

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ДАЛИБРА, 40 мг/0,8 мл, раствор для подкожного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: адалимумаб.

0,8 мл препарата содержит 40,0 мг адалимумаба.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного введения.

Опалесцирующий раствор от бесцветного до светло-коричневого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат ДАЛИБРА показан в качестве терапии взрослым в возрасте от 18 лет для лечения:

- Среднетяжелого и тяжелого активного ревматоидного артрита (в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими базисными противовоспалительными препаратами). В комбинации с метотрексатом препарат ДАЛИБРА снижает скорость прогрессирования повреждения суставов (по данным рентгенографического исследования) и улучшает функциональную активность.
- Активного анкилозирующего спондилита.
- Тяжелого аксиального спондилоартрита без рентгенологически подтвержденного анкилозирующего спондилита, 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.
- Активного псориатического артрита (в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими базисными противовоспалительными препаратами).
- Хронического бляшечного псориаза (среднетяжелой и тяжелой степени), псориаза ногтей, когда показана системная терапия.
- Активного гнойного гидраденита (acne inversa) средней или тяжелой степени у взрослых пациентов при отсутствии адекватного ответа на стандартную системную терапию.

- Болезни Крона (среднетяжелой или тяжелой степени):
 - при неадекватном ответе на традиционную терапию, а также непереносимости или противопоказаниях к традиционной терапии;
 - при неэффективности (или снижении эффективности) или непереносимости инфликсимаба.
- Язвенного колита среднетяжелой и тяжелой степени, при неадекватном ответе на традиционную терапию, включая глюкокортикостероиды и/или 6-меркаптопурин или азатиоприн, а также при непереносимости или противопоказаниях к традиционной терапии.
- Неинфекционного увеита (промежуточного, заднего и панuveита) у взрослых при неадекватном ответе на терапию глюкокортикостероидами, в ситуациях, когда необходимо ограничение дозы или отмена глюкокортикостероидов, а также когда терапия глюкокортикостероидами противопоказана.
- Болезни Бехчета (интестинальной формы) у пациентов при отсутствии адекватного ответа на стандартную терапию.

Препарат ДАЛИБРА показан в качестве терапии детям для лечения:

- Ювенильного идиопатического артрита у пациентов с 2 лет в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом.
- Активного энтезит-ассоциированного артрита у пациентов в возрасте с 6 лет и старше при отсутствии адекватного ответа на терапию стандартными препаратами или их непереносимости.
- Хронического бляшечного псориаза (тяжелой степени) у детей с 4 лет при неадекватном ответе на местную терапию или фототерапию, а также у пациентов, которым местная терапия и фототерапия противопоказана.
- Болезни Крона (среднетяжелой или тяжелой степени) у пациентов с 6 лет и старше при неадекватном ответе на традиционную терапию (включая полное энтеральное питание и глюкокортикостероиды и/или иммуносупрессоры), а также непереносимости или противопоказаниях к традиционной терапии.
- Неинфекционного переднего увеита у детей с 2 лет при неадекватном ответе на стандартную терапию или когда стандартная терапия не подходит таким пациентам.
- Активного гнойного гидраденита (acne inversa) средней или тяжелой степени у детей с 12 лет при отсутствии адекватного ответа на стандартную системную терапию.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом ДАЛИБРА следует проводить под наблюдением врача, имеющего опыт применения препаратов, содержащих моноклональные антитела.

Режим дозирования

Взрослые

Ревматоидный артрит (РА), псориатический артрит (ПсА) и анкилозирующий спондилит (АС), тяжелый аксиальный спондилоартрит без рентгенологически подтвержденного анкилозирующего спондилита (аксиал СпА)

Рекомендуемая доза препарата ДАЛИБРА у взрослых с ревматоидным артритом (РА), псориатическим артритом (ПсА), анкилозирующим спондилитом (АС) и тяжелым аксиальным спондилоартритом без рентгенологически подтвержденного анкилозирующего спондилита (аксиал СпА) составляет 40 мг подкожно один раз в две недели. При назначении препарата ДАЛИБРА терапия глюкокортикостероидами, салицилатами, нестероидными противовоспалительными препаратами, анальгетиками, метотрексатом и другими базисными противоревматическими препаратами может быть продолжена.

У некоторых пациентов с ревматоидным артритом, не получающих метотрексат, дополнительный эффект может быть достигнут при увеличении кратности применения препарата ДАЛИБРА до 40 мг 1 раз в неделю или 80 мг 1 раз в 2 недели.

По всем указанным выше показаниям, согласно имеющимся данным, клинический ответ, как правило, достигается в течение 12 недель лечения. Следует тщательно пересмотреть продолжение терапии у пациента, не достигающего ответа на лечение в течение данного периода времени.

Болезнь Крона

Рекомендуемый режим дозирования препарата ДАЛИБРА для взрослых с болезнью Крона — 160 мг в 1-й день (применяется по 4 инъекции по 40 мг в день или по 2 инъекции по 40 мг в день последовательно в течение 2 дней), через 2 недели (на 15-й день) — 80 мг, еще через 2 недели (29-й день) начинают применять поддерживающую дозу — 40 мг 1 раз в 2 недели. При назначении препарата ДАЛИБРА терапия аminosалицилатами, глюкокортикостероидами, и/или иммуномодуляторами (например, 6-меркаптопурин и азатиоприн) может быть продолжена.

Пациенты, наблюдающие уменьшение ответа на лечение препаратом, могут получить дополнительный эффект от увеличения частоты введения препарата ДАЛИБРА до 40 мг 1 раз в неделю или 80 мг 1 раз в 2 недели.

Некоторые пациенты могут не отвечать на терапию препаратом ДАЛИБРА в течение первых 4 недель, однако лечение следует продолжить, т.к. положительный эффект может быть достигнут в течение 12 недель. Решение о прекращении терапии может быть принято в случае, если пациент не получает эффекта от лечения в течение этого периода.

Во время поддерживающей терапии препаратом ДАЛИБРА дозу глюкокортикостероидов можно постепенно уменьшать в соответствии с имеющимися клиническими руководствами по лечению болезни Крона.

Язвенный колит

Начальная (индукционная) доза для взрослых со среднетяжелой и тяжелой степенью язвенного колита составляет 160 мг исходно (доза может быть введена в виде четырех инъекций в 1 день или в виде 2 инъекций в сутки в течение двух дней подряд) и 80 мг через 2 недели. После индукционной дозы рекомендуемая поддерживающая доза составляет 40 мг, которая вводится в виде регулярных подкожных инъекций с интервалом в 2 недели. Во время лечения препаратом ДАЛИБРА терапия аminosалицилатами, глюкокортикостероидами и/или иммуномодуляторами (например, 6-меркаптопурином и азатиоприном) может быть продолжена.

Во время поддерживающей терапии препаратом ДАЛИБРА дозу глюкокортикостероидов можно постепенно уменьшать в соответствии с имеющимися клиническими руководствами по лечению язвенного колита.

Пациенты, у которых наблюдается уменьшение ответа на лечение препаратом, могут получить дополнительный эффект от увеличения частоты введения препарата ДАЛИБРА до 40 мг 1 раз в неделю или 80 мг 1 раз в 2 недели.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что клинический эффект обычно достигается в течение 2–8 недель лечения. Лечение препаратом ДАЛИБРА следует продолжать только у пациентов, у которых наблюдается терапевтический эффект в течение первых 8 недель терапии.

Хронический бляшечный псориаз и псориаз ногтей

Начальная доза для взрослых пациентов составляет 80 мг.

Поддерживающая доза - по 40 мг 1 раз в две недели, начиная через неделю после начальной дозы.

Следует тщательно пересмотреть продолжение терапии в период свыше 16 недель у пациента, не достигающего ответа в течение данного периода времени.

Если через 16 недель терапии у пациента не наблюдается адекватный ответ на терапию, то доза препарата может быть увеличена (40 мг 1 раз в неделю или 80 мг 1 раз в 2 недели). В течение данного периода следует проводить оценку пользы применения и риска нежелательных явлений. Если адекватный ответ достигнут при частоте применения препарата (40 мг) 1 раз в неделю (или 80 мг 1 раз в 2 недели), то далее можно вернуться к обычной поддерживающей дозе (40 мг 1 раз в 2 недели).

Активный гнойный гидраденит (acne inversa)

Рекомендуемый режим дозирования для препарата ДАЛИБРА у взрослых пациентов с гнойным гидраденитом (ГГ) включает начальную дозу 160 мг в 1 день (возможно введение 4х инъекций по 40 мг в течение одних суток или 2х инъекций по 40 мг в сутки в течение 2 дней подряд) и затем на 15 день (через 2 недели) – 80 мг (введение 2 инъекций по 40 мг в течение одних суток). Через 2 недели (29 день) продолжают введение дозы 40 мг 1 раз в неделю или 80 мг 1 раз в 2 недели (введение 2 инъекций по 40 мг в течение одних суток). При необходимости, может быть продолжен прием антибиотиков во время лечения препаратом ДАЛИБРА. Во время лечения препаратом ДАЛИБРА пациентам рекомендуется ежедневно промывать места поражений ГГ местным антисептическим средством.

Следует тщательно пересмотреть продолжение терапии в период свыше 12 недель у пациентов, не достигающих улучшений в течение данного периода времени.

При необходимости временного прекращения лечения прием препарата ДАЛИБРА в дозе 40 мг 1 раз в неделю или 80 мг 1 раз в 2 недели может быть возобновлен.

Следует периодически выполнять оценку соотношения пользы и риска продолжения длительного лечения.

Увеит

Рекомендуемый режим дозирования для препарата ДАЛИБРА у взрослых пациентов с увеитом включает начальную дозу 80 мг, затем по 40 мг 1 раз в 2 недели, начиная через неделю после применения начальной дозы. Существует ограниченный опыт начала терапии адалимумабом в режиме монотерапии. Лечение препаратом ДАЛИБРА может быть начато в комбинации с глюкокортикостероидами и/или с другими небиологическими иммуномодулирующими средствами. Доза глюкокортикостероидов может быть постепенно снижена до полной отмены в соответствии с устоявшейся клинической практикой, начало снижения дозы глюкокортикостероидов - через 2 недели после начала лечения препаратом ДАЛИБРА. Рекомендуется ежегодно оценивать пользу и риск продолжения длительного лечения.

