|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **УТВЕРЖДЕНА**Приказом Председателя РГУ «Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохраненияРеспублики Казахстан»от «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_20\_\_г.№ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |  |
|  |  |  |

**Инструкция по медицинскому применению**

**лекарственного препарата (Листок-вкладыш)**

*▼ Лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу, который способствует быстрому выявлению новых сведений о безопасности. Обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях.*

**Торговое наименование**

Адалира

**Международное непатентованное название**

Адалимумаб

**Лекарственная форма, дозировка**

Раствор для подкожного введения, 40 мг/0.8 мл

**Фармакотерапевтическая группа**

Антинеопластические и иммуномодулирующие препараты. Иммуносупрессанты. Ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа. Адалимумаб

Код АТХ L04AB04

**Показания к применению**

Ревматоидный артрит

Препарат Адалира в сочетании с метотрексатом показан для:

- лечения средней и высокой степени активности ревматоидного артрита у взрослых пациентов в отсутствие надлежащего ответа на противоревматические препараты, модифицирующие течение болезни, включая метотрексат.

- лечения тяжелой формы активного и прогрессивного ревматоидного артрита у взрослых, не получавших предварительного лечения метотрексатом.

Препарат Адалира можно назначать в качестве монотерапии в случае непереносимости метотрексата или когда продолжение лечения метотрексатом нецелесообразно. Показано, что адалимумаб снижает скорость прогрессирования повреждения суставов, что было подтверждено рентгенографией, и улучшение функционального статуса при применении в комбинации с метотрексатом.

Ювенильный ревматоидный артрит

*Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит*

Препарат Адалира в комбинации с метотрексатом показан для лечения активного полиартикулярного ювенильного идиопатического артрита у пациентов в возрасте от 2 лет, у которых был неадекватный ответ на один или несколько препаратов, модифицирующих течение болезни. Препарат Адалира можно назначать в качестве монотерапии в случае непереносимости метотрексата или когда продолжение лечения метотрексатом нецелесообразно. Применение адалимумаба у детей младше 2 лет не изучено.

*Энтезит-ассоциированный артрит*

Препарат Адалира показан для лечения активного энтезит-ассоциированного артрита у пациентов в возрасте от 6 лет и старше, которые не дали надлежащий ответ на традиционную терапию или продемонстрировали ее непереносимость.

Аксиальный спондилоартрит

*Анкилозирующий спондилит (АС)*

Препарат Адалира показан для лечения взрослых с тяжелым активным анкилозирующим спондилитом, которые не дали надлежащий ответ на традиционную терапию.

*Аксиальный спондилоартрит без рентгенографического подтверждения* *АС*

Препарат Адалира показан для лечения взрослых с тяжелым аксиальным спондилоартритом без рентгенографического подтверждения АС, но при наличии объективных признаков воспаления по повышенному уровню СРБ и (или) данным МРТ, при отсутствии адекватного ответа на лечение нестероидными противовоспалительными препаратами или их непереносимости.

Псориатический артрит

Препарат Адалира показан для лечения активного и прогрессирующего псориатического артрита у взрослых, когда реакция на противоревматические препараты, модифицирующие течение болезни была недостаточной. Показано, что адалимумаб снижает скорость прогрессирования повреждений периферических суставов, измеряемую рентгенографически, у пациентов с симметричной полиартикулярной формой заболевания, и улучшает функциональное состояние.

Бляшечный псориаз у взрослых

Препарат Адалира показан для лечения, умеренного и тяжелого хронического бляшечного псориаза, псориаза ногтей у взрослых пациентов, которым показана системная терапия.

Бляшечный псориаз у детей

Препарат Адалира показан для лечения тяжелого хронического бляшечного псориаза у детей и подростков в возрасте от 4 лет при неадекватном ответе на местную терапию или фототерапию, а также у пациентов, которым местная терапия и фототерапия противопоказаны.

Гнойный гидраденит

Препарат Адалира показан для лечения активного гнойного гидраденита (*acne inversa*) средней или тяжелой степени тяжести у взрослых и подростков в возрасте от 12 лет с неудовлетворительным ответом на традиционную системную терапию гнойного гидраденита.

Болезнь Крона у взрослых

Препарат Адалира показан для лечения болезни Крона средней и высокой степени активности у взрослых пациентов при неадекватном ответе на лечение кортикостероидами и/ или иммунодепрессивными препаратами, или при непереносимости традиционной терапии или ее противопоказании.

Болезнь Крона у детей

Препарат Адалира показан для лечения болезни Крона средней и высокой степени активности у детей от 6 лет и старше при неадекватном ответе на традиционную терапию, включая полное энтеральное питание и кортикостероиды и/или иммуномодуляторы, а также при непереносимости традиционной терапии или ее противопоказании.

Язвенный колит у взрослых

Препарат Адалира показан для лечения язвенного колита средней и высокой степени активности у взрослых пациентов, у которых традиционная терапия, включая терапию кортикостероидами и/или 6-меркаптопурином или азатиоприном, не дала клинического ответа, или дала явления непереносимости, или была противопоказана.

Язвенный колит у детей

Препарат Адалира показан для лечения язвенного колита средней и высокой степени активности у детей от 6 лет, у которых традиционная терапия, включая терапию кортикостероидами и/или 6-меркаптопурином или азатиоприном, не дала клинического ответа, или дала явления непереносимости, или была противопоказана.

Увеит у взрослых

Препарат Адалира показан для лечения неинфекционного увеита (промежуточный, задний и панувеит) у взрослых при неадекватном ответе на терапию кортикостероидами, в ситуациях, когда необходимо ограничение дозы или отмена кортикостероидов, а также когда терапия кортикостероидами противопоказана.

Увеит у детей

Препарат Адалира показан для лечения хронического неинфекционного переднего увеита у детей от 2 лет, у которых был неадекватный ответ или непереносимость традиционной терапии, или для которых традиционная терапия не подходит.

Болезнь Бехчета

Препарат Адалира показан для лечения болезни Бехчета (интестинальная форма) у пациентов при отсутствии адекватного ответа на стандартную терапию.

**Перечень сведений, необходимых до начала применения**

***Противопоказания***

- Повышенная чувствительность к адалимумабу или любому вспомогательному веществу, входящему в состав препарата.

- Активный туберкулез или другие тяжелые инфекции, такие как сепсис и оппортунистические инфекции.

- Сердечная недостаточность от средней или тяжелой степени (III/IV функциональный класс по классификации NYHA).

***Необходимые меры предосторожности при применении***

Препарат Адалира необходимо применять с осторожностью в следующих случаях:

- рецидивирующие инфекции в анамнезе;

- носительство вируса гепатита В;

- злокачественные новообразования, в том числе в анамнезе;

- сердечная недостаточность легкой степени (I/II функциональный класс по классификации NYHA);

- демиелинизирующие заболевания нервной системы, в том числе в анамнезе;

- пациенты старше 65 лет.

***Взаимодействия с другими лекарственными препаратами***

Если пациент принимает, недавно принимал или планирует принимать какие-либо другие лекарства, то об этом необходимо сообщить врачу.

Препарат Адалира можно принимать вместе с метотрексатом или некоторыми противоревматическими препаратами, модифицирующими течение болезни (сульфасалазин, гидроксихлорохин, лефлуномид и препараты золота для инъекций), кортикостероидами или анальгетиками, включая нестероидные противовоспалительные препараты).

Не рекомендуется одновременное применение препарата Адалира с анакинрой и абатацептом.

***Специальные предупреждения***

*Инфекции*

Пациенты, принимающие антагонисты ФНО, более подвержены серьезным инфекциям. Нарушение функции легких может повысить риск развития инфекций. За пациентами следует тщательно наблюдать до, во время и после лечения препаратом Адалира, учитывая риск развития инфекций (включая туберкулёз). Поскольку выведение адалимумаба может занять до четырех месяцев, мониторинг за пациентом следует продолжать в течение всего этого периода.

