положительным результатом кожного туберкулинового теста при проведении диагностики латентного туберкулеза считается появление уплотнения (папулы) диаметром 5 мм или более (без учета предыдущей вакцинации БЦЖ). Следует учитывать возможность недиагностированного латентного туберкулеза у пациентов, вернувшихся из стран с высоким уровнем заболеваемости туберкулезом или тесным контактом с больным активным туберкулезом. Лечение Хайримомом 40 не следует проводить, если диагностируется активный туберкулез.

В случае латентного туберкулеза перед началом терапии Хайримомом 40 следует провести специфическое профилактическое лечение. Следует учесть необходимость применения противотуберкулезного лечения перед началом терапии Хайримомом 40 пациентам, имеющим факторы риска развития туберкулезной инфекции, но у которых получен отрицательный результат теста на латентный туберкулез, и пациентам, которые имели в анамнезе латентный или активный туберкулез. подтверждено соответствующее лечение. Решения о начале противотуберкулезной терапии для таких пациентов принимают после консультации с фтизиатром и оценки риска развития латентного туберкулеза и безопасности противотуберкулезного лечения.

Специфическое лечение латентного туберкулеза уменьшает риск реактивации туберкулеза у пациентов, получающих лечение препаратом Хайримомом 40. Также а пив с отрицательными результатами скрининга на латентную туберкулезную инфекцию, а у некоторых пациентов, ранее перенесших успешную терапию активного туберкулеза, наблюдалось повторное развитие туберкулеза на фоне приема блокаторов ФНО. Во время применения Хайримомомом 40 пациентов следует осматривать по поводу появления симптомов активного туберкулеза, особенно с учетом возможности получения псевдоотрицательных результатов тестов на латентный туберкулез (таких как у тяжелых больных и у иммунокомпрометированных пациентов).

Всех пациентов следует предупредить о необходимости консультации врача в случае появления признаков, напоминающих симптомы туберкулеза (например, постоянный кашель, уменьшение массы тела, субфебрильная температура, апатия) во время или после лечения Хайримомомом 40.

Другие оппортунистические инфекции.

В течение лечения адалимумабом сообщалось о развитии оппортунистических инфекций, в том числе инвазивных грибковых инфекций. Иногда такие инфекции своевременно не диагностировались, что приводило к позднему началу лечения и иногда завершалось летально. Пациенты, применяющие блокаторы ФНО, более подвержены развитию серьезных грибковых инфекций, таких как гистоплазмоз, кокцидиоидомикоз, бластомикоз, аспергиллез, кандидоз и т.д. Всех пациентов в случае развития лихорадки, недомогания, уменьшения массы тела, повышения потливости, кашля, одышки и/или инфильтратов в легких или других признаков серьезного системного заболевания (с шоком или без) следует немедленно обследовать выявление возбудителей оппортунистических инфекций.

У пациентов, проживающих или находящихся в эндемичных к микозам регионах, инвазивные грибковые инфекции следует подозревать при появлении соответствующих симптомов системных грибковых инфекций. Из-за существования повышенного риска развития гистоплазмоза или других инвазивных грибковых инфекций следует проводить эмпирическую противогрибковую терапию до определения возбудителя. У некоторых пациентов результаты теста на выявление гистоплазмозного антигена или антител могли быть отрицательными даже при активной инфекции. Если целесообразно, решение по применению эмпирической противогрибковой терапии таких больных следует принимать после консультации со специалистом в области диагностики и лечения инвазивных грибковых инфекций, учитывая риск развития грибковой инфекции, а также риск применения противогрибковой терапии. Рекомендуются прекратить применение блокатора ФНО при развитии тяжелой грибковой инфекции, пока инфекция не будет контролирована.

#### Реактивация гепатита В.

Применение блокаторов ФНО связывалось с реактивацией вируса гепатита В (ВГВ) у хронических носителей. Иногда реактивация ВГВ на фоне терапии блокаторами ФНО была летальной. В большинстве случаев пациенты одновременно получали и другие медицинские препараты, подавляющие иммунную систему, что также могло повлиять на реактивацию ВГВ. До начала применения блокаторов ФНО следует обследовать пациентов группы риска по ВГВ. Следует с осторожностью назначать блокаторы ФНО пациентам-носителям ВГВ, а при назначении - тщательно наблюдать за появлением симптомов реактивации ВГВ в течение терапии и несколько месяцев после прекращения лечения. Нет данных об эффективности и безопасности применения противовирусных препаратов для профилактики реактивации ВГВ у носителей, получаемых блокаторами ФНО. При реактивации СПО следует прекратить терапию Хайримозом040 и назначить эффективное противовирусное лечение и соответствующую поддерживающую терапию.

## Неврологические расстройства.

При применении блокаторов ФНО, в том числе адалимумаба, сообщалось о единичных случаях появления или обострения клинических симптомов и/или радиологических признаков демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы, включая рассеянный склероз, неврит зрительного нерва и демиссилизирующие заболевания периферической нервной системы, включая синдром. Рекомендуется тщательная оценка преимуществ/риска применения адалимумаба для пациентов с демиелинизирующими расстройствами центральной или периферической нервной системы. Необходимо прекратить терапию Хайримозом 40 при возникновении указанных расстройств. Известно, что существует связь между интермедиарным увеитом и демиелинизирующими расстройствами центральной нервной системы. Неврологическое обследование необходимо проводить пациентам с неинфекционным интермедиарным увеитом перед тем, как начать терапию Хайримозом 40, и регулярно в течение терапии, чтобы оценивать развитие демиссинизирующих расстройств центральной нервной системы.

## Аллергические реакции.

При клинических исследованиях серьезные аллергические реакции, связанные с адалимумабом, возникали редко. Сообщалось о серьезных аллергических реакциях, включая анафилаксию, после введения адалимумаба. При возникновении анафилактической реакции или другой серьезной аллергической реакции необходимо немедленно прекратить применение Хайримоза и начать соответствующую терапию.

## Иммуносупрессия.

Во время клинических исследований адалимумаба у 64 пациентов с РА случаев ингибирования гиперчувствительности замедленного типа, снижения уровней иммуноглобулинов или количественных изменений эффекторных Т- и В-клеток, а также К-клеток, моноцитов/макрофагов и нейтрофилов не наблюдалось.

## Злокачественные новообразования.

В контролируемых клинических исследованиях блокаторов ФНО чаще сообщалось о развитии злокачественных новообразований у пациентов, получавших ФНО-блокатор, чем у пациентов контрольной группы. Однако небольшая выборка пациентов контрольной группы и недостаточная продолжительность испытаний не позволяют сделать окончательных выводов. Более того, у пациентов с давним высокоактивным РА существует высокий фоновый риск возникновения лимфомы, что затрудняет оценку риска. В течение

длительных открытых клинических испытаний адалимумаба общая частота возникновения злокачественных новообразований была аналогична ожидаемой в общей популяции с такими же возрастными, половыми и расовыми параметрами. Однако нельзя исключать возможный риск развития лимфом или других злокачественных новообразований у пациентов, которые лечатся антаронистами ФНО.