Болезнь Бехчета (интестинальная форма)

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

Возраст, раса, пол

В клинических исследованиях 9,4% пациентов были в возрасте 65 лет и старше и приблизительно 2,0% - в возрасте 75 лет и старше. Отличий в эффективности не

наблюдалось между данными группами пациентов. Коррекция дозы для данной категории пациентов не требуется.

Дети

Объем для инъекции выбирается исходя из массы тела пациента. Для пациентов, которым необходимо введение менее 40 мг препарата, необходимо использовать препарат ДАЛИБРА во флаконе.

Ювенильный идиопатический артрит

Дозы препарата ДАЛИБРА для пациентов с ювенильным идиопатическим артритом в возрасте с 2 лет и старше представлены в **Таблице 1**. Доза подбирается в зависимости от массы тела пациента.

При назначении препарата ДАЛИБРА терапия метотрексатом, глюкокортикостероидами, нестероидными противовоспалительными препаратами и/или анальгетиками может быть продолжена.

Препарат ДАЛИБРА при ювенильном идиопатическом артрите назначают 1 раз в 2 недели.

Таблица 1. Рекомендованные дозы препарата ДАЛИБРА при ювенильном идиопатическом артрите:

Масса тела	Доза
От 10 до 30 кг	20 мг 1 раз в 2 недели
≥ 30 кг	40 мг 1 раз в 2 недели

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.

Применение препарата ДАЛИБРА у детей младше 2 лет с ювенильным идиопатическим артритом или у детей с массой тела менее 10 кг не изучалось.

Энтезит-ассоциированный артрит.

Дозы препарата ДАЛИБРА для пациентов с энтезит-ассоциированным артритом в возрасте с 6 лет и старше представлены в **Таблице 2**. Доза подбирается в зависимости от массы тела пациента.

Таблица 2. Рекомендованные дозы препарата ДАЛИБРА при энтезит-ассоциированном артрите:

Масса тела	Доза
От 15 до 30 кг	20 мг 1 раз в 2 недели
≥ 30 кг	40 мг 1 раз в 2 недели

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

Болезнь Крона

Дозы препарата ДАЛИБРА для пациентов с болезнью Крона в возрасте с 6 лет до 17 лет представлены в **Таблице 3**. Доза подбирается в зависимости от массы тела пациента.

Таблица 3. Рекомендованные дозы препарата ДАЛИБРА при болезни Крона

Масса тела	Начальная доза	Поддерживающая доза, начиная с недели 4
< 40 кг	80 мг в первый день 40 мг через 2 недели	20 мг 1 раз в 2 недели
≥ 40 кг	160 мг в первый день 80 мг через 2 недели	40 мг 1 раз в 2 недели

Пациенты, у которых наблюдается уменьшение ответа на лечение препаратом, могут получить дополнительный эффект от увеличения дозы препарата ДАЛИБРА:

- *пациенты массой тела менее 40 кг: 20 мг 1 раз в неделю;*
- *пациенты с массой тела 40 кг и более: 40 мг 1 раз в неделю или 80 мг 1 раз в 2 недели.*

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

Активный гнойный гидраденит (acne inversa) у детей с 12 лет, массой тела не менее 30 кг

Рекомендуемая доза составляет 80 мг (стартовая доза), далее назначается поддерживающая доза – 40 мг 1 раз в 2 недели, начиная через одну неделю после стартовой дозы.

В случае отсутствия адекватного ответа на терапию при применении поддерживающей дозы 40 мг 1 раз в 2 недели, следует рассмотреть увеличение дозы препарата – 40 мг 1 раз в неделю или 80 мг 1 раз в 2 недели.

При необходимости, во время применения препарата ДАЛИБРА может быть продолжена терапия антибиотиками.

Во время лечения препаратом ДАЛИБРА рекомендуется ежедневное применение наружных антисептических средств на участках воспалительных кожных элементов.

Следует тщательно оценить необходимость продолжения лечения препаратом ДАЛИБРА в случае отсутствия ответа на терапию в течение 12 недель. В случае прерывания терапии препаратом ДАЛИБРА возможно возобновить лечение по схеме, указанной выше.

В случае продолжительного лечения препаратом ДАЛИБРА следует периодически оценивать пользу применения препарата в соотношении к возможному риску.

Клинические исследования адалимумаба у детей с гнойным гидраденитом не проводились. Дозирование адалимумаба у данных пациентов было определено на основании фармакокинетического моделирования и симуляции.

Данные о применении адалимумаба у детей младше 12 лет с активным гнойным гидраденитом отсутствуют.

Хронический бляшечный псориаз

Рекомендованный режим дозирования препарата ДАЛИБРА у детей с хроническим бляшечным псориазом с 4 до 17 лет представлен в **Таблице 4** ниже.

Доза подбирается в зависимости от массы тела пациента.

Таблица 4. Рекомендованные дозы препарата ДАЛИБРА при бляшечном псориазе у детей

Масса тела	Доза
От 15 кг до 30 кг	Начальная доза и доза, вводимая через 1 неделю после первой инъекции, составляет 20 мг. Через 2 недели после второй инъекции следует перейти на поддерживающую терапию в дозе 20 мг 1 раз в 2 недели.
≥ 30 кг	Начальная доза и доза, вводимая через 1 неделю после первой инъекции, составляет 40 мг. Через 2 недели после второй инъекции следует перейти на поддерживающую терапию в дозе 40 мг 1 раз в 2 недели.

Если пациент не отвечает на терапию в течение 16 недель терапии, то необходимо тщательно рассмотреть вопрос о необходимости продолжения лечения.

При повторной терапии хронического бляшечного псориаза у детей препаратом ДАЛИБРА необходимо следовать такому же режиму дозирования.

Данных о применении адалимумаба у детей младше 4 лет с хроническим бляшечным псориазом отсутствуют.

Увеит

Данные о применении препарата у детей младше 2 лет с увеитом отсутствуют. Перед началом лечения рекомендуется оценить пользу и возможные риски длительной терапии.

Опыт применения адалимумаба без метотрексата у детей с увеитом отсутствует.

Доза подбирается в зависимости от массы тела пациента.

Дети с массой тела < 30 кг: рекомендованная доза адалимумаба составляет 20 мг 1 раз в 2 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.

Дети с массой тела ≥ 30 кг: рекомендованная доза адалимумаба составляет 40 мг 1 раз в 2 недели в комбинации с метотрексатом. Возможно применение начальной дозы 80 мг за 1 неделю до начала поддерживающей терапии.

Способ применения

Подкожно.

Препарат выпускается во флаконах, в одноразовых шприцах или в одноразовых шприцах в автоинжекторах по 0,8 мл.

В каждом флаконе, шприце или шприце в автоинжекторе содержится 40 мг адалимумаба.

Лечение препаратом ДАЛИБРА проводится под контролем врача. Если врач считает это возможным, то после соответствующего обучения технике подкожных инъекций пациенты могут самостоятельно вводить себе препарат.

Препарат ДАЛИБРА вводят подкожно в область бедра или живота. Места инъекций следует чередовать. Недопустимо вводить новые инъекции на участках с чувствительной, поврежденной, покрасневшей или уплотненной кожей.

Раствор следует осмотреть перед введением на предмет наличия посторонних частиц и изменения цвета.

Препарат ДАЛИБРА не следует смешивать в одном шприце или флаконе с любыми другими лекарственными препаратами. Оставшийся раствор и использованные материалы следует утилизировать.

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

Может возникнуть необходимость во временном прекращении применения препарата, например, перед хирургическим вмешательством или в случае развития серьезного инфекционного заболевания.

Согласно имеющимся данным, возобновление лечения препаратом ДАЛИБРА после его отмены в течение 70 дней или более вызвало клинический ответ такой же интенсивности, как до прекращения приема препарата, с аналогичным профилем безопасности.

Инструкция по подготовке и проведению инъекции препарата ДАЛИБРА во флаконе

1) Подготовка

- Убедитесь в том, что вы знаете какое количество (объем) препарата нужно ввести.
- Тщательно вымойте руки.
- Возьмите из картонной упаковки одну ячейковую упаковку, содержащую один флакон. Если в картонной упаковке осталась еще одна ячейковая упаковка с набором для следующей инъекции, немедленно уберите ее в холодильник.
- Проверьте срок годности препарата, указанный на коробке. НЕ ИСПОЛЬЗУЙТЕ препарат после окончания его срока годности.

- Поставьте флакон на чистую поверхность
- Препарат ДАЛИБРА представляет собой опалесцирующий раствор от бесцветного до светло-коричневого цвета. Не используйте препарат, если жидкость мутная, содержит хлопья или частицы, или изменила свой цвет.

2) Подготовка дозы препарата ДАЛИБРА к введению

- Снимите пластиковый колпачок с флакона так, чтобы увидеть верхнюю часть пробки флакона.



- Спиртовой салфеткой протрите пробку флакона. После этого НЕ прикасайтесь к пробке флакона
- Наберите в шприц для подкожных инъекций необходимую дозу препарата (см. раздел 3 «Применение лекарственного препарата ДАЛИБРА»).
- Наденьте защитный колпачок на иглу и положите шприц на чистую рабочую поверхность. Незамедлительно переходите к выбору области для инъекции и подготовке дозы.

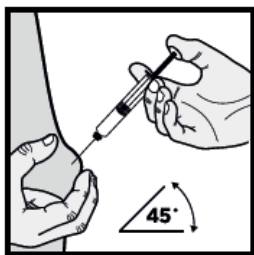
3) Выбор и подготовка области для инъекции

- Выберите область на бедре или животе.
- Новое место инъекции должно находиться на расстоянии по крайней мере 3 см от предыдущего места введения препарата.