Применение препарата Адалира не следует начинать у пациентов с активными инфекционными заболеваниями, включающими хронические или очаговые инфекции, до купирования инфекции. У пациентов, у которых был контакт с больным туберкулезом или посещавших места с высоким уровнем заболеваемости туберкулезом или эндемических по микозу зон (гистоплазмоз, кокцидоидомикоз или бластомикоз), риск и польза лечения препаратом Адалира должен быть оценены до начала терапии.

Пациенты, у которых развилось новое инфекционное заболевание во время лечения препаратом Адалира, должны находиться под тщательным наблюдением и пройти полный объем диагностических обследований. Лечение препаратом Адалира следует прекратить при развитии у пациента тяжелой инфекции или сепсиса, и следует начать соответствующую противомикробную или противогрибковую терапию до тех пор, пока инфекция не будет под контролем.

Препарат Адалира следует назначать с осторожностью пациентам с рецидивирующими инфекциями в анамнезе и при наличии условий, предрасполагающих к развитию инфекций, включая сопутствующее лечение иммуносупрессивными препаратами.

*Серьезные инфекции*

Серьезные инфекции, включая сепсис: бактериальные, микобактериальные, инвазивные грибковые, вирусные, паразитарные или другие оппортунистические инфекции, например, листериоз, легионеллез и пневмоцистная инфекция, наблюдались у пациентов, применявших адалимумаб. Наблюдались и другие серьезные инфекции: пневмония, пиелонефрит, септический артрит и септицемия. Были сообщения о госпитализации пациентов с развившимися инфекциями (в том числе с фатальным исходом).

*Туберкулез*

Сообщалось о случаях реактивации и о развитии новой инфекции туберкулеза у пациентов, получавших адалимумаб. Сообщения включали случаи туберкулеза легочной и внелегочной (то есть диссеминированной) формы.

Перед началом терапии препаратом Адалира все пациенты должны быть тщательно обследованы на активный и неактивный («латентный») туберкулез.

Обследование должно включать подробную оценку анамнеза пациента с туберкулезом или сведения о возможных контактах с людьми, больными активным туберкулезом, и о ранее проводимой или сопутствующей иммуносупрессивной терапии, а также необходимые скрининговые обследования (рентгенография органов грудной клетки и туберкулиновая кожная проба).

Рекомендуется записывать в медицинскую карту пациента результаты проведенного обследования. Следует учитывать риск получения ложноотрицательных результатов туберкулиновой кожной пробы, особенно у тяжелобольных пациентов или пациентов с ослабленным иммунитетом.

Если диагностирован активный туберкулез, терапию препаратом Адалира начинать нельзя (см. *Противопоказания*).

При подозрении на латентный туберкулез необходимо проконсультироваться с фтизиатром и оценить безопасность противотуберкулезного лечения.

В случае латентного туберкулеза перед началом терапии препаратом Адалира следует провести специфическое профилактическое лечение. Следует взвесить необходимость применения противотуберкулезного лечения перед началом терапии препаратом Адалира у пациентов, имеющих факторы риска развития туберкулезной инфекции, но у которых получен негативный результат теста на латентный туберкулез и у пациентов, у которых был в анамнезе латентный или активный туберкулез и для которых не может быть подтверждено соответствующее лечение.

Несмотря на профилактическое лечение туберкулеза, возникали случаи реактивации у пациентов, которые получали лечение адалимумабом. У некоторых пациентов после успешного лечения активного туберкулеза развивался туберкулез во время лечения адалимумабом.

Все пациенты должны быть предупреждены о необходимости консультации врача при появлении признаков/симптомов, напоминающих туберкулез (например, постоянный кашель, уменьшение массы тела, субфебрильная температура, апатия) во время или после лечения препаратом Адалира.

*Другие оппортунистические инфекции*

У пациентов, получавших адалимумаб, наблюдались оппортунистические инфекции, включая грибковые инфекции. Эти инфекции не всегда своевременно диагностировались у пациентов, принимающих антагонисты ФНО, что приводило к задержкам в назначении соответствующего лечения и летальному исходу.

У пациентов с такими симптомами как лихорадка, недомогание, потеря веса, повышение потливости, кашель, одышка и/или инфильтраты в легких или другие признаки серьезного системного заболевания с шоком или без него, следует предположить развитие инвазивной грибковой инфекции и прекратить терапию препаратом Адалира до тех пор, пока симптомы инфекции не будут устранены. Таких пациентов следует незамедлительно обследовать, и назначить эмпирическую противогрибковую терапию после предварительной консультации с врачом, имеющим опыт лечения грибковых инфекций.

*Реактивация гепатита В*

Применение блокаторов ФНО связано с риском реактивации вируса гепатита В (ВГВ) у пациентов, которые являются хроническими носителями этого вируса. В некоторых случаях реактивация ВГВ, возникающая в связи с приемом блокаторов ФНО, приводила к летальному исходу. Перед началом лечения препаратом Адалира пациенты должны пройти диагностику инфекции ВГВ. Носителям ВГВ назначать препарат Адалира следует с осторожностью.

Носители ВГВ, нуждающиеся в терапии препаратом Адалира, должны быть тщательно обследованы для выявления признаков активной ВГВ инфекции во время терапии и через несколько месяцев после окончания терапии.

Отсутствуют достоверные данные о безопасности или эффективности лечения носителей ВГВ противовирусными препаратами совместно с блокаторами ФНО для предотвращения реактивации ВГВ. У пациентов, у которых развивается реактивация ВГВ, применение препарата Адалира следует приостановить и начать эффективную противовирусную терапию с соответствующим поддерживающим лечением.

*Неврологические осложнения*

Применение антагонистов ФНО, включая адалимумаб, связано с редкими случаями возникновения или ухудшения клинических проявлений и/или рентгенологических признаков демиелинизирующих заболеваний ЦНС, включая рассеянный склероз и неврит зрительного нерва, а также периферические демиелинизирующие заболевания, включая синдром Гийена-Барре. Следует с осторожностью назначать препарат Адалира пациентам с демиелинизирующими заболеваниями центральной и периферической нервной системы текущими или в анамнезе. В случае развития описанных выше явлений следует рассмотреть возможность отмены препарата Адалира.

Существует известная связь между промежуточным увеитом и демиелинизирующими нарушения ЦНС. Следует проводить неврологическое обследование пациентов с неинфекционным промежуточным увеитом до начала терапии препаратом Адалира и регулярно во время лечения для оценки существующих или развивающихся демиелинизирующих нарушений ЦНС.

*Аллергические реакции*

Серьезные аллергические реакции, связанные с адалимумабом, во время клинических испытаний наблюдались редко. Несерьезные аллергические реакции, связанные с адалимумабом, во время клинических испытаний не наблюдались. Имеются данные о серьезных аллергических реакциях, включая анафилаксию, после введения адалимумаба. При возникновении анафилактической реакции или другой серьезной аллергической реакция следует немедленно прекратить применение препарата Адалира и начать соответствующую терапию.

*Имуносупрессия*

В исследовании с участием 64 пациентов с ревматоидным артритом, принимавших адалимумаб, не было обнаружено доказательств снижения гиперчувствительности замедленного типа, снижения уровня иммуноглобулинов или изменения количества эффекторных T-, B-, NK-клеток, моноцитов/макрофагов и нейтрофилов.

*Злокачественные новообразования и лимфопролиферативные заболевания*

При изучении антагонистов ФНО было зарегистрировано больше случаев злокачественных новообразований, включая лимфому, среди пациентов, получавших антагонисты ФНО, чем среди пациентов контрольной группы. Однако это было редкостью. В постмаркетинговом периоде регистрировались случаи лейкемии у пациентов, получавших антагонисты ФНО. Более того, риск возникновения лимфомы и лейкоза повышается у пациентов с давним высокоактивным ревматоидным артритом, что усложняет оценку риска. Однако нельзя исключать вероятный риск развития лимфом, лейкемий или других злокачественных новообразований у пациентов, которые лечатся антагонистами ФНО.