Сообщалось об отдельных случаях развития злокачественных новообразований с летальным исходом у детей и подростков, получавших лечение блокаторами ФНО. Приблизительно половина из этих случаев - лимфомы, включая ходжкинскую и неходжкинскую. Другие случаи были представлены разновидностями злокачественных новообразований, среди них сообщалось о редких случаях злокачественных новообразований, обычно связанных с иммуносупрессией. Злокачественные новообразования появлялись в среднем через 30 месяцев терапии. Большинство пациентов одновременно получали иммуносупрессанты. Эти сообщения были получены при постмаркетинговом наблюдении и поступали из разных источников, включая реестры и постмаркетинговые отчеты.

В постмаркетинговой практике очень редко у пациентов, применявших адалимумаб, сообщалось о развитии гепатолиенальной Т-клеточной лимфомы (редкий тип лимфомы, характеризующийся очень агрессивным течением и обычно летальным). Большинство из этих пациентов ранее получали терапию инфликсимабом в комбинации с азатиоприном или 6-меркаптопурином для лечения воспалительных заболеваний кишечника. Потенциальный риск одновременного применения азатиоприна или 6-меркаптопурина с адалимумабом должен быть тщательно оценен. Причинно-следственная связь между развитием гепатолиенальной Т-клеточной лимфомы и применением адалимумаба остается не выясненной.

Исследований по применению адалимумаба пациентам со злокачественными новообразованиями в анамнезе или продолжение терапии у пациентов, у которых развилось злокачественное новообразование, не проводилось. Это следует учитывать и с осторожностью принимать решения по применению Хайримоза 40 таким больным.

У всех пациентов, особенно при интенсивной иммуносупрессивной терапии в анамнезе, или у пациентов с псориазом, которым проводили PUVA-терапию, следует исключить наличие немеланомного рака кожи до и в течение периода применения Хайримоза 40.

В постмаркетинговой практике сообщалось о случаях острой и хронической лейкемии, связанной с применением ФНО-блокаторов при ревматоидном

артрите, а также при других показаниях. Пациенты с ревматоидным артритом могут иметь повышенный риск развития лейкемии (почти в два раза) по сравнению с общей популяцией даже при отсутствии терапии ФНО-блокаторами.

В клиническом исследовании, в котором оценивали применение другого ФНО-блокатора (инфликсимаб), у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких сообщалось о более частых случаях возникновения новообразований, в основном в легких, голове и на участке шеи по сравнению с контрольной группой. Все пациенты долгое время были курильщиками. Поэтому необходимо с осторожностью применять любые ФНО-блокаторы пациентам с хронической обструктивной болезнью легких и пациентам с повышенным риском возникновения новообразований на фоне курения.

В настоящее время неизвестно, влияет ли применение адалимумаба на риск развития дисплазии или рака кишечника. Все больные язвенным колитом, входящие в группу повышенного риска развития дисплазии или рака кишечника (например пациенты с длительно язвенным колитом или первичным склерозирующим холангитом), или те, кто имел в анамнезе дисплазию или рак кишечника, должны подлежать регулярному обследованию относительно наличия дисплазии. началом терапии и течение всей болезни. Обследование должно включать колоноскопию и биопсию.

Гематологические расстройства.

Редко при применении блокаторов ФНО сообщалось о развитии панцитопении, апластической анемии. При применении адалимумаба (причинно-следственная связь не выяснена) сообщалось о развитии цитопении (тромбоцитопении, лейкопении), имевшей клиническое значение. Всех пациентов нужно предупредить о необходимости немедленной консультации врача при появлении симптомов присущих заболеванию крови (таких как постоянная лихорадка, кровоподтеки, кровотечение, бледность кожи и слизистых), на фоне применения адалимумаба. Следует рассмотреть необходимость прекращения применения Хайримоза 40 пациентам в случае подтверждения серьезных нарушений в крови.

Вакцинация.

Пациентам при применении Хайримоза 40 можно проводить вакцинацию, за исключением применения живых вакцин. Никаких данных о вторичной передаче инфекции живыми вакцинами у пациентов, получавших адалимумаб, не существует.

Для пациентов младенческого возраста рекомендовано по возможности провести все необходимые прививки согласно календарю до начала терапии Хайримозом

40.

Применение живых вакцин младенцам, подвергающимся влиянию адалимумаба внутривутробно, не рекомендуется в течение 5 месяцев после последней инъекции адалимумаба матери в период беременности.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН).

Применение адалимумаба пациентам с хронической сердечной недостаточностью не исследовалось, однако в клинических исследованиях с другим блокатором ФНО сообщалось о более высокой частоте побочных явлений, связанных с ХСН, включая ухудшение течения ХСН и впервые обнаруженную ХСН. Сообщаясь также о случаях прогрессирования ХСН у пациентов, получающих терапию адалимумабом. Хайримоз 0 40 следует с осторожностью применять пациентам с сердечной недостаточностью и под тщательным контролем их состояния (см. «Побочные реакции»)

Аутоиммунные процессы.

Лечение адалимумабом может привести к появлению аутоантител. Влияние длительного применения Хайримоза на развитие аутоиммунных заболеваний неизвестно. При возникновении симптомов, напоминающих волчаночный синдром, лечение Хайримозом 40 необходимо прекратить.

Одновременное применение с биологическими DMARDs или антагонистами ФНО.

Наблюдались серьезные инфекции во время клинических исследований сопутствующего применения анакинры и этанерцепта, что не имело терапевтических преимуществ по сравнению с монотерапией этанерцептом. Ввиду характера побочных явлений, наблюдавшихся во время комбинированного лечения этанерцептом и анакинрой, подобная токсичность может развиваться при комбинации анакинры и другого блокатора ФНО. Поэтому комбинация адалимумаба и анакинры не рекомендуется.

Одновременное применение адалимумаба с другими биологическими DMARDs (например, анакинра и абатацепт) или другими антагонистами ФНО не рекомендуется. ввиду возможного повышения риска инфекций и других потенциальных фармакологических взаимодействий.

Хирургические вмешательства

Доступны ограниченные данные по безопасности хирургических процедур у пациентов, получающих адалимумаб. Длительный период полувыведения

адалимумаба необходимо учитывать, если планируется хирургическое вмешательство. Пациента, нуждающегося в хирургическом вмешательстве и находящегося на лечении Хайримозом 40, нужно тщательно обследовать на наличие инфекций. В случае необходимости следует принять соответствующие меры. Доступны ограниченные данные по безопасности применения пациентам, которые подвергались артропластике во время терапии адалимумабом.

Непроходимость тонкой кишки.

Отсутствие ответа на лечение болезни Крона может свидетельствовать о наличии фиксированной фиброзной структуры, требующей лечения хирургическим путем. Доступные данные позволяют считать, что лечение адалимумабом не приводит к возникновению или прогрессированию структур.

Пациенты пожилого возраста.

Частота развития серьезных инфекций у пациентов в возрасте от 65 лет, которые получали адалимумаб (С, 7%) выше, чем у младших пациентов (1,5%). Некоторые случаи были летальными. В клинических исследованиях принимали участие 9,5% пациентов в возрасте от 65 лет, из которых примерно 2,0% – пациенты в возрасте от 75 лет. В связи с тем, что частота развития инфекций у пациентов пожилого возраста выше, применять адалимумаб пациентам этой возрастной категории необходимо с осторожностью.

