

МОНОГРАФІЯ НА ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ,
ВКЛЮЧАЮЧИ ІНФОРМАЦІЮ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ДЛЯ ПАЦІЄНТА

ХАДЛІМА

ін'єкція адалімумабу

40 мг у 0,8 мл стерильного розчину (50 мг/мл) у попередньо наповненому шприці для підшкірної ін'єкції

ХАДЛІМА ПушТач

ін'єкція адалімумабу

40 мг у 0,8 мл стерильного розчину (50 мг/мл) в автоінжекторі для підшкірної ін'єкції

Модифікатор біологічної відповіді

Лікування ХАДЛІМОЮ або ХАДЛІМОЮ ПушТач (ін'єкція адалімумабу) повинні розпочинати та контролювати лікарі-фахівці, які мають досвід діагностики та лікування ревматоїдного артриту, поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артриту, псоріатичного артриту, анкілозуючого спондиліту, хвороби Крона у дорослих, виразкового коліту, гнійного гідраденіту у дорослих та підлітків (віком від 12 до 17 років та масою тіла ≥ 30 кг), бляшкового псоріазу або увеїту у дорослих та дітей, а також яким відомі профілі ефективності та безпеки ХАДЛІМИ або ХАДЛІМИ ПушТач.

САМСУНГ БІОЕПС
76, Сондогйок-ро, Йонсугу, Інчхон, 21987,
Республіка Корея

Дата затвердження:
13 березня 2019 р.

Дистриб'ютор:
Органон Кенада Інк.
16766 Трансканадське шосе,
Кіркланд QC H9H 4M7 Канада

Дата перегляду:
28 червня 2021 р.

Контрольний номер подання: 234258

ЗМІСТ

ЧАСТИНА I. ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ	4
1 ПОКАЗАННЯ	4
1.1 Діти (віком < 18 років)	6
1.2 Пацієнти літнього віку (віком > 65 років)	7
2 ПРОТИПОКАЗАННЯ	8
3 БЛОК СЕРЙОЗНИХ ПОПЕРЕДЖЕНЬ ТА ЗАПОБІЖНИХ ЗАХОДІВ	8
4 СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ	10
4.1 Рекомендації щодо дозування	10
4.2 Рекомендована доза та корекція дози	12
4.3 Введення	16
4.4 Пропущена доза	17
5 ПЕРЕДОЗУВАННЯ	17
6 ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ, ДОЗУВАННЯ, СКЛАД І УПАКОВКА	17
7 ОПИС	18
8 ПОПЕРЕДЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ	18
8.1 Особливі групи пацієнтів	26
8.1.1 Вагітні жінки	26
8.1.2 Годування груддю	27
8.1.3 Діти (віком < 18 років)	27
8.1.4 Пацієнти літнього віку (віком > 65 років)	27
9 ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ	28
9.1 Огляд побічних реакцій	28
9.2 Побічні реакції, які виникали протягом клінічних досліджень	35
9.3 Побічні реакції, які виникали протягом клінічних досліджень (діти)	51
9.4 Менш поширені побічні реакції, які виникали протягом клінічних досліджень (< 1 %)	58
9.5 Відхилення від норми результатів лабораторних досліджень: гематологія, клінічна біохімія крові та інші кількісні дані	60
9.6 Побічні реакції, які виникали протягом післямаркетингового спостереження	61
10 ВЗАЄМОДІЇ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ	61
10.1 Блок серйозних взаємодій лікарського засобу	61
10.2 Огляд	61
10.3 Взаємодії лікарського засобу з іншими лікарськими засобами	62
10.4 Взаємодії лікарського засобу з харчовими продуктами	63
10.5 Взаємодії лікарського засобу з препаратами рослинного походження	63
10.6 Вплив лікарського засобу на результати лабораторних досліджень	63
10.7 Вплив лікарського засобу на спосіб життя	63
11 МЕХАНІЗМ ДІЇ ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ	63
11.1 Механізм дії	63
11.2 Фармакодинаміка	64
11.3 Фармакокінетика	64
12 ЗБЕРІГАННЯ, СТАБІЛЬНІСТЬ ТА УТИЛІЗАЦІЯ	67
13 СПЕЦІАЛЬНІ ІНСТРУКЦІЇ З ПОВОДЖЕННЯ	68

ЧАСТИНА II. НАУКОВА ІНФОРМАЦІЯ	69
14 ФАРМАЦЕВТИЧНА ІНФОРМАЦІЯ	69
15 ПОРІВНЯЛЬНІ КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ	69
15.1 Дизайн порівняльного дослідження та демографічні дані дослідження	69
15.2 Результати порівняльного дослідження	71
15.2.1 Порівняльні дослідження біодоступності	71
15.2.1.1 Фармакокінетика	71
15.2.2 Порівняльне дослідження безпеки та ефективності	72
15.2.2.1 Ефективність	72
15.2.2.2 Безпека	72
15.2.2.3 Імуногенність	72
15.2.3 Порівняльні дослідження біодоступності: Допоміжні дані	73
16 ПОРІВНЯЛЬНІ ДАНІ ДОКЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЇ	74
16.1 Порівняльна доклінічна фармакодинаміка	74
16.2 Порівняльна токсикологія	75
17 КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ – РЕФЕРЕНТНИЙ БІОЛОГІЧНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ	76
18 ДОКЛІНІЧНА ТОКСИКОЛОГІЯ – РЕФЕРЕНТНИЙ БІОЛОГІЧНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ	118
19 ДОПОМІЖНІ МОНОГРАФІЇ НА ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ	131
ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ДЛЯ ПАЦІЄНТА	132



ХАДЛІМА

Ін'єкція адаліумабу в попередньо наповненому шприці для підшкірної ін'єкції

ХАДЛІМА ПушТач

ін'єкція адаліумабу в автоінжекторі для підшкірної ін'єкції

ХАДЛІМА (ін'єкція адаліумабу) являє собою подібний біологічний лікарський засіб (біосиміляр) до Хуміри®.

ЧАСТИНА І. ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ

1 ПОКАЗАННЯ

Показання було представлено на підставі подібності між ХАДЛІМОЮ та референтним біологічним лікарським засобом Хуміра®.

Лікування ХАДЛІМОЮ або ХАДЛІМОЮ ПушТач (ін'єкція адаліумабу) повинні розпочинати та контролювати лікарі-фахівці, які мають досвід діагностики та лікування ревматоїдного артрити (РА), поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артрити (пЮІА), псоріатичного артрити (ПсА), анкілозуючого спондиліту (АС), хвороби Крона (ХК) у дорослих, виразкового коліту (ВК), гнійного гідраденіту (ГГ) у дорослих та підлітків (віком від 12 до 17 років та масою тіла ≥ 30 кг), бляшкового псоріазу або увеїту у дорослих та дітей, а також яким відомі профілі ефективності та безпеки ХАДЛІМИ або ХАДЛІМИ ПушТач.

ХАДЛІМА (ін'єкція адаліумабу в попередньо наповненому шприці) та ХАДЛІМА ПушТач (ін'єкція адаліумабу в автоінжекторі) показані для:

Ревматоїдний артрит

- зменшення ознак і симптомів, індукування значної клінічної відповіді та клінічної ремісії, пригнічення прогресування структурних пошкоджень і покращення функціонального стану у дорослих пацієнтів із ревматоїдним артритом середнього та важкого ступеня. ХАДЛІМУ (або ХАДЛІМУ ПушТач) можна застосовувати окремо або в комбінації з метотрексатом або іншими протиревматичними засобами, що модифікують перебіг захворювання (DMARDs).

При застосуванні в якості терапії першої лінії у нещодавно діагностованих пацієнтів, які раніше не отримували метотрексату (MTX), ХАДЛІМУ (або ХАДЛІМУ ПушТач), слід застосовувати в комбінації з метотрексатом.

ХАДЛІМУ (або ХАДЛІМУ ПушТач) можна застосовувати в якості монотерапії у разі непереносимості метотрексату або коли лікування MTX є протипоказаним.

Поліартикулярний ювенільний ідіопатичний артрит

- у комбінації з метотрексатом для зменшення ознак і симптомів поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артрити середнього та важкого ступеня у пацієнтів віком від 2 років,

у яких не було отримано адекватної відповіді на терапію одним або декількома протиревматичними засобами, що модифікують перебіг захворювання (DMARDs). ХАДЛПМУ (або ХАДЛПМУ ПушТач) можна застосовувати в якості монотерапії у разі непереносимості метотрексату або коли продовження лікування метотрексатом є неприйнятним (див. **КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ – РЕФЕРЕНТНИЙ БІОЛОГІЧНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ, Діти, Поліартикулярний ювенільний ідіопатичний артрит, Результати дослідження**). Досліджень застосування ін'єкції адаліумабу у дітей із поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом віком до 2 років не проводилося.

- ХАДЛПМА та ХАДЛПМА ПушТач доступна для дітей із поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом, які потребують повної дози 40 мг залежно від маси тіла (див. **СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ, Рекомендована доза та корекція дози, Діти, Поліартикулярний ювенільний ідіопатичний артрит**).

Псоріатичний артрит

- зменшення ознак і симптомів активного артриту та пригнічення прогресування структурних пошкоджень і покращення функціонального стану у дорослих пацієнтів із псоріатичним артритом. ХАДЛПМУ (або ХАДЛПМУ ПушТач) можна застосовувати в комбінації з метотрексатом у пацієнтів, у яких не було отримано адекватної відповіді на метотрексат окремо.

Анкілозуючий спондиліт

- зменшення ознак і симптомів у дорослих пацієнтів із активним анкілозуючим спондилітом, у яких не було отримано адекватної відповіді на традиційну терапію.

Хвороба Крона у дорослих

- зменшення ознак і симптомів та індукування й підтримки клінічної ремісії у дорослих пацієнтів із хворобою Крона середнього та тяжкого ступеня, у яких не було отримано адекватної відповіді на традиційну терапію, включаючи терапію кортикостероїдами та/або імуносупресантами. ХАДЛПМА та ХАДЛПМА ПушТач показані для зменшення ознак і симптомів та індукування клінічної ремісії у цих пацієнтів, які втратили відповідь на інфліксимаб або при наявності його непереносимості.

Виразковий коліт

- лікування дорослих пацієнтів із виразковим колітом (ВК) середнього та тяжкого ступеня, у яких не було отримано адекватної відповіді на традиційну терапію, включаючи терапію кортикостероїдами та/або азатиоприном або 6-меркаптопурином (6-МП), або при наявності непереносимості до таких видів терапії. Ефективність ін'єкції адаліумабу у пацієнтів, які втратили відповідь на блокатори фактора некрозу пухлини (ФНП) або мали їх непереносимість, не встановлена.

Гнійний гідраденіт

- лікування активного середнього та тяжкого гнійного гідраденіту у дорослих пацієнтів та підлітків (віком від 12 до 17 років та масою тіла ≥ 30 кг), які не відповідали на традиційну терапію (включаючи системні антибіотики).

Бляшковий псоріаз

- лікування дорослих пацієнтів із хронічним бляшковим псоріазом середнього та важкого ступеня, які потребують системної терапії. Пацієнтам із хронічним бляшковим псоріазом середнього ступеня ХАДЛІМУ (або ХАДЛІМУ ПушТач) слід застосовувати після того, як фототерапія виявилася неефективною або неприйнятною.

Увеїт у дорослих

- лікування неінфекційного увеїту (інтермедіарного, заднього та панувеїту) у дорослих пацієнтів, у яких не було адекватної відповіді на терапію кортикостероїдами, або яким необхідно знизити дозу кортикостероїдів під час терапії кортикостероїдами.

Увеїт у дітей

- лікування хронічного неінфекційного переднього увеїту у пацієнтів віком від 2 років, у яких не було отримано адекватної відповіді на традиційну терапію або при наявності непереносимості, або у яких традиційна терапія є неприйнятною.
- ХАДЛІМА та ХАДЛІМА ПушТач доступні для дітей із увеїтом, які потребують повної дози 40 мг залежно від маси тіла (див. **СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ, Рекомендована доза та корекція дози, Діти, Увеїт у дітей**).

1.1 Діти (віком < 18 років)

Поліартикулярний ЮІА

Досліджень щодо застосування ін'єкції адаліумабу у дітей із поліартикулярним ЮІА віком до 2 років або у дітей із масою тіла менше 10 кг не проводили.

ХАДЛІМА та ХАДЛІМА ПушТач доступні для дітей із поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом, які потребують повної дози 40 мг залежно від маси тіла (див. **СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ, Рекомендована доза та корекція дози, Діти, Поліартикулярний ювенільний ідіопатичний артрит**).

Автоінжектор та попередньо наповнений шприц не призначені для доставки частини повної дози 40 мг і не повинні застосовуватися у дітей, які потребують дозу < 40 мг.

Гнійний гідраденіт у підлітків

Жодних клінічних досліджень ін'єкції адаліумабу за участю підлітків із гнійним гідраденітом (ГГ) не проводили. Дозування ХАДЛІМИ (або ХАДЛІМИ ПушТач) таким пацієнтам було визначено за допомогою моделювання фармакокінетики/фармакодинаміки та стимуляції (див. **КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ, Діти, Гнійний гідраденіт у підлітків**).

Увеїт у дітей

Досліджень щодо застосування ін'єкції адаліумабу у дітей із увеїтом віком до 2 років не проводили. Доступні дані щодо дітей із увеїтом віком від 2 до < 3 років є дуже обмеженими.

ХАДЛІМА та ХАДЛІМА ПушТач доступні для дітей із увеїтом, які потребують повної дози 40 мг залежно від маси тіла (див. **СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ, Рекомендована доза та корекція дози, Діти, Увеїт у дітей**).

Автоінжектор та попередньо наповнений шприц не призначені для доставки частини повної дози 40 мг і не повинні застосовуватися у дітей, які потребують дозу < 40 мг.

1.2 Пацієнти літнього віку (віком > 65 років)

Дані клінічних досліджень та досвід свідчать про те, що застосування ін'єкції адаліумабу у пацієнтів літнього віку не пов'язане з відмінностями в ефективності. Коротке обговорення можна знайти у розділі **(ПОПЕРЕДЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ, Особливі групи пацієнтів, Пацієнти літнього віку (віком > 65 років))**.

2 ПРОТИПОКАЗАННЯ

- ХАДЛМА та ХАДЛМА ПушТач протипоказані пацієнтам, які мають підвищену чутливість до цього лікарського засобу або до будь-якого іншого інгредієнта складу, включаючи будь-який допоміжний інгредієнт, або компонент контейнера. Повний перелік див. у **ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ, ДОЗУВАННЯ, СКЛАД І УПАКОВКА**.
- Пацієнти з тяжкими інфекціями, такими як сепсис, туберкульоз та опортуністичні інфекції. Див. (**БЛОК СЕРЙОЗНИХ ПОПЕРЕДЖЕНЬ ТА ЗАПОБІЖНИХ ЗАХОДІВ, Серйозні попередження та запобіжні заходи, Інфекції**).
- Пацієнти з серцевою недостатністю середнього та тяжкого ступеня (III/IV клас за класифікацією NYHA). Див. (**ПОПЕРЕДЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ, 3 боку серцево-судинної системи, Пацієнти із хронічною серцевою недостатністю**).