Сообщалось о случаях развития злокачественных новообразований, в том числе с летальным исходом, среди детей, подростков и молодых людей (до 22 лет), получавших ФНО (начало терапии в возрасте ≤ 18 лет), включая адалимумаб. Приблизительно половина из этих случаев – лимфомы. Другие случаи были представлены различными видами злокачественных новообразований, среди них сообщалось о редких случаях злокачественных новообразований, которые, как правило, связаны с иммуносупрессией. Нельзя исключать вероятный риск развития злокачественных новообразований у детей и подростков, принимающих антагонисты ФНО.

В постмаркетинговом периоде очень редко у пациентов, применявших адалимумаб, сообщалось о случаях развития гепатолиенальной Т-клеточной лимфомы. Это редкий тип Т-клеточной лимфомы, характеризующийся очень агрессивным течением и обычно являющийся фатальным. Некоторые случаи гепатолиенальной Т-клеточной лимфомы, вызванные адалимумабом, наблюдались у молодых людей на фоне сопутствующего лечения азатиоприном или 6-меркаптопурином для лечения воспалительных заболеваний кишечника. Потенциальный риск одновременного применения азатиоприна или 6-меркаптопурина с препаратом Адалира должен быть тщательно оценен. Нельзя исключать вероятный риск развития гепатолиенальной Т-клеточной лимфомы у пациентов, принимающих препарат Адалира.

Не проводилось исследований, включающих пациентов со злокачественными новообразованиями в анамнезе или у которых продолжалась терапия адалимумабом после образования злокачественной опухоли. Таким образом следует проявлять дополнительную осторожность при применении препарата Адалира у этих пациентов.

У всех пациентов, особенно при интенсивной иммуносупрессивной терапии в анамнезе, или у пациентов с псориазом, которым проводилась PUVA-терапия, следует исключить наличие немеланомного рака кожи до и во время применения препарата Адалира. Имеются данные о случаях возникновения меланомы и карциномы клеток Меркеля у пациентов, получавших антагонисты ФНО, включая адалимумаб.

При изучении применения другого антагониста ФНО инфликсимаба у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) возникновение злокачественных новообразований (в основном легких, головы или шеи) наблюдалось чаще среди пациентов, получавших инфликсимаб, чем в контрольной группе. По данным анамнеза все пациенты заядлые курильщики. Следовательно, следует соблюдать осторожность при применении любого антагониста ФНО у пациентов с ХОБЛ, а также у пациентов с повышенным риском злокачественных новообразований из-за тяжелого курения.

На настоящий момент неизвестно, влияет ли применение адалимумаба на риск развития дисплазии или рака кишечника. Все пациенты с язвенным колитом, которые входят в группу с повышенным риском развития дисплазии или рака кишечника (например, пациенты с продолжительным язвенным колитом или первичным склерозирующим холангитом), или те, которые имели в анамнезе дисплазию или рак кишечника, должны проходить регулярные обследования относительно наличия дисплазии перед началом терапии и на протяжении всей болезни. Обследование должно включать колоноскопию и биопсию.

*Гематологические осложнения*

Сообщалось о редких случаях развития панцитопении, включая апластическую анемию, при применении блокаторов ФНО. Изредка сообщалось о побочных эффектах со стороны системы крови, включающих значительную цитопению (в том числе тромбоцитопению, лейкопению) при лечении адалимумабом. Всем пациентам следует рекомендовать немедленно обратиться к врачу, если у них развиваются признаки и симптомы, указывающие на нарушения со стороны системы крови (например, персистирующая лихорадка, гематомы, кровотечение, бледность) при лечении препаратом Адалира. Следует прекратить терапию препаратом Адалира у пациентов с подтвержденными значительными гематологическими нарушениями.

*Вакцинация*

Нет данных относительно вторичной передачи инфекции живыми вакцинами у пациентов, получавших адалимумаб.

Пациентам детского возраста рекомендуется по возможности пройти полную вакцинацию в соответствии с текущим графиком иммунизации до начала терапии препаратом Адалира.

Пациенты, принимающие препарат Адалира, могут быть вакцинированы необходимыми вакцинами, за исключением живых вакцин.

Введение живых вакцин (например, вакцины БЦЖ) младенцам, подвергшимся воздействию адалимумаба в утробе матери, не рекомендуется в течение 5 месяцев после последней инъекции адалимумаба матери во время беременности.

*Хроническая сердечная недостаточность*

В исследованиях с другими антагонистами ФНО наблюдалось ухудшение течения хронической сердечной недостаточности и повышение смертности из-за хронической сердечной недостаточности. Сообщалось также о случаях прогрессирования хронической сердечной недостаточности у пациентов на фоне терапии адалимумабом. Препарат Адалира следует применять осторожностью пациентам с сердечной недостаточностью легкой степени (I/II функциональный класс по классификации NYHA). Лечение препаратом Адалира следует прекратить в случае появления новых или ухудшения имеющихся симптомов хронической сердечной недостаточности.

*Аутоиммунные процессы*

Лечение адалимумабом может приводить к формированию аутоантител. Влияние длительного применения адалимумаба на развитие аутоиммунных заболеваний не изучено.

Если у пациента развиваются симптомы, предполагающие волчаночноподобный синдром в результате лечения препаратом Адалира, следует прекратить использование препарата.

*Одновременное применение с биологическими противоревматическими препаратами, модифицирующими течение болезни, или антагонистами ФНО*

Серьезные инфекции наблюдались в клинических исследованиях при одновременном применении анакинры и другого антагониста ФНО, этанерцепта, без увеличения клинического эффекта по сравнению с монотерапией этанерцептом. Исходя из природы нежелательных реакций, наблюдаемых при комбинации этанерцепта и анакинры, можно предположить возникновение аналогичных токсических эффектов при одновременном применении анакинры с другими ингибиторами ФНО. Поэтому комбинация препарата Адалира и анакинры не рекомендуется.

Одновременное применение препарата Адалира с другими биологическими противоревматическими препаратами, модифицирующими течение болезни, (например, анакинрой и абатацептом) или другими антагонистами ФНО не рекомендуется из-за возможного повышенного риска возникновения инфекций, включая серьезные инфекции и другие возможные фармакологические взаимодействия.

*Операции*

Имеются ограниченные данные в отношении безопасности хирургических процедур у пациентов, получавших адалимумаб. При планировании хирургической процедуры следует учитывать длительный период полувыведения адалимумаба. Пациенты, которым требуется хирургическое вмешательство во время терапии препаратом Адалира, должны находиться под тщательным наблюдением на признаки инфекций. Имеется ограниченный опыт в отношении безопасности артропластики во время применения адалимумаба.

*Непроходимость тонкого кишечника*

Отсутствие клинического ответа на лечение болезни Крона может указывать на наличие фиксированной фиброзной стриктуры, для лечения которой может потребоваться хирургическое вмешательство. Имеющиеся данные позволяют предположить, что адалимумаб не ухудшает состояние, или не вызывает образование стриктуры.

*Пациенты пожилого возраста*

Частота серьезных инфекций среди пациентов старше 65 лет, получавших адалимумаб (3,7%), была выше, чем среди лиц моложе 65 лет (1,5%). Некоторые из них закончились летальным исходом. Особое внимание следует уделять риску заражения при лечении пожилых людей. Препарат Адалира следует назначать с осторожностью у пожилых в связи с высокой вероятностью возникновения инфекционных заболеваний.

*Применение в педиатрии*

Смотреть «*Вакцинация*» выше.

*Во время беременности или лактации*

Женщинам детородного возраста необходимо использовать адекватные методы контрацепции для предотвращения беременности и продолжать их прием в течение по крайней мере 5 месяцев после введения препарата Адалира.