Дети.

См. раздел подразделение «Вакцинация» выше.

Вспомогательные вещества с известными эффектами.

Лекарственное средство Хайримоза 40 содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на 0,8 мл, то есть практически без натрия.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Женщины репродуктивного возраста.

Для предотвращения беременности женщины репродуктивно возраста должны пользоваться надежными методами контрацепции во время лечения и в течение минимум пяти месяцев после введения последней дозы препарата Хайримоз 40.

Беременность

В результате проспективного анализа данных о применении адалимумаба во время беременности (приблизительно 2100 случаев беременностей),



завершившихся рождением живых детей с известными последствиями, в том числе более 1500 случаев применения препарата в первом триместре) не выявлено увеличения частоты возникновения пороков развития у новорожденных.

В проспективный когортный реестр было включено 257 женщин с РА или ХК, получавших адалимумаб как минимум в течение первого триместра, и 120 женщин с РА или ХК, не получавших адалимумаб. Первоначальной конечной точкой была частота развития значительных врожденных пороков у новорожденных. Частота случаев беременностей, завершившихся рождением по крайней мере одного живого ребенка со значительным врожденным пороком, составила 6 из 69 (8,7%) в группе женщин с РА, получавших адалимумаб, и 5 из 74 (6,8%) - в группе женщин с РЛ, которые не применяли препарат (некорректированное отношение шансов [ВШ] - 1,31, 95% доверительный интервал [ДИ] - 0,38 - 4,52). В группе женщин с ХК, получавших адалимумаб, частота таких случаев составляла 16 из 152 (1,5%), а в группе женщин с ХК, не применявших препарат, соответственно 3 из 32 (9,4%) (нескорректированное). ВШ - 1,14, 95% ДИ - 0,31-4,16). В объединенной группе женщин с РА и ХК скорректированное ВШ (с поправкой на отличия на исходном уровне) составило 1,10 (95% ДИ - 0,45 - 2,73). Между женщинами, применявшими и не применявшими адалимумаб, не было выявлено четко выраженных различий относительно вторичных конечных точек в виде спонтанных абортов, незначительных врожденных пороков, преждевременных родов, массы тела и роста новорожденных и серьезных или оппортунистических инфекций, а также не было зарегистрировано случаев или развитию злокачественных опухолей. На интерпретацию данных могли повлиять методологические ограничения исследования, в том числе малый объем выборки и нерандомизированный дизайн исследования.

В экспериментальном исследовании токсичности на обезьянах не выявлено признаков токсического действия на материнский организм, а также эмбриотоксического и тератогенного действия. Доклинические данные о постнатальной токсичности адалимумаба отсутствуют.

Поскольку адалимумаб ингибирует ФНО, его применение во время беременности может нарушить нормальные иммунные реакции у новорожденного ребенка. Беременным женщинам следует применять адалимумаб только при очевидной необходимости.

Адалимумаб может проникать через плаценту в сыворотку крови новорожденных, матери которых получали адалимумаб во время беременности. Поэтому у таких новорожденных может быть повышен риск инфицирования.

Применение живых вакцин (например, вакцины БЦЖ) младенцам, подвергающимся воздействию адалимумаба внутриматочно, не рекомендуется в течение 5 месяцев после последней инъекции адалимумаба матери в период беременности.

Кормление грудью.

Ограниченные опубликованные данные свидетельствуют о том, что адалимумаб экскретируется в грудное молоко в очень низких концентрациях - от 0,1 до 1% от уровня в сыворотке матери. Учитывая то, что белки иммуноглобулина G подвергаются в кишечнике протеолиза и имеют низкую биодоступность, системное влияние адалимумаба на грудных младенцев маловероятно. Следовательно, препарат Хайримоз 40 можно применять в период кормления грудью.

фертильность.

Доклинические данные о воздействии адалимумаба на фертильность отсутствуют.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Хайримоз 40 может оказывать незначительное влияние на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами. Применение Хайримоза 40 может привести к возникновению вертиго и нарушению остроты зрения (см. «Побочные реакции»).

## **Способ применения и дозы**

Терапию Хайримозом 40 должен назначать врач, имеющий опыт в диагностировании и терапии заболеваний, при которых показан Хайримоз 40. Офтальмологам рекомендовано проконсультироваться с соответствующим специалистом перед тем, как назначать терапию Хайримозом 40. ребенка, которому назначена терапия адалимумабом, прошли соответствующий инструктаж у врача по технике введения инъекции и врач подтвердил, что это возможно.

Дополнительно необходимо ознакомиться с информацией о самостоятельном введении, содержащейся в настоящей инструкции. Во время лечения Хайримозом 40 другие сопутствующие виды терапии (например терапию кортикостероидами и/или иммуномодулирующими препаратами) требуется просмотр.

Ревматоидный артрит.

Рекомендованная доза для взрослых пациентов составляет 40 мг 1 раз в 2 нед подкожно. Во время терапии Хайримосом 40 необходимо продолжать применение метотрексата, также можно продолжать терапию глюкокортикоидами, салицилатами, противовоспалительными препаратами, анальгетиками. О применении других противоревматических препаратов, модифицирующих течение заболевания (DMARDs), см. См. раздел «Особенности применения».

У некоторых больных РА. не применяющих метотрексат, может быть оправдано увеличение частоты введения препарата до 40 мг 1 раз в неделю подкожно или 80 мг 1 раз в 2 недели.

Клинический ответ обычно достигается в течение 12 недель лечения. Следует посмотреть необходимость продолжения терапии для пациентов, у которых в течение указанного срока не наблюдается ответа на лечение.

При необходимости можно прервать терапию (например, перед хирургическим вмешательством или в случае тяжелой инфекции). Существуют данные, что после возвращения к терапии спустя 70 дней или более клинический ответ и профиль безопасности подобны тем, что были до перерыва.

Аксиальный спондилоартрит (анкилозирующий спондилит и аксиальный спондилоартрит без рентгенологического подтверждения АС) и псориатический артрит.

Рекомендованная доза для взрослых пациентов составляет 40 мг 1 раз в 2 нед подкожно.

Клинический ответ обычно достигается в течение 1 12 недель лечения. Следует посмотреть необходимость продолжения терапии для пациентов. у которых в течение указанного срока не наблюдается ответа на лечение.

Бляшечный псориаз.

Рекомендуемая начальная дозировка для взрослых составляет 80 мг, через 1 неделю применять 40 мг подкожно. Поддерживающая терапия – 40 мг 1 раз в 2 недели подкожно.

Для пациентов, у которых не наблюдается клинического ответа в течение 16 недель терапии, может быть эффективным повышение частоты введения дозы до 40 мг 1 раз в неделю.

Следует тщательно просмотреть необходимость продолжения терапии Хайримозом 40 для пациентов, у которых не наблюдается клинического ответа после повышения частоты введения лекарственного средства.

Если был достигнут клинический ответ после повышения частоты введения, дозу можно постепенно уменьшить до 40 мг 1 раз в 2 недели.

Хайримоз 40 выпускается только в виде предварительно наполненного шприца, содержащего 40 мг адалимумаба. Таким образом, невозможно назначать Хайримоз 40 пациентам, которым требуется меньше полной дозы и 40 мг.