- Нельзя вводить препарат в место на коже, где имеется болезненность, покраснение, уплотнение или кровоподтек. Эти признаки могут указывать на наличие инфекции.
- Для снижения риска инфицирования обработайте область инъекции второй спиртовой салфеткой. Не ПРИКАСАЙТЕСЬ к области введения препарата до инъекции.

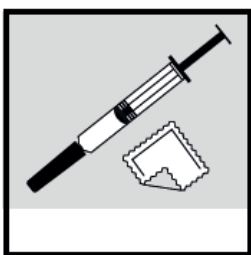
4) Введение препарата ДАЛИБРА



- Не встряхивайте шприц.
- Снимите колпачок с иглы, не дотрагиваясь до иглы и избегая прикосновения к другим поверхностям.
- Одной рукой возьмите в складку обработанную хожу.
- В другую руку возьмите шприц, держа его под углом 45° к поверхности кожи, градуированной поверхностью вверх.
- Одним быстрым движением 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 и флакон повторно НЕ ИСПОЛЬЗОВАТЬ.

Инструкция по подготовке и проведению инъекции препарата ДАЛИБРА в одноразовом шприце

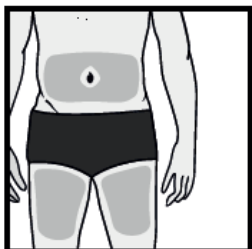
1) Подготовка



- Тщательно вымойте руки.
- Достаньте из упаковки и положите на чистую поверхность один шприц с адалимумабом и одну пропитанную спиртом салфетку.
- Убедитесь, что срок хранения адалимумаба, указанный на упаковке, не истек.

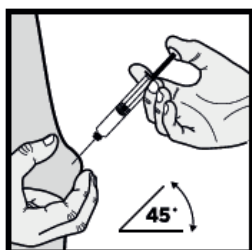
- Препарат ДАЛИБРА представляет собой опалесцирующий раствор от бесцветного до светло-коричневого цвета. Не используйте препарат, если жидкость мутная, содержит хлопья или частицы, или изменила свой цвет.

2) Выбор и подготовка места для инъекции



- Выберите места на животе или передней поверхности бедра.
- Места инъекций и стороны следует 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 укола необходимо обработать спиртовой салфеткой круговыми движениями.

3) Введение препарата ДАЛИБРА



- 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.

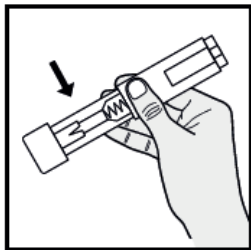
- Кусочком марли слегка прижмите область инъекции в течение 10 секунд, но ни в коем случае не трите поверхность. Из места инъекции может выделиться небольшое количество крови. При желании можно воспользоваться пластырем.

После инъекции шприц повторно не использовать.

Инструкция по подготовке и проведению инъекции препарата ДАЛИБРА в автоинжектор

1) Подготовка к инъекции

1. Тщательно вымойте руки.
2. Возьмите из холодильника одну блистерную упаковку, содержащую автоинжектор с препаратом ДАЛИБРА. Извлеките автоинжектор из упаковки. Не трясите и не роняйте автоинжектор.
3. Расположите следующие предметы на чистой поверхности:
 - а. один автоинжектор с препаратом ДАЛИБРА
 - б. одну спиртовую салфетку
4. Проверьте срок годности на этикетке автоинжектора. Не используйте препарат с истекшим сроком годности.



5. Через прозрачную зону контроля проверьте внешний вид препарата ДАЛИБРА, который представляет собой опалесцирующий раствор от бесцветного до светло-коричневого цвета. Если жидкость мутная, изменившая цвет, или содержит комки или частички, вы не должны использовать препарат. Не используйте препарат, если он был заморожен или подвергался воздействию прямых солнечных лучей. Снимайте колпачок только **непосредственно** перед инъекцией.

2) Выбор места инъекции

1. Выберите место на животе (за исключением области вокруг пупка) или передне-верхней поверхности бедра.

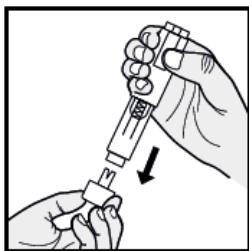


2. Каждое следующее место введения должно отступать от предыдущего как минимум на 3 см.

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

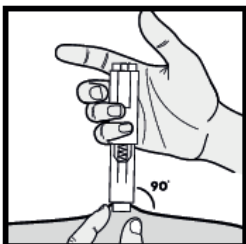
3) Подготовка инъекции

1. Протрите кожу спиртовой салфеткой (входит в комплект) круговым движением. Не прикасайтесь к этому месту снова до того, как сделаете инъекцию.
2. Снимите колпачок только непосредственно перед инъекцией. Держите корпус автоинжектора одной рукой. Поместите руку на середину автоинжектора таким образом, чтобы ни колпачок, ни кнопка не были накрыты. Держите автоинжектор колпачком вниз. Другой рукой потяните колпачок и снимите его. Несколько маленьких капель жидкости могут вытечь из иглы, это нормальное явление. Не пытайтесь прикоснуться к игле, вставленной в цилиндр. Не закрывайте колпачок, так как вы можете повредить иглу внутри.



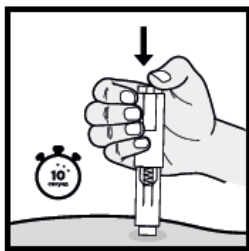
3. Не нажимайте на кнопку активации до тех пор, пока не достигнете нужного положения, так как это приведет к высвобождению препарата.

4) Проведение инъекции

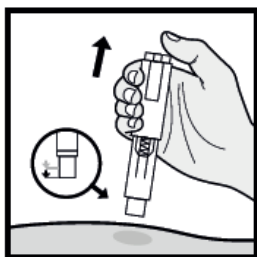


1. Свободной рукой мягко зажмите достаточную область очищенной кожи на месте для укола и удерживайте ее в течение всей процедуры инъекции.

2. Удерживая другой рукой автоинжектор, поместите его на кожу под прямым углом (90 градусов) таким образом, чтобы вы могли видеть отсек с препаратом, слегка прижмите автоинжектор к коже.



3. Указательным или большим пальцем нажмите на кнопку сверху, как только вы будете готовы сделать инъекцию. Затем вы услышите щелчок, как только игла будет выпущена, и почувствуете легкую боль от укола по мере вхождения иглы.
4. Продолжайте прижимать и удерживайте автоинжектор с постоянным давлением на месте на протяжении примерно 10 секунд, чтобы обеспечить выполнение инъекции полностью. Не вынимайте автоинжектор во время инъекции. Осмотрев зону контроля, убедитесь, что вся доза препарата введена и контейнер пуст.



5. Осторожно выньте иглу из кожи в таком же положении - под прямым углом (90 градусов). Не прикасайтесь к игле. Белая манжета служит для защиты от случайного соприкосновения с иглой.
6. Слегка прижмите кусочком марли 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.

Не используйте после инъекции автоинжектор повторно.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к адалимумабу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- детский возраст до 18 лет (кроме пациентов с 2 лет с ювенильным идиопатическим артритом, пациентов с 6 лет с болезнью Крона (среднетяжелой и тяжелой степени), пациентов с 6 лет с активным энтерит-ассоциированным артритом, пациентов с 4 лет с хроническим бляшечным псориазом, пациентов с 12 лет с активным гнойным гидраденитом, пациентов с 2 лет с неинфекционным передним увеитом);

- инфекционные заболевания, в том числе туберкулез;
- совместный прием с антагонистами фактора некроза опухоли (ФНО) или другими генно-инженерными биологическими противоревматическими препаратами (например, анакинра и абатацепт);
- сердечная недостаточность средней тяжести или тяжелой степени (III/IV функциональный класс по классификации NYHA).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Инфекции

Пациенты, принимающие антагонисты ФНО, более подвержены развитию серьезных инфекций. Нарушение функции легких может повысить риск развития инфекций. В связи с этим, следует тщательно наблюдать пациентов на предмет появления инфекций, в том числе туберкулеза, до начала лечения, во время лечения и после окончания лечения адалимумабом. Поскольку полное выведение адалимумаба может занимать до четырех месяцев, необходимо продолжить наблюдение в течение данного периода после введения последней дозы препарата.

Не следует начинать лечение адалимумабом у пациентов с активной инфекцией, в том числе хронической или локализованной, пока она не будет вылечена. У пациентов, которые были подвержены туберкулезу, и у пациентов, которые путешествовали в районы высокого риска туберкулеза или эндемического микоза, например, гистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза, следует оценить риск и пользу лечения адалимумабом до начала терапии (см. подраздел «Другие оппортунистические инфекции»).

Пациентов, у которых развилась новая инфекция во время лечения адалимумабом, следует тщательно наблюдать и провести полное диагностическое обследование. Следует прекратить введение адалимумаба, если у пациента развилась новая серьезная инфекция или сепсис, и следует начать соответствующую противомикробную или противогрибковую терапию, пока инфекция не будет пролечена. Врачи должны проявлять осторожность при рассмотрении возможности применения адалимумаба у пациентов с рецидивирующей инфекцией в анамнезе или при наличии состояний, предрасполагающих к развитию инфекций, в том числе при применении сопутствующих иммунодепрессантов.

Серьезные инфекции

Сообщалось о случаях серьезных инфекций, в том числе сепсиса, вызванных бактериальной, микобактериальной, инвазивной грибковой, паразитарной, вирусной или другой оппортунистической инфекцией, например, листериозом, легионеллезом и пневмоцистозом у пациентов, получающих адалимумаб.

Другие серьезные инфекции, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований, включают пневмонию, пиелонефрит, септический артрит и септицемию. Сообщалось о случаях госпитализации или смертельного исхода, связанных с развитием инфекций.

Туберкулез

Сообщалось о случаях туберкулеза, в том числе реактивации и нового развития туберкулеза у пациентов, получавших адалимумаб. Сообщения включали случаи легочного и внелегочного, т.е. диссеминированного туберкулеза.