В рамках проспективного когортного исследования с участием беременных женщин с ревматоидным артритом или болезнью Крона, получавших адалимумаб по крайней мере в течение первого триместра беременности, в сравнении с беременными пациентками с теми же заболеваниями, не проходившими терапию адалимумабом, не выявлено повышенного риска развития неблагоприятных исходов беременности (врожденных пороков развития, самопроизвольных абортов, преждевременных родов, тяжелых оппортунистических инфекций и низкой массой тела новорожденных). Случаев мертворождения или злокачественных новообразований не зарегистрировано.

В исследованиях на животных не выявлено эмбрио- и фетотоксического действия адалимумаба.

Применение препарата Адалира во время беременности возможно, если польза для матери превышает риск для плода.

В результате проникновения через плацентарный барьер в сыворотку крови плода и ингибирования ФНО-альфа, адалимумаб может повлиять на иммунный ответ у новорожденных и повысить риск развития инфекции. Младенцам, подвергшимся воздействию адалимумаба внутриутробно, не рекомендуется введение живых вакцин в течение 5 месяцев после последней инъекции адалимумаба у матери во время беременности.

Ограниченные опубликованные данные указывают на то, что адалимумаб экскретируется в грудное молоко в очень низких концентрациях (с присутствием адалимумаба в материнском молоке в концентрациях от 0.1 до 1 % от уровня материнской сыворотки). Учитывая, что принятые перорально белки иммуноглобулина G подвергаются протеолизу в кишечнике и имеют плохую биодоступность, системные эффекты, связанные с адалимумабом, у грудного ребенка маловероятны. Применять препарат Адалира следует только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для ребенка.

*Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*

Препарат Адалира может оказывать незначительное влияние на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами. Применение препарата Адалира может вызывать головокружение или нарушение остроты зрения.

**Рекомендации по применению**

***Режим дозирования***

Ревматоидный артрит

Рекомендованная доза препарата Адалира для взрослых пациентов с ревматоидным артритом составляет 40 мг один раз в две недели, подкожно. Во время лечения препаратом Адалира следует продолжать прием метотрексата. Можно продолжать применять глюкокортикоиды, салицилаты, нестероидные противовоспалительные препараты. В отношение применения препарата Адалира с противоревматическими препаратами, модифицирующими заболевание (кроме метотрексата) смотреть информацию в разделе *«Специальные предупреждения».* При монотерапии препаратом Адалира у некоторых пациентов, у которых наблюдается снижение ответа на препарат Адалира в рекомендованной дозе, может быть оправданным увеличение частоты введения препарата до 40 мг один раз в неделю или до 80 мг один раз в две недели.

Может возникнуть необходимость в прерывании приема препарата Адалира, например, перед операцией или в случае серьезной инфекции. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что введение адалимумаба в течение 70 дней или более после прекращения приема приводило к той же величине клинического ответа, и имело аналогичный профиль безопасности, что и до прекращения приема.

Анкилозирующий спондилит, аксиальный спондилоартрит без рентгенологических признаков АС и псориатический артрит

Рекомендованная доза препарата Адалира для взрослых пациентов составляет 40 мг один раз в 2 недели, подкожно.

Бляшечный псориаз у взрослых

Рекомендованная начальная доза для взрослых пациентов составляет 80 мг, через одну неделю применяют 40 мг, подкожно. Поддерживающая терапия – 40 мг один раз в две недели.

Если через 16 недель терапии у пациента не наблюдается клинический ответ на терапию, то может быть увеличена частота применения препарата до 40 мг один раз в неделю или до 80 мг один раз в две недели. В течение данного периода следует проводить оценку пользы применения и риска возникновения нежелательных реакций. Если адекватный ответ достигается при приеме препарата в дозе 40 мг один раз в неделю или в дозе до 80 мг один раз в две недели, то впоследствии дозу можно снизить до 40 мг каждые две недели.

Гнойный гидраденит у взрослых

Рекомендованный режим дозирования препарата Адалира у взрослых пациентов с гнойным гидраденитом составляет начальную дозу 160 мг в первый день (введение четырех инъекций по 40 мг в течение одних суток или двух инъекций по 40 мг в сутки в течение двух дней подряд) и затем на 15 день (через две недели) — 80 мг (введение двух инъекций по 40 мг в течение одних суток). Через две недели (день 29) продолжают введение дозы 40 мг один раз в неделю или 80 мг один раз в две недели. При необходимости, может быть продолжен прием антибиотиков во время лечения препаратом Адалира.

Пациенту необходимо рекомендовать ежедневно обрабатывать поражения гнойного гидраденита с помощью местных антисептических средств во время лечения препаратом Адалира.

При необходимости временного прекращения лечения, прием препарата Адалира 40 мг один раз в неделю или 80 мг один раз в две недели может быть возобновлен.

Болезнь Крона у взрослых

Для индукции ремиссии у взрослых пациентов с болезнью Крона средней и высокой степени активности рекомендованная начальная доза составляет 80 мг (день 1), с последующим уменьшением дозы до 40 мг через две недели (день 15), подкожно. Если необходимо получить более быстрый клинический ответ первоначально применяют 160 мг в день 1 (вводится как четыре инъекции по 40 мг за один день или как две инъекции по 40 мг в течение двух дней подряд), после чего через две недели (день 15) применяют дозу 80 мг (вводится как две инъекции по 40 мг в один день), подкожно, учитывая, что риск нежелательных реакций выше во время индукции.

После индукционного лечения поддерживающая доза составляет 40 мг один раз в две недели, подкожно. Если пациент прекратил прием препарата Адалира, и признаки и симптомы заболевания возвращаются, то можно повторно назначить препарат.

В течение поддерживающей терапии доза кортикостероидов может быть уменьшена, исходя из клинической практики.

При уменьшении клинического ответа некоторые пациенты могут нуждаться в увеличении частоты введения препарата Адалира до 40 мг один раз в неделю или до 80 мг один раз в две недели.

Язвенный колит у взрослых

Рекомендованная начальная (индукционная) доза для взрослых пациентов с язвенным колитом средней и тяжелой степени активности составляет 160 мг на неделе 0 (доза может быть введена в виде 4 инъекций в один день или по 2 инъекции в день в течение двух дней подряд) и 80 мг через две недели (неделя 2). После индукционной дозы рекомендуемая поддерживающая доза составляет 40 мг один раз в две недели, подкожно.

Во время поддерживающей терапии доза кортикостероидов может быть уменьшена, исходя из клинической практики.

При уменьшении клинического ответа некоторые пациенты могут нуждаться в увеличении частоты введения препарата Адалира до 40 мг один раз в неделю или до 80 мг один раз в две недели.

Увеит у взрослых

Рекомендуемый режим дозирования препарата Адалира у взрослых пациентов с увеитом включает начальную дозу 80 мг, затем по 40 мг один раз в две недели, начиная со следующей недели после применения начальной дозы. Опыт начала лечения только адалимумабом ограничен. Лечение препаратом Адалира может быть начато в комбинации с кортикостероидами и/или с другими небиологическими иммуномодулирующими средствами. Доза кортикостероидов может быть уменьшена, исходя из клинической практики, начиная с двух недель после начала лечения препаратом Адалира.

Болезнь Бехчета

Начальная доза препарата Адалира у взрослых составляет 160 мг. Далее через 2 недели следует снизить до 80 мг. Через 4 недели после начала терапии следует перейти на поддерживающую терапию 40 мг 1 раз в 2 недели.

*В педиатрии*

Ювенильный ревматоидный артрит

*Полиартикулярный юношеский идиопатический артрит*

Рекомендуемая доза препарата Адалира для детей от 2 лет и старше определяется исходя из массы тела пациента (таблица 1). Адалира вводится подкожно, каждые две недели.

Таблица 1. Определение дозы препарата Адалира для пациентов с полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом

| Масса тела | Рекомендованная доза |
| --- | --- |
| От 10 кг до <30 кг | 20 мг один раз в две недели |
| ≥ 30 кг | 40 мг один раз в две недели |

Применение адалимумаба у детей в возрасте до 2 лет по данному показанию не изучалось.