Гнойный гидраденит (ГГ).

Рекомендуемый режим дозирования для взрослых пациентов с гнойным гидраденитом – 160 мг первоначально в неделю 0 (день 1), дозу можно вводить в виде 4 инъекций в один день или по 2 инъекции в день в течение двух дней подряд, затем – 80 мг через 2 недели (день 15) дозу следует вводить в виде 2 инъекций в один день. По истечении двух недель (день 29) рекомендуемая доза составляет 40 мг 1 раз в неделю.

В течение терапии Хайримозом 40 можно продолжать принимать антибиотики, если это необходимо. Также рекомендуется продолжать ежедневную местную промывку антисептиками пораженных участков.

Следует тщательно просмотреть необходимость продолжения терапии более 12 недель для пациентов, у которых в пределах этого срока не наблюдается клинического ответа.

При прерывании терапии возможен возврат к применению адалимумаба в дозе 40 мг 1 раз в неделю.

При длительной терапии необходимо периодически оценивать соотношение польза/риск.

Болезнь Крона.

Для индукции ремиссии рекомендуемая начальная доза для взрослых пациентов составляет 80 мг в неделю 0 0 (день 1) с последующим уменьшением дозы до 40 мг в неделю 2 (день 15) подкожно. Если необходимо получить более быстрый клинический ответ, можно сначала применять 160 мг в неделю 0 (день 1), доза может быть введена в виде 4-х инъекций в один день или как две инъекции по 40 мг в течение двух дней подряд, а в неделю 2 (день 15) применять дозу 80 мг подкожно. Необходимо учесть, что в таком случае риск возникновения побочных реакций повышается.

После индукционной терапии начинать поддерживающее лечение в дозе 40 мг 1 раз в 2 недели подкожно. Альтернативно, если пациент прекратил терапию и снова появились симптомы заболевания, терапию Хайримозом 40 можно начать снова. Существуют ограниченные данные о повторной терапии Хайримозом 40 после перерыва более чем на 8 недель от введения последней дозы. В течение поддерживающей терапии дозу кортикостероидов можно снизить, учитывая клиническую практику.

При уменьшении клинического ответа некоторые пациенты могут потребовать увеличения частоты введения препарата до 40 мг 1 раз в неделю подкожно.

Некоторым пациентам, у которых не достигнут клинический ответ на 4-ю неделю лечения, следует продлить лидирующую терапию до 12-й недели. Следует тщательно пересмотреть необходимость продолжения терапии для пациентов, у которых в пределах этого срока не будет наблюдаться клинического ответа.

**Язвенный колит.**

Рекомендуемая начальная доза для индукции ремиссии у взрослых пациентов с язвенным колитом средней или тяжелой степени активности составляет 160 мг в неделю 0 (день 1), доза может быть введена в виде 4-х инъекций в один день или по две инъекции в день в течение двух дней подряд и 80 мг через 2 недели (день 15). После индукционной терапии рекомендуемая доза составляет 40 мг 1 раз в 2 нед в виде подкожной инъекции.

В течение поддерживающей терапии дозу кортикостероидов можно снизить, учитывая клиническую практику.

При уменьшении клинического ответа некоторые пациенты могут потребовать увеличения частоты введения препарата до 40 мг 1 раз в неделю.

Клинический ответ должен быть достигнут в течение 2-8 недель лечения.

Терапию Хайримозом 40 можно продолжать только для тех пациентов, которые достигли клинического ответа в течение первых 8-ми недель лечения.

**Увеит.**

Рекомендуемая начальная доза Хайримоза 40 для взрослых пациентов с увеитом составляет 80 мг, начиная с первой недели после начальной дозы.

Существуют ограниченные данные по введению только адалимумаба как стартовой терапии. Терапию Хайримозом 40 можно начать в комбинации с кортикостероидами и/или другими небиологическими иммуномодулирующими препаратами. Через 2 недели после начала комбинированной терапии

постепенно можно перейти на монотерапию Хайримозом 40 в соответствии с клиническим опытом.

Рекомендуется ежегодно оценивать соотношение польза/риск длительной терапии.

В педиатрии:

Хайримо из 40 выпускается только в виде предварительно наполненного шприца, содержащего 40 мг адалимумаба. Таким образом, невозможно назначать Хайримоз 40 пациентам, которым требуется менее полной дозы 40 мг.

Ювенильный ревматоидный (идиопатический) артрит (ЮРА).

Полиартикулярный ювенильный ревматоидный (идиопатический) артрит

Рекомендованная доза Хайримоза 40 для детей в возрасте от 2 лет с полиартикулярной формой ЮРА зависит от массы тела (табл. 1). Хайримоз 40 применяют 1 раз в 2 недели подкожно.

Таблица 1. Дозировка Хайримоза 40 для пациентов с полиартикулярной формой ЮРФ

Масса тела	Доза
30 кг и больше	40 мг 1 раз на 2 недели

Клинический ответ, согласно существующим данным, обычно достигается в течение 12 недель лечения. Следует пересмотреть необходимость продолжения терапии для пациентов, у которых в течение указанного срока не наблюдается ответа на лечение.

Хайримоз не применяют по этому показанию детям до 2 лет.

Энтезит-ассоциированный артрит.

Рекомендуемая доза Хайримоза 40 для детей от 6 лет зависит от массы тела (таблица 2).

Хайримоз 40 применяют 1 раз в 2 недели подкожно.

Таблица 2. Дозировка Хайримоза 40 для пациентов с энтезит-ассоциированным артритом

Масса тела	Доза
------------	------

От 30 кг

40 мг 1 раз на 2 недели

Применение Хайримоза 40 детям до 6 лет с энтезит-ассоциированным артрите не изучалось.

Бляшечный псориаз у детей.

Рекомендуемая доза Хайримоза 40 для пациентов от 4 до 17 лет с бляшечным псориазом зависит от массы тела (таблица 3). Хайримоз 40 применяют подкожно.

Таблица 3. Дозировка Хайримоза для детей с бляшечным псориазом

Масса тела	Доза
От 30 кг	Начальная доза составляет 40 мг в неделю 0, затем 40 мг 1 раз в 2 недели, начиная с недели 1

Следует тщательно пересмотреть необходимость продолжения терапии для пациентов, у которых в течение 16 недель не наблюдается клинического ответа.

Если назначена повторная терапия Хайримозом 40, необходимо соблюдать схему лечения, указанную выше.

Безопасность применения адалимумаба у ребенка с бляшечным псориазом изучалась в среднем в течение 13 месяцев.

Применение адалимумаба детям до 4 лет с бляшечным псориазом не изучалось.

Гидраденит у подростков (возраст от 12 лет и с массой тела не менее 30 кг). Нет клинических исследований применения адалимумаба подросткам с гидраденитом. Дозировка адалимумаба таким пациентам была определена методом фармакокинетического моделирования и симуляции (см. раздел Фармакокинетика).

Рекомендуемая доза адалимумаба составляет 80 мг первоначально в неделю 0, затем 40 мг 1 раз в 2 недели, начиная с 1 недели, подкожно.