3 БЛОК СЕРЙОЗНИХ ПОПЕРЕДЖЕНЬ ТА ЗАПОБІЖНИХ ЗАХОДІВ

Серйозні попередження та запобіжні заходи

Гепатолієнальна Т-клітинна лімфома

У ході постмаркетингового застосування повідомлялося про поодинокі випадки гепатолієнальної Т-клітинної лімфоми (HSTCL), рідкісного типу лімфоми, що характеризується дуже агресивним перебігом та зазвичай має летальні наслідки, у пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу. Більшість із цих пацієнтів раніше отримували терапію інфліксимабом одночасно з азатіоприном або 6-меркаптопурином для лікування хвороби Крона. Слід ретельно оцінити потенційний ризик застосування комбінації азатіоприну або 6-меркаптопурину та ін'єкції адаліумабу. Причинно-наслідковий зв'язок між розвитком HSTCL та застосуванням ін'єкції адаліумабу залишається не з'ясованим.

Інфекції

Повідомлялося про тяжкі інфекції: бактеріальні, мікобактеріальні, інвазивні грибові (дисемінований або екстрапульмональний гістоплазмоз, аспергілез, кокцидіодомікоз), вірусні, паразитарні або інші опортуністичні інфекції у пацієнтів, які застосовували блокатори ФНП. Також повідомлялося про розвиток сепсису, поодинокі випадки туберкульозу, кандидозу, лістеріозу, легіонельозу та пневмоцистної пневмонії при застосуванні антагоністів ФНП, включаючи ін'єкцію адаліумабу. Також протягом клінічних досліджень повідомлялося про інші тяжкі інфекції: пневмонію, пієлонефрит, септичний артрит та септицемію. Повідомлялося про госпіталізацію або летальні наслідки, пов'язані з інфекціями. Більшість тяжких інфекцій розвивалися у пацієнтів під час одночасного застосування імуносупресивної терапії, що, крім основного захворювання, могло спричинити розвиток інфекцій.

Не слід розпочинати лікування ХАДЛМОЮ (або ХАДЛМОЮ ПушТач) у пацієнтів із активним інфекційним процесом, включаючи хронічні або локалізовані інфекції, поки інфекція не буде контрольованою. У пацієнтів, які мали контакт із хворим на туберкульоз, та пацієнтів, які подорожували країнами із високим рівнем захворюваності на туберкульоз або ендемічні мікози, такі як гістоплазмоз, кокцидіодомікоз або бластомікоз, слід оцінити співвідношення користь/ризик до початку лікування ХАДЛМОЮ (або ХАДЛМОЮ ПушТач). Див. (**ПОПЕРЕДЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ, Інфекції, Інші опортуністичні інфекції**).

Як і при застосуванні інших блокаторів ФНП, за пацієнтами слід ретельно спостерігати до, протягом та після лікування ХАДЛМОЮ (або ХАДЛМОЮ ПушТач) з огляду на можливість розвитку інфекцій (включаючи туберкульоз).

Слід провести повне діагностичне обстеження та ретельно спостерігати за пацієнтами, у яких під час лікування ХАДЛМОЮ (або ХАДЛМОЮ® ПушТач) розвинулася нова інфекція. Введення ХАДЛМИ (або ХАДЛМИ ПушТач) слід припинити у разі виникнення тяжкої інфекції або сепсису та розпочати відповідну протимікробну або протигрибкову терапію.

Лікарям слід проявляти обережність, розглядаючи питання про застосування ХАДЛМИ (або ХАДЛМИ ПушТач) у пацієнтів із повторною інфекцією в анамнезі або з основними захворюваннями, які можуть спричинити розвиток інфекцій, або у пацієнтів, які проживали в регіонах з ендемічним туберкульозом та гістоплазмозом. Див. (ПОПЕРЕДЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ, Інфекції, Туберкульоз) та (ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ, Огляд побічних реакцій, Інфекції). Слід ретельно оцінити співвідношення користь/ризик від лікування ХАДЛМОЮ (або ХАДЛМОЮ ПушТач) перед початком застосування терапії.

Злоякісне новоутворення у дітей

Повідомлялося про окремі випадки розвитку лімфоми та інших злоякісних новоутворень, деякі з яких мали летальні наслідки у дітей та підлітків, які отримували блокатори ФНП, включаючи ін'єкцію адаліумабу. Див. (ПОПЕРЕДЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ, Злоякісні новоутворення, Злоякісні новоутворення у дітей та молодих людей).

4 СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ

4.1 Рекомендації щодо дозування

Діти

Поліартикулярний ЮІА

Див. **СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ, Рекомендована доза та корекція дози, Діти, Поліартикулярний ювенільний ідіопатичний артрит**

Не були встановлені безпека та ефективність у дітей із поліартикулярним ЮІА віком до 2 років або у пацієнтів із масою тіла менше 10 кг.

Гнійний гідрареніт у підлітків

Див. **СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ, Рекомендована доза та корекція дози, Діти, Гнійний гідрареніт у підлітків**

Жодних клінічних досліджень ін'єкції адаліумабу за участю підлітків із гнійним гідраренітом (ГГ) не проводили. Дозування ХАДЛІМІ (або ХАДЛІМІ ПушТач) таким пацієнтам було визначено за допомогою моделювання фармакокінетики/фармакодинаміки та стимуляції.

Увеїт у дітей

Див. **СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ, Рекомендована доза та корекція дози, Діти, Увеїт у дітей**

Безпека та ефективність у дітей із увеїтом віком до 2 років не встановлені. Доступні дані щодо дітей із увеїтом віком від 2 до < 3 років є дуже обмеженими.

Пацієнти літнього віку

Дані клінічних досліджень та досвід свідчать про те, що застосування ін'єкції адаліумабу у пацієнтів літнього віку не пов'язане з відмінностями в ефективності. Для цієї групи пацієнтів корекція дози не потрібна. Коротке обговорення можна знайти в розділі **(ПОПЕРЕДЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ, Особливі групи пацієнтів, Пацієнти літнього віку)**.

Стать

Після введення поправки на масу тіла пацієнта не спостерігалось жодних відмінностей фармакокінетики, пов'язаних зі статтю. Для здорових добровольців і пацієнтів із ревматоїдним артритом продемонстрована подібна фармакокінетика ін'єкції адаліумабу.

Раса

Не слід очікувати жодних відмінностей у кліренсі імуноглобулінів у представників різних рас. З огляду на обмежені дані від представників неєвропеїдної раси, у кінетичних дослідженнях ін'єкції адаліумабу не спостерігалось жодних значних відмінностей. Корекція дози не потрібна.

Печінкова недостатність

Немає доступних фармакокінетичних даних щодо пацієнтів із печінковою недостатністю. Немає рекомендацій щодо дозування.

Ниркова недостатність

Немає доступних фармакокінетичних даних щодо пацієнтів із нирковою недостатністю. Немає рекомендацій щодо дозування.

Хворобливі стани

Для здорових добровольців і пацієнтів із ревматоїдним артритом продемонстрована подібна фармакокінетика ін'єкції адаліумабу. Див. **(МЕХАНІЗМ ДІЇ ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ, Особливі групи пацієнтів та стани, Хворобливі стани)**.

Супутні лікарські засоби

Прийом метотрексату, глюкокортикоїдів, саліцилатів, нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), анальгетиків або інших DMARDs може бути продовжений протягом лікування ін'єкцією адаліумабу. Якщо ін'єкцію адаліумабу застосовують у якості монотерапії, деякі пацієнти з ревматоїдним артритом, у яких спостерігається зниження відповіді на ін'єкцію адаліумабу, 40 мг один раз на два тижні, можуть отримати користь від збільшення частоти дози ін'єкції адаліумабу до 40 мг один раз на тиждень.

4.2 Рекомендована доза та корекція дози

Примітка: Доступні форми випуску ХАДЛІМИ (або ХАДЛІМИ ПушТач) для кожного показання у дітей та дорослих див. у таблиці 3 в кінці розділу.

Діти

Поліартрикулярний ювенільний ідіопатичний артрит

Рекомендована доза ХАДЛІМИ (або ХАДЛІМИ ПушТач) для пацієнтів із поліартрикулярним ЮІА віком від 2 років залежить від маси тіла (**таблиця 1**). ХАДЛІМУ (або ХАДЛІМУ ПушТач) вводять пацієнтам, які потребують повної дози 40 мг один раз на два тижні шляхом підшкірної ін'єкції. ХАДЛІМУ (або ХАДЛІМУ ПушТач) можна застосовувати в комбінації з метотрексатом або в якості монотерапії при наявності непереносимості метотрексату або коли продовження лікування метотрексатом є неприйнятним.

Таблиця 1. Дозування ХАДЛІМИ (або ХАДЛІМИ ПушТач) для пацієнтів із поліартрикулярним ЮІА

Маса тіла пацієнта	Режим дозування
≥ 30 кг	40 мг один раз на два тижні

Для введення повної дози 40 мг пацієнтам доступні автоінжектор, 40 мг, та попередньо наповнений шприц, 40 мг. Автоінжектор та попередньо наповнений шприц не призначені для доставки частини повної дози 40 мг і не повинні застосовуватися у дітей, які потребують дозу < 40 мг.

Доступні дані свідчать про те, що клінічна відповідь зазвичай досягається протягом 12 тижнів лікування. Не були встановлені ефективність та безпека у пацієнтів, які не відповідали на лікування на 16-й тиждень.

ХАДЛІМУ (або ХАДЛІМУ ПушТач) не застосовують за цим показанням дітям віком < 2 років.

Гнійний гідраденіт у підлітків

Рекомендований режим введення доз ХАДЛІМИ (або ХАДЛІМИ ПушТач) для підлітків із ГГ (віком від 12 до 17 років та масою тіла ≥ 30 кг) становить 80 мг на 0-му тижні, а потім 40 мг один раз на два тижні, починаючи з 1-го тижня, шляхом підшкірної ін'єкції.

У підлітків, які не мали адекватної відповіді на ХАДЛІМУ (або ХАДЛІМУ ПушТач) 40 мг один раз на два тижні, може бути доцільним збільшення частоти введення дози до 40 мг один раз на тиждень. Див. (**КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ, Діти, Гнійний гідраденіт у підлітків**).

У разі необхідності прийом антибіотиків може бути продовжений протягом лікування ХАДЛІМОЮ (або ХАДЛІМОЮ ПушТач).

Слід ретельно переглянути необхідність продовження терапії більше ніж 12 тижнів для пацієнта, у якого протягом вказаного терміну не спостерігалось покращення.

Увеїт у дітей

Рекомендована доза ХАДЛІМИ (або ХАДЛІМИ ПушТач) у комбінації з метотрексатом для дітей із хронічним неінфекційним переднім увеїтом віком від 2 років і старше залежить від масі тіла (таблиця 2). Досвіду застосування ін'єкції адаліумабу без супутнього лікування метотрексатом під час лікування увеїту у дітей немає.

Таблиця 2. Дозування ХАДЛІМИ (або ХАДЛІМИ ПушТач) для дітей із увеїтом

Маса тіла пацієнта	Режим дозування
≥ 30 кг	40 мг один раз на два тижні у комбінації з метотрексатом

Для введення повної дози 40 мг пацієнтам доступні автоінжектор, 40 мг, та попередньо наповнений шприц, 40 мг. Автоінжектор та попередньо наповнений шприц не призначені для доставки частини повної дози 40 мг і не повинні застосовуватися у дітей, які потребують дозу < 40 мг.

Якщо у пацієнтів віком ≥ 6 років розпочинають застосування ХАДЛІМИ (або ХАДЛІМИ ПушТач), за тиждень до початку підтримуючої терапії може бути введена додаткова навантажувальна доза 40 мг для пацієнтів із масою тіла < 30 кг або 80 мг для пацієнтів з масою тіла ≥ 30 кг. Немає доступних клінічних даних щодо застосування навантажувальної дози ХАДЛІМИ (або ХАДЛІМИ ПушТач) у дітей віком до 6 років.

Немає даних щодо застосування ін'єкції адаліумабу за цим показанням дітям віком до 2 років.

Дорослі

Ревматоїдний артрит

Рекомендована доза ХАДЛПМИ (або ХАДЛПМИ ПушТач) для дорослих пацієнтів із ревматоїдним артритом становить 40 мг, яку вводять один раз на два тижні шляхом підшкірної ін'єкції.

Псоріатичний артрит

Рекомендована доза ХАДЛПМИ (або ХАДЛПМИ ПушТач) для дорослих пацієнтів із псоріатичним артритом становить 40 мг, яку вводять один раз на два тижні шляхом підшкірної ін'єкції.

Для показань ревматоїдного артриту і псоріатичного артриту доступні дані свідчать про те, що клінічна відповідь зазвичай досягається протягом 12 тижнів лікування. Слід ретельно переглянути необхідність продовження терапії для пацієнта, у якого протягом вказаного терміну не спостерігається відповіді на лікування.

Анкілозуючий спондиліт

Рекомендована доза ХАДЛПМИ (або ХАДЛПМИ ПушТач) для пацієнтів із анкілозуючим спондилітом становить 40 мг, яку вводять один раз на два тижні шляхом підшкірної ін'єкції. Прийом глюкокортикоїдів, саліцилатів, нестероїдних протизапальних засобів, анальгетиків або протиревматичних засобів, що модифікують перебіг захворювання, може бути продовжений протягом лікування ХАДЛПМОЮ (або ХАДЛПМОЮ ПушТач).

Хвороба Крона

Рекомендований режим введення індукційної дози ХАДЛПМИ (або ХАДЛПМИ ПушТач) для дорослих пацієнтів із хворобою Крона становить 160 мг на 0-му тижні, а потім 80 мг на 2-му тижні, що вводять шляхом підшкірної ін'єкції. Першу дозу 160 мг можна вводити протягом одного дня (чотири ін'єкції по 40 мг) або розділяти на два послідовні дні (дві ін'єкції по 40 мг кожен день). Другу дозу 80 мг на 2-му тижні вводять у вигляді двох ін'єкцій по 40 мг протягом одного дня.

Рекомендований режим введення підтримуючої дози ХАДЛПМИ (або ХАДЛПМИ ПушТач) для дорослих пацієнтів із хворобою Крона становить 40 мг один раз на два тижні, починаючи з 4-го тижня.

Під час лікування ХАДЛПМОЮ (або ХАДЛПМОЮ ПушТач) інші супутні види терапії (наприклад, терапії кортикостероїдами та/або імуномодулюючими засобами) слід переглянути.

Для пацієнтів, у яких спостерігається загострення захворювання, може бути корисним збільшення дози. Див. **(КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ – РЕФЕРЕНТНИЙ БІОЛОГІЧНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ – Хвороба Крона)**.

Деякі пацієнти, які не відповідали на лікування на 4-й тиждень (період індукції), можуть отримати користь від продовження підтримуючої терапії до 12-го тижня. Доступні дані свідчать про те, що клінічна відповідь зазвичай досягається на 4-му тижні лікування. Слід ретельно переглянути необхідність продовження терапії для пацієнта, у якого протягом вказаного терміну не спостерігається відповіді на лікування.

Застосування ін'єкції адалімумабу при хворобі Крона оцінювалося у період до одного року в контрольованих клінічних дослідженнях. У відкритих дослідженнях 510/1594 пацієнтів оцінювали протягом трьох років, а 118/1594 пацієнтів – протягом щонайменше п'яти років.