*Энтезит-ассоциированный артрит*

Рекомендуемая доза препарата Адалира для пациентов от 6 лет и старше с энтезит-ассоциированным артритом определяется исходя из массы тела пациента (таблица 2). Адалира вводится подкожно, каждые две недели.

Таблица 2. Определение дозы препарата Адалира для пациентов с энтезит-ассоциированным артритом

| Масса тела | Рекомендованная доза |
| --- | --- |
| от 15 до < 30 кг | 20 мг один раз в две недели |
| ≥ 30 кг | 40 мг один раз в две недели |

Применение адалимумаба у детей в возрасте до 6 лет с энтезит-ассоциированным артритом не изучалось.

Бляшечный псориаз у детей

Рекомендуемая доза препарата Адалира для детей и подростков с бляшечным псориазом в возрасте от 4 до 17 лет определяется исходя из массы тела пациента (таблица 3). Препарат Адалира вводят подкожно.

Таблица 3. Определение дозы препарата Адалира для пациентов детского возраста с бляшечным псориазом

| Масса тела | Рекомендованная доза |
| --- | --- |
| от 15 до <30 кг | Начальная доза 20 мг, затем 20 мг один раз в две недели, начиная через неделю после начальной дозы |
| ≥ 30 кг | Начальная доза 40 мг, затем 40 мг один раз в две недели, начиная через неделю после начальной дозы |

Решение о прекращении терапии может быть принято в случае, если не отмечается терапевтический эффект в течение 16 недель.

Если пациенту назначена повторная терапия препаратом Адалира, необходимо соблюдать приведенные выше указания по подбору дозы и продолжительности лечения.

Применение адалимумаба у детей в возрасте до 4 лет по данному показанию не изучалось.

Гнойный гидраденит у подростков (в возрасте от 12 лет, масса тела — не менее 30 кг)

Применение адалимумаба не изучалось у подростков с гнойным гидраденитом. Способ применения адалимумаба для этих пациентов был определен на основе фармакокинетического моделирования и симуляции.

Рекомендуемая доза препарата Адалира составляет 80 мг на нулевой неделе, а затем по 40 мг один раз в две недели, начиная с первой недели, путем подкожной инъекции.

У пациентов подросткового возраста с неадекватным ответом при применении дозы 40 мг один раз в две недели рекомендуется увеличение дозы препарата Адалира до 40 мг один раз в неделю или 80 мг один раз в две недели.

При необходимости прием антибиотиков может быть продолжен во время лечения препаратом Адалира. Пациенту необходимо рекомендовать ежедневно обрабатывать поражения гнойного гидраденита с помощью местных антисептических средств во время лечения препаратом Адалира.

В случае прерывания терапии препаратом Адалира возможно возобновить лечение по указанной выше схеме.

Это показание к применению препарата Адалира не предполагает применение у детей младше 12 лет.

Болезнь Крона у детей

Рекомендуемая доза препарата Адалира для пациентов в возрасте от 6 до 17 лет с болезнью Крона определяется исходя из массы тела пациента (таблица 4). Препарат Адалира вводят подкожно.

Таблица 4. Определение дозы препарата Адалира для пациентов детского возраста с болезнью Крона

| Масса тела | Начальная доза | Поддерживающая доза с недели 4 |
| --- | --- | --- |
| <40кг | 40 мг на 0 неделе и 20 мг на 2 неделе Если необходимо получить более быстрый клинический ответ, то можно использовать следующую дозу, но при этом стоит учитывать, что риск нежелательных реакций может быть выше при использовании более высокой индукционной дозы:80 мг на 0 неделе и 40 мг на 2 неделе  | 20 мг один раз в две недели |
| ≥ 40 кг | 80 мг на 0 неделе и 40 мг на 2 неделе Если необходимо получить более быстрый клинический ответ, то можно использовать следующую дозу, но при этом стоит учитывать, что риск нежелательных реакций может быть выше при использовании более высокой индукционной дозы:160 мг на 0 неделе и 80 мг на 2 неделе  | 40 мг один раз в две недели |

Пациентам, у которых наблюдается уменьшение ответа на лечение препарата Адалира, могут получать дополнительный эффект от увеличения введения препарата Адалира:

- пациенты с массой тела менее 40 кг: 20 мг один раз в неделю;

- пациенты с массой тела 40 кг и более: 40 мг один раз в неделю или 80 мг один раз в две недели.

Применение адалимумаба у детей младше 6 лет с болезнью Крона не изучалось.

Язвенный колит у детей

Рекомендуемая доза препарата Адалира для пациентов в возрасте от 6 до 17 лет с язвенным колитом определяется исходя из массы тела пациента (таблица 5). Адалира вводится подкожно.

Таблица 5. Определение дозы препарата Адалира для пациентов детского возраста с язвенным колитом

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Масса тела | Начальная доза | Поддерживающая доза с недели 4\* |
| <40 кг | 80 мг на неделе 0 (две инъекции по 40 мг в один день) и 40 мг неделе 2 (одна инъекция 40 мг) | 40 мг один раз в две недели |
| ≥ 40 кг | 160 мг на 0 неделе (четыре инъекции по 40 мг в один день или две инъекции по 40 мг в день в течение двух дней подряд) и 80 мг на 2 неделе (две инъекции по 40 мг в один день) | 80 мг один раз в две недели |
| \*пациенты детского возраста, которым исполняется 18 лет во время приема препарата Адалира, должны продолжать прием назначенной поддерживающей дозы препарата. |

Применение адалимумаба у детей младше 6 лет с язвенным колитом не изучалось.

Увеит у детей

Рекомендуемая доза препарата Адалира для пациентов с хроническим неинфекционным увеитом в возрасте от 2 лет основана на массе тела, как представлено ниже (таблица 6). Адалира вводится подкожно. Отсутствует опыт применения адалимумаба у детей для лечения увеита без метотрексата.

Таблица 6. Определение дозы препарата Адалира для пациентов детского возраста с неинфекционным увеитом

|  |  |
| --- | --- |
| Масса тела | Рекомендованная доза |
| <30 кг | 20 мг один раз в две недели в комбинации с метотрексатом. Возможно применение начальной дозы 40 мг за 1 неделю до начала поддерживающей терапии. Нет данных о применении начальной дозы 40 мг у детей младше 6 лет. |
| ≥ 30 кг | 40 мг один раз в две недели в комбинации с метотрексатом. Возможно применение начальной дозы 80 мг за 1 неделю до начала поддерживающей терапии. |

Нет данных о применении адалимумаба у детей младше 2 лет.

Перед началом лечения рекомендуется оценить пользу и возможные риски длительной терапии.

*Пациенты пожилого возраста*

Коррекция дозы для данной группы пациентов не требуется.

*Пациенты с почечной недостаточностью*

Применение адалимумаба у данной группы пациентов не изучалось. Информация о необходимости коррекции дозы для данной группы пациентов отсутствует.

*Пациенты с печеночной недостаточностью*

Применение адалимумаба у данной группы пациентов не изучалось. Информация о необходимости коррекции дозы для данной группы пациентов отсутствует.

***Метод и путь введения***

Лечение препаратом Адалира должно проводиться под контролем врача.

Если врач считает это возможным, после соответствующего обучения технике подкожных инъекций пациенты могут самостоятельно вводить себе препарат.

Препарат Адалира вводят подкожно в область бедра или живота. Раствор следует осмотреть перед введением на предмет наличия посторонних частиц и изменения цвета. Препарат Адалира не следует смешивать в одном шприце с любыми другими лекарственными препаратами. Оставшийся раствор и использованные материалы следует утилизировать.

*Инструкция по подготовке и проведению инъекции препарата Адалира*

*1. Подготовка*



- Тщательно вымойте руки.

- Достаньте из упаковки и положите на чистую поверхность один шприц с препаратом Адалира и одну пропитанную спиртом салфетку.

- Убедитесь, что срок хранения препарата Адалира, указанный на упаковке, не истек.