Для подростков с недостаточным ответом на применение адалимумаба 40 мг 1 раз в 2 недели может быть целесообразным повышение частоты применения дозы 40 мг до 1 раза в неделю. В течение терапии Хайримозом 40 можно продолжать принимать антибиотики, если это необходимо. Также рекомендуется продолжать ежедневную местную промывку антисептиками пораженных

участков.

Следует тщательно пересмотреть необходимость продолжения терапии более 12 недель для пациентов, у которых в пределах этого срока не наблюдается клинического ответа.

При прерывании терапии возможен возврат к применению Хайримоза 40, если это необходимо.

Болезнь Крона у детей.

Рекомендованная доза Хайримоза 40 для пациентов в возрасте от 6 до 17 лет с болезнью Крона зависит от массы тела (таблица 4).

Хайримоз 40 применяют подкожно.

Таблица 4. Дозировка Хайримоза 40 для детей с болезнью Крона.

Масса тела	Индукционная доза	Поддерживающая терапия, начиная с недели 4
40 кг	80 мг в неделю 0 и 40 мг в неделю 2  Если существует потребность в более быстром ответе на терапию, можно использовать следующую схему:  160 мг на неделе 0 и 80 мг на 2 кг. Но следует учитывать, что риск побочных явлений при применении более высокой индукционной дозы возрастает.	40 мг 1 раз на 2 недели

\*Хайримоз 40 выпускается только в виде предварительно наполненного шприца, содержащего 40 мг адалимумаба. Таким образом, невозможно назначать Хайримоз 40 пациентам, нуждающимся в дозе менее полной дозы 40 мг.

Для пациентов с недостаточным ответом может быть целесообразно увеличение частоты применений Хайримоза 40:

пациентам с массой тела 40 кг: 40 мг 1 раз в неделю или 80 мг 1 раз в 2 недели.



Следует тщательно пересмотреть необходимость продолжения терапии для пациентов, у которых в течение 12 недель не наблюдается клинического ответа.

Хайримоз 40 не применяют по этим показаниям детям до 6 лет.

При длительной терапии необходимо периодически оценивать соотношение польза/риск.

Увеит у детей.

Рекомендуемая доза Хайримоза 40 для детей от 2 лет с хроническим неинфекционным увеитом зависит от массы тела (таблица 5). Хайримоз 40 применяют подкожно.

Нет данных о применении Хайримоза 40 без сопутствующей терапии метотрексатом детям с увеитом.

Таблица 5. Дозировка Хайримоза 40 детям с увеитом

Масса тела	Доза
От 30 кг	40 мг 1 раз в 2 недели в комбинации с метотрексатом

Хайримоз 40 можно применять в комбинации с метотрексатом или другими небиологическими иммуномодулирующими препаратами в соответствии с клиническим опытом.

Начальная погрузочная доза адалимумаба составляет 40 мг для пациентов с массой тела до 30 кг и 80 мг для пациентов, масса тела которых 30 кг и более; Ее можно ввести за неделю до начала поддерживающей терапии. Нет клинических данных о введении начальной нагрузочной дозы адалимумаба детям до 6 лет.

Применение Хайримоза 40 детей 1 в возрасте до 2 лет по данному показанию не обосновано. Рекомендуется ежегодно оценивать пользу и риск длительного лечения.

Пациенты пожилого возраста.

Коррекция доз для данной группы пациентов не требуется.

Нарушение функции печени и почек.

Применение Хайримоза таким пациентам не исследовалось, поэтому рекомендации по изменению дозы отсутствуют.

Введение.

Хайримоз 40 необходимо применять под наблюдением врача. По рекомендации врача пациенты или их родители/близкие люди могут самостоятельно вводить препарат после соответствующего обучения технике подкожного введения.

Обязательно следуйте следующим инструкциям:

Не открывайте наружную упаковку, пока не будете готовы к использованию шприца.

Не используйте шприц, если пломбы блистера нарушены, поскольку это может быть опасно для использования.

Никогда не оставляйте шприц без присмотра, где другие могут иметь к нему доступ.

Не встряхивайте шприц.

Если вы уронили шприц, не используйте его при повреждении или отсоединении колпачка.

Не снимайте колпачок, пока не будете готовы к инъекции.

Не прикасайтесь к крылу предохранителя к использованию. В противном случае предохранитель может активироваться преждевременно. Не снимайте упор для пальцев до инъекции.

Вводите Хайримоз 40 через 15 – 30 минут после извлечения из холодильника для более комфортного ввода.

Немедленно выбросьте шприц после использования. Не используйте шприц повторно.

Image not found or type unknown

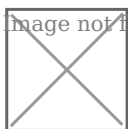


Image not found or type unknown

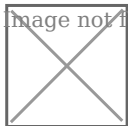


Рис. О: предохранитель активирован – не использовать!

В этой конфигурации предохранитель Активирован.

**НЕ ИСПОЛЬЗУЙТЕ** шприц (см. рис. В).

## Подготовка шприца

Для более комфортной инъекции извлеките из холодильника блистер, содержащий шприц, и оставьте его неоткрытым на рабочей поверхности примерно на 15-30 минут до достижения комнатной температуры.

Достаньте шприц из блистера.

Посмотрите в окошко. Раствор должен быть бесцветным или желтоватым, а также прозрачным или слегка опалесцирующим. Не используйте препарат, если наблюдаются частицы и/или изменение цвета. Если вас беспокоит внешний вид раствора, обратитесь за помощью к провизору.

Не используйте шприц, если он поврежден или предотвращен. Поверните шприц и наружную упаковку в аптеку.

Проверьте срок годности на шприце. Не используйте шприц, если срок годности истек.

### 1. Выбор места инъекции:

Рекомендуемым местом инъекции является передняя часть бедер. Также препарат можно вводить в нижнюю часть живота, но в радиусе не менее 5 см вокруг пупка (см. рис. C).

Каждый раз выбирайте другое место инъекции.

Не вводите препарат в зоны, где кожа с чувствительной, имеет кровоподтеки, покраснение, шелушение или уплотнение. Избегайте участков со шрамами или растяжками. Если у вас псориаз, не вводите препарат непосредственно в зоны с бляшками.

### 2. Очистка места инъекции:

Хорошо вымойте руки водой с мылом.

Круговыми движениями протрите место инъекции спиртовым тампоном. Дайте высохнуть (см. рис. D).

Не прикасайтесь к очищенному участку перед инъекцией.

### 3. Процедура инъекции

Осторожно смените колпачок со шприца (см. рис. e).

Выкиньте колпачок.

Вы можете увидеть каплю жидкости в конце иглы. Это нормально.

### Рис. E: Снятие колпачка

Осторожно прищипните кожу в месте инъекции (см. рис. F).

Введите иглу, как показано на картинке.

Введите ролку до конца, чтобы обеспечить полное введение препарата.

#### Рис. F: Ввод иглы

Держите шприц, как показано на рисунке (см. рис. G).

Постепенно нажимайте поршень до конца движения, так чтобы головка поршня полностью оказалась между крылышками предохранителя.

Держите поршень нажатым, удерживая шприц на месте в течение 5 секунд.

#### Рис. G: Удерживание шприца

Держите поршень полностью нажатым, осторожно извлекая иглу из места инъекции и отпуская кожу (см. рис. H).

#### Рис. H: Извлечение, иглы

Осторожно отпустите поршень и подождите, пока предохранитель автоматически не закроет иглу (см. рис. I).