До начала терапии адалимумабом, следует провести оценку на наличие активного или неактивного («латентного») туберкулеза у всех пациентов. Данная оценка должна включать подробную медицинскую оценку туберкулеза в анамнезе пациента или возможного предыдущего контакта с людьми с активной формой туберкулеза и предыдущей и/или текущей терапией иммунодепрессантами. Необходимо выполнение соответствующих скрининговых тестов (а именно, туберкулиновой кожной пробы и рентгена грудной клетки) у всех пациентов (возможно применение местных рекомендаций). Рекомендуется регистрация процедуры проведения и результатов этих тестов в личной карточке пациента. Врачи, назначающие лечение, должны помнить о риске ложноотрицательных результатов туберкулиновой кожной пробы, особенно у пациентов с тяжелой формой заболевания или ослабленным иммунитетом.

Если диагностирован активный туберкулез, то не следует начинать терапию адалимумабом (см. раздел 4.3).

Во всех описанных выше ситуациях следует очень тщательно оценивать соотношение польза/риск терапии.

При подозрении на латентный туберкулез следует проконсультироваться у врача, имеющего большой опыт в лечении туберкулеза.

При диагностировании латентного туберкулеза необходимо провести соответствующее противотуберкулезное профилактическое лечение до начала применения адалимумаба и в соответствии с местными рекомендациями.

Также следует провести противотуберкулезное профилактическое лечение до начала применения адалимумаба у пациентов с несколькими или значимыми факторами риска развития туберкулеза, несмотря на отрицательный результат теста на туберкулез, а также у пациентов с прошлым латентным или активным туберкулезом в анамнезе, для которых невозможно подтвердить проведение адекватного курса лечения.

Несмотря на профилактическое лечение туберкулеза, отмечались случаи реактивации туберкулеза у пациентов, получавших лечение адалимумабом. У некоторых пациентов,

успешно прошедших лечение активного туберкулеза, наблюдалось повторное развитие туберкулеза во время лечения адалимумабом.

Пациентам должны быть даны указания по обращению за медицинской помощью в случае появления признаков/симптомов, указывающих на туберкулезную инфекцию (например, непрекращающийся кашель, истощение/снижение массы тела, субфебрильная температура тела, вялость), во время или после терапии адалимумабом.

Другие оппортунистические инфекции

Оппортунистические инфекции, в том числе инвазивные грибковые инфекции, наблюдались у пациентов, получавших адалимумаб. Эти инфекции не всегда выявлялись должным образом у пациентов, принимавших антагонисты ФНО, что приводило к задержке в назначении соответствующего лечения, а иногда и к смертельному исходу.

У пациентов с такими признаками и симптомами, как лихорадка, недомогание, снижение массы тела, потливость, кашель, одышка и/или инфильтраты легких, либо другими серьезными системными заболеваниями с сопутствующим шоком и без него, следует подозревать развитие инвазивной грибковой инфекции, и введение адалимумаба должно быть незамедлительно прекращено. Диагностику и применение эмпирической противогрибковой терапии у данных пациентов необходимо проводить после консультации с врачом, имеющим опыт в лечении пациентов с инвазивной грибковой инфекцией.

Реактивация гепатита В

Реактивация гепатита В наблюдалась у пациентов, получавших антагонисты ФНО, в том числе адалимумабом, и являвшихся хроническими носителями этого вируса (т.е., положительный результат на поверхностный антиген). Некоторые случаи были со смертельным исходом. Перед началом лечения адалимумабом пациентам необходимо выполнить тест на инфекцию вируса гепатита В (ВГВ). Пациентам с положительным результатом теста на инфекцию гепатита В рекомендуется консультация врача, имеющего опыт в лечении гепатита В.

Носителей ВГВ, нуждающихся в лечении адалимумабом, необходимо тщательно наблюдать на наличие признаков и симптомов активной инфекции ВГВ на протяжении всего периода терапии и в течение нескольких месяцев после ее прекращения. Достаточные данные по лечению пациентов, являющихся носителями ВГВ, с применением противовирусной терапии в сочетании с антагонистами ФНО для профилактики реактивации ВГВ отсутствуют. При реактивации ВГВ у пациентов применение адалимумаба следует прекратить и начать эффективную противовирусную терапию с соответствующим поддерживающим лечением.

Неврологические осложнения

В редких случаях применение антагонистов ФНО, в том числе адалимумаба, было связано с новым развитием или обострением клинических симптомов и/или радиологических признаков демиелинизирующего заболевания центральной нервной системы, в том числе рассеянного склероза и неврита зрительного нерва, а также периферических демиелинизирующих заболеваний, в том числе синдрома Гийена-Барре. Врачам, назначающим лечение, следует проявлять осторожность при рассмотрении возможности применения адалимумаба у пациентов с уже существующими или недавно возникшими демиелинизирующими нарушениями центральной или периферической нервной системы. В случае развития описанных выше явлений следует рассмотреть возможность отмены адалимумаба.

Показана ассоциация промежуточного увеита с демиелинизирующими заболеваниями центральной нервной системы. До начала терапии адалимумабом у пациентов с неинфекционным промежуточным увеитом необходимо проведение обследования на предмет наличия демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы.

Аллергические реакции

В ходе клинических исследований серьезные аллергические реакции, связанные с применением адалимумаба, наблюдались редко. В ходе клинических исследований случаи несерьезных аллергических реакций, связанных с применением адалимумаба, наблюдались нечасто. Были получены сообщения о случаях серьезных аллергических реакций, в том числе анафилаксии, после введения адалимумаба. В случае возникновения анафилактической реакции или другой серьезной аллергической реакции введение адалимумаба следует незамедлительно прекратить и начать соответствующую терапию.

Подавление иммунитета

В ходе исследования у 64 пациентов с ревматоидным артритом, получавших лечение адалимумабом, какие-либо признаки подавления гиперчувствительности замедленного типа и уровня иммуноглобулинов, или изменения в числе Т-, В-, NK-клеток-эффекторов, моноцитов/макрофагов и нейтрофилов отмечены не были.

Злокачественные новообразования и лимфопролиферативные нарушения

В ходе контролируемой части клинических исследований антагонистов ФНО наблюдалось больше случаев злокачественных опухолей, в том числе лимфомы, среди пациентов, получавших антагонист ФНО, в сравнении с пациентами контрольной группы. Однако они случались редко. В пострегистрационный период сообщалось о случаях лейкемии у пациентов, получавших лечение антагонистами ФНО. Пациенты с ревматоидным артритом с продолжительным, очень активным воспалительным заболеванием, затрудняющим

оценку риска, подвержены наибольшему основному риску развития лимфомы и лейкомии.

Согласно имеющимся данным, нельзя исключать возможный риск образования лимфомы, лейкомии и других злокачественных опухолей у пациентов, получающих лечение антагонистом ФНО.

В пострегистрационный период сообщалось о случаях злокачественной опухоли, некоторых со смертельным исходом, среди детей, подростков и молодежи (в возрасте до 22 лет), получавших лечение антагонистами ФНО (начало терапии в возрасте ≤ 18 лет), в том числе адалимумабом. Примерно в половине случаев это была лимфома. В остальных случаях это были различные злокачественные опухоли и в том числе редкие злокачественные опухоли, как правило связанные с подавлением иммунитета. Нельзя исключать риск образования злокачественных опухолей у детей и подростков, получающих лечение антагонистами ФНО.

В пострегистрационный период были отмечены редкие случаи Т-клеточной лимфомы печени и селезенки у пациентов, получавших лечение адалимумабом. Эта редкая форма Т-клеточной лимфомы имеет очень агрессивное течение заболевания и, как правило, является смертельной. При применении адалимумаба наблюдались некоторые случаи возникновения такой Т-клеточной лимфомы печени и селезенки у молодых пациентов при сопутствующем лечении азатиоприном или 6-меркаптопурином по поводу воспалительного заболевания кишечника. Следует тщательно учитывать потенциальный риск применения азатиоприна или 6-меркаптопурина в комбинации с адалимумабом. Нельзя исключать риск развития Т-клеточной лимфомы печени и селезенки у пациентов, получающих лечение адалимумабом (см. раздел 4.8).

Исследования с включением пациентов со злокачественной опухолью в анамнезе или продолживших лечение адалимумабом после образования злокачественной опухоли не проводились. Таким образом, следует проявлять крайнюю осторожность при назначении лечения адалимумабом у таких пациентов (см. раздел 4.8).

Все пациенты, в частности пациенты с расширенной терапией иммунодепрессантами в медицинском анамнезе или пациенты с псориазом с ПУВА-терапией в анамнезе должны проходить обследование на наличие немеланомного рака кожи до начала и во время лечения адалимумабом. Также сообщалось о случаях меланомы и карциномы из клеток Меркеля у пациентов, получавших лечение антагонистами ФНО, в том числе адалимумабом (см. раздел 4.8).

В ходе поискового клинического исследования по оценке применения другого антагониста ФНО, инфликсимаба, у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) средней или тяжелой степени тяжести сообщалось больше случаев образования

злокачественных опухолей, в основном в легком, либо в голове и шее, у пациентов, получавших лечение инфликсимабом в сравнении с пациентами контрольной группы. Все пациенты имели анамнез заядлого курения. В связи с этим, следует соблюдать осторожность при применении какого-либо антагониста ФНО у пациентов с ХОБЛ, а также у пациентов с повышенным риском образования злокачественной опухоли по причине заядлого курения.

Согласно имеющимся данным неизвестно, влияет ли лечение адалимумабом на риск развития дисплазии или рака толстой кишки. Все пациенты с язвенным колитом, находящиеся в группе повышенного риска развития дисплазии или рака толстой кишки (например, пациенты с продолжительным язвенным колитом или первичным склерозирующим холангитом), или с предыдущей дисплазией или раком толстой кишки в анамнезе должны регулярно проходить обследование по поводу дисплазии до начала терапии и на протяжении всего периода заболевания. Данная оценка должна включать колоноскопию и биопсию в соответствии с местными рекомендациями.