- Препарат Адалира представляет собой опалесцирующий раствор светло-коричневого цвета. Не используйте препарат, если жидкость мутная, содержит хлопья или частицы, или цвет раствор изменен.

*2. Выбор и подготовка места для инъекции*



- Выберите место для инъекции на передней поверхности бедра или на животе.

- Места инъекци и стороны необходимо менять.

- Каждое следующее место введения должно отступать от предыдущего как минимум на 3 см.

- Нельзя вводить препарат в место на коже, где имеется болезненность, покраснение, уплотнение или кровоподтек. Эти признаки могут указывать на наличие инфекции.

- Место, выбранное для инъекции, необходимо обработать спиртовой салфеткой круговыми движениями.

*3. Введение препарата Адалира*

- Не встряхивайте шприц.

- Снимите колпачок с иглы, не дотрагиваясь до иглы и избегая прикосновения к другим поверхностям.

- Одной рукой возьмите в складку обработанную кожу.

- В другую руку возьмите шприц, держа его под углом 45° к поверхности кожи, градуированной поверхностью вверх.

 

- Одним быстрым движением полностью введите иглу в кожную складку.

- После введения иглы отпустите складку кожи

- Введите весь раствор в течение 2-5 секунд.

- После введения раствора (когда шприц будет пустым) извлеките иглу из кожи, под тем же углом.

- Кусочком марли слегка прижмите область инъекции в течение 10 секунд, но ни в коем случае не трите поверхность. Из места инъекции может выделиться небольшое количество крови. При желании можно воспользоваться пластырем.

- После инъекции шприц повторно не использовать.

***Длительность лечения***

Ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, аксиальный спондилоартрит без рентгенографического подтверждения АС и псориатический артрит

Имеются данные о том, что клинический ответ обычно достигается в течение 12 недель лечения адалимумабом. Если у пациента в течение данного периода времени не наблюдается клинический ответ на терапию, то следует рассмотреть вопрос о продолжении терапии.

Бляшечный псориаз у взрослых

Если у пациента через 16 недель терапии не наблюдается клинический ответ на терапию, то следует рассмотреть вопрос о продолжении терапии.

Гнойный гидраденит у взрослых

Следует тщательно пересмотреть продолжение терапии в период свыше 12 недель у пациентов, не достигших улучшений в течение данного периода времени. Следует периодически оценивать пользу и риск продолжения длительного лечения.

Болезнь Крона у взрослых

Некоторым пациентам, у которых не достигнут клинический ответ после 4 недель лечения, следует продолжать поддерживающую терапию до 12 недель. Следует тщательно пересмотреть необходимость продолжения терапии у пациентов, у которых в пределах этого срока не наблюдается клинический ответ.

Язвенный колит у взрослых

Клинический ответ может быть достигнут в течение 2–8 недель лечения.

Терапию препаратом Адалира можно продолжать только у тех пациентов, которые достигли клинического ответа в течение первых 8 недель лечения.

Увеит у взрослых

Рекомендуется ежегодно оценивать пользу и риск продолжения длительного лечения.

Полиартикулярный юношеский идиопатический артрит

Клинический ответ обычно достигается в течение 12 недель лечения. Решение о прекращении терапии может быть принято в случае, если не отмечается терапевтический эффект в течение указанного периода.

Гнойный гидраденит у подростков

Следует тщательно оценить необходимость продолжения лечения препаратом Адалира в случае отсутствия ответа на терапию в течение 12 недель. Следует периодически проводить оценку пользы и риска при продолжительном долгосрочном приеме препарата Адалира.

Болезнь Крона у детей

Клинический ответ обычно достигается в течение 12 недель лечения. Решение о прекращении терапии может быть принято в случае, если пациент не получает эффекта от лечения в течение этого периода.

Язвенный колит у детей

Следует тщательно оценить необходимость продолжения лечения Препаратом Адалира в случае отсутствия ответа на терапию в течение 8 недель.

***Меры, которые необходимо принять в случае передозировки***

Максимальная переносимая доза адалимумаба у человека не установлена. Повторное применение адалимумаба в дозах до 10 мг/кг не сопровождалось токсическими эффектами, требовавшими уменьшения дозы.

В случае введения большей дозы препарата, чем рекомендовано, пациенту необходимо сообщить об этом врачу. Пациенту необходимо всегда иметь при себе картонную пачку от препарата, даже если пачка пустая.

***Меры, необходимые при пропуске одной или нескольких доз лекарственного препарата***

Если очередная инъекция препарата Адалира была случайно пропущена, необходимо провести инъекцию сразу, как только это будет обнаружено. Следующая инъекция должна быть проведена в соответствии с запланированным ранее графиком.

***Указание на наличие риска симптомов отмены***

Решение о прекращении применения препарата Адалира должен принимать врач. Симптомы заболевания могут возобновиться в случае отмены препарата Адалира.

***Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата***

Всегда принимайте препарат именно так, как рекомендовал врач. Если у Вас есть вопросы по применению препарата, проконсультируйтесь с Вашим лечащим врачом.

**Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении лекарственного препарата и меры, которые следует принять в этом случае**

*Очень часто*

- инфекции дыхательных путей (включая инфекции нижних и верхних отделов дыхательных путей, пневмонию, синусит, фарингит, ринофарингит, пневмонию, вызванную вирусом герпеса);

- лейкопения (включая нейтропению и агранулоцитоз), анемия;

- повышение уровня липидов в крови;

- головная боль;

- боль в животе, тошнота и рвота;

- повышение уровня печеночных ферментов;

- сыпь (включая эксфолиативную сыпь);

- скелетно-мышечная боль;

- реакции в месте введения (включая покраснение в месте введения).

*Часто*

- системные инфекции (включая сепсис, кандидоз и грипп), кишечные инфекции (включая вирусный гастроэнтерит), инфекции кожи и мягких тканей (паронихия, целлюлит, импетиго, некротический фасцит, опоясывающий герпес), инфекции уха, инфекции ротовой полости (включая герпес обычный, герпес ротовой полости и инфекции зубов), инфекции половых органов (включая грибковый вульвовагинит), инфекции мочевыводящих путей (включая пиелонефрит, грибковые инфекции), инфекции суставов;

- рак кожи, за исключением меланомы (включая базальноклеточную карциному и плоскоклеточную карциному), доброкачественное новообразование;

- тромбоцитопения, лейкоцитоз;

- гиперчувствительность, аллергия (в том числе сезонная);

- гипокалиемия, гиперурикемия, отклонения от нормы концентрации, натрия в плазме крови, гипокальциемия, гипергликемия, гипофосфатемия, дегидратация;

- изменения настроения (включая депрессию), тревога, бессонница;

- парестезия (включая гипестезию), мигрень, сдавление нервных корешков, цереброваскулярные нарушения1;

- нарушение остроты зрения, конъюнктивит, блефарит, отек глаза;

- вертиго;

- тахикардия;

- артериальная гипертензия, приливы, гематома;

- кашель, астма, диспноэ;

- желудочно-кишечные кровотечения, диспепсия, гастроэзофагеальный рефлюкс, сухой синдром (синдром Шегрена);

- ухудшение течения или новые случаи псориаза (включая ладонно-подошвенный пустулезный псориаз)1, крапивница, экхимозы (включая пурпуру), дерматит (включая экзему), онихоклазия, гипергидроз, алопеция1, зуд;

- мышечные спазмы (включая повышение уровня креатинфосфокиназы в плазме крови);

- гематурия, почечная недостаточность;

- боль в груди, отек, пирексия1;

- нарушение системы свертывания крови (включая увеличение активированного частично тромбопластного времени (АЧТВ)), положительные тесты на аутоантитела (включая антитела к двухцепочечной ДНК), повышение уровня лактатдегидрогеназы в плазме крови;

- медленное заживление.