Виразковий коліт

Рекомендований режим введення індукційної дози ХАДЛПМИ (або ХАДЛПМИ ПушТач) для дорослих пацієнтів із виразковим колітом становить 160 мг на 0-му тижні, потім 80 мг на 2-му тижні, що вводяться шляхом підшкірної ін'єкції. Першу дозу 160 мг можна вводити протягом одного дня (чотири ін'єкції по 40 мг) або розділяти на два послідовні дні (дві ін'єкції по 40 мг кожен день). Другу дозу 80 мг на 2-му тижні вводять у вигляді двох ін'єкцій по 40 мг протягом одного дня. Починаючи з 4-го тижня, продовжуйте введення дози 40 мг один раз на два тижні. Застосування ХАДЛПМИ (або ХАДЛПМИ ПушТач) слід продовжувати лише пацієнтам, які досягли відповіді протягом перших 8 тижнів терапії.

Прийом аміносаліцилатів та/або кортикостероїдів може бути продовжений протягом лікування ХАДЛПМОЮ (або ХАДЛПМОЮ ПушТач). У разі необхідності протягом лікування ХАДЛПМОЮ (або ХАДЛПМОЮ ПушТач) може бути продовжений прийом азатіоприну та 6-меркаптопурина (6-МП) (див. **БЛОК СЕРЬОЗНИХ ПОПЕРЕДЖЕНЬ ТА ЗАПОБІЖНИХ ЗАХОДІВ, Серйозні попередження та запобіжні заходи**).

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

Гнійний гідраденіт

Рекомендована початкова доза ХАДЛПМИ (або ХАДЛПМИ ПушТач) для дорослих пацієнтів із гнійним гідраденітом становить 160 мг, потім 80 мг через два тижні, що вводяться шляхом підшкірної ін'єкції. Першу дозу 160 мг на 0-му тижні можна вводити протягом одного дня (чотири ін'єкції по 40 мг) або розділяти на два послідовні дні (дві ін'єкції по 40 мг кожен день). Другу дозу 80 мг на 2-му тижні вводять у вигляді двох ін'єкцій по 40 мг протягом одного дня.

Рекомендований режим введення підтримуючої дози ХАДЛПМИ (або ХАДЛПМИ ПушТач) для дорослих пацієнтів із гнійним гідраденітом становить 40 мг один раз на тиждень, починаючи через чотири тижні після початкової дози.

У разі необхідності прийом антибіотиків може бути продовжений протягом лікування ХАДЛПМОЮ (або ХАДЛПМОЮ ПушТач).

Слід переглянути необхідність продовження терапії для пацієнтів, у яких не спостерігалось покращення після 12 тижнів лікування.

Бляшковий псоріаз

Рекомендована доза ХАДЛПМИ (або ХАДЛПМИ ПушТач) для дорослих пацієнтів із псоріазом становить початкову дозу 80 мг, яку вводять підшкірно (дві ін'єкції по 40 мг), а потім 40 мг підшкірно, що вводять один раз на два тижні, починаючи через тиждень після початкової дози.

Слід ретельно переглянути необхідність продовження терапії більше ніж 16 тижнів для пацієнта, у якого протягом вказаного терміну не спостерігається відповіді на лікування.

Увеїт

Рекомендована доза ХАДЛПМИ (або ХАДЛПМИ ПушТач) для дорослих пацієнтів із неінфекційним увеїтом становить початкову дозу 80 мг (дві ін'єкції по 40 мг), а потім 40 мг один раз на два тижні, починаючи через тиждень після початкової дози.

Застосування ХАДЛПМИ (або ХАДЛПМИ ПушТач) можна розпочати в комбінації із кортикостероїдами та/або іншими небіологічними імуномодуючими засобами. Дози кортикостероїдів можна зменшувати відповідно до клінічної практики, починаючи через два тижні після початку лікування ХАДЛПМОЮ (або ХАДЛПМОЮ ПушТач). Досвід щодо початку лікування лише ін'єкцією адаліумабу є обмеженим.

Рекомендується щорічно оцінювати співвідношення користь/ризик під час продовження довготривалого лікування.

Таблиця 3. Доступні форми випуску для кожного показання дорослих та дітей

Показання	Склади/форми випуску/DINs	
	50 мг/мл	
	40 мг/0,8 мл	
	PFS	Автоінжектор
	02473097	02473100
Ревматоїдний артрит	X	X
Поліартикулярний ювенільний ідіопатичний артрит ^a	X	X
Псоріатичний артрит	X	X
Анкілозуючий спондиліт	X	X
Виразковий коліт	X	X
Гнійний гідраденіт у дорослих	X	X
Гнійний гідраденіт у підлітків	X	X
Псоріаз	X	X
Увеїт у дорослих	X	X
Увеїт у дітей ^a	X	X

Визначення: DIN = ідентифікаційний номер лікарського засобу; PFS = попередньо наповнений шприц; н/з = не застосовується.

а: Автоінжектор та попередньо наповнений шприц не призначені для доставки частини повної дози 40 мг і не повинні застосовуватися у дітей, які потребують дозу < 40 мг.

4.3 Введення

ХАДЛПМА та ХАДЛПМА ПушТач призначена для використання під контролем та наглядом лікаря. У разі необхідності пацієнти можуть самостійно вводити ХАДЛПМУ (або ХАДЛПМУ ПушТач), якщо їх лікар визначить, що це можливо, та за умови медичного нагляду після проходження належного інструктажу з техніки підшкірного введення.

Автоінжектор або попередньо наповнений шприц

Перед здійсненням підшкірного введення слід уважно візуально оглянути розчин в автоінжекторі або попередньо наповненому шприці для виявлення сторонніх частинок або зміни кольору розчину. Лікарський засіб не слід використовувати, якщо відмічені механічні частки та зміна кольору. ХАДЛПМА та ХАДЛПМА ПушТач не містять консервантів; отже невикористану кількість лікарського засобу, що залишилася у шприці, слід утилізувати.

- Автоінжектор**

Ін'єкція: ХАДЛПМА ПушТач, 40 мг/0,8 мл, має вигляд однодозового автоінжектора, що містить попередньо наповнений скляний шприц на 1 мл із фіксованою голкою калібру 29 та ½ дюйма.

- **Попередньо наповнений шприц**

Ін'єкція: ХАДЛІМА, 40 мг/0,8 мл, має вигляд однодозового попередньо наповненого скляного шприца на 1 мл з фіксованою голкою калібру 29 та ½ дюйма.

Пацієнтів, які застосовують попередньо наповнені шприци, слід проінструктувати щодо введення повної кількості рідини зі шприца (0,8 мл), що містить 40 мг ХАДЛІМИ, відповідно до вказівок, наведених у розділі **ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ДЛЯ ПАЦІЄНТА**.

Автоінжектор та попередньо наповнений шприц не призначені для доставки частини повної дози 40 мг і не повинні застосовуватися у дітей, які потребують дозу < 40 мг.

Місця ін'єкцій слід змінювати та ні в якому разі не слід здійснювати ін'єкції у ділянку шкіри, яка є чутливою, має синець, почервоніння або яка є твердою. Див. (**ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ДЛЯ ПАЦІЄНТА**).

4.4 Пропущена доза

Пацієнтам, які пропустили дозу ХАДЛІМИ (або ХАДЛІМИ ПушТач), слід рекомендувати вводити пропущену дозу, як тільки вони про це дізнаються, а потім виконати подальшу заплановану дозу.

5 ПЕРЕДОЗУВАННЯ

Максимально переносима доза ін'єкції адалімумабу не встановлена. У клінічних дослідженнях пацієнтам вводили багаторазові дози до 10 мг/кг, без дослідження випадків дозолімітуючої токсичності. У разі передозування рекомендується спостерігати за пацієнтом щодо появи будь-яких ознак або симптомів побічних реакцій або ефектів та негайно проводити відповідну симптоматичну терапію.

У разі підозри передозування лікарським засобом зверніться до свого регіонального токсикологічного центру.

6 ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ, ДОЗУВАННЯ, СКЛАД І УПАКОВКА

Для забезпечення відстеження біологічних препаратів, включаючи біосиміляри, медичним працівникам слід усвідомити важливість фіксування як торгового найменування, так і непатентованого (назва активного інгредієнту) найменування, а також інших специфічних ідентифікаторів препарату, таких як ідентифікаційний номер лікарського засобу (DIN) та номер серії/партії препарату, що поставляється.

Шлях введення	Лікарська форма/дозування/склад	Допоміжні інгредієнти
Підшкірна ін'єкція (п/ш)	Стерильний розчин (в автоінжекторі або попередньо наповненому шприці)/ ін'єкція адалімумабу 40 мг у 0,8 мл (50 мг/мл)	кислота лимонна моногідрат, натрію цитрат дигідрат, L-гістидин; L-гістидину гідрохлорид моногідрат; сорбіт, полісорбат 20 та вода для ін'єкцій

ХАДЛІМА або ХАДЛІМА ПушТач (ін'єкція адалімумабу) поставляється як стерильний розчин для підшкірного введення в таких видах упаковки:

Автоінжектор

ХАДЛМА ПушТач доступна у вигляді автоінжектора в картонній коробці, що містить один лоток з двома автоінжекторами для одноразового використання. Кожний автоінжектор для одноразового використання містить попередньо наповнений скляний шприц на 1 мл з фіксованою голкою калібру 29 та ½ дюйма, що містить 40 мг ін'єкції адаліумабу, розчиненої в 0,8 мл стерильного розчину (50 мг/мл). Увесь вміст картонної коробки з автоінжектором (включаючи автоінжектор, допоміжні матеріали та упаковку) не містить латекс.

Попередньо наповнений шприц

Препарат ХАДЛМА також доступний у вигляді попередньо наповненого шприца в картонній коробці, що містить один лоток з двома попередньо наповненими скляними шприцями на 1 мл для одноразового використання. Кожний попередньо наповнений скляний шприц на 1 мл для одноразового використання з фіксованою голкою калібру 29 та ½ дюйма містить 40 мг ін'єкції адаліумабу, розчиненої у 0,8 мл стерильного розчину (50 мг/мл). Увесь вміст картонної коробки з попередньо наповненим шприцом (включаючи шприц, допоміжні матеріали та упаковку) не містить латекс.

7 ОПИС

ХАДЛМА (або ХАДЛМА ПушТач) (ін'єкція адаліумабу) являє собою рекомбінантний імуноглобулін (IgG1) людини, моноклональне антитіло. Ін'єкція адаліумабу має характерні тільки для людини варіабельні ділянки важких та легких ланцюгів, які проявляють свою специфічність щодо фактора некрозу пухлин (ФНП), а також важкий ланцюг IgG1 людини та послідовності легких ланцюгів каппа-типу. Ін'єкція адаліумабу зв'язується з високим ступенем спорідненості та специфічності з розчинним фактором некрозу пухлини (ФНП-альфа), але не з лімфотоксином (ФНП-бета). Ін'єкція адаліумабу виготовляється із застосуванням технології рекомбінантної ДНК в експресуючій системі клітин ссавців. Він складається з 1330 амінокислот, молекулярна маса становить близько 148 кілодальтонів.

8 ПОПЕРЕДЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ

Див. Блок серйозних попереджень та запобіжних заходів на початку Розділу I. Інформація для медичних працівників.

Загальна інформація

Одночасне введення біологічних DMARDs або антагоністів ФНП

У клінічних дослідженнях при одночасному застосуванні анакінри (антагоніст інтерлейкіну-1) та іншого блокатора ФНП, етанерцепту, спостерігалися тяжкі інфекції, що не мало клінічної користі порівняно з монотерапією етанерцептом. З огляду на характер побічних явищ, що спостерігалися при комбінації етанерцепту та анакінри, подібні види токсичності також можуть розвинутиися при комбінації анакінри та інших блокаторів ФНП. Тому застосування комбінації ХАДЛМИ (або ХАДЛМИ ПушТач) (ін'єкція адаліумабу) та анакінри не рекомендується. Див. (ВЗАЄМОДІЇ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ, Взаємодії з іншими лікарськими засобами).

Одночасне введення ХАДЛМИ (або ХАДЛМИ ПушТач) з іншими біологічними DMARDs (наприклад, анакінрою та абатацептом) або іншими антагоністами ФНП не рекомендується, зважаючи на підвищений ризик виникнення інфекцій та інші потенційні фармакологічні взаємодії. Див. (ВЗАЄМОДІЇ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ, Взаємодії з іншими лікарськими засобами).

Перехід з одного біологічного DMARD на інший

При переході з одного біологічного препарату на інший слід продовжувати спостерігати за пацієнтами для виявлення ознак інфекції.

Хірургічні втручання

Доступні обмежені дані щодо безпеки хірургічних процедур у пацієнтів, які отримують ін'єкцію адаліумабу. Якщо планується хірургічне втручання, слід брати до уваги довготривалий період напіввиведення ін'єкції адаліумабу. Пацієнта, який потребує хірургічного втручання під час прийому ХАДЛПМИ (або ХАДЛПМИ ПушТач), слід ретельно обстежити на наявність інфекцій і вжити відповідних заходів. Доступні обмежені дані щодо безпеки застосування у пацієнтів, які піддавались артропластиці під час терапії ін'єкцією адаліумабу.

Канцерогенез та мутагенез

Не проводилися довгострокові дослідження ін'єкції адаліумабу на тваринах, призначені для оцінки канцерогенного потенціалу або його впливу на фертильність. Кластогенних або мутагенних впливів ін'єкції адаліумабу не виявили в мікроядерцевому тесті на мишах *in vivo* або в аналізі на *Salmonella-Escherichia coli* (тесті Еймса) відповідно. Див. (ТОКСИКОЛОГІЯ – РЕФЕРЕНТНИЙ БІОЛОГІЧНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ, Мутагенність та канцерогенність, Генотоксичність *in vitro*).

З боку серцево-судинної системи

Пацієнти із хронічною серцевою недостатністю

Повідомлялося про випадки загострення хронічної серцевої недостатності (ХСН) та нові випадки ХСН під час застосування блокаторів ФНП. Випадки загострення ХСН також спостерігалися при введенні ін'єкції адаліумабу. Вплив ін'єкції адаліумабу на пацієнтів із ХСН формально не вивчався; однак у клінічних дослідженнях іншого блокатора ФНП спостерігалася більш висока частота серйозних побічних явищ, пов'язаних із ХСН. Лікарям слід бути обережними при розгляді питання щодо застосування ХАДЛПМИ (або ХАДЛПМИ ПушТач) пацієнтам із серцевою недостатністю, та уважно стежити за ними. ХАДЛПМА та ХАДЛПМА ПушТач протипоказані при серцевій недостатності середнього та тяжкого ступеня (див. ПРОТИПОКАЗАННЯ).

З боку травної системи

Непрохідність тонкої кишки

Відсутність відповіді на лікування хвороби Крона може свідчити про наявність фіксованої фіброзної стриктури, яка може вимагати хірургічного втручання. Доступні дані свідчать про те, що ін'єкції адаліумабу не спричиняє виникнення або прогресування стриктур.

Порушення з боку крові

При застосуванні блокаторів ФНП повідомлялося про рідкі випадки панцитопенії, включаючи апластичну анемію. При застосуванні ін'єкції адаліумабу рідко повідомлялося про побічні явища з боку системи крові, включаючи розвиток цитопенії (наприклад, тромбоцитопенії, лейкопенії), що мала клінічне значення. Причинно-наслідковий зв'язок цих повідомлень із ін'єкцією адаліумабу залишається не з'ясованим. Усіх пацієнтів слід попередити про необхідність негайної консультації з лікарем у разі появи ознак і симптомів, що свідчать про дискразію крові (таких як стійка лихоманка, синці, кровотеча, блідість шкіри та слизових оболонок) під час застосування ХАДЛПМИ (або ХАДЛПМИ ПушТач). Слід розглянути необхідність припинення терапії ХАДЛПМОЮ (або ХАДЛПМОЮ).