Гематологические реакции

Сообщалось о редких случаях панцитопении, в том числе апластической анемии, при применении антагонистов ФНО. Сообщалось о нежелательных явлениях со стороны системы крови, в том числе клинически значимой цитопении (например, тромбоцитопении, лейкопении) при применении адалимумаба. Всем пациентам во время лечения адалимумабом должно быть рекомендовано немедленное обращение к врачу, если у них наблюдаются следующие признаки и симптомы: постоянная лихорадка, кровоподтеки, кровотечение или бледность. У пациентов с подтвержденными значительными отклонениями гематологических показателей от нормы следует рассмотреть возможность прекращения терапии адалимумабом.

Вакцинация

В ходе исследования у 226 взрослых пациентов с ревматоидным артритом, получавших лечение адалимумабом или плацебо, наблюдались аналогичные ответы антител на стандартную 23-валентную пневмококковую вакцину и трехвалентную вакцину против вируса гриппа. Данные по вторичной передаче инфекции через живые вакцины у пациентов, получающих адалимумаб, отсутствуют.

Пациентам детского возраста рекомендуется, если это возможно, пройти все современные вакцинации в соответствии с действительными руководствами по вакцинации до начала терапии адалимумабом.

Пациенты, принимающие адалимумаб, могут пройти сопутствующую вакцинацию, за исключением живых вакцин. Не рекомендуется введение живых вакцин младенцам,

подвергнутым воздействию адалимумаба в утробе матери, в течение 5 месяцев после последней инъекции адалимумаба матери во время беременности.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН)

В ходе клинического исследования с применением другого антагониста ФНО наблюдалось ухудшение хронической сердечной недостаточности и повышенный уровень смертности в результате хронической сердечной недостаточности. Также сообщалось о случаях ухудшения хронической сердечной недостаточности у пациентов, получавших адалимумаб. Следует с осторожностью применять адалимумаб у пациентов с легкой сердечной недостаточностью (класс I/II по NYHA). Адалимумаб противопоказан при сердечной недостаточности средней или тяжелой степени тяжести. При развитии новых или ухудшении симптомов сердечной недостаточности лечение пациентов адалимумабом должно быть прекращено.

Аутоиммунные процессы

Лечение адалимумабом может привести к образованию аутоиммунных антител. Влияние длительного лечения адалимумабом на развитие аутоиммунных заболеваний неизвестно. Если у пациента наблюдаются симптомы, указывающие на развитие волчаночно-подобного синдрома, при лечении адалимумабом и положительном результате теста на антитела к двухцепочечной ДНК, то не следует проводить дальнейшее лечение адалимумабом (см. раздел 4.8).

Одновременное применение биологических базисных препаратов для лечения ревматоидного артрита (БПВП) или антагонистов ФНО

В ходе клинических исследований наблюдались случаи серьезных инфекций при одновременном применении анакинры с другим антагонистом ФНО, этанерцептом, без дополнительного клинического эффекта в сравнении с монотерапией этанерцептом. Ввиду характера нежелательных явлений, наблюдавшихся при терапии этанерцептом в комбинации с анакинрой, аналогичная токсичность также может наблюдаться при применении анакинры в комбинации с другим антагонистом ФНО. Таким образом, противопоказано применение адалимумаба в комбинации с анакинрой.

Одновременное введение адалимумаба с другими биологическими БПВП (например, анакинрой и абатацептом) или другими антагонистами ФНО не рекомендуется, с учетом возможного повышения риска развития инфекций, в том числе серьезных инфекций и других потенциальных фармакологических взаимодействий (см. раздел 4.5).

Хирургическое вмешательство

Опыт безопасного проведения хирургических процедур у пациентов, получающих лечение адалимумабом, ограничен. При планировании проведения хирургической процедуры

следует учитывать длительность периода полувыведения адалимумаба. Пациента, нуждающегося в хирургическом вмешательстве, во время лечения адалимумабом необходимо тщательно наблюдать на предмет развития инфекций и принимать соответствующие меры. Опыт безопасного применения адалимумаба у пациентов, проходящих артропластику, ограничен.

Непроходимость тонкой кишки

Отсутствие ответа на лечение болезни Крона может указывать на наличие фиксированного фиброзного стеноза, нуждающегося в хирургическом вмешательстве. Имеющиеся данные указывают на то, что применение адалимумаба не ухудшает и не вызывает стенозы.

Пациенты пожилого возраста

Частота серьезных инфекций среди пациентов старше 65 лет, получающих лечение адалимумабом, была выше, чем у пациентов в возрасте до 65 лет. Из общего числа участников клинических исследований адалимумаба 9,4 % были в возрасте 65 лет и старше, а примерно 2,0 % – в возрасте 75 лет и старше. Поскольку в целом среди пациентов пожилого возраста чаще встречаются инфекции, следует соблюдать осторожность при назначении адалимумаба данной категории пациентов.

Дети

См. выше подраздел «Вакцинация».

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Были проведены исследования адалимумаба у пациентов с ревматоидным артритом, полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом и псориазическим артритом, принимавших препарат как в качестве монотерапии, так и в сочетании с метотрексатом. Образование антител было ниже при одновременном назначении адалимумаба с метотрексатом в сравнении с монотерапией. Введение адалимумаба без метотрексата приводило к повышению образования антител, ускорению клиренса и снижению эффективности адалимумаба (см. раздел 5.1).

Противопоказано применять адалимумаб в комбинации с анакинрой (см. раздел 4.3. и 4.4). Противопоказано применять адалимумаб в комбинации с абатацептом (см. раздел 4.3. и 4.4).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщинам с сохраненной способностью к зачатию следует рекомендовать избегать беременности во время лечения. Во время терапии и в течение, по крайней мере, 5 месяцев

после применения последней дозы препарата должны использоваться адекватные методы контрацепции.

Беременность

В исследовании эмбрио- и фетотоксического действия, проведенном на яванских макаках с использованием адалимумаба в дозах до 100 мг/кг (в 373 раза выше экспозиции (AUC) у человека при подкожном применении 40 мг), признаков негативного воздействия препарата на плод не выявлено.

В проспективное когортное исследование действия адалимумаба во время беременности было включено 257 женщин с ревматоидным артритом (РА) или болезнью Крона, получавших лечение адалимумабом, по крайней мере, в течение первого триместра беременности, а также 120 женщин с РА или болезнью Крона, не проходивших терапию адалимумабом.

Не было выявлено (стандартизированное отношение шансов 0,84, 95 % доверительный интервал (ДИ) от 0,34 до 2,05) статистически значимых различий в общей частоте тяжелых врожденных пороков развития, включенных в основной критерий оценки безопасности, а также по показателям дополнительного критерия оценки безопасности, которые включают слабовыраженные врожденные пороки развития, самопроизвольный аборт, преждевременные роды, низкую массу тела у новорожденных и тяжелые или оппортунистические инфекции. О случаях мертворождения или злокачественных новообразованиях не сообщалось.

Несмотря на то, что в регистрационном исследовании отмечают недостатки методики, включая небольшой размер выборки и отсутствие рандомизации, полученные данные не демонстрируют повышенного риска развития неблагоприятных исходов беременности у женщин с РА или болезнью Крона, получавших лечение адалимумабом, по сравнению с женщинами с РА или болезнью Крона, не получавшими лечения адалимумабом. При этом данные пострегистрационного наблюдения не указывают на наличие риска, связанного с приемом препарата.

Адалимумаб является ингибитором ФНО-альфа. Применение адалимумаба во время беременности может повлиять на иммунный ответ у новорожденных. Применять адалимумаб во время беременности следует только при очевидной необходимости.

Адалимумаб может проникать через плаценту в сыворотку крови новорожденных детей от женщин, которые получали препарат во время беременности. Следовательно, у этих детей может быть повышен риск развития инфекции. Младенцам, которые подвергались воздействию адалимумаба внутриутробно, не рекомендуется введение живых вакцин в

течение 5 месяцев после последней инъекции адалимумаба у матери во время беременности.

Роды и родоразрешение

На сегодняшний день данные о влиянии адалимумаба на роды и родоразрешение отсутствуют.

Лактация

Ограниченные данные из публикаций указывают на то, что адалимумаб выводится с грудным молоком в очень низких концентрациях: от 0,1 до 1 % от соответствующего уровня в сыворотке крови матери. Иммуноглобулины G, принимаемые перорально, подвергаются протеолитическому расщеплению в кишечнике и обладают низкой биодоступностью; это позволяет предположить, что системное воздействие адалимумаба на новорожденного при грудном вскармливании маловероятно. Поэтому пользу грудного вскармливания для развития и здоровья ребенка следует рассматривать с учетом клинической необходимости лечения адалимумабом у матери и вероятности развития нежелательных реакций вследствие воздействия адалимумаба на ребенка, находящегося на грудном вскармливании, или по причине сопутствующего заболевания матери.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат ДАЛИБРА может оказывать незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами, так как на фоне применения препарата могут наблюдаться головокружение и нарушение зрения (см. раздел 4.8).

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Наиболее часто сообщалось о таких нежелательных реакциях, как инфекции (например, назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей и синусит), реакции в месте инъекции (эритема, зуд, кровотечение, боль или отек), головная боль и костно-мышечные боли.

Сообщалось о серьезных нежелательных реакциях при применении адалимумаба. Такие антагонисты ФНО, как адалимумаб, влияют на иммунную систему, и их применение может повлиять на защиту организма от инфекций и рака. Также при применении адалимумаба сообщалось о смертельных и угрожающих жизни инфекциях (в том числе сепсисе, оппортунистических инфекциях и туберкулезе), реактивации вируса гепатита В (ВГВ) и различных злокачественных опухолях (в том числе лейкемии, лимфоме и Т-клеточной лимфоме печени и селезенки).

Сообщалось о случаях серьезных гематологических, неврологических и аутоиммунных реакций. Они включали редкие случаи панцитопении, апластической анемии, центральных

и периферических демиелинизирующих явлений, а также сообщения о волчанке, волчаночно-подобных заболеваниях и синдроме Стивенса-Джонсона.

Перечень нежелательных реакций основан на данных клинических исследований и пострегистрационного опыта применения, сведенных по классу систем органов и частоте ниже в **Таблице 6**: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$), неизвестно (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В каждой группе явлений, распределенных по частоте, нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности. Также включена наибольшая частота, наблюдавшаяся при различных показаниях. Звездочка (*) указывает на наличие дополнительной информации в других разделах 4.3, 4.4 и других подразделах раздела 4.8.