*Нечасто*

- оппортунистические инфекции (включая кокцидиоидомикоз, гистоплазмоз и инфекции *mycobacterium avium* комплекса) и туберкулез, неврологические инфекции (включая вирусный менингит), инфекции глаза, бактериальные инфекции, дивертикулит1;

- лимфома\*, новообразования паренхиматозных органов (включая рак молочной железы, опухоль легких и опухоль щитовидной железы), меланома\*;

- идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура;

- саркоидоз1, васкулит;

- тремор, нейропатия;

- диплопия;

- глухота, звон в ушах;

- инфаркт миокарда1, аритмия, хроническая сердечная недостаточность;

- окклюзия артерий, тромбофлебит, аневризма аорты;

- эмболия легких1, хроническая обструктивная болезнь легких, интерстициальное заболевание легких, пневмония, плевральный выпот1;

- панкреатит, дисфагия, отек лица;

- холецистит и холелитиаз, повышение уровня билирубина, стеатоз печени;

- ночная потливость, рубцы;

- рабдомиолиз, системная красная волчанка;

- никтурия;

- эректильная дисфункция;

- воспаление.

*Редко*

- лейкемия1;

- панцитопения;

- анафилаксия1;

- рассеянный склероз, демиелинизирующие заболевания (например, неврит зрительного нерва, синдром Гийена-Барре1);

- остановка сердца;

- фиброз легких1;

- перфорация кишечника1;

- реактивация гепатита В1, аутоиммунный гепатит1;

- мультиформная эритема1,синдром Стивенса-Джонсона1, ангионевротический отек1, кожный васкулит1,лихеноидная кожная реакция1;

- волчаночноподобный синдром1.

*Неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных)*

- гепатолиенальная Т-клеточная лимфома1, карцинома из клеток Меркеля (нейроэндокринная карцинома кожи)1, саркомам Капоши;

- печеночная недостаточность1;

- ухудшение симптомов дерматомиозита1 (проявляется в виде кожной сыпи, сопровождающей мышечную слабость);

- увеличение веса 2.

\* включая открытый период исследований.

1 включая данные спонтанных сообщений.

2 Среднее изменение веса при применении адалимумаба по показаниям колебалось от 0,3 кг до 1,0 кг для взрослых пациентов по сравнению от исходного (минус) - 0,4 кг до 0,4 кг в течение 4-6 месяцев лечения. Увеличение массы тела на 5-6 кг также наблюдалось в долгосрочных расширенных исследованиях со средним воздействием примерно в течении 1-2 лет, особенно у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом. Механизм этого эффекта неясен, но может быть связан с противовоспалительным действием адалимумаба.

*Гнойный гидраденит*

Профиль безопасности у пациентов с гнойным гидраденитом при применении адалимумаба один раз в неделю был схож с известным профилем безопасности адалимумаба.

*Увеит*

Профиль безопасности у пациентов с увеитом при применении адалимумаба один раз в две недели был схож с известным профилем безопасности адалимумаба.

*Дети*

Как правило, побочные реакции, возникающие у детей, были подобны по частоте и характеру побочным реакциям, наблюдавшимся у взрослых пациентов.

Описание отдельных нежелательных реакций

*Реакции в месте введения*

В основных контролируемых исследованиях у взрослых и детей, получавших адалимумаб, в 12.9 % случаев развились реакции в месте введения (эритема и/или зуд, кровоизлияние, боль, или отек), в сравнении с 7.2 % пациентов контрольной группы. Реакции в месте введения не требовали отмены адалимумаба.

*Инфекции*

В основных контролируемых исследованиях у взрослых и детей уровень инфекций составлял 1.5 на одного пациента в год при лечении адалимумабом и 1.46 на одного пациента в год в контрольной группе пациентов. Инфекции в большинстве случаев были представлены назофарингитом, инфекциями верхних дыхательных путей и синуситом. Большинство пациентов продолжили применять адалимумаб после разрешения инфекции.

Частота серьезных инфекций составляла 0.04 на одного пациента в год при лечении адалимумабом и 0.03 на одного пациента в год в контрольной группе пациентов.

В контролируемых открытых исследованиях адалимумаба у взрослых и детей были зарегистрированы случаи серьезных инфекций (редко с фатальным исходом), включая сообщения о туберкулезе (в том числе милиарного и внелегочной локализации) и инвазивных оппортунистических инфекций (таких как диссеминированный или внелегочной гистоплазмоз, пневмоцистная пневмония, аспергиллез, листериоз, кандидоз). Большинство случаев туберкулеза произошло в течение первых восьми месяцев после начала терапии и может отражать рецидив латентного заболевания.

*Злокачественные новообразования и лимфопролиферативные заболевания*

В клинических исследованиях адалимумаба у 249 пациентов с ювенильным ревматоидным артиротом (полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит и энтезит-ассоциированный артрит) не наблюдалось злокачественных новообразований при наблюдении в течение 655.5 пациенто-лет. Кроме того, в исследованиях у 192 пациентов детского возраста с болезнью Крона не наблюдалось злокачественных новообразований при наблюдении в течение 498.1 пациенто-лет. Во время исследований адалимумаба у 77 пациентов детского возраста с бляшечным псориазом не наблюдалось злокачественных новообразований при наблюдении в течение 80.0 пациенто-лет. В исследованиях адалимумаба у 60 пациентов детского возраста с увеитом не наблюдалось злокачественных новообразований при наблюдении в течение 58.4 пациенто-лет.

Во время контролируемых этапов базовых испытаний адалимумаба продолжительностью, по меньшей мере, 12 недель у пациентов с ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом, аксиальным спондилоартритом без рентгенографического подтверждения АС, псориатическим артритом, псориазом, гнойным гидраденитом, болезнью Крона, язвенным колитом и увеитом злокачественные новообразования, за исключением лимфомы и немеланомного рака кожи, наблюдались с частотой (95% доверительный интервал) 6.8 (4.4-10.5) на 1000 пациенто-лет среди 5291 пациентов, получавших адалимумаб, по сравнению с 6.3 (4.3 – 11.8) на 1000 пациенто-лет среди 3444 пациентов контрольной группы (средняя продолжительность лечения составила 4.0 месяца при применении адалимумаба и 3.8 месяца в контрольной группе пациентов).

Частота (95% доверительный интервал) немеланомного рака кожи составляла 8.8 (6.0 – 13.0) на 1000 пациенто-лет среди пациентов, принимавших адалимумаб, и 3.2 (1.3 – 7.6) на 1000 пациенто-лет среди пациентов контрольной группы. Из общего числа случаев рак кожи плоскоклеточный рак возникал с частотой (95% доверительный интервал) 2.7 (1.5 – 5.4) на 1000 пациенто-лет среди пациентов, принимавших адалимумаб, и 0.6 (01 -4.5) на 1000 пациенто-лет среди пациентов контрольной группы.

Частота (95% доверительный интервал) возникновения лимфом у пациентов, применявших адалимумаб, составляла 0.7 (0.2 – 2.9) на 1000 пациенто-лет и 0.7 (0.1 - 4.9) на 1000 пациенто-лет среди пациентов контрольной группы

В контролируемых фазах клинических испытаний, а также продолжающихся и завершенных открытых исследованиях со средней продолжительностью около 3.3 лет, включая 6 427 пациентов и более 26 439 пациенто-лет терапии, наблюдаемая частота злокачественных новообразований, кроме лимфомы и немеланомного рака кожи, составляла приблизительно 8.5 на 1000 пациенто-лет. Наблюдаемая частота немеланомного рака кожи составляла приблизительно 9.6 на 1000 пациенто-лет, а наблюдаемая частота лимфом - приблизительно 1,3 на 1000 пациенто-лет.

Согласно постмаркетинговом данным (январь 2003 года - декабрь 2010 года) преимущественно у пациентов с ревматоидным артритом зарегистрированная частота злокачественных новообразований составляла примерно 2.7 на 1000 пациенто-лет. Показатели немеланомного рака кожи и лимфом составляют приблизительно 0.2 и 0.3 на 1000 пациенто-лет. Сообщалось о редких постмаркетинговых случаях гепатолиенальной Т-клеточная лимфомы у пациентов, получавших адалимумаб.