ПушТач) у пацієнтів із підтвердженими значними порушеннями з боку системи крові.

Реакції гіперчутливості

Алергічні реакції (такі як алергічний висип, анафілактоїдна реакція, фіксована реакція на лікарський засіб, неспецифічна реакція на лікарський засіб, кропив'янка) спостерігалися в приблизно 1 % пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу в клінічних дослідженнях. Див. **(ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ)**. Повідомлялося про серйозні алергічні реакції, включаючи анафілаксію, після введення ін'єкції адаліумабу. У разі виникнення анафілактичної реакції або інших серйозних алергічних реакцій слід негайно припинити застосування ХАДЛМИ (або ХАДЛМИ ПушТач) і розпочати відповідну терапію.

ХАДЛМА (або ХАДЛМА ПушТач) доступні з голкою калібру 29 та ½ дюйма. Увесь вміст картонної коробки з попередньо наповненим шприцом або картонної коробки з автоінжектором (включаючи шприц або автоінжектор, допоміжні матеріали та упаковку) не містить латекс. Див. **(ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ, ВМІСТ, СКЛАД І УПАКОВКА)**.

З боку імунної системи

Аутоімунні процеси

Лікування ін'єкцією адаліумабу може спричинити утворення аутоантитіл і рідко призвести до розвитку вовчакоподібного синдрому. У разі виникнення симптомів у пацієнта, що вказують на вовчакоподібний синдром після лікування ХАДЛМОЮ (або ХАДЛМОЮ ПушТач), лікування слід припинити. Див. **(ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ, Огляд побічних реакцій, Аутоантитіла)**.

Імуносупресія

Оскільки ФНП опосередковує запалення та модулює клітинні імунні відповіді, інгібітори ФНП, включаючи ін'єкцію адаліумабу, можуть впливати на імунний захист організму проти інфекцій та злоякісних новоутворень. Під час клінічних досліджень у 64 пацієнтів із ревматоїдним артритом, які отримували ін'єкцію адаліумабу, випадків пригнічення гіперчутливості сповільненого типу, зниження рівня імуноглобулінів або кількісних змін ефекторних Т- та В-клітин, а також НК-клітин, моноцитів/макрофагів та нейтрофілів не спостерігалось. Вплив лікування ін'єкцією адаліумабу на розвиток та перебіг злоякісних новоутворень, а також активних та/або хронічних інфекцій, до кінця не з'ясований. Див. **(ПОПЕРЕДЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ, Інфекції та Злоякісні новоутворення, а також ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ, Огляд побічних реакцій, Інфекції та Злоякісні новоутворення)**.

Вакцинація

У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні у 226 дорослих пацієнтів із ревматоїдним артритом, які отримували ін'єкцію адаліумабу, оцінювали відповіді з утворенням антитіл на вакцини проти пневмококової інфекції та грипу, що вводилися одночасно. Захисні рівні антитіл до пневмококових антигенів досягалися в 86 % пацієнтів у групі ін'єкції адаліумабу порівняно з 82 % у групі плацебо. Загалом 37 % пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу, та 40 % пацієнтів, які отримували плацебо, досягли щонайменше 2-кратного збільшення титру антитіл до щонайменше трьох із п'яти пневмококових антигенів. У цьому ж дослідженні 98 % пацієнтів у групі ін'єкції адаліумабу та 95 % у групі плацебо досягли захисних рівнів антитіл до антигенів вірусу грипу. Загалом 52 % пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу, та 63 % пацієнтів, які отримували плацебо,

21

досягали щонайменше 4-кратного збільшення титру антитіл до щонайменше двох із трьох антигенів вірусу грипу.

Рекомендується, щоб перед початком терапії ХАДЛІМОЮ (або ХАДЛІМОЮ ПушТач), діти, якщо це можливо, були проінформовані щодо всіх щеплень відповідно до діючих рекомендацій щодо імунізації.

Пацієнти, які отримують ХАДЛІМУ (або ХАДЛІМУ ПушТач) можуть одночасно отримувати вакцинацію, за винятком живих вакцин. Немає даних щодо вторинної передачі інфекції живими вакцинами у пацієнтів, які отримували ін'єкцію адалімумабу.

Введення живих вакцин немовлятам, які піддавалися впливу ін'єкції адалімумабу внутрішньоутробно, не рекомендується протягом п'яти місяців після останнього введення ХАДЛІМИ (або ХАДЛІМИ ПушТач) матері в період вагітності. Див. **(ПОПЕРЕДЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ, Особливі групи пацієнтів, Вагітні жінки)**.

Інфекції

Туберкульоз

Повідомлялося про випадки туберкульозу, включаючи реактивацію та вперше виявлений туберкульоз, у пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу. Повідомлення включали випадки легеневої та позалегеневої (тобто дисемінованої) форми туберкульозу. Перед початком, протягом та після лікування ін'єкцією адаліумабу пацієнтів потрібно обстежити щодо активної та неактивної («латентної») туберкульозної інфекції за допомогою шкірного туберкулінового тесту. Лікування латентних туберкульозних інфекцій слід розпочинати до початку терапії ХАДЛМОЮ (або ХАДЛМОЮ ПушТач). Позитивним результатом шкірного туберкулінового тесту при проведенні діагностики латентного туберкульозу вважається поява ущільнення діаметром 5 мм або більше, навіть якщо пацієнт попередньо був вакцинований бацилою Кальмета-Герена (БЦЖ).

Терапію ХАДЛМОЮ (або ХАДЛМОЮ ПушТач) не слід розпочинати, якщо діагностовано активний туберкульоз.

Слід враховувати можливий розвиток недиагностованого латентного туберкульозу, зокрема у пацієнтів, які переїхали з країн із високим рівнем захворюваності на туберкульоз або подорожували такими країнами, або пацієнтів, які мали тісний контакт із хворим на активний туберкульоз. Якщо діагностована латентна інфекція, перед початком застосування ХАДЛПМИ (або ХАДЛПМИ ПушТач) слід розпочати відповідне протитуберкульозне профілактичне лікування відповідно до рекомендацій Канадських стандартів лікування туберкульозу та центрів контролю та профілактики захворювань. Також слід врахувати можливість застосування протитуберкульозного профілактичного лікування перед початком застосування ХАДЛПМИ (або ХАДЛПМИ ПушТач) у пацієнтів, які мають декілька факторів ризику туберкульозу або значний ризик його розвитку, незважаючи на негативний результат тесту на туберкульоз, а також у пацієнтів, які мали в анамнезі латентний або активний туберкульоз, для яких не може бути підтверджене відповідне лікування. Рішення про початок протитуберкульозної терапії для таких пацієнтів слід приймати лише після одночасного урахування ризику розвитку латентної туберкульозної інфекції та ризиків внаслідок застосування протитуберкульозної терапії. У разі необхідності слід проконсультуватися з лікарем, який має досвід у лікуванні туберкульозу.

Незважаючи на протитуберкульозне профілактичне лікування, випадки реактивації туберкульозу спостерігалися у пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу. Також активний туберкульоз розвивався у пацієнтів із негативними результатами скринінгу на латентну туберкульозну інфекцію, які отримували ін'єкцію адаліумабу, а в деяких пацієнтів, які успішно перенесли лікування активного туберкульозу, спостерігався повторний розвиток туберкульозу під час лікування блокаторами ФНП.

Пацієнтів, які отримують ХАДЛПМУ (або ХАДЛПМУ ПушТач), слід стежити щодо появи ознак і симптомів активного туберкульозу, особливо з огляду на можливість отримання хибно-негативних результатів тестів на латентний туберкульоз. Слід враховувати ризик отримання хибно-негативних результатів шкірного туберкулінового тесту, особливо в тяжкохворих пацієнтів або у пацієнтів із ослабленим імунітетом. Пацієнтів слід попередити про необхідність консультації з лікарем, якщо протягом або після терапії ХАДЛМОЮ (або ХАДЛМОЮ ПушТач) виникають ознаки/симптоми, що свідчать про туберкульозну інфекцію (наприклад, постійний кашель, втрата/зменшення маси тіла, субфебрильна температура, апатія), а лікарям слід проводити огляди щодо появи ознак і симптомів активного туберкульозу, включаючи пацієнтів, у яких шкірний туберкуліновий тест є негативним.

Інші опортуністичні інфекції

У пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу, повідомлялося про розвиток опортуністичних інфекцій, включаючи інвазивні грибкові інфекції. Такі інфекції своєчасно не діагностувалися у пацієнтів,

які приймали блокатори ФНП, і призводило до пізнього початку відповідного лікування, що іноді призводило до летальних наслідків.

Пацієнти, які отримують блокатори ФНП, є більш схильними до розвитку серйозних грибкових інфекцій, таких як гістоплазмоз, кокцидіодомікоз, бластомікоз, аспергільоз, кандидоз, та інших опортуністичних інфекцій. Усім пацієнтам у разі виникнення лихоманки, нездужання, втрати маси тіла, підвищення пітливості, кашлю, диспное та/або інфільтратів у легенях або інших ознаках серйозного системного захворювання з шоком або без нього, слід негайно звернутися до лікаря для проведення діагностичного обстеження.

У пацієнтів, які проживають або перебувають у ендемічних щодо мікозів регіонах, інвазивні грибкові інфекції слід підозрювати в разі виникнення ознак і симптомів можливої системної грибкової інфекції. Через підвищений ризик гістоплазмозу та інших інвазивних грибкових інфекцій лікарям слід проводити емпіричне протигрибкове лікування до виявлення збудника(-ів). У деяких пацієнтів із активною інфекцією результати тесту на виявлення антигенів та антитіл, пов'язаних із гістоплазмозом, могли бути негативними. Якщо доцільно, рішення про проведення емпіричної протигрибкової терапії у таких пацієнтів слід приймати після консультації з лікарем, який має досвід у діагностиці та лікуванні інвазивних грибкових інфекцій, і з одночасним урахуванням ризику розвитку тяжкої грибкової інфекції та ризиків внаслідок застосування протигрибкової терапії. Пацієнтам, у яких розвивається тяжка грибкова інфекція, також рекомендовано припинити застосування блокатора ФНП, поки інфекція не буде контрольованою.

Реактивація вірусу гепатиту В (ВГВ)

Поодинокі випадки реактивації вірусу гепатиту В (ВГВ) були пов'язані з анти-ФНП терапією. Клінічно активна інфекція ВГВ спостерігалася після латентного періоду тривалістю від 3 до 20 місяців після початку терапії. У більшості випадків пацієнти також приймали інші імуносупресанти, включаючи метотрексат, азатіоприн та/або кортикостероїди. Отже, встановлення причинно-наслідкового зв'язку із анти-ФНП терапією ускладнюється через наявність цих інших препаратів. За наявної інформації про результати більшості пацієнтів повідомляли про покращення стану після проведення противірусного лікування та/або припинення анти-ФНП терапії. Однак серед зареєстрованих результатів також спостерігалися летальні випадки. Пацієнтів із ризиком зараження ВГВ слід обстежити щодо попередніх ознак зараження ВГВ перед початком анти-ФНП терапії. Пацієнтів, які були визначені як хронічні носії (тобто позитивні за поверхневим антигеном), слід спостерігати щодо появи ознак і симптомів активної інфекції ВГВ протягом усієї терапії та протягом декількох місяців після припинення терапії. Реактивація ВГВ характерна не лише для засобів анти-ФНП-альфа, і про такі випадки повідомлялося під час застосування інших імуносупресантів.

Злоякісні новоутворення

У контрольованих частинах клінічних досліджень деяких блокаторів ФНП, включаючи ін'єкцію адаліумабу, більше випадків злоякісних новоутворень спостерігалися у пацієнтів, які отримували такі блокатори ФНП, ніж у пацієнтів контрольної групи.

У контрольованих та неконтрольованих відкритих частинах клінічних досліджень ін'єкції адаліумабу найчастіше спостерігалися злоякісні новоутворення молочної залози, товстої кишки, передміхурової залози, легені та меланому, якщо не враховувати лімфому та немеланомний рак шкіри.

Під час постмаркетингового застосування блокаторів ФНП при ревматоїдному артриті або інших показаннях повідомлялося про випадки гострого та хронічного лейкозу. Пацієнти із ревматоїдним артритом можуть мати підвищений ризик розвитку лейкозу (майже в 2 рази) порівняно із загальною популяцією, навіть за відсутності терапії блокаторами ФНП.

Злоякісні новоутворення у дітей та молодих людей

Повідомлялося про розвиток злоякісних новоутворень, деякі з яких були летальними, у дітей, підлітків і молодих людей, які отримували лікування блокаторами ФНП (включаючи ін'єкцію адаліумабу). Приблизно половиною з цих випадків були лімфоми, включаючи ходжкінську та неходжкінську лімфому. Інші випадки були представлені різними видами злоякісних новоутворень і включали поодинокі випадки злоякісних новоутворень, які зазвичай пов'язані з імуносупресією, та злоякісні новоутворення, які зазвичай не спостерігаються у дітей та підлітків. Злоякісні новоутворення виникали в середньому через 30 місяців терапії (діапазон складав від 1 до 84 місяців). Більшість пацієнтів одночасно отримували імуносупресанти. Ці випадки були зареєстровані в постмаркетинговому періоді та надходили з різних джерел, включаючи реєстри та спонтанні постмаркетингові звіти.

У постмаркетинговому застосуванні повідомлялося про випадки гепатолієнальної Т-клітинної лімфоми (HSTCL), рідкісного типу Т-клітинної лімфоми, у пацієнтів, які отримували блокатори ФНП, включаючи ін'єкцію адаліумабу. Ці випадки характеризувалися дуже агресивним перебігом захворювання і мали летальні наслідки. Більшість випадків, пов'язаних із застосуванням блокаторів ФНП, спостерігалася у пацієнтів із хворобою Крона або виразковим колітом, причому більшість із них виникала в підлітків та молодих людей чоловічої статі. Майже всі ці пацієнти отримували лікування імуносупресантами, азатиоприном або 6-меркаптопурином (6-МП), одночасно з блокатором ФНП під час або до встановлення діагнозу. Невідомо, чи пов'язана поява HSTCL із застосуванням блокатора ФНП або блокатора ФНП у комбінації з цими іншими імуносупресантами. Слід ретельно оцінити потенційний ризик комбінації азатиоприну або 6-меркаптопурину з ХАДЛІМОЮ (або ХАДЛІМОЮ ПушТач).

У клінічному дослідженні у вказаній групі дітей із хворобою Крона, які отримували ін'єкцію адаліумабу (n = 102) протягом 52 тижнів, злоякісних новоутворень не виявляли.

У клінічному дослідженні у дітей віком від 3 до 17 років із активним хронічним неінфекційним переднім увеїтом, асоційованим із ЮІА, які отримували ін'єкцію адаліумабу й (n = 90, рандомізація 2:1 у групі ін'єкції адаліумабу:плацебо), злоякісних новоутворень не спостерігалось протягом 18 місяців.