В месте инъекции может проступить кровь. Накройте место инъекции ватой или бинтом и держите в течение 10 секунд. Не трите место инъекции. При необходимости его можно заклеить пластырем.

#### Рис. I: Высвобождение поршня

Рекомендуемые участки для самостоятельного введения - бедра и живот. Места инъекций следует постоянно изменять. Не следует вводить препарат в участки с чувствительной кожей, кровоподтеками, покраснением или отверждением кожи.

Как и любые другие препараты для парентерального применения, раствор перед введением необходимо осмотреть присутствие посторонних частиц, изменение цвета и прозрачности.

Хайримоз 40 нельзя смешивать в одном шприце с какими-либо другими лекарственными средствами. Неиспользованный раствор и шприц после применения необходимо утилизировать в соответствии с действующими рекомендациями.

## **Дети**

Показано для применения детям согласно разделу «Показания».

## **Передозировка**

В ходе клинических исследований адалимумаба не было выявлено случаев дозолимитирующей токсичности. Пациентам назначались многократные дозы до 10 мг/кг, что примерно в 15 раз больше рекомендуемой дозы и не сопровождалось признаками токсичности, связанной с передозировкой.

## **Побочные эффекты**

В течение клинических испытаний.

Адалимумаб исследовали в контролируемых клинических исследованиях и исследованиях открытого периода продолжительностью около 60 месяцев с участием 9506 пациентов с ранним и длительным ревматоидным артритом ЮРА (полиартикулярным артритом и энтезит-ассоциированным артритом и спондилитом периферических суставов), болезнью Крона, язвенным колитом, псориазом, гнойным гидраденитом, увеитом.

Ниже приведены данные, полученные в ходе основных контролируемых исследований, в которых 6089 пациентам применяли адалимумаб и 3801 пациенту применяли плацебо или препарат сравнения в течение контролируемого периода.

В ходе основных клинических испытаний 5.9% пациентов, получавших адалимумаб, и 5.4% пациентов из контрольной группы прекратили лечение из-за побочных реакций.

### **Общая информация о профиле безопасности**

Чаще сообщалось о возникновении побочных реакций в виде инфекций (таких как назофарингит, инфекции верхних отделов дыхательных путей и синусит), реакций в месте введения (покраснение, зуд, геморрагии, боль или отек), головная боль и скелетно-мышечная боль.

Антагонисты ФНО, такие как Хайримоз 40, влияют на иммунную систему, их применение может привести к снижению сопротивляемости организма к инфекциям и злокачественным новообразованиям. Во время применения Хайримоза 40 сообщалось о возникновении инфекций, которые могут представлять угрозу жизни человека и привести к летальному исходу (включая сепсис, оппортунистические инфекции и туберкулез), о реактивации гепатита В и обновлении различных новообразований (включая лейкоз, лимфому и гемплицому).

Сообщалось также о серьезных непатологических, неврологических и аутоиммунных реакциях, а именно: панцитопении, апластической анемии, случаях центральных и периферических демиелинизирующих расстройств,

возникновении волчанки, волчанкоподобных состояний и синдрома Стивенса Джонсона.

Дети.

Обычно побочные реакции, возникающие у детей, были одинаковыми по частоте и характеру с побочными реакциями, которые наблюдались у взрослых пациентов.

В таблице 6 представлены побочные реакции с возможной причинно-следственной связью, которые наблюдались в течение клинических испытаний и постмаркетинговый период. Побочные реакции отмечены органами и системами организма и частотой возникновения ( $\geq 1/10$ - очень часто, от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ - часто; от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ - нечасто, от  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ - редко; неизвестна (не может быть оценена по имеющимся данным)).

Таблица 6.

<b>Органы и системы организма</b>	<b>Частота</b>	<b>Побочные реакции</b>
---------------------------------------	----------------	-------------------------

		инфекции дыхательных путей (включая инфекции нижних и верхних отделов дыхательных путей, пневмонию, синусит, фарингит, ринофарингит, пневмонию, вызванную вирусом герпеса);
	очень часто	системные инфекции (включая сепсис, кандидоз и грипп), кишечные инфекции (включая вирусный гастроэнтерит),
	часто	инфекции кожи и тканей (паронихия, целлюлит, импетиго, некротический фасциит, опоясывающий герпес), инфекции уха, инфекции , герпес полости рта и инфекции зубов), инфекции половых органов (включая грибковый вульвовагинит),
Инфекции и инвазии*		инфекции мочевыводящих путей (включая пиелонефрит), грибковые инфекции, инфекции суставов;
	нечасто	неврологические инфекции (включая вирусный менингит), оппортунистические инфекции (включая кокцидиомикоз, гистоплазмоз и инфекции комплекса <i>Mycobacterium avium</i> ), туберкулез, инфекции глаза, бактериальные инфекции, дивертикулит <sup>1</sup>

	часто	рак кожи, за исключением меланомы (включая базальноклеточную карциному и плоскоклеточную карциному); доброкачественные новообразования.
Доброкачественные. злокачественные и неспецифические новообразования (включая кисты и полипы)*	нечасто	лимфома**, новообразование паренхиматозных органов (включая рак молочной железы, опухоль легких и опухоль щитовидной железы), меланома**
	редко	Лейкоз <sup>1</sup>
	неизвестно	гепатолиенальная Т-клеточная лимфома <sup>1</sup> , карцинома Меркеля (нейроэндокринная карцинома кожи) <sup>1</sup> , саркома Капоши.
Со стороны кровеносной и лимфатической систем*	очень часто	лейкопения (включая нейтропению и агранулоцитоз); анемия;
	часто	лейкоцитоз, тромбоцитопения;
	нечасто	идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура;
	редко	панцитопения
Со стороны иммунной системы*	часто	гиперчувствительность, аллергия (включая сезонную аллергию)
	нечасто	Саркоидоз <sup>1</sup> , васкулит
	редко	Анафилаксия <sup>1</sup>
Нарушение обмена веществ, метаболизма	очень часто	повышение уровня липидов крови



часто	<p>гипокалиемиа,  гиперурикемиа,  отклонение  от нормы  концентрации  натрия в  плазме  крови,  гипокальциомиа,  гипергликемиа,  гипофосфатемиа,  дегидратация</p>
Психические расстройства	<p>часто смены настроения (включая депрессию),  тревога, бессонница</p>
	<p>очень  часто головная боль</p>
Неврологические нарушения*	<p>часто парестезия (включая гипестезию), мигрень,  сжатие нервных корешков;</p>
	<p>нечасто инсульт<sup>1</sup>, тремор, невропатия;</p>
	<p>редко рассеянный склероз, демиелинизирующие  расстройства (например, неврит зрительного  нерва, синдром Гийена-Барре)<sup>1</sup></p>
Со стороны органов зрения	<p>часто нарушение остроты зрения, конъюнктивит,  блефарит, отек глаза;</p>
	<p>нечасто диплопия</p>
Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата	<p>часто вертиго;</p>

нечасто	глухота, звон в ушах	
	часто	тахикардия
Кардиальные нарушения*	нечасто	инфаркт миокарда <sup>1</sup> , аритмия, хроническая сердечная недостаточность
	редко	остановка сердца
Сосудистые расстройства	часто	артериальная гипертензия, приливы, гематома;
	нечасто	аневризма аорты, окклюзия артерий, тромбофлебит
	часто	астма, диспноэ, кашель;
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*	нечасто	легочная эмболия <sup>1</sup> , хроническое обструктивное заболевание легких, интерстициальное заболевание легких, пневмонит, плевральный выпот <sup>1</sup>
	редко	Легочный фиброз <sup>1</sup>
	очень часто	боль в животе, тошнота и рвота;
Желудочно-кишечные расстройства	часто	желудочно-кишечное кровотечение, диспепсия, гастроэзофагеальный рефлюкс, сухой синдром (синдром Шегрена);
	нечасто	панкреатит, дисфагия, отек лица

редко	перфорация кишечника <sup>1</sup>
Расстройства гепатобилиарной системы	очень часто повышение уровня печеночных ферментов;
	нечасто холецистит и холелитиаз. повышение уровня билирубина, стеатоз печени
	редко Гепатит, реактивация гепатита В <sup>1</sup> , аутоиммунный гепатит <sup>1</sup>
	неизвестно Печеночная недостаточность <sup>1</sup>
Изменения со стороны кожи и подкожной клетчатки	очень часто сыпь (включая эксфолиативную сыпь);
	часто новые случаи или ухудшение течения псориаза (в том числе ладонно-подошвного пустулезного псориаза) <sup>1</sup> , зуд, крапивница, экхимозы (включая пурпуру), дерматит (включая экзему), онихоклазия, повышенная потливость;
	нечасто ночная потливость, рубцы
	редко Мультиформная эритема <sup>1</sup> , Синдром Стивенса-Джонсона <sup>1</sup> , ангионевротический отек <sup>1</sup> , кожный васкулит <sup>1</sup> , лихеноидная реакция кожи <sup>1</sup>
	неизвестно Ухудшение симптомов дерматомиозита <sup>1</sup>

	очень часто	скелетно-мышечная боль;
Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани	часто	спазмы мышц (включая повышение уровня креатинфосфокиназы в плазме крови);
	нечасто	рабдомиолиз, системная красная волчанка
	редко	волчовидный синдром <sup>1</sup>
Со стороны мочевыделительной системы	часто	гематурия, почечная недостаточность;
	нечасто	никтурия
Расстройства репродуктивной системы и молочных желез	нечасто	эректильная дисфункция
Общие нарушения и реакции в месте введения*	очень часто	реакции в месте введения (включая покраснение в месте введения);
	часто	боль в груди, отек, пирексия <sup>1</sup> ;
	нечасто	воспаление
Лабораторные исследования*	часто	коагуляция и нарушение свертывающей системы крови (включая удлинение активированного частично тромбопластинового времени (АЧТВ)), положительные тесты на аутоантитела (включая антитела к двуцепной ДНК), повышение уровня лактатдегидрогеназы в плазме крови

неизвестно                      увеличение  
вагы<sup>2</sup>

Повреждения,  
отравления и  
процедурные  
осложнения\*                      часто                      медленное заживление

\*См. См. также разделы «Противопоказания», «Особенности применения».

<sup>2</sup>Средний вес от адалимумаба от исходной линии колебался от 0,3 кг до 1,0 кг. для взрослых по сравнению с (минус) -0.4 кг до 0,4 кг для плацебо в течение периода лечения 4-6 месяцев. Рост веса на 5-6 кг также наблюдался в долгосрочных расширенных исследованиях со средним облучением примерно 1 - 2 года без контрольной группы, особенно у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом. Механизм этого эффекта неясен, но может быть связан с противовоспалительным действием адалимумаба.

\*\* Включая открытый период исследований.

1 Включая спонтанные сообщения.

Гнойный гидраденит

Профиль безопасности для пациентов с ГГ, получавших лечение адалимумабом еженедельно, соответствует известному профилю безопасности адалимумаба.

Увеит

Профиль безопасности для пациентов с увеитом, получавших адалимумаб раз в 2 недели, соответствует известному профилю безопасности адалимумаба.

Описание избранных побочных реакций.

Реакции в месте ввода

В контролируемых клинических исследованиях у взрослых и детей, получавших Хайримоз 40, в 12.9% случаев развились реакции в месте введения (эритема и/или зуд, кровоизлияние, боль или отек) по сравнению с 7,2% пациентов контрольной группы. Большинство реакций были легкими и вообще не нуждались в отмене препарата.

инфекции.

В контролируемых клинических исследованиях у взрослых и детей уровень инфекций составил 1,51/пациент-год в группе пациентов, получавших Хайримоз 40, и 1,46/пациент-год в контрольной группе пациентов. Уровень серьезных инфекций составил 0,04/пациент-год в группе пациентов, получавших Хайримоз 40, и 0,03/пациент-год в контрольной группе пациентов. В основном это были назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей и синусит. Большинство пациентов продолжили применять Хайримоз 40 после выздоровления.

В контролируемых и открытых исследованиях у взрослых и детей сообщалось о развитии тяжелых инфекций (редко с летальным исходом): туберкулеза (в том числе милиарной и внелегочной локализации) и инвазивных оппортунистических инфекций (таких как диссеминированный гистоплазмоз, пневмоцистная пневмония, аспергия). Большинство случаев заболевания туберкулезом зафиксировано в течение первых восьми месяцев после начала терапии и может отражать рецидив скрытой болезни.

Образование и лимфопролиферативные расстройства.

В течение клинических исследований адалимумаба у детей с ЮРА (полиартикулярный артрит и энтезит ассоциированным артритом) злокачественных новообразований не наблюдалось (11 = 249. 655.6 пациенто-года). Дополнительно не наблюдалось злокачественных новообразований в клинических исследованиях у детей с болезнью Крона (n = 192; 498.1 пациенто-года), бляшечным псориазом (n = 77; 80.0 пациента-рок у), увеитом (n = 60; 58,4 пациента- ).

Во время контролируемых периодов основных исследований применения адалимумаба взрослым в течение не менее 12 недель у пациентов с ревматоидным артритом от средней до высокой степени активности, пациентов с псориатическим артритом, аксиальным спондилоартритом (анкилозирующим спондилитом и нерентгенографическим гидраденитом, увеитом и псориазом) уровень новообразований (за исключением лимфомы и нееланомного рака кожи) составлял (95% доверительный интервал) 6,8 (4,4; 10,5) на 1000 пациенто-лет у 5291 пациента, принимавших адалимумаб, по сравнению с уровнем 6,3 (3,4; 11,8) на 1000 пациенто-лет у 3444 пациентов контрольной группы (средняя продолжительность лечения составляла 4,0 месяца в группе применения адалимумаба и 3,8 месяца у пациентов контрольной группы).

Уровень немеланомного рака кожи (95% доверительный интервал) составил 8,8 (6,0; 13,0) на 1000 пациенто-лет у пациентов, принимавших адалимумаба, и 3,2 (1,3; 7,6) на 1000 пациенто-лет у пациентов контрольной группы. Среди приведенных случаев частота возникновения рака кожи, плоскоклеточной карциномы (95% доверительный интервал) составляла 2,7 (1,4; 5,4) на 1000

пациенто-лет у пациентов, принимавших адалимумаб, и 0,6 (0,1-4,5) на 1000 пациенто-лет у пациентов контрольной группы.

Уровень лимфом (95% доверительный интервал) составлял 0,7 (0,2; 2,7) на 1000 пациенто-лет у пациентов, принимавших адалимумаб, и 0,6 (0,1; 4,5) на 1000 пациенто-лет > пациентов контрольной группы.

Темпы развития новообразований, которые наблюдались (за исключением лимфомы и нееланомного рака кожи), составляют примерно 8,5/1000 пациенто-лет в контролируемых исследованиях и в исследованиях открытого периода, которые еще продолжаются и уже завершены. Темпы развития немеланомного рака кожи составляли примерно 9,6/1000 пациенто-лет, а темпы развития лимфом - примерно 1,3/1000 пациенто-лет. Эти исследования длились примерно 3,3 года и включали 6427 пациентов, получавших адалимумаб по крайней мере в течение 1 года или у которых новообразования возникли в течение года от начала терапии, что составляет более 26439 пациенто-летней терапии.

В постмаркетинговом периоде с января 2003 года по декабрь 2010 года, преимущественно у пациентов при ревматоидном артрите уровень злокачественных новообразований составляет примерно 2,7 на 1000 пациенто-лет у пациентов, лечившихся адалимумабом. Зафиксированы уровни немеланомного рака кожи и лимфом примерно 0,2 и 0,3 на 1000 пациенто-лет соответственно.

Аутоантитела.

В ходе клинических исследований ревматоидного артрита 1-5 фазы пациентам несколько раз проводили анализ крови на наличие аутоантител. В этих контролируемых исследованиях у 11,9% пациентов, принимавших адалимумаб, и у 8,1% пациентов группы плацебо сообщалось о положительных титрах, при активном мониторинге лечения наблюдались отрицательные титры антинуклеарных антител на 24 недели.

У двух пациентов (из 3441 пациентов с РА, ПСА и АС, получавших адалимумаб в течение клинических испытаний) развились признаки волчанообразного синдрома (впервые обнаруженного), исчезнувшие после прекращения лечения. Ни у одного пациента не развились люпус-нефрит или поражение центральной нервной системы.

Активность печеночных ферментов.

В контролируемых клинических исследованиях 3 фазы с участием пациентов с ревматоидным артритом и псориатическим артритом в течение контролируемого периода продолжительностью от 4 до 104 недель повышение АЛТ

(аланинтрансаминаза) в 3 или более раз от верхней границы нормы наблюдалось у 3,7% пациентов, получавших и 1,6% пациентов контрольной группы. Поскольку многие пациенты в этих исследованиях принимали лекарства, вызывающие повышение уровня печеночных ферментов (например, НПВС, метотрексат), взаимосвязь между адалимумабом и повышением уровня печеночных ферментов не выяснена.

В контролируемых клинических исследованиях 3 фазы с участием пациентов в возрасте 4-17 лет с полиартркулярным артритом и пациентов в возрасте 6-17 лет с энтезит-ассоциированным артритом повышение АЛТ в 3 или более раз от верхнего предела нормы наблюдалось у 6.1% пациентов, получавших адалиму. и 1,3% пациентов контрольной группы. Большинство случаев повышения АЛТ наблюдалось при сопутствующей терапии метотрексатом. Не наблюдалось повышение АЛТ в 3 или более раз от верхнего предела нормы в клинических исследованиях 3 фазы у пациентов с полиартикулярным артритом в возрасте 2-4 лет.

В контролируемых клинических исследованиях фазы с участием пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом с продолжительностью контролируемого периода от 4 до 52 недель повышение АЛТ в 3 или более раз от верхней границы нормы наблюдалось у 0,9% пациентов обеих групп.

В клиническом исследовании 3 фазы с участием детей с болезнью Крона, где была оценена эффективность и безопасность двукратного по отношению к массе тела режима дозирования с последующим приведением в режим дозирования в соответствии с массой тела с продолжительностью терапии до 52 недель, повышение АЛТ в 3 или более раз. выше верхнего предела нормы наблюдалось у 2,6% (5/192) пациентов, 4 из которых получали адалимумаб на фоне одновременного применения иммуносупрессантов.

В контролируемых клинических исследованиях 3 фазы с участием пациентов с бляшечным псориазом с продолжительностью контрольного периода от 12 до 24 недель повышение АЛТ в 3 или более раза от верхней границы нормы наблюдалось у 1,8% пациентов обеих групп.

В контролируемых клинических исследованиях (начальная доза 160 мг (неделя 0) и 80 мг (неделя 2), а затем 40 мг 1 раз в неделю начиная с недели 4) с участием пациентов с гнойным гидраденитом с продолжительностью контролируемого периода от 12 до 16 недель повышения АЛТ в 3 или более раз от верхнего предела нормы наблюдалось у 0,3% пациентов, получавших адалимумаб, и у 0,6% пациентов контрольной группы.



В контролируемых клинических исследованиях (начальная доза 80 мг (неделя 0), а затем, начиная с недели 1, по 40 мг 1 раз в 2 недели) с участием пациентов с увеитом с продолжительностью контрольного периода до 80 недель (представлены средние значения 166,5 дня и 105 дней в группе терапии адалимумабом и контрольной группе соответственно) повышение АЛТ в 3 или более раза от верхней границы нормы наблюдалось у 2,4% пациентов, получавших адалимумаб, и у 2,4% пациентов контрольной группы. Для всех показаний в клинических испытаниях пациенты имели бессимптомное повышение уровня АЛТ и в большинстве случаев повышение было преходящим на фоне длительного лечения. Однако были очень редки постмаркетинговые сообщения о печеночной недостаточности и менее серьезные печеночные реакции, которые могут привести к печеночной недостаточности, такие как гепатит, включая аутоиммунный гепатит, у больных, получавших адалимумаб. Причинно-следственная связь с адалимумабом остается не выясненной.

Сопутствующая терапия с азатиоприном/6-меркаптопурином.

В исследованиях у взрослых пациентов с болезнью Крона, получавших адалимумаб в комбинации с азатиоприном/6-меркаптопурином, наблюдалось повышение частоты возникновения новообразований и тяжелых инфекций по сравнению с пациентами, которые получали монотерапию адалимумабом.

### **Срок годности**

30 месяцев.

Не следует применять препарат по истечении срока годности.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре 2-8 ° C в оригинальной упаковке для защиты от света. Не замораживайтесь. Хранить в недоступном для детей месте.

Возможно хранение предварительно наполненных шприцев при комнатной температуре (не выше 25 ° C) в течение не более 21 суток в защищенном от света месте. Не использовать через 21 сутки после извлечения из холодильника (даже если препарат был снова помещен в холодильник).

### **Упаковка**

по 0,8 мл раствора в предварительно наполненном шприце; по 1 или 2 предварительно наполненных шприца в блистерах в картонной коробке.

**Категория отпуска**

За рецептом.

**Производитель**

Сандоз ГмбХ - Производственный участок Асептические Лекарственные средства  
Шафтенау (Асептические ЛЖ).

Местонахождение производителя и его адрес места производства деятельности.

Биохемиштрассе 10, 6336 Лангккампфен, Австрия.