Таблица 6. Резюме нежелательных реакций

Класс систем органов	Частота	Нежелательная реакция
Инфекции и инвазии*	Очень часто	инфекции дыхательных путей (в том числе инфекции нижних и верхних дыхательных путей, пневмония, синусит, фарингит, назофарингит и вирусная пневмония, вызванная герпесом)
	Часто	системные инфекции (в том числе сепсис, кандидоз и грипп), кишечные инфекции (в том числе вирусный гастроэнтерит), инфекции кожи и мягких тканей (в том числе паронихия, целлюлит, импетиго, некротизирующий фасциит и опоясывающий лишай), ушные инфекции, инфекции полости рта (в том числе простой герпес, герпетическое поражение слизистой оболочки полости рта и зубные инфекции), инфекции половых путей (в том числе вульвовагинальная грибковая инфекция), инфекции мочевыводящих путей (в том числе пиелонефрит), грибковые инфекции, инфекции суставов

	Нечасто	неврологические инфекции (в том числе вирусный менингит), оппортунистические инфекции и туберкулез (в том числе кокцидиомикоз, гистоплазмоз и микобактериальные инфекции, вызванные <i>Mycobacterium avium complex</i>), бактериальные инфекции, глазные инфекции, дивертикулит***
Новообразования доброкачественные, злокачественные и неуточненные (включая кисты и полипы)*	Часто	рак кожи, за исключением меланомы (в том числе базальноклеточная карцинома и плоскоклеточный рак), доброкачественные новообразования
	Нечасто	лимфома**, солидные опухоли (в том числе рак молочной железы, новообразование в легких и щитовидной железе), меланома**
	Редко	лейкемия***
	Неизвестно	Т-клеточная лимфома печени и селезенки***, карцинома из клеток Меркеля (нейроэндокринная карцинома кожи)***
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*	Очень часто	лейкопения (включая нейтропения и агранулоцитоз), анемия
	Часто	лейкоцитоз, тромбоцитопения
	Нечасто	идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура
	Редко	панцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы*	Часто	гиперчувствительность, аллергия (в том числе сезонная аллергия)
	Нечасто	саркоидоз***, васкулит
	Редко	анафилаксия***
Нарушения метаболизма и питания	Очень часто	повышение концентрации липидов
	Часто	гипокалиемия, повышенный уровень мочевой кислоты, отклонения уровня

		натрия в крови от нормы, гипокальциемия, гипергликемия, гипофосфатемия, обезвоживание
Психические нарушения	Часто	изменения настроения (в том числе депрессия), беспокойство, бессонница
Нарушения со стороны нервной системы*	Очень часто	головная боль
	Часто	парестезия (в том числе гипестезия), мигрень, компрессия корешка нерва
	Нечасто	нарушение мозгового кровообращения***, тремор, нейропатия
	Редко	рассеянный склероз, демиелизирующие нарушения (например, неврит зрительного нерва, синдром Гийена-Барре)***
Нарушения со стороны органа зрения	Часто	нарушение зрения, конъюнктивит, блефарит, отек глаз
	Нечасто	диплопия
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Часто	вертиго
	Нечасто	глухота, шум в ушах
Кардиологические нарушения*	Часто	тахикардия
	Нечасто	инфаркт миокарда***, аритмия, хроническая сердечная недостаточность
	Редко	остановка сердца
Нарушения со стороны сосудов	Часто	гипертония, покраснение кожи, гематома
	Нечасто	аневризма аорты, окклюзия сосудов и артерий, тромбофлебит
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*	Часто	астма, одышка, кашель
	Нечасто	легочная эмболия***, интерстициальная болезнь легких; хроническая обструктивная болезнь легких, пневмонит, плевральный выпот***
	Редко	фиброз легких***
	Очень часто	боль в животе, тошнота, рвота

Желудочно-кишечные нарушения	Часто	кровотечение ЖКТ, диспепсия, гастрорезофагеальная рефлюксная болезнь, синдром Шегрена
	Нечасто	панкреатит, дисфагия, отек лица
	Редко	прободение кишечника***
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*	Очень часто	повышенный уровень печеночных ферментов
	Нечасто	холецистит и желчнокаменная болезнь, стеатоз печени, повышенный билирубин
	Редко	гепатит, реактивация гепатита В***, аутоиммунный гепатит***
	Неизвестно	печеночная недостаточность***
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	сыпь (в том числе эксфолиативная сыпь)
	Часто	ухудшение или впервые выявленный псориаз (в том числе – ладонно-подошвенный пустулезный псориаз)***, крапивница, кровоподтеки (в том числе пурпура), дерматит (в том числе экзема), ломкость ногтевых пластинок, гипергидроз, алопеция***, зуд
	Нечасто	ночная потливость, шрамы
	Редко	экссудативная эритема***, синдром Стивенса-Джонсона***, ангионевротический отек***, кожный васкулит***, лихеноидная реакция кожи***
	Неизвестно	ухудшение симптомов дерматомиозита***
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Очень часто	костно-мышечные боли
	Часто	мышечные спазмы (в том числе повышенный уровень креатинфосфокиназы в крови)
	Нечасто	рабдомиолиз, системная красная волчанка
	Редко	волчаночно-подобный синдром***
	Часто	почечная недостаточность, гематурия

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нечасто	никтурия
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Нечасто	эректильная дисфункция
Общие нарушения и реакции в месте введения*	Очень часто	реакции в месте инъекции (в том числе эритема в месте инъекции)
	Часто	боль в груди, отек, пирексия***
	Нечасто	воспаление
Лабораторные и инструментальные данные*	Часто	нарушения коагуляции и геморрагические нарушения (в том числе повышенное активированное частичное тромбопластиновое время), положительный результат теста на аутоантитела (в том числе антитела к двухцепочечной ДНК), повышенный уровень лактатдегидрогеназы в крови
Травмы, интоксикации и осложнения процедур*	Часто	ухудшение заживления

* Дополнительная информация представлена в других разделах 4.3., 4.4. и в других подразделах раздела 4.8.

** Включая открытые, расширенные исследования.

*** Включая данные спонтанных сообщений.

Болезнь Бехчета (интестинальная форма)

Профиль безопасности в исследовании с участием японских пациентов с интестинальной формой болезни Бехчета был таким же, как общий профиль безопасности адалимумаба.

Увеит

Профиль безопасности у пациентов с неинфекционным увеитом был таким же, как общий профиль безопасности адалимумаба.

Активный гнойный гидраденит

Профиль безопасности у пациентов с ГГ, получавших лечение адалимумабом один раз в неделю, был сопоставим с известным профилем безопасности адалимумаба.

Нежелательные явления у пациентов детского возраста

В целом, нежелательные явления у пациентов детского возраста были схожи с явлениями, наблюдавшимися у взрослых пациентов, по частоте и виду.

Описание отдельных нежелательных реакций

Реакции в месте инъекции

У 12,9 % пациентов (взрослых и детей), получавших лечение адалимумабом, возникали реакции в месте инъекции (эритема и/или зуд, кровотечение, боль или отек), по сравнению с 7,2 % пациентов, получающих плацебо или контрольный препарат. В основном реакции в месте инъекции не требовали отмены лекарственного препарата.

Инфекции

В исследованиях у взрослых и детей частота возникновения инфекций составила 1,51 на 1 пациенто-год в группе пациентов, получавших адалимумаб, и 1,46 на 1 пациенто-год в контрольной группе.

Инфекции, главным образом, включали назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей и синусит. Большинство пациентов продолжили прием адалимумаба после разрешения инфекции.

Частота возникновения серьезных инфекций была сопоставима в группе лечения адалимумабом и в контрольной группе: 0,04 и 0,03 на 1 пациенто-год, соответственно, составила 0,04/пациенто-год среди пациентов, получавших лечение адалимумабом, и 0,03/пациенто-год среди пациентов, получавших плацебо и активный препарат контроля.

У взрослых и детей сообщалось о серьезных инфекциях (в том числе смертельных инфекциях, которые возникали редко), включающих сообщения о туберкулезе (в том числе милиарном и внелегочном) и инвазивных оппортунистических инфекциях (например, диссеминированном или внелегочном гистоплазмозе, бластомикозе, кокцидиоидомикозе, пневмоцистозе, кандидозе, аспергиллезе и листериозе). В большинстве случаев туберкулез возникал в течение первых восьми месяцев после начала терапии, что может указывать на рецидив латентной болезни.

Злокачественные новообразования и лимфоопролиферативные нарушения

В ходе исследования адалимумаба у детей с ювенильным идиопатическим артритом (полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом и энтезит-ассоциированным

артритом), болезнью Крона, бляшечным псориазом и увеитом злокачественных опухолей не наблюдалось.

В исследованиях у взрослых частота всех злокачественных опухолей, за исключением лимфомы и немеланомного рака кожи, составила 6,8 (95 % ДИ 4,4–10,5) на 1000 пациенто-лет.

Частота немеланомного рака кожи составила 8,8 (95 % ДИ 6,0–13,0) на 1000 пациенто-лет. Среди данных видов рака кожи частота репортирования плоскоклеточного рака составила 2,7 (95 % ДИ: 1,4–5,4) на 1000 пациенто-лет среди пациентов.

Частота лимфомы составила 0,7 (95 % ДИ 0,2–2,7) на 1000 пациенто-лет. В продленных исследованиях частота репортирования опухолей не увеличивалась: всех злокачественных опухолей, за исключением лимфомы и немеланомного рака кожи – 8,5 на 1000 пациенто-лет, немеланомного рака кожи – 9,6 на 1000 пациенто-лет, лимфомы – 1,3 на 1000 пациенто-лет.

В ходе пострегистрационного периода редко сообщались случаи развития Т-клеточной лимфомы печени и селезенки у пациентов, получавших лечение адалимумабом.