Злоякісні новоутворення, що виникали під час лікування, спостерігалися в 2/480 пацієнтів із ВК, які отримували ін'єкцію адаліумабу, у подвійній сліпій контрольованій частині двох клінічних досліджень (діапазон тривалості лікування становив від 0 до 52 тижнів). Злоякісні новоутворення являли собою плоскоклітинну карциному та рак шлунка. Рак шлунка було розцінено як серйозне захворювання, і внаслідок цього пацієнт припинив лікування.

На даний час невідомо, чи впливає лікування ін'єкцією адаліумабу на ризик розвитку дисплазії або раку товстої кишки. У всіх пацієнтів із виразковим колітом, у яких підвищений ризик розвитку дисплазії або карциноми товстої кишки (наприклад, пацієнтів із довготривалим виразковим колітом або первинним склерозуючим холангітом), або пацієнтів, які в анамнезі мали дисплазію або рак товстої кишки, слід проводити регулярний скринінг щодо дисплазії перед початком терапії та протягом усього перебігу захворювання. Таке обстеження має включати колоноскопію та біопсію відповідно до місцевих рекомендацій.

Лімфома

У контрольованих частинах клінічних досліджень всіх блокаторів ФНП більшість випадків лімфоми спостерігалися у пацієнтів, які отримували блокатори ФНП, ніж у пацієнтів контрольної групи.

Однак при застосуванні ін'єкції адаліумабу повідомлялося про рідкі випадки лімфоми, а період подальшого спостереження у пацієнтів групи плацебо був більш коротким, ніж у пацієнтів, які отримували терапію антагоністами ФНП. Розмір контрольної групи та обмежена тривалість контрольованих частин досліджень виключають

можливість отримання аргументованих висновків. Більше того, у пацієнтів із ревматоїдним артритом, що мають довготривале високоактивне запальне захворювання, існує високий фоновий ризик виникнення лімфоми, що ускладнює оцінку ризику.

Шляхом поєднання контрольованих та неконтрольованих відкритих частини 23 клінічних досліджень у дорослих пацієнтів із ревматоїдним артритом, псоріатичним артритом, анкілозуючим спондилітом, хворобою Крона, виразковим колітом, гнійним гідраденітом, псоріазом та увеїтом, середня тривалість яких становила приблизно 2,4 року і які включали 8764 пацієнтів та 27196 пацієнто-років терапії, частота виникнення лімфом (95 % довірчий інтервал (ДІ)) становить 1,2 [0,9, 1,7]/1000 пацієнто-років. Це приблизно в 3 рази перевищує очікуваний рівень для загальної популяції.

Під час контрольованих та відкритих періодів 14 досліджень ін'єкції адаліумабу загальний стандартний коефіцієнт захворюваності (SIR) злоякісних пухлин становив 0,99 [95 % довірчий інтервал (ДІ), 0,81-1,20]. Враховуючи сучасні знання в цій галузі, не можна виключати імовірний ризик розвитку лімфом або інших злоякісних новоутворень у пацієнтів, які отримують антагоністи ФНП.

Не проводилося досліджень за участі пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями в анамнезі або досліджень, у яких продовжували лікування пацієнтів, у яких розвинулося злоякісне новоутворення під час застосування ін'єкції адаліумабу. Слід з особливою обережністю приймати рішення щодо застосування ХАДЛІМИ (або ХАДЛІМИ ПушТач) у таких пацієнтів.

Нелімфомне злоякісне утворення

Під час контрольованих частин 21 досліджень ін'єкції адаліумабу у дорослих пацієнтів із ревматоїдним артритом, псоріатичним артритом, анкілозуючим спондилітом, хворобою Крона, виразковим колітом, гнійним гідраденітом, псоріазом і увеїтом, злоякісні новоутворення, не враховуючи лімфому та немеланомний рак шкіри, спостерігалися з частотою виникнення (95 % ДІ) 6,9 (4,4; 10,6)/1000 пацієнто-років серед 5196 пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу, порівняно з частотою 6,4 (3,5; 11,9)/1000 пацієнто-років серед 3347 пацієнтів контрольної групи (середня тривалість лікування становила 4,0 місяця у пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу, та 3,9 місяця у пацієнтів контрольної групи).

Під час контрольованих частин 21 дослідження ін'єкції адаліумабу для лікування ревматоїдного артриту, псоріатичного артриту, анкілозуючого спондиліту, хвороби Крона, виразкового коліту, гнійного гідраденіту, псоріазу та увеїту, частота виникнення (95 % ДІ) немеланомних видів раку шкіри становила 8,9 (6,1, 13,1) на 1000 пацієнто-років серед пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу, та 3,2 (1,3, 7,7) на 1000 пацієнто-років серед пацієнтів контрольної групи. Серед цих видів раку шкіри частота виникнення плоскоклітинної карциноми (95 % ДІ) становила 2,7 (1,4; 5,5) на 1000 пацієнто-років серед пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу, та 0,6 (0,1; 4,6) на 1000 пацієнто-років серед пацієнтів контрольної групи. Частота виникнення лімфом (95 % ДІ) становила 0,7 (0,2; 2,7)/1000 пацієнто-років серед пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу, та 0,6 (0,1; 4,6)/1000 пацієнто-років серед пацієнтів контрольної групи.

Спостережувана частота злоякісних новоутворень, не враховуючи лімфоми та немеланомні види раку шкіри, становить приблизно (95 % ДІ) 8,5 (7,4, 9,7)/1000 пацієнто-років у контрольованій частині клінічних досліджень та у відкритих розширених дослідженнях, що тривають наразі або завершилися. Частота виникнення немеланомних видів раку шкіри (95 % ДІ) становить приблизно 9,6 (8,5, 10,9) на 1000 пацієнто-років, а спостережувана частота виникнення лімфом (95 % ДІ) – приблизно 1,3 (0,9, 1,8) на 1000 пацієнто-років. Середня тривалість цих досліджень становить приблизно 3,3 роки і включала 6276 дорослих пацієнтів, яким протягом щонайменше одного року вводили ін'єкцію адаліумабу або в яких протягом року після початку терапії спостерігалася виникнення злоякісного новоутворення, що становить більше ніж 26044 пацієнто-років терапії.

Всіх пацієнтів, особливо пацієнтів із псоріазом, що мали інтенсивну терапію імуносупресантами в анамнезі, або пацієнтів із псоріазом, яким проводили лікування псоріазом з УФ опроміненням променями довгохвильового спектра (PUVA-терапія), слід обстежити щодо наявності немеланомного раку шкіри до та протягом лікування ХАДЛІМОЮ (або ХАДЛІМОЮ ПушТач).

Моніторинг та лабораторні дослідження

Немає даних щодо впливу між застосуванням ін'єкції адаліумабу та лабораторними дослідженнями.

Неврологічні розлади

При застосуванні блокаторів ФНП, включаючи ін'єкцію адаліумабу, повідомлялося про поодинокі випадки появи або загострення клінічних симптомів та/або радіографічних ознак демієлінізуючого захворювання, включаючи розсіяний склероз і неврит зорового нерва, а також демієлінізуючого захворювання периферичної нервової системи, включаючи синдром Гійєна–Барре. Лікарям слід проявляти обережність, розглядаючи питання про застосування ХАДЛІМИ (або ХАДЛІМИ ПушТач) у пацієнтів із наявними або нещодавно виниклими демієлінізуючими розладами центральної нервової системи; слід припинити застосування ХАДЛІМИ (або ХАДЛІМИ ПушТач) у разі виникнення зазначених розладів.

Відомо, що існує зв'язок між інтермедіарним увеїтом та демієлінізуючими розладами центральної нервової системи. Неврологічне обстеження слід проводити пацієнтам із неінфекційним інтермедіарним увеїтом перед початком терапії ХАДЛІМОЮ (або ХАДЛІМОЮ ПушТач) з метою оцінки наявних демієлінізуючих розладів центральної нервової системи.

8.1 Особливі групи пацієнтів

8.1.1 Вагітні жінки

Вагітні жінки

Протягом клінічних досліджень оцінка ступеня впливу на вагітність є дуже обмеженою і складаються лише з окремих випадків.

Дослідження ембріофетальної та перинатальної токсичності проводилося на яванських макаках у дозах до 100 мг/кг (що в 266 разів перевищує площу під кривою (AUC) для людини при введенні ін'єкції адаліумабу 40 мг підшкірно з метотрексатом один раз на тиждень, або в 373 разів перевищує AUC для людини при введенні ін'єкції адаліумабу 40 мг підшкірно без метотрексату), не виявило жодних ознак токсичної дії на розвиток плоду внаслідок застосування ін'єкції адаліумабу. Однак достатніх та добре контрольованих досліджень у вагітних жінок немає. Оскільки дослідження репродукції та розвитку тварин не завжди передбачають відповідь у людини, ХАДЛІМУ (або ХАДЛІМУ ПушТач) слід застосовувати під час вагітності лише у разі очевидної необхідності.

У проспективний когортний реєстр вагітних, зведеному Організацією спеціалістів з тератологічної інформації (OTIS)/MotherToBaby в США та Канаді в період із 2004 до 2016 рр., ризик значних вроджених вад у живонароджених немовлят порівнювали в 69 жінок із РА та 152 жінок із ХК, які отримували адаліумаб щонайменше протягом першого триместру, з 74 жінками із РА та 32 жінками з ХК, які не отримували адаліумаб під час вагітності. Частка основних вроджених вад у живонароджених немовлят у когортах, які отримували адаліумаб та без нього становила 10 % (8,7 % РА, 10,5 % ХК) та 7,5 % (6,8 % РА, 9,4 % ХК) відповідно.

Жодних значних вроджених вад не спостерігалось. Це дослідження не може точно встановити, чи існує зв'язок між адаліумабом та ризиком розвитку значних вроджених вад через методологічні обмеження реєстру, що включають невеликий розмір вибірки, довільний характер дослідження та нерандомізований дизайн.

Ін'єкція адаліумабу може проникати через плаценту в сироватку крові немовлят, матері яких отримували ін'єкцію адаліумабу під час вагітності. Тому в таких немовлят може бути підвищений ризик розвитку інфекції. Введення живих вакцин немовлятам, які піддавалися впливу ін'єкції адаліумабу внутрішньоутробно, не рекомендується протягом п'яти місяців після останнього введення ін'єкції адаліумабу матері в період вагітності.

Пологи та розродження

Вплив ін'єкції адаліумабу на пологи та розродження невідомий.

8.1.2 Годування груддю

Жінки в період годування груддю

Обмежені опубліковані дані свідчать про те, що адаліумаб наявний в грудному молоці в дуже низьких концентраціях – від 0,1 % до 1 % від рівня в сироватці крові матері. Опубліковані дані свідчать, що системний вплив адаліумабу на немовлят, які знаходяться на грудному вигодовуванні, є мало ймовірним, оскільки адаліумаб є великою молекулою та піддається розщепленню в шлунково-кишковому тракті. Однак ефекти місцевого впливу на шлунково-кишковий тракт невідомі. Слід оцінити користь грудного вигодовування для розвитку та здоров'я дитини, а також клінічну потребу матері в адаліумабі та будь-які потенційні побічні ефекти для немовляти, що знаходиться на грудному вигодовуванні, від застосування адаліумабу, а також основний стан матері.

8.1.3 Діти (віком < 18 років)

Поліартикулярний ЮІА

Ефективність та безпеку застосування ін'єкції адаліумабу вивчали у дітей віком від 4 до 17 років ($n = 171$) та від 2 до 4 років ($n = 32$). Жодних загальних відмінностей в ефективності та безпеці між двома віковими групами не спостерігалось. Досліджень щодо застосування ін'єкції адаліумабу у дітей із поліартикулярним ЮІА віком до 2 років або у дітей із масою тіла менше 10 кг не проводили.

Увеїт у дітей

Ефективність та безпеку застосування ін'єкції адаліумабу вивчали у дітей із увеїтом віком від 2 до 17 років ($n = 90$, рандомізація 2:1 у групі ін'єкції адаліумабу:плацебо). Доступні дані щодо дітей із увеїтом віком від 2 до < 3 років є дуже обмеженими. Серйозні побічні явища були більш частими у дітей віком 4 роки та молодше.

8.1.4 Пацієнти літнього віку (віком > 65 років)

Загалом 519 пацієнтів із ревматоїдним артритом віком 65 років і старше, включаючи 107 пацієнтів віком 75 років і старше, отримували ін'єкцію адаліумабу під час клінічних досліджень DE009, DE011, DE019 та DE031. Загальних відмінностей в ефективності між цими пацієнтами та більш молодими пацієнтами не спостерігалось. Частота розвитку тяжких інфекцій та злоякісних новоутворень у пацієнтів,

які отримували ін'єкцію адаліумабу віком старше 65 років була вищою, ніж у пацієнтів віком до 65 років. У зв'язку з тим, що загальна частота розвитку інфекцій та злоякісних новоутворень у пацієнтів літнього віку вища, слід бути обережними при лікуванні осіб цієї вікової категорії.

9 ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ

Профілі побічних реакцій на лікарський засіб, зареєстровані в клінічних дослідженнях, у яких ХАДЛІМУ порівнювали з референтним біологічним лікарським засобом, були подібними. Опис побічних реакцій у цьому розділі базується на клінічному досвіді застосування референтного біологічного лікарського засобу.

9.1 Огляд побічних реакцій

Найбільш серйозними побічними реакціями були [див. (ПОПЕРЕДЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ)]:

- тяжкі інфекції
- неврологічні розлади
- злоякісні новоутворення

Найбільш поширеною побічною реакцією у пацієнтів із ревматоїдним артритом, які отримували ін'єкцію адаліумабу, була реакція в місці введення. У контрольованих дослідженнях лікування ревматоїдного артриту, поліартикулярного ЮІА, псоріатичного артриту, анкілозуючого спондиліту, хвороби Крона у дорослих пацієнтів та дітей, виразкового коліту, гнійного гідраденіту у дорослих, псоріазу та увеїту у дорослих у 13 % пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу, розвивалися реакції у місці введення (еритема та/або свербіж, крововилив, біль або набряк) порівняно з 7 % пацієнтів, які отримували контрольний препарат. Більшість реакцій у місці введення були легкими та загалом не потребували відміни препарату.

Частка пацієнтів із ревматоїдним артритом, які припинили лікування через побічні явища під час подвійної сліпої, плацебо-контрольованої частини досліджень лікування ревматоїдного артриту DE009, DE011, DE019 та DE031, становила 7,0 % для пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу, та 4,0 % для пацієнтів, які отримували плацебо. Найпоширенішими побічними явищами, що призводили до припинення застосування ін'єкції адаліумабу, були реакція клінічного загострення (0,7 %), висип (0,3 %) та пневмонія (0,3 %).

Серед пацієнтів із ревматоїдним артритом у плацебо-контрольованих дослідженнях летальні наслідки спостерігалися в 8 із 1380 (0,58 %) пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу, порівняно з 1 із 690 (0,14 %) пацієнтів, які отримували плацебо. Рівень смертності в обох групах лікування був менший, ніж очікуваний для нормальної популяції, при цьому стандартний коефіцієнт смертності (SMR) становив 0,87 (95 % ДІ, 0,38, 1,72) у групі застосування ін'єкції адаліумабу та 0,25 (95 % ДІ, 0,00, 1,37) у групі плацебо.