*Аутоантитела*

На I-IV этапах исследования ревматоидного артрита проводился анализ сыворотки крови пациентов на аутоантитела. У 11.9 % пациентов, которые принимали адалимумаб и у 8.1 % пациентов, принимавших плацебо, и пациентов контрольной группы, у которых изначально были отрицательные титры антинуклеарных, положительные титры появились на 24 неделе. У двух пациентов (из 3989 пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом и анкилозирующим артритом, получавших адалимумаб) развились признаки волчаночноподобного синдрома, которые исчезли после прекращения лечения. Ни у одного пациента не развились люпус-нефрит или поражения центральной нервной системы. Влияние длительного применения адалимумаба на развитие аутоиммунных заболеваний не известно.

*Повышение активности ферментов печени*

В контролируемых исследованиях адалимумаба III фазы у пациентов с ревматоидным артритом и псориатическим артритом с длительностью контрольного периода от 4 до 104 недель повышение активности АЛТ ≥3 верхних границ нормы (ВГН) наблюдалось у 3.7 % пациентов, получавших адалимумаб, и у 1.6 % пациентов контрольной группы.

В контролируемых исследованиях адалимумаба III фазы у пациентов с полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом в возрасте от 4 до 17 лет и пациентов с энтезит - ассоциированным артритом в возрасте от 6 до 17 лет повышение АЛТ в 3 или более раз выше верхней границы нормы наблюдалось у 6.1 % пациентов, получавших адалимумаб, и у 1.3 % пациентов контрольной группы. Большинство случаев повышения активности АЛТ были зарегистрированы при одновременном применении с метотрексатом. В исследовании адалимумаба III фазы у пациентов с полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом в возрасте от 2 до 4 лет случаев активности АЛТ не зарегистрировано.

В контролируемых исследованиях адалимумаба III фазы у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом с продолжительностью контролируемого периода от 4 до 52 недель, повышение активности АЛТ ≥ 3 × ВГН наблюдалось у 0.9 % пациентов обеих групп.

В контролируемых исследованиях адалимумаба III фазы у детей с болезнью Крона при оценке эффективности и безопасности режима поддерживающей терапии по двукратной массе тела, с последующим приведением к режиму дозирования согласно массе тела (продолжительность терапии до 52 недель), наблюдалось повышение АЛТ ≥ 3 × ВГН у 2.6 % (5/192) пациентов, 4 из которых на момент начала исследования получали сопутствующее лечение иммуносупрессорами.

В контролируемых исследованиях адалимумаба III фазы у пациентов с бляшечным псориазом с длительностью контролируемого периода от 12 до 24 недель, повышение АЛТ ≥ 3 × ВГН наблюдалось у 1.8 % пациентов обеих групп.

У детей с бляшечным псориазом в III фазе исследования адалимумаба не наблюдалось повышения АЛТ ≥ 3 × ВГН.

В контролируемых исследованиях адалимумаба с контролируемым периодом от 12 до 16 недель (начальная доза 160 мг в неделю 0, затем по 80 мг в неделю 2 и по 40 мг каждую неделю, начиная с недели 4), у пациентов с гнойным гидраденитом, наблюдалось повышение АЛТ ≥ 3 × ВГН у 0.3 % пациентов, получавших адалимумаб, и у 0.6 % пациентов в контрольной группе.

В контролируемых исследованиях адалимумаба у пациентов с увеитом (начальная доза 80 мг в неделю 0, затем по 40 мг каждую неделю, начиная с недели 1), максимальная длительность составила 80 недель, с медианой продолжительности лечения 166.5 и 105.,0 дней в группе пациентов, получавших адалимумаб, и в контрольной группе соответственно, наблюдалось повышение АЛТ ≥ 3 × ВГН у 2.4 % пациентов, получавших адалимумаб, и у 2.4 % пациентов в контрольной группе.

В контролируемом исследовании адалимумаба III фазы у пациентов детского возраста с язвенным колитом, в которое было включено 93 пациента, повышение уровня АЛТ ≥ 3 × ВГН наблюдалось у 1.1% (1/93) пациентов.

При всех показаниях в клинических исследованиях повышение активности АЛТ у пациентов не сопровождалось симптомами и большинстве случаев носило преходящий характер и разрешалось без прекращения лечения. В постмаркетинговом периоде сообщалось о печеночной недостаточности, а также о менее серьезных заболеваниях печени, которые могут предшествовать печеночной недостаточности, таких как гепатит, включая аутоиммунный, у пациентов, получавших адалимумаб.

*Одновременное применение с азатиоприном/6-меркаптопурином*

В клинических исследованиях у взрослых пациентов с болезнью Крона наблюдалось увеличение частоты репортирования злокачественных новообразования и нежелательных явлений, ассоциированных с серьезными инфекциями, при комбинированном применении адалимумаба с азатиоприном/6-меркаптопурином по сравнению с монотерапией адалимумабом.

**При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов.**

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

**Дополнительные сведения**

***Состав лекарственного препарата***

В 0.8 мл препарата содержится:

*активное вещество* - адалимумаб 40.0 мг

*вспомогательные вещества*: динатрия гидрофосфата дигидрат, натрия дигидрофосфата дигидрат, полисорбат 80, маннитол, лимонной кислоты моногидрат, натрия цитрат, натрия хлорид, натрия гидроксид, вода для инъекций.

***Описание внешнего вида, запаха, вкуса***

Опалесцирующий раствор светло-коричневого цвета.

**Форма выпуска и упаковка**

По 0.8 мл препарата помещают в трехкомпонентные шприцы. Цилиндр каждого шприца изготовлен из бесцветного нейтрального стекла I гидролитического класса. Шприц, с одной стороны, имеет впаянную иглу для инъекций из нержавеющей стали, которая защищена жестким колпачком. С другой стороны, шприц укупорен поршнем, шток которого изготовлен из полипропилена; на конце поршня имеется уплотнитель из бутилкаучука, ламинированный фторполимером. На каждый шприц наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 1 шприцу помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ. По 2 контурных ячейковых упаковки вместе с инструкцией по применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона. Пачку дополнительно комплектуют спиртовыми салфетками в количестве 2 шт.

На стыки крышки и дна пачки с передней и задней гранями наклеивают немаркированные самоклеящиеся этикетки для контроля первого вскрытия.

**Срок хранения**

2 года.

Не применять по истечении срока годности!

***Условия хранения***

При температуре от 2°С до 8 °С в защищенном от света месте. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте!

При необходимости (например, во время путешествия) препарат Адалира допускается хранить при комнатной температуре (до 25°С) в защищенном от света месте не более 14 дней. С момента извлечения из холодильника шприц должен быть использован в течение 14 дней, если шприц после извлечения из холодильника не будет использован в течение этого срока, он должен быть уничтожен. Для удобства рекомендуется записать дату извлечения шприца из холодильника и срок, в течение которого следует использовать препарат.

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту

**Сведения о производителе**

ТОО «Карагандинский фармацевтический комплекс»

Республика Казахстан

100009, г. Караганда, ул. Газалиева, стр. 16

Тел. (7212) 90-80-51, факс (7212) 90-65-49, e-mail: kphk@kphk.kz

**Держатель регистрационного удостоверения**

ТОО «Карагандинский фармацевтический комплекс»

Республика Казахстан

100009, г. Караганда, ул. Газалиева, стр. 16

Тел. (7212) 90-80-51, факс (7212) 90-65-49, e-mail: kphk@kphk.kz

**Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства**

ТОО «Карагандинский фармацевтический комплекс»

Республика Казахстан

100009, г. Караганда, ул. Газалиева, стр. 16

Телефон: (7212) 90-80-51, (7212) 90-80-43, факс: (7212) 90-65-49

e-mail: kphk@kphk.kz, medinfo@kphk.kz