Аутоантитела

В ходе клинических исследований у 11,9 % пациентов с РА, получавших лечение адалимумабом, и у 8,1 %, получавших плацебо и активный препарат контроля, регистрировалось появление аутоантител на 24-й неделе терапии.

У пациентов с ревматоидным артритом и псориатическим артритом редко наблюдались клинические признаки, указывающие на впервые возникший волчаночно-подобный синдром. Состояние пациентов улучшилось после прекращения терапии. Ни у одного из пациентов не наблюдалось развитие волчаночного нефрита или симптомов со стороны центральной нервной системы.

Гепатобилиарные нарушения

У пациентов с различными заболеваниями (РА, псориатический артрит, полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит, энтезит-ассоциированный артрит, БК, язвенный колит, БК у детей, бляшечный псориаз, гнойный гидраденит, увеит) наблюдалось повышение уровня АЛТ до 6,1 % случаев.

По всем показаниям в клинических исследованиях у пациентов с повышенным уровнем АЛТ не наблюдались симптомы и в большинстве случаев повышения были преходящими и разрешались на фоне продолжающегося лечения. Однако в ходе пострегистрационного периода сообщалось о случаях печеночной недостаточности, а также менее тяжелых нарушениях печени, которые могли предшествовать печеночной недостаточности, таких как гепатит, в том числе аутоиммунный гепатит, у пациентов, получавших адалимумаб.

Сопутствующее лечение азатиоприном/6-меркаптопурином

В ходе исследований у взрослых с болезнью Крона наблюдалась более высокая частота нежелательных явлений, в частности репортирование злокачественных опухолей и нежелательных явлений, ассоциированных с серьезными инфекциями, при применении адалимумаба в комбинации с азатиоприном/6-меркаптопурином по сравнению с монотерапией адалимумабом.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Телефон: +375 (17) 242 00 29

Факс: +375 (17) 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

4.9. Передозировка

В ходе клинических исследований какие-либо явления дозоограничивающей токсичности не наблюдались. Самой высокой оцениваемой дозой являлась многократная внутривенная доза 10 мг/кг, примерно в 15 раз превышающая рекомендуемую дозу.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Иммунодепрессанты; ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа).

Код АТХ: L04AB04

ДАЛИБРА является биоаналогом (биоподобным лекарственным препаратом).

Механизм действия

Адалимумаб селективно связывается с ФНО и нейтрализует биологическую функцию ФНО за счет блокады взаимодействия с поверхностными клеточными p55 и p75 рецепторами к ФНО. Также адалимумаб модулирует биологические ответные реакции, которые индуцируются или регулируются ФНО, включая изменения уровней молекул адгезии, вызывающих миграцию лейкоцитов (ELAM-1, VCAM-1 и ICAM-1 при значении $IC_{50} = 0,1-0,2$ нмоль/л).

Клиническая эффективность и безопасность

После лечения адалимумабом наблюдалось быстрое снижение уровня острофазных показателей воспаления (С-реактивного белка (СРБ) и скорости оседания эритроцитов (СОЭ)) и уровня цитокинов (ИЛ-6) в сыворотке крови в сравнении с исходными значениями у пациентов с ревматоидным артритом (РА). Уровень матриксных металлопротеиназ (ММР-1 и ММР-3) в сыворотки крови, вызывающих ремоделирование тканей, которое лежит в основе разрушения хряща, также снизился после введения адалимумаба. У пациентов, получавших лечение адалимумабом, отмечалось, как правило, улучшение гематологических признаков хронического воспаления.

Также быстрое снижение уровня СРБ наблюдалось у пациентов с полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом, болезнью Крона, язвенным колитом и гнойным гидраденитом после лечения адалимумабом. У пациентов с болезнью Крона отмечалось уменьшение числа клеток, экспрессирующих маркеры воспаления толстой кишки, в том числе значительное снижение экспрессии ФНО- α . Эндоскопические исследования слизистой оболочки кишечника показали признаки заживления слизистой оболочки у пациентов, получавших лечение адалимумабом.

Боль в месте инъекции

В рандомизированных исследованиях, проведенных у взрослых пациентов с ревматоидным артритом, в которых проводилась сравнительная оценка боли в месте инъекции в группах пациентов, получавших адалимумаб 40 мг/0,8 мл и 40 мг/0,4 мл, наблюдалось статистически значимое различие: среднее значение оценки болевых ощущений по визуальной аналоговой шкале (от 0 до 10 см) составило 3,7 см по сравнению с 1,2 см

соответственно ($p < 0,001$), что отражало среднее уменьшение боли в месте инъекции у пациентов, принимавших адалимумаб 40 мг/0,4 мл, на 84%.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция и распределение

После подкожного введения однократной дозы 40 мг адалимумаба наблюдалось медленное всасывание и распределение с достижением максимальной концентрации в сыворотке крови примерно через 5 дней после введения. Средняя абсолютная биодоступность адалимумаба после подкожного введения однократной дозы 40 мг, рассчитанная на основании данных трех исследований, составила 64 %. После внутривенного введения однократных доз в диапазоне от 0,25 до 10 мг/кг концентрации были пропорциональны дозе. После введения дозы 0,5 мг/кг (~40 мг) клиренс находится в пределах от 11 до 15 мл/ч, объем распределения (V_{ss}) находится в пределах от 5 до 6 литров, а средняя терминальная фаза полувыведения составила около двух недель. Концентрация адалимумаба в синовиальной жидкости у нескольких пациентов с ревматоидным артритом колебалась в пределах от 31 до 96 % относительно концентрации в сыворотке крови.

После подкожного введения дозы 40 мг адалимумаба один раз в две недели у взрослых пациентов с ревматоидным артритом (РА) средняя минимальная равновесная концентрация составила около 5 мкг/мл (без сопутствующего лечения метотрексатом) и от 8 до 9 мкг/мл (при сопутствующем лечении метотрексатом) соответственно. Минимальный равновесный уровень адалимумаба увеличивался почти пропорционально дозе после подкожного введения доз 20, 40 и 80 мг один раз в две недели и один раз в неделю.

После подкожного введения дозы 24 мг/м² (до максимальной дозы 40 мг) один раз в две недели у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) в возрасте от 4 до 17 лет средняя минимальная равновесная концентрация (значения, измеренные с 20 по 48 неделю) адалимумаба в сыворотке крови составила $5,6 \pm 5,6$ мкг/мл (102 % коэффициент вариации) при применении адалимумаба без сопутствующего лечения метотрексатом и $10,9 \pm 5,2$ мкг/мл (47,7 % коэффициент вариации) при сопутствующем лечении метотрексатом.

У пациентов с ЮИА в возрасте от 2 до 4 лет или от 4 лет и старше с массой тела <15 кг, получивших адалимумаб в дозе 24 мг/м², средняя минимальная равновесная концентрация адалимумаба в сыворотке крови составила $6,0 \pm 6,1$ мкг/мл (101 % коэффициент вариации) при применении адалимумаба без сопутствующего лечения метотрексатом и $7,9 \pm 5,6$ мкг/мл (71,2 % коэффициент вариации) при сопутствующем лечении метотрексатом.

После подкожного введения дозы 24 мг/м² (до максимальной дозы 40 мг) один раз в две недели у пациентов с энтезит-ассоциированным артритом, в возрасте от 6 до 17 лет средняя

минимальная равновесная концентрация (значения, измеренные на 24 неделе) адалимумаба в сыворотке крови составила $8,8 \pm 6,6$ мкг/мл при применении адалимумаба без сопутствующего лечения метотрексатом и $11,8 \pm 4,3$ мкг/мл при сопутствующем лечении метотрексатом.

После подкожного введения 40 мг адалимумаба один раз в две недели взрослым пациентам с аксиальным спондилоартритом без рентгенологически подтвержденного анкилозирующего спондилита средняя ($\pm$ стандартное отклонение) равновесная концентрация на 68 неделе составила $8,0 \pm 4,6$ мкг/мл.

У взрослых пациентов с псориазом средняя минимальная равновесная концентрация составила 5 мкг/мл при монотерапии адалимумабом 40 мг один раз в две недели.

После подкожного введения 0,8 мг/кг (максимум до 40 мг) адалимумаба один раз в две недели детям с хроническим бляшечным псориазом ($\pm$ стандартное отклонение) равновесная концентрация составила приблизительно $7,4 \pm 5,8$ мкг/мл (79 % коэффициент вариации).

У взрослых пациентов с гнойным гидраденитом при введении дозы 160 мг адалимумаба на 0 неделе и затем 80 мг на 2 неделе была достигнута минимальная концентрация адалимумаба в сыворотке крови приблизительно от 7 до 8 мкг/мл на 2 и 4 неделе. Средняя минимальная равновесная концентрация с 12 по 36 неделю составила около 8-10 мкг/мл при лечении адалимумабом 40 мг один раз в неделю.

Изучение воздействия адалимумаба у детей с гнойным гидраденитом проводилось с использованием метода фармакокинетического моделирования и моделирования на основе фармакокинетических исследований у детей с другими заболеваниями, которые получали лечение адалимумабом (хронический бляшечный псориаз, ювенильный идиопатический артрит, болезнь Крона и энтезит-ассоциированный артрит). Рекомендованная доза у детей с гнойным гидраденитом 40 мг один раз в 2 недели. Ввиду того, что воздействие адалимумаба зависит от массы тела, дети с большой массой тела и недостаточным ответом на терапию адалимумабом могут получать взрослую дозу 40 мг 1 раз в неделю. У пациентов с болезнью Крона, при введении индукционной дозы 80 мг адалимумаба на 0 неделе, далее 40 мг адалимумаба на 2 неделе концентрация адалимумаба в сыворотке крови составляет приблизительно 5,5 мкг/мл во время индукционного периода.

При введении индукционной дозы 160 мг адалимумаба на 0 неделе и затем 80 мг адалимумаба на 2 неделе была достигнута минимальная концентрация адалимумаба в сыворотке крови около 12 мкг/мл в течение индукционного периода. Средний минимальный равновесный уровень около 7 мкг/мл наблюдался у пациентов с болезнью Крона (БК), получавших поддерживающую дозу 40 мг адалимумаба один раз в две недели.