У дослідженні DE019 553 пацієнти отримали щонайменше одну дозу ін'єкції адаліумабу, а 202 пацієнти завершили 10-річне дослідження. Загалом 24 пацієнти померли протягом 10-річного періоду експозиції ін'єкції адаліумабу (4 – під час подвійної сліпої фази, 14 – під час відкритої розширеної фази та ще 6 – після припинення прийому препарату). Серед летальних наслідків, що виникали під час лікування, найпоширенішими причинами були: 4 випадки сепсису, 3 випадки раку і 3 розлади з боку дихальної системи. Однак загальна кількість летальних наслідків не була вище за розраховану відповідно до стандартизованих коефіцієнтів смертності з урахуванням віку.

З 553 пацієнтів 23,0 % припинили лікування через побічне явище. Найпоширенішими побічними явищами, пов'язаними з припиненням застосування досліджуваного препарату, були пневмонія та рак молочної залози (n = 5

для кожного). Вдома, пневмонія, целюліт та гістоплазмоз ($n = 3$ для кожного) були найпоширенішими побічними явищами, пов'язаними з лікуванням, що призводили до припинення застосування досліджуваного препарату.

Загалом у 49 % пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу, спостерігалися серйозні побічні явища; при цьому 15,7 % з них щонайменше ймовірно були пов'язані з досліджуваним препаратом. Найчастішими серйозними побічними явищами були загострення ревматоїдного артриту ($n = 35$, 6,3 %), пневмонія ($n = 26$, 4,7 %) та інфаркт міокарда ($n = 10$, 1,8 %); з них лише пневмонія вважалася щонайменше ймовірно пов'язаною з досліджуваним препаратом.

Найчастіше повідомлялося про побічні явища, що виникали під час лікування такі як інфекції (загалом $n = 448$, 81 %; серйозні інфекції $n = 85$, 15,4 %) та реакції в місці введення ($n = 115$, 20,8 %).

Серед 553 пацієнтів побічні явища, що становлять особливий інтерес, включали 35 пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями, не враховуючи немеланомний рак шкіри (у тому числі 5 випадків лімфоми); та 3 пацієнтів із туберкульозом. Серйозні побічні явища, що становлять особливий інтерес, включали 5 пацієнтів із легеневою емболією та дивертикулітом; 2 пацієнтів із розсіяним склерозом та 1 пацієнта з реакцією гіперчутливості.

Застосування ін'єкції адаліумабу також вивчали в 542 пацієнтів із раннім ревматоїдним артритом (тривалість захворювання менше трьох років), які раніше не отримували метотрексат (дослідження DE013). У цій групі пацієнтів не виявили жодних нових сигналів безпеки порівняно з профілем безпеки, який спостерігався в дослідженнях ін'єкції адаліумабу DE009, DE011, DE019 та DE031. У цьому дослідженні летальні наслідки спостерігалися в 5 з 542 (0,92 %) пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу, порівняно з 1 із 257 (0,39 %) пацієнтів, які отримували метотрексат. Рівень смертності в обох групах лікування був менший, ніж очікуваний для нормальної популяції, при цьому стандартний коефіцієнт смертності (SMR) становив 0,57 (95 % ДІ, 0,18, 1,32) у групі застосування ін'єкції адаліумабу та 0,22 (95 % ДІ, 0,00, 1,23) у групі метотрексату.

Застосування ін'єкції адаліумабу також вивчали в 395 пацієнтів із псоріатичним артритом у двох плацебо-контрольованих дослідженнях та у відкритому розширеному дослідженні у 393 пацієнтів із анкілозуючим спондилітом у двох плацебо-контрольованих дослідженнях та в більше ніж 1500 пацієнтів із хворобою Крона у п'яти плацебо-контрольованих та двох відкритих розширених дослідженнях. Профіль безпеки для пацієнтів із псоріатичним артритом, які отримували ін'єкцію адаліумабу, 40 мг один раз на два тижні, був подібний до профілю безпеки, який спостерігався у пацієнтів із ревматоїдним артритом у дослідженнях ін'єкції адаліумабу DE009, DE011, DE019, DE031 та DE013. Протягом контрольованого періоду досліджень лікування псоріатичного артриту у пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу або плацебо, летальні наслідки не спостерігалися. Протягом відкритого дослідження лікування псоріатичного артриту в 382 пацієнтів із експозицією 795,7 пацієнто-років повідомлялося про два летальні наслідки. Рівень смертності був меншим, ніж очікуваний у нормальній популяції, при цьому стандартний коефіцієнт смертності (SMR) становив 0,39 (95 % ДІ, 0,04, 1,43). Серед пацієнтів, які брали участь у відкритому дослідженні лікування псоріазу в 1468 пацієнтів із експозицією 4068,6 пацієнто-років повідомлялося про 5 летальних наслідків.

Ін'єкцію адаліумабу також досліджували в 1010 пацієнтів із виразковим колітом (ВК) у двох рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях (M06-826, протягом 8 тижнів, та M06-827, протягом 52 тижнів) та у відкритому розширеному дослідженні. У групі пацієнтів із виразковим колітом не спостерігалася нових сигналів безпеки. Протягом контрольованого періоду досліджень лікування виразкового коліту у пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу або плацебо, летальні наслідки не спостерігалися. У загальній програмі досліджень ін'єкції адаліумабу для лікування виразкового коліту в 1010 пацієнтів із експозицією 2007,4 пацієнто-років (622 пацієнти отримували лікування > 1 року), 2 летальні випадки, що виникали під час лікування, спостерігалися під час довготривалого відкритого розширеного дослідження (зупинка серцево-легеневої діяльності та правошлуночкова

недостатність). У подвійних сліпих контрольованих дослідженнях лікування виразкового коліту не спостерігалось нових сигналів безпеки порівняно з відомим профілем безпеки для ін'єкції адаліумабу.

Ін'єкцію адаліумабу також досліджували в 727 дорослих пацієнтів із гнійним гідраденітом (ГГ) у трьох рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях та відкритому розширеному дослідженні. Протягом плацебо-контрольованих періодів про жодні летальні наслідки не повідомлялося. У загальній програмі досліджень ін'єкції адаліумабу для лікування гнійного гідраденіту в 727 пацієнтів із експозицією 635,7 пацієнто-років (281 пацієнт отримував лікування > 1 рік), повідомлялося про 2 летальні наслідки, що виникали під час лікування (зупинка серцево-легеневої діяльності та аутоімунний панкреатит). У групі пацієнтів із гнійним гідраденітом у дорослих не спостерігалися нові сигнали безпеки.

Ін'єкцію адаліумабу також досліджували в 464 дорослих пацієнтів із увеїтом у двох рандомізованих плацебо-контрольованих подвійних сліпих дослідженнях (M10-877 та M10-880) та відкритому розширеному дослідженні (M11-327). У групі пацієнтів із увеїтом у дорослих не виявили нових сигналів безпеки для ін'єкції адаліумабу. У загальній програмі досліджень ін'єкції адаліумабу для лікування увеїту у дорослих із 464 дорослих пацієнтів, у яких застосовували ін'єкцію адаліумабу, з експозицією 1119,97 пацієнто-років, повідомлялося про 6 летальних наслідків, які виникали під час лікування (хронічна ниркова недостатність, розшарування аорти/гостра тампонада, В-клітинна лімфома, абсцес головного мозку, карцинома підшлункової залози та нещасний випадок). Повідомлялося про два летальні наслідки протягом контрольованого періоду досліджень лікування увеїту у дорослих, і ще 4 – протягом відкритого розширеного дослідження.

Аутоантитіла

У дослідженнях DE009, DE011, DE019, DE031 та DE013 зразки сироватки крові пацієнтів досліджували на наявність аутоантитіл у декількох періодах часу. У цих контрольованих дослідженнях лікування ревматоїдного артриту в 11,9 % пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу, та в 8,1 % пацієнтів, які отримували плацебо або активний контроль, що мали негативні титри антинуклеарних антитіл (АНА) на початковому рівні, на 24-му тижні розвинулися позитивні титри. У двох пацієнтів із 3441, які отримували ін'єкцію адаліумабу, спостерігалися клінічні ознаки, що свідчать про новий випадок вовчакоподібного синдрому. Стан пацієнтів покращувався після припинення терапії. У жодного пацієнта не спостерігалось люпус-нефриту або симптомів ураження центральної нервової системи. Вплив довготривалого лікування ін'єкцією адаліумабу на розвиток аутоімунних захворювань невідомий.

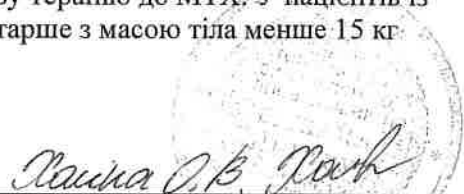
Імуногенність

Утворення антитіл до ін'єкції адаліумабу пов'язано зі збільшеним кліренсом та зниженою ефективністю ін'єкції адаліумабу. Не спостерігається жодної очевидної кореляції між наявністю антитіл до ін'єкції адаліумабу і побічними явищами.

Діти

У клінічних дослідженнях лікування поліартикулярного ЮІА ін'єкцією адаліумабу частка пацієнтів, які досягали відповіді PedACR, була нижчою у пацієнтів із позитивним результатом на антитіла до ін'єкції адаліумабу (ААА), порівняно з ААА-негативними пацієнтами.

У пацієнтів із поліартикулярним ЮІА віком від 4 до 17 років (дослідження DE038), антитіла до ін'єкції адаліумабу виявилися в 27/171 пацієнтів (15,8 %), які отримували ін'єкцію адаліумабу. У пацієнтів, які одночасно не отримували МТХ, частота випадків становила 22/86 (25,6 %) порівняно з 5/85 (5,9 %), у яких ін'єкцію адаліумабу застосовували як додаткову терапію до МТХ. У пацієнтів із поліартикулярним ЮІА віком від 2 до < 4 років або віком 4 роки і старше з масою тіла менше 15 кг (дослідження M10-444) антитіла до ін'єкції адаліумабу



виявили в 7 % (1/15) пацієнтів, та один пацієнт одночасно отримував МТХ.

Дорослі

У дослідженнях DE009, DE011 та DE019 пацієнтів із ревматоїдним артритом досліджували на наявність антитіл до ін'єкції адаліумабу у декількох періодах часу протягом періоду від 6 до 12 місяців. Приблизно в 5 % (58/1062) дорослих пацієнтів із ревматоїдним артритом, які отримували ін'єкцію адаліумабу, щонайменше один раз протягом лікування виявляли низький титр антитіл до ін'єкції адаліумабу, які були нейтралізуючими за результатами аналізу *in vitro*. У пацієнтів, які одночасно отримували метотрексат, частота випадків продукування антитіл була нижчою, ніж у пацієнтів, які отримували монотерапію ін'єкцією адаліумабу (1 % порівняно з 12 %). При монотерапії у пацієнтів, які отримували дозу один раз на два тижні, антитіла утворювалися частіше, ніж у тих, які отримували дозу один раз на тиждень. У пацієнтів, які отримували рекомендовану дозу 40 мг один раз на два тижні в якості монотерапії, відповідь за показником Американської колегії ревматологів (ACR 20) була нижчою у пацієнтів із позитивним результатом тесту на антитіла, ніж у пацієнтів із негативним результатом тесту на антитіла. Довготривала імуногенність ін'єкції адаліумабу невідома.

У пацієнтів із псоріатичним артритом антитіла до ін'єкції адаліумабу виявлялися в 38/376 пацієнтів (10 %), які отримували ін'єкцію адаліумабу. У пацієнтів, які одночасно не отримували метотрексат, частота випадків становила 13,5 % (24/178 пацієнтів) порівняно з 7 % (14/198 пацієнтів), у яких ін'єкцію адаліумабу застосовували як додаткову терапію до метотрексату.

У пацієнтів із анкілозуючим спондилітом антитіла до ін'єкції адаліумабу виявлялися в 17/204 пацієнтів (8,3 %), які отримували ін'єкцію адаліумабу. У пацієнтів, які одночасно не отримували метотрексат, частота випадків становила 16/185 (8,6 %) порівняно з 1/19 (5,3 %), у яких ін'єкцію адаліумабу застосовували як додаткову терапію до метотрексату.

У пацієнтів із хворобою Крона антитіла до ін'єкції адаліумабу виявлялися в 2,6 % (7/269) пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу.

У пацієнтів із виразковим колітом антитіла до ін'єкції адаліумабу виявлялися в 5,0 % (19/379) пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу. Клінічне значення цього не відоме.

У пацієнтів із ГГ середнього та важкого ступеня антитіла до ін'єкції адаліумабу виявлялися в 10/99 пацієнтів (10,1 %), які отримували ін'єкцію адаліумабу.

У пацієнтів із псоріазом антитіла до ін'єкції адаліумабу виявлялися в 77/920 пацієнтів (8,4 %), які отримували монотерапію ін'єкцією адаліумабу.

У пацієнтів із бляшковим псоріазом частота випадків утворення антитіл при монотерапії ін'єкцією адаліумабу становила 8 %. Однак через обмеження умов аналізу антитіла до ін'єкції адаліумабу можна було виявляти, якщо рівні ін'єкції адаліумабу в сироватці крові становили < 2 мкг/мл. Серед цих пацієнтів, у яких рівні ін'єкції адаліумабу в сироватці крові становили < 2 мкг/мл (приблизно 40 % від загальної кількості пацієнтів у дослідженні), рівень імуногенності становив 20,7 %. У пацієнтів із бляшковим псоріазом, які отримували довготривалу монотерапію ін'єкцією адаліумабу, що брали участь у дослідженні відміни та відновлення лікування та в яких рівень ін'єкції адаліумабу в сироватці крові становив < 2 мкг/мл (приблизно 12 % від загальної кількості пацієнтів у дослідженні), рівень імуногенності становив 16 %; при цьому загальна частота випадків утворення антитіл до відміни лікування становила 1,9 %, а після відновлення лікування — 2,3 %.

У пацієнтів із неінфекційним увеїтом антитіла до ін'єкції адаліумабу виявлялися в 4,8 % (12/249) пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу. Однак, через обмеження умов аналізу,

антитіла до ін'єкції адаліумабу можна було виявити лише тоді, коли рівень ін'єкції адаліумабу в сироватці крові становив < 2 мкг/мл. Серед пацієнтів, у яких рівні ін'єкції адаліумабу в сироватці крові становили менше 2 мкг/мл (приблизно 23 % від загальної кількості пацієнтів у дослідженні), рівень імуногенності становив 21,1 %.

Дані відображають відсоток пацієнтів, які були визнані позитивними на антитіла до ін'єкції адаліумабу за результатами твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA), і він значно залежить від чутливості та специфічності аналізу. Крім того, на спостережувану частоту випадків позитивного аналізу на антитіла може впливати декілька факторів, включаючи обробку проб, час відбору проб, супутні лікарські засоби та основне захворювання. У зв'язку з цим порівняння частоти випадків утворення антитіл до ін'єкції адаліумабу із частотою випадків утворення антитіл до інших лікарських препаратів може вводити в оману.

Інфекції

Дорослі

У 23 контрольованих дослідженнях ревматоїдного артриту, псоріатичного артриту, анкілозуючого спондиліту, хвороби Крона, виразкового коліту, гнійного гідраденіту, псоріазу та увеїту частота виникнення інфекції становила 147,4 на 100 пацієнто-років серед 5630 пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу, та 142,7 на 100 пацієнто-років серед 3587 пацієнтів контрольної групи. Переважно такими інфекціями були назофарингіт, інфекції верхніх дихальних шляхів та синусит. Більшість пацієнтів продовжували застосовувати ін'єкцію адаліумабу після зникнення інфекції.

Частота виникнення тяжких інфекцій становила 3,4 на 100 пацієнто-років у пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу, та 3,2 на 100 пацієнто-років у пацієнтів, які отримували плацебо та контроль.

У контрольованих та відкритих дослідженнях ін'єкції адаліумабу повідомлялося про тяжкі інфекції, такі як легіонельоз (0,02 на 100 пацієнто-років). Про випадки лістеріозу не повідомлялося, тому очікувана частота становила 0,01 на 100 пацієнто-років. Протягом постмаркетингового періоду надходили спонтанні повідомлення про обидві інфекції.

У контрольованих та відкритих дослідженнях ін'єкції адаліумабу повідомлялося про тяжкі інфекції (включаючи поодинокі випадки інфекцій із летальним наслідком), включаючи повідомлення про туберкульоз (включаючи міліарну та позалегенеу локалізації) та інвазивні опортуністичні інфекції (наприклад, дисемінований гістоплазмоз, пневмоцистну пневмонію та аспергільоз). Більшість випадків туберкульозу спостерігалися протягом перших восьми місяців після початку терапії, які можуть вказувати на рецидив латентного захворювання.

У подвійних сліпих контрольованих частинах двох клінічних досліджень ін'єкції адаліумабу у пацієнтів із ВК тяжкі інфекції спостерігалися в 4/480 пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу; до них належали апендицит ($n = 1$), анальний абсцес ($n = 1$), катетерний сепсис ($n = 1$) та сальмонельоз ($n = 1$). Тяжкі інфекції спостерігалися в 8 пацієнтів, які отримували плацебо. Опортуністичні інфекції спостерігалися в 7/480 пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу; до них належали кандидоз ($n = 3$), кандидоз стравоходу ($n = 1$) та кандидоз порожнини рота ($n = 3$). Опортуністичні інфекції спостерігалися в 3 пацієнтів, які отримували плацебо.

У подвійних сліпих контрольованих частинах трьох клінічних досліджень ін'єкції адаліумабу у пацієнтів із ГГ тяжкі інфекції спостерігалися в 4/419 пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу; до них належали інфекція, викликана *Escherichia* ($n = 1$), генітальна бактеріальна інфекція ($n = 1$), інфекція ($n = 1$), пілоїдальна кіста ($n = 1$) та пієлонефрит ($n = 1$). Тяжкі інфекції спостерігалися в 2/366 пацієнтів, які отримували плацебо.

У контрольованій частині двох подвійних сліпих клінічних досліджень ін'єкції адаліумабу у пацієнтів із увеїтом тяжкої інфекції спостерігалися в 7/250 (2,8 %) пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу; до них належали пневмонія (n = 2) і по 1 випадку бронхіту, пілоридальної кісти, легіонельозної пневмонії, туберкульозу, інфекції верхніх дихальних шляхів та інфекції сечовивідних шляхів. Тяжкі інфекції спостерігалися в 4/250 (1,6 %) пацієнтів, які отримували плацебо. Опортуністичні інфекції спостерігалися в 7/250 пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу; до них належали активний туберкульоз (n = 1), латентний туберкульоз (n = 4) та кандидоз порожнини рота (n = 2). Латентний туберкульоз спостерігався в 1 пацієнта, який отримував плацебо. У відкритому розширеному дослідженні (M11-327) скоригована за експозицією частота тяжких інфекцій була більшою у пацієнтів, які одночасно отримували системні кортикостероїди та імуносупресанти окрім лікування ін'єкцією адаліумабу.

Діти

У контрольованому дослідженні поліартикулярного ЮІА (дослідження DE038) частота побічних явищ, що являли собою інфекцію, становила 238,5 на 100 пацієнто-років у пацієнтів із ЮІА, які отримували ін'єкцію адаліумабу, порівняно з 269,5 на 100 пацієнто-років у пацієнтів, які отримували контроль (плацебо), а частота тяжких інфекцій становила 6,1 на 100 пацієнто-років у пацієнтів із ЮІА, які отримували ін'єкцію адаліумабу, порівняно з 0 випадків у пацієнтів, які отримували контроль (плацебо).

У відкритому дослідженні поліартикулярного ЮІА (дослідження M10-444) частота побічних явищ, таких як інфекції, становила 206,2 на 100 пацієнто-років під час отримання ін'єкції адаліумабу, а частота тяжких інфекцій – 6,7 на 100 пацієнто-років під час отримання ін'єкції адаліумабу.

У рандомізованому контрольованому дослідженні (SYCAMORE) у дітей із активним хронічним неінфекційним переднім увеїтом, пов'язаним із ЮІА, частота побічних ефектів, таких як інфекції, становила 236,4 на 100 пацієнто-років (77 %) для групи, яка отримувала ін'єкцію адаліумабу, порівняно з 164,5 на 100 пацієнто-років (40 %) для контрольної групи (плацебо). Частота тяжких інфекцій становила 17,1 на 100 пацієнто-років (13 %) у пацієнтів із увеїтом, які отримували ін'єкцію адаліумабу, порівняно з 0 випадків у пацієнтів, які отримували контроль (плацебо).

Реакції в місці введення

У контрольованих клінічних дослідженнях у дорослих та дітей у 13 % пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу, розвинулися реакції в місці введення (еритема та/або свербіж, крововилив, біль або набряк) порівняно з 7 % пацієнтів, що отримували плацебо або активний контроль. Реакції в місці введення зазвичай не вимагали припинення прийому лікарського препарату.

Злоякісні новоутворення

Під час клінічних досліджень у пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу, спостерігалася більшість випадків злоякісних новоутворень порівняно з пацієнтами контрольної групи. Див. **(ПОПЕРЕДЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ, Злоякісні новоутворення)**.

Неврологічні розлади

У 21 контрольованому дослідженні дорослих пацієнтів із ревматоїдним артритом, псоріатичним артритом, анкілозуючим спондилітом, хворобою Крона, виразковим колітом, гнійним гідраденітом та псоріазом частота нових випадків або загострень демієлінізуючого захворювання центральної нервової системи (включаючи розсіяний склероз та неврит зорового нерва) та демієлінізуючого захворювання периферичної нервової системи (включаючи синдром Г'єєна-Барре) становила менше 0,4 на 1000 пацієнто-років у 5380 пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу, та 0,7 на 1000 пацієнто-років у 3337 пацієнтів контрольної групи. У контрольованих та відкритих

дослідженнях за участю дорослих пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу, частота виникнення (95 % ДІ) демієлінізуючих розладів становила 0,7 (0,4, 1,1) на 1000 пацієнто-років. Протягом постмаркетингового періоду надходили спонтанні повідомлення про демієлінізуючі захворювання.

У контрольованій частині двох клінічних подвійних сліпих досліджень ін'єкції адаліумабу у дорослих пацієнтів із увеїтом повідомлялося про 1 (0,4 %) випадок розсіяного склерозу серед 250 пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу. У програмі досліджень увеїту у дорослих, що включає відкрите дослідження, частота (95 % ДІ) демієлінізуючих захворювань (таких як розсіяний склероз та неврит зорового нерва) становила 5,4 (2,0, 11,7) на 1000 пацієнто-років.

Див. (ПОПЕРЕДЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ, Неврологічні розлади).

Псоріаз: вперше виявлений та загострення

Про випадки вперше виявленого псоріазу, включаючи пустульозний псоріаз та долонно-підшовний псоріаз, а також про випадки загострення раніше наявного псоріазу повідомлялося під час застосування блокаторів ФНП, включаючи ін'єкцію адаліумабу. Більшість таких пацієнтів одночасно отримували імуносупресанти (наприклад, метотрексат, кортикостероїди). Деякі з таких пацієнтів потребували госпіталізації. У більшості пацієнтів спостерігалось покращення перебігу псоріазу після припинення прийому блокатора ФНП. У деяких пацієнтів спостерігалися рецидиви псоріазу після повторного застосування іншого блокатора ФНП. Питання припинення прийому ХАДЛІМА (або ХАДЛІМА ПушТач) слід розглянути в тяжких випадках і таких, де не спостерігається покращення, або таких, де спостерігається загострення, незважаючи на місцеве лікування.

Підвищення рівня печінкових ферментів

У контрольованих дослідженнях 3 фази ін'єкції адаліумабу (40 мг один раз на два тижні підшкірно) у пацієнтів із РА та ПсА протягом контрольованого періоду, тривалістю від 4 до 104 тижнів, підвищення рівня аланінтрансамінази (АЛТ) ≥ 3 разів від верхньої межі норми (ВМН) спостерігалось у 3,7 % пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу, та у 1,6 % пацієнтів контрольної групи. Оскільки більшість пацієнтів у цих дослідженнях також отримувала препарати, які спричиняють підвищення рівня печінкових ферментів (наприклад, НПЗП, МТХ), взаємозв'язок між застосуванням ін'єкції адаліумабу та підвищенням рівня печінкових ферментів не з'ясований.

У контрольованих дослідженнях 3 фази ін'єкції адаліумабу (початкові дози 160 мг і 80 мг або 80 мг і 40 мг у 1-й і 15-й дні відповідно, а потім 40 мг один раз на два тижні) у дорослих пацієнтів із хворобою Крона протягом контрольованого періоду, тривалістю від 4 до 52 тижнів, підвищення рівня АЛТ ≥ 3 разів від ВМН спостерігалось в 0,9 % пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу, та в 0,9 % пацієнтів контрольної групи.

У контрольованих дослідженнях 3 фази ін'єкції адаліумабу (початкові дози 160 мг і 80 мг у 1-й і 15-й дні відповідно, а потім 40 мг один раз на два тижні) у пацієнтів із ВК протягом контрольованого періоду, тривалістю від 1 до 52 тижнів, підвищення рівня АЛТ ≥ 3 разів від ВМН спостерігалось в 1,5 % пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу, та в 1,0 % пацієнтів контрольної групи. Частоту підвищення рівня АЛТ ≥ 5 разів від ВМН спостерігали в 0,5 % пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу, та в 0,2 % пацієнтів контрольної групи.

У контрольованих дослідженнях 3 фази ін'єкції адаліумабу (початкова доза 80 мг, а потім 40 мг один раз на два тижні) у пацієнтів із бляшковим псоріазом протягом контрольованого періоду, тривалістю від 12 до 24 тижнів, підвищення рівня АЛТ ≥ 3 разів від ВМН спостерігалось в 1,8 % пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу, та в 1,8 % пацієнтів контрольної групи.

У контрольованих дослідженнях 3 фази ін'єкції адаліумабу (40 мг один раз на два тижні) у пацієнтів із анкілозуючим спондилітом протягом контрольованого періоду від 12 до 24 тижнів підвищення АЛТ ≥ 3 разів від ВМН спостерігалися в 2,4 % пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу, та в 0,7 % пацієнтів контрольної групи.

У контрольованих дослідженнях ін'єкції адаліумабу (початкові дози 160 мг на 0-му тижні та 80 мг на 2-му тижні, потім 40 мг один раз на тиждень, починаючи з 4-го тижня) у пацієнтів із гнійним гідраденітом протягом контрольованого періоду, тривалістю від 12 до 16 тижнів, підвищення рівня АЛТ ≥ 3 разів від ВМН спостерігалися в 0,3 % пацієнтів, які отримували адаліумаб, та в 0,6 % пацієнтів контрольної групи.

У контрольованих дослідженнях 3 фази ін'єкції адаліумабу (початкові дози 80 мг на 0-му тижні, а потім 40 мг один раз на два тижні, починаючи з 1-го тижня) у дорослих пацієнтів із увеїтом із експозицією 165,4 пацієнто-років та 119,8 пацієнто-років у пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу, та пацієнтів контрольної групи відповідно, підвищення АЛТ ≥ 3 разів від ВМН спостерігалося в 2,4 % пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу, та в 2,4 % пацієнтів контрольної групи.

Для всіх показань у клінічних дослідженнях пацієнти мали безсимптомне підвищення рівня АЛТ і в більшості випадків підвищення було минулим та зникало під час довготривалого лікування. Однак у постмаркетинговому дослідженні від пацієнтів, які отримували блокатори ФНП, включаючи ін'єкцію адаліумабу, надходили поодинокі повідомлення про тяжкі реакції з боку печінки, включаючи печінкову недостатність, а також про менш тяжкі порушення функції печінки, які можуть передувати печінковій недостатності, такі як гепатит, включаючи аутоімунний гепатит. Причинно-наслідковий зв'язок із застосуванням ін'єкції адаліумабу залишається не з'ясованим.

Супутня терапія з азатіоприном/6-меркаптопурином

Під час досліджень за участю дорослих пацієнтів із хворобою Крона спостерігалася більша частота злоякісних новоутворень та побічних явищ, пов'язаних із виникненням тяжких інфекцій, при одночасному застосуванні ін'єкції адаліумабу та азатіоприну/6-меркаптопурину порівняно із застосуванням ін'єкції адаліумабу окремо.

9.2 Побічні реакції у клінічних дослідженнях

Оскільки клінічні дослідження проводять за дуже специфічних умов, частоти побічних реакцій, що спостерігаються в клінічних дослідженнях, можуть не відображати частоти, що спостерігаються на практиці, і їх не слід порівнювати з частотами в клінічних дослідженнях іншого лікарського засобу. Інформація про побічні реакції, отримана в ході клінічних досліджень, є корисною для виявлення побічних явищ, пов'язаних з прийомом лікарських засобів, та для приблизної оцінки частот.

Дорослі

Ревматоїдний артрит

Опис джерел даних

Дані, описані нижче, відображають експозицію ін'єкції адаліумабу у 3046 пацієнтів, включаючи більше ніж 2000 пацієнтів із експозицією протягом шести місяців та більше ніж 1500 пацієнтів із експозицією протягом більше одного року (дослідження DE009, DE011, DE019, DE031 та DE013). Застосування ін'єкції адаліумабу вивчали в плацебо-контрольованих дослідженнях та довготривалих подальших дослідженнях тривалістю до 60 місяців у пацієнтів із ревматоїдним артритом середнього та тяжкого ступеня, які мали невдалу попередню терапію DMARDs; їх середній вік становив 54 роки, 77 % були жінками та 91 % європейської раси (дослідження DE009, DE011, DE019, DE031). Додаткове дослідження (дослідження DE013) проводили у пацієнтів із нещодавно діагнованим ревматоїдним артритом, які раніше не отримували метотрексат. Більшість пацієнтів отримували ін'єкцію адаліумабу 40 мг один раз на два тижні.

Відносна частота побічних реакцій

У таблиці 4 узагальнені побічні реакції, про які повідомляли щонайменше 1 % пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу 40 мг один раз на два тижні, а також усі інші досліджені дози ін'єкції адаліумабу, у порівнянні з плацебо або метотрексатом (дослідження DE013). Частоти побічних реакцій у пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу 40 мг один раз на тиждень, були подібними до частот у пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу один раз на два тижні. У дослідженні DE019 типи та частота побічних реакцій у 10-річному відкритому розширеному дослідженні були подібними до тих, що спостерігалися в однорічній подвійній сліпій частині.

Таблиця 4. Кількість та відсоток пацієнтів із ≥ 1 % побічних явищ, які виникали під час лікування та щонайменше ймовірно пов'язані із досліджуванним препаратом, протягом контрольованого періоду в дослідженнях лікування ревматоїдного артриту (дослідження DE009, DE011, DE019, DE031, DE013)

Системно-органний клас (SOC)	Ін'єкція адаліумабу 40 мг п/ш 1 раз на 2 тижні N = 1247 n (%)	Ін'єкція адаліумабу (всі дози ін'єкції адаліумабу) N = 1922 n (%)	Плацебо (крім дослідження DE013) N = 690 n (%)	MTX (Дослідження DE013) N = 257 n (%)
Порушення з боку травної системи				
Нудота	80 (6,4)	112 (5,8)	12 (1,7)	33 (12,8)
Діарея	47 (3,8)	60 (3,1)	17 (2,5)	18 (7,0)
Біль у животі	22 (1,8)	29 (1,5)	5 (0,7)	3 (1,2)
Біль у верхній частині живота	20 (1,6)	25 (1,3)	0 (0,0)	13 (5,1)
Виразка ротової порожнини	17 (1,4)	24 (1,2)	5 (0,7)	12 (4,7)
Диспепсія	14 (1,1)	21 (1,1)	4 (0,6)	7 (2,7)
Бльовання	16 (1,3)	20 (1,0)	5 (0,7)	6 (2,3)
Загальні порушення та реакції в місці введення				
Подразнення в місці введення	74 (5,9)	122 (6,3)	61 (8,8)	3 (1,2)
Реакція в місці введення	49 (3,9)	67 (3,5)	3 (0,4)	2 (0,8)
Біль в місці введення	36 (2,9)	63 (3,3)	24 (3,5)	6 (2,3)
Еритема в місці введення	36 (2,9)	60 (3,1)	2 (0,3)	1 (0,4)
Втома	37 (3,0)	58 (3,0)	7 (1,0)	9 (3,5)
Висип у місці введення	17 (1,4)	22 (1,1)	2 (0,3)	0 (0,0)
Захворювання, подібне до грипу	15 (1,2)	21 (1,1)	2 (0,3)	8 (3,1)
Пірексія	13 (1,0)	20 (1,0)	1 (0,1)	6 (2,3)
Інфекції та інвазії				
Назофарингіт	61 (4,9)	95 (4,9)	10 (1,5)	28 (10,9)
Інфекції верхніх дихальних шляхів	72 (5,8)	93 (4,8)	15 (2,2)	17 (6,6)
Синусит	46 (3,7)	55 (2,9)	17 (2,5)	4 (1,6)
Вірус простого герпесу	33 (2,6)	48 (2,5)	6 (0,9)	5 (1,9)

Системно-органный клас (SOC)	Ін'єкція адалімумабу 40 мг п/ш 1 раз на 2 тижні N = 1247 n (%)	Ін'єкція адалімумабу (всі дози ін'єкції адалімумабу) N = 1922 n (%)	Плацебо (крім дослідження DE013) N = 690 n (%)	MTX (Дослідження DE013) N = 257 n (%)
Інфекції сечовивідних шляхів	31 (2,5)	44 (2,3)	6 (0,9)	7 (2,7)
Бронхіт	19 (1,5)	29 (1,5)	8 (1,2)	9 (3,5)
Оперізуючий герпес	17 (1,4)	23 (1,2)	8 (1,2)	2 (0,8)
Грип	16 (1,3)	21 (1,1)	7 (1,0)	5 (1,9)
Пневмонія	17 (1,4)	21 (1,1)	3 (0,4)	1 (0,4)
Лабораторні дослідження				
Зниження кількості лімфоцитів	11 (0,9)	38 (2,0)	11 (1,6)	1 (0,4)
Підвищення рівня аланінамінотрансферази	27 (2,2)	33 (1,7)	4 (0,6)	9 (3,5)
Відхилення функціональних печінкових проб	19 (1,5)	22 (1,1)	4 (0,6)	7 (2,7)
Порушення з боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини				
Ревматоїдний артрит	11 (0,9)	28 (1,5)	7 (1,0)	2 (0,8)
Порушення з боку нервової системи				
Головний біль	75 (6,0)	124 (6,5)	14 (2,0)	14 (5,4)
Запаморочення	23 (1,8)	32 (1,7)	6 (0,9)	3 (1,2)
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння				
Фаринголарингеальний біль	33 (2,6)	44 (2,3)	9 (1,3)	7 (2,7)
Кашель	31 (2,5)	42 (2,2)	4 (0,6)	9 (3,5)
Зміни з боку шкіри та підшкірної клітковини				
Висип	44 (3,5)	66 (3,4)	9 (1,3)	8 (3,1)
Свербіж	28 (2,2)	43 (2,2)	4 (0,6)	5 (1,9)
Алопеція	22 (1,8)	28 (1,5)	2 (0,3)	6 (2,3)
Сверблячий висип	14 (1,1)	22 (1,1)	0 (0,0)	3 (1,2)

Визначення: п/ш = підшкірне введення; 1 раз на 2 тижні = один раз на два тижні.

Псоріатичний артрит

У таблиці 5 узагальнені побічні реакції, про які повідомляли щонайменше 1 % пацієнтів із псоріатичним артритом, які отримували ін'єкцію адаліумабу 40 мг один раз на два тижні, у плацебо-контрольованих та відкритих дослідженнях.

Таблиця 5. Кількість та відсоток пацієнтів із ≥ 1 % побічних явищ, які виникали під час лікування та щонайменше ймовірно пов'язані із досліджуванним препаратом, протягом контрольованого та відкритого періодів у дослідженнях лікування псоріатичного артриту (дослідження M02-518, M02-570 і M02-537)

Системно-органний клас (SOC)	Подвійне сліпе дослідження		Відкрите дослідження
	Плацебо N = 211 n (%)	Ін'єкція адаліумабу 40 мг п/ш 1 раз на 2 тижні N = 202 n (%)	Ін'єкція адаліумабу 40 мг п/ш 1 раз на 2 тижні N = 382 n (%)
Порушення з боку травної системи			
Нудота	2 (0,9)	2 (1,0)	3 (0,8)
Загальні порушення та реакції в місці введення			
Реакція в місці введення	5 (2,4)	11 (5,4)	21 (5,5)
Біль в місці введення	8 (3,8)	8 (4,0)	2 (0,5)
Еритема в місці введення	0 (0,0)	4 (2,0)	2 (0,5)
Відчуття печіння у місці введення	4 (1,9)	4 (2,0)	4 (1,0)
Втома	5 (2,4)	0 (0,0)	4 (1,0)
Інфекції та інвазії			
Інфекції верхніх дихальних шляхів	7 (3,3)	8 (4,0)	17 (4,5)
Вірус простого герпесу	3 (1,4)	6 (3,0)	7 (1,8)
Неуточнена грибкова інфекція шкіри	0 (0,0)	3 (1,5)	-
Фарингіт	1 (0,5)	2 (1,0)	4 (1,0)
Синусит	4 (1,9)	2 (1,0)	12 (3,1)
Інфекції сечовивідних шляхів	0 (0,0)	2 (1,0)	6 (1,6)
Бронхіт	1 (0,5)	1 (0,5)	5 (1,3)
Назофарингіт	2 (0,9)	1 (0,5)	8 (2,1)
Грип	2 (0,9)	0 (0,0)	5 (1,3)
Лабораторні дослідження			
Відхилення функціональних печінкових проб	1 (0,5)	2 (1,0)	5 (1,3)
Порушення з боку нервової системи			
Головний біль	5 (2,4)	5 (2,5)	5 (1,3)
Парестезія	1 (0,5)	3 (1,5)	2 (0,5)
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння			
Неуточнений риніт	0 (0,0)	3 (1,5)	3 (0,8)
Зміни з боку шкіри та підшкірної клітковини			
Еритема	0 (0,0)	3 (1,5)	-

Визначення: п/ш = підшкірне введення; 1 раз на 2 тижні = один раз на два тижні.

Анкілозуючий спондиліт

Застосування ін'єкції адаліумабу досліджували в 393 пацієнтів із анкілозуючим спондилітом у двох плацебо-контрольованих дослідженнях. Профіль безпеки для пацієнтів із анкілозуючим спондилітом, які отримували ін'єкцію адаліумабу 40 мг один раз на два тижні, був подібний до профілю безпеки, який спостерігався у пацієнтів із ревматоїдним артритом у дослідженнях із застосуванням ін'єкції адаліумабу DE009, DE011, DE019 та DE031. У **таблиці 6** узагальнені побічні реакції, про які повідомляли щонайменше 1 % пацієнтів із анкілозуючим спондилітом, які отримували ін'єкцію адаліумабу 40 мг один раз на два тижні, порівняно з плацебо.

Таблиця 6. Кількість та відсоток пацієнтів із ≥ 1 % побічних явищ, які виникали під час лікування та щонайменше ймовірно пов'язані із досліджуванним препаратом, протягом контрольованого періоду в дослідженнях лікування анкілозуючого спондиліту (дослідження M03-607 і M03-606)

Системно-органний клас (SOC)	Ін'єкція адаліумабу Плацебо 40 мг п/ш 1 раз на 2 тижні N = 246 n (%)	Плацебо N = 151 n (%)
Загальні порушення та реакції в місці введення		
Втома	5 (2,0)	3 (2,0)
Еритема в місці введення	5 (2,0)	1 (0,7)
Подразнення в місці введення	4 (1,6)	2 (1,3)
Біль в місці введення	6 (2,4)	3 (2,0)
Реакція в місці введення	8 (3,3)	1 (0,7)
Інфекції та інвазії		
Назофарингіт	8 (3,3)	0 (0,0)
Інфекції верхніх дихальних шляхів	5 (2,0)	2 (1,3)
Порушення з боку нервової системи		
Запаморочення	3 (1,2)	3 (2,0)
Головний біль	11 (4,5)	4 (2,6)
Зміни з боку шкіри та підшкірної клітковини		
Екзема	3 (1,2)	1 (0,7)
Свербіж	4 (1,6)	1 (0,7)
Генералізований свербіж	3 (1,2)	0 (0,0)
Висип	4 (1,6)	1 (0,7)
Кропив'янка	3 (1,2)	0 (0,0)

Визначення: п/ш = підшкірне введення; 1 раз на 2 тижні = один раз на два тижні.

Хвороба Крона

Застосування ін'єкції адаліумабу досліджували в більше ніж 1500 пацієнтів із хворобою Крона в п'яти плацебо-контрольованих та двох відкритих розширених дослідженнях. Профіль безпеки для пацієнтів із хворобою Крона, які отримували ін'єкцію адаліумабу, був подібний до профілю безпеки, який спостерігався у пацієнтів із ревматоїдним артритом, включаючи профіль безпеки для пацієнтів у плацебо-контрольованому дослідженні M05-769. Протягом відкритих довготривалих досліджень із експозицією ін'єкції адаліумабу до п'яти років жодних нових сигналів безпеки не спостерігалось. Профіль безпеки ін'єкції адаліумабу для лікування хвороби Крона залишається незмінним.

У таблиці 7 та таблиці 8 узагальнені побічні реакції, про які повідомляли щонайменше 1 % пацієнтів із хворобою Крона, які отримували ін'єкцію адаліумабу, у індукційному та підтримуючому дослідженнях відповідно.

Таблиця 7. Кількість та відсоток пацієнтів із ≥ 1 % побічних явищ, які виникали під час лікування та щонайменше ймовірно пов'язані із досліджуваним препаратом, протягом введення препаратів індукційного дослідження в дослідженнях лікування хвороби Крона (дослідження M02-403 та M04-691)

Системно-органний клас (SOC)	Ін'єкція адаліумабу 160/80 мг N = 235 n (%)	Ін'єкція адаліумабу 80/40 мг N = 75 n (%)	Плацебо N = 240 n (%)
Порушення з боку органів зору			
Пігментація рогівки	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Порушення зору	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Порушення з боку травної системи			
Біль у животі	5 (2,1)	0 (0,0)	2 (0,8)
Біль у нижній частині живота	3 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Зміна частоти дефекації	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Хейліт	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (0,4)
Закреп	2 (0,9)	1 (1,3)	3 (1,3)
Хвороба Крона	2 (0,9)	1 (1,3)	3 (1,3)
Метеоризм	3 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Нудота	6 (2,6)	0 (0,0)	4 (1,7)
Блювання	1 (0,4)	1 (1,3)	3 (1,3)
Загальні порушення та реакції в місці введення			
Астенія	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (0,4)
Озноб	0 (0,0)	2 (2,7)	1 (0,4)
Втома	2 (0,9)	1 (1,3)	10 (4,2)
Захворювання, подібне до грипу	0 (0,0)	2 (2,7)	2 (0,8)
Синці в місці введення	5 (2,1)	1 (1,3)	1 (0,4)
Еритема в місці введення	4 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Подразнення в місці введення	19 (8,1)	8 (10,7)	14 (5,8)
Біль в місці введення	6 (2,6)	4 (5,3)	9 (3,8)
Свербіж у місці введення	3 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Реакція в місці введення	11 (4,7)	5 (6,7)	6 (2,5)
Біль	2 (0,9)	1 (1,3)	3 (1,3)
Пірексія	3 (1,3)	3 (1,3)	3 (1,3)

Системно-органний клас (SOC)	Ін'єкція адаліумабу 160/80 мг N = 235 n (%)	Ін'єкція адаліумабу 80/40 мг N = 75 n (%)	Плацебо N = 240 n (%)
Інфекції та інвазії			
Стафілококова інфекція	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Лабораторні дослідження			
Антитіло до дволанцюгової ДНК	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Підвищення кількості лейкоцитів	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Порушення обміну речовин та харчування			
Гіпокаліємія	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Порушення з боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини			
Артралгія	3 (1,3)	1 (1,3)	2 (0,8)
Біль у спині	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Спазми м'язів	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (0,4)
Біль у кінцівках	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Порушення з боку нервової системи			
Запаморочення	3 (1,3)	0 (0,0)	2 (0,8)
Головний біль	8 (3,4)	2 (2,7)	7 (2,9)
Синдром неспокійних ніг	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Розлади репродуктивної системи та молочних залоз			
Свербіж статевих органів у жінок	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Зміни з боку шкіри та підшкірної клітковини			
Екзема	1 (0,4)	1 (1,3)	0 (0,0)
Еритема	1 (0,4)	1 (1,3)	1 (0,4)
Гіпергідроз	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Оніхорексіс	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Свербіж	1 (0,4)	0 (0,0)	4 (1,7)
Висип	2 (0,9)	2 (2,7)	1 (0,4)
Макулопапульозний висип	1 (0,4)	1 (1,3)	0 (0,0)
Сверблячий висип	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (0,4)

Таблиця 8. Кількість та відсоток пацієнтів із ≥ 1 % побічних явищ, які виникали під час лікування та щонайменше ймовірно пов'язані із досліджуваним препаратом, протягом введення підтримуючих препаратів сліпого дослідження в дослідженнях лікування хвороби Крона (дослідження M02-404 та M02-433)

Системно-органний клас (SOC)	Ін'єкція адаліумабу 40 мг п/ш 1 раз на 2 тижні, 40 мг 1 раз на тиждень N = 554 n (%)	Плацебо