У пациентов детского возраста с БК средней или тяжелой степени тяжести открыто введенная индукционная доза адалимумаба составила 160/80 мг или 80/40 мг на 0 и 2 неделе, соответственно, в зависимости от массы тела ≥ 40 кг или < 40 кг. На 4 неделе пациенты были рандомизированы 1:1 либо в группу поддерживающего лечения стандартными дозами (40/20 мг один раз в две недели), либо низкими дозами (20/10 мг) один раз в две недели в зависимости от их массы тела. Средний уровень ($\pm$ стандартное отклонение) минимальной остаточной концентрации адалимумаба в сыворотке крови, достигнутый на 4 неделе, составил $15,7 \pm 6,6$ мкг/мл у пациентов с массой тела ≥ 40 кг (160/80 мг) и $10,6 \pm 6,1$ мкг/мл у пациентов с массой тела < 40 кг (80/40 мг).

У пациентов, продолживших свою терапию после рандомизации, на 52 неделе среднее значение ($\pm$ стандартное отклонение) минимальной остаточной концентрации адалимумаба составило $9,5 \pm 5,6$ мкг/мл в группе стандартных доз и $3,5 \pm 2,2$ мкг/мл в группе низких доз. Среднее значение минимальной остаточной концентрации стабильно поддерживалось у пациентов, продолживших лечение адалимумабом один раз в две недели в течение 52 недель. У пациентов, которым увеличили кратность приема дозы от одного раза в две недели до одного раза в неделю, средняя ($\pm$ стандартное отклонение) концентрация адалимумаба в сыворотке крови на 52 неделе составила $15,3 \pm 11,4$ мкг/мл (40/20 мг, один раз в неделю) и $6,7 \pm 3,5$ мкг/мл (20/10 мг, один раз в неделю).

У взрослых пациентов с язвенным колитом при применении индукционной дозы 160 мг адалимумаба на 0 неделе и затем 80 мг адалимумаба на 2 неделе была достигнута минимальная концентрация адалимумаба в сыворотке крови около 12 мкг/мл в течение индукционного периода. Среднее равновесное значение минимальной остаточной концентрации составило около 8 мкг/мл наблюдалось у пациентов с язвенным колитом, получавших поддерживающую дозу 40 мг адалимумаба один раз в две недели.

После подкожного введения дозы с учетом массы тела 0,6 мг/кг (но не более 40 мг) 1 раз в 2 недели у детей с язвенным колитом средняя ($\pm$ стандартное отклонение) равновесная концентрация адалимумаба в сыворотке составляла $5,0 \pm 3,3$ мкг/мл на 52 неделе. Для пациентов, которые получали дозу 0,6 мг/кг (не более 40 мг) каждую неделю, средняя ($\pm$ стандартное отклонение) равновесная концентрация адалимумаба в сыворотке составляла $15,7 \pm 5,6$ мкг/мл на 52 неделе.

У взрослых пациентов с увеитом, при применении индукционной дозы 80 мг адалимумаба на 0 неделе затем по 40 мг адалимумаба 1 раз в 2 недели, начиная через 1 неделю после начала терапии, средняя равновесная концентрация составляет приблизительно от 8 до 10 мкг/мл.

У детей с увеитом проводилось популяционное фармакокинетическое моделирование и

моделирование на основе фармакокинетических данных у других пациентов детского возраста (псориаз, ювенильный идиопатический артрит, болезнь Крона и активный энтезит-ассоциированный артрит). Данные о клиническом применении индукционной дозы у детей в возрасте до 6 лет отсутствуют. На основании прогнозируемой экспозиции адалимумаба при применении без метотрексата предполагается, что индукционная доза может привести к увеличению системного воздействия.

Фармакокинетические данные, полученные в клинических исследованиях и при фармакокинетическом/фармакодинамическом моделировании, позволяют предположить сопоставимые результаты экспозиции адалимумаба и эффективности у пациентов, получавших 80 мг адалимумаба 1 раз в 2 недели в сравнении с 40 мг 1 раз в неделю (включая взрослых пациентов с РА, гнойным гидраденитом, язвенным колитом, болезнью Крона или псориазом, детей с гнойным гидраденитом и детей с массой тела ≥ 40 кг с болезнью Крона). У японских пациентов с интестинальной формой болезни Бехчета прием индукционной дозы адалимумаба 160 мг на неделе 0, далее 80 мг на неделе 2 позволяет достичь минимальных концентраций адалимумаба в сыворотке крови – около 13 мкг/мл в течение периода индукции. Средние минимальные равновесные остаточные концентрации, равные приблизительно 9 мкг/мл, наблюдались у японских пациентов с интестинальной формой болезни Бехчета, которые получали поддерживающую дозу адалимумаба 40 мг 1 раз в 2 недели.

Зависимость фармакологического эффекта от экспозиции у детей

На основании клинических данных, полученных у детей с ЮИА и активным энтезит-ассоциированным артритом, зависимость фармакологического эффекта от экспозиции устанавливалась между концентрацией в плазме крови и ответом RedACR 50. Эффективная концентрация адалимумаба, которая дает половину максимальной вероятности ответа RedACR 50 (EC_{50}), составила 3 мкг/мл (95 % ДИ: 1-6 мкг/мл).

Зависимость фармакологического эффекта от экспозиции адалимумаба была установлена у детей с тяжелым хроническим бляшечным псориазом между концентрацией адалимумаба и эффективностью по параметрам достижения PASI 75 и PGA (Physician Global Assessment, общая оценка врачом) чистая или почти чистая кожа. Достижение показателей PASI 75 и PGA чистая или почти чистая кожа повышается с увеличением концентрации адалимумаба в плазме крови, EC_{50} для обоих показателей составляет приблизительно 4,5 мкг/мл (95 % ДИ: 0,4-47,6 и 1,9-10,5, соответственно).

Элиминация

В ходе популяционного фармакокинетического анализа данных, полученных для более 1300 пациентов с РА, была выявлена тенденция к более высокому кажущемуся клиренсу

при увеличении массы тела. После учета весовых различий, пол и возраст оказывали минимальный эффект на клиренс адалимумаба. Более низкий уровень свободного адалимумаба в сыворотке крови (не связанного с антителами к адалимумабу) отмечался у пациентов с обнаруживаемыми антителами к адалимумабу.

Особые группы пациентов

Нарушение функции печени или почек

Исследование адалимумаба у пациентов с нарушением функции печени или почек не проводилось.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

динатрия гидрофосфата дигидрат

натрия дигидрофосфата дигидрат

полисорбат 80

маннитол

лимонной кислоты моногидрат

натрия цитрат

натрия хлорид

натрия гидроксид для коррекции pH

вода для инъекций

6.2. Несовместимость

При отсутствии исследований совместимости данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в холодильнике (2 - 8 °C) в оригинальной упаковке (пачке картонной) для защиты от света. Не замораживать.

Возможность хранения препарата ДАЛИБРА в шприцах при комнатной температуре

При необходимости (например, во время путешествия) препарат ДАЛИБРА допускается хранить при комнатной температуре (до 25 °C) 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.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Препарат в одноразовом шприце (при производстве на АО «БИОКАД»)

По 0,8 мл препарата помещают в трехкомпонентные стерильные шприцы из бесцветного нейтрального стекла I гидролитического класса. Шприц с одной стороны имеет впаянную иглу для инъекций из нержавеющей стали, которая защищена пластмассовым колпачком с бутылкаучуковым уплотнителем. Шприц укупорен бромбутиловым уплотнителем на поршень и поршнем. На каждый шприц наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 1 шприцу помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ.

По 1 или 2 контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) помещают в пачку из картона. Допускается комплектация пачки спиртовыми салфетками в количестве 1 или 2 шт.

Допускается наклеивание этикетки контроля первого вскрытия на пачку из картона.

Препарат в автоинжекторе (при производстве на АО «БИОКАД»)

По 0,8 мл препарата помещают в трехкомпонентные стерильные шприцы из бесцветного нейтрального стекла I гидролитического класса. Шприц с одной стороны имеет впаянную иглу для инъекций из нержавеющей стали, которая защищена пластмассовым колпачком с бутылкаучуковым уплотнителем. Шприц укупорен бромбутиловым уплотнителем на поршень.

Шприц с препаратом встроен в пластиковый автоинжектор, состоящий из защитного колпачка, корпуса с прозрачной зоной контроля, верхнего корпуса и кнопки активации. Внутреннее устройство автоинжектора имеет цилиндр, защищающий иглу, и поршень, который через систему механического пуска соединен с кнопкой активации. На каждый автоинжектор наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 1 автоинжектору помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ.

По 1 или 2 контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) помещают в пачку из картона. Допускается комплектация пачки спиртовыми салфетками в количестве 1 или 2 шт.

Допускается наклеивание этикетки контроля первого вскрытия на пачку из картона.

Препарат во флаконе (при производстве на АО «БИОКАД» и ООО «ПК-137»)

По 0,8 мл препарата помещают во флаконы из бесцветного нейтрального стекла I гидролитического класса, укупоренные бромбутиловыми пробками, с обкаткой алюминиевыми колпачками с пластиковой крышкой типа «flip-off». На каждый флакон наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 1 флакону помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ.

По 1 или 2 контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению (листом-вкладышем) помещают в пачку из картона. Допускается комплектация пачки спиртовыми салфетками в количестве 1 или 2 шт.

Допускается наклеивание этикетки контроля первого вскрытия на пачку из картона.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «БИОКАД»

198515, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. поселок Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1, помещ. 89

Телефон: +7 (812) 380 49 33

Факс: +7 (812) 380 49 34

Адрес электронной почты: biocad@biocad.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза Претензии потребителей в Российской Федерации, Республике Беларусь направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «БИОКАД»

198515, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. поселок Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1, помещ. 89

Телефон: +7 (812) 380 49 33

Факс: +7 (812) 380 49 34

Адрес электронной почты: biocad@biocad.ru

Информацию о развитии нежелательных реакций направлять по адресу: safety@biocad.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(004250)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата регистрации: 11 января 2024

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата ДАЛИБРА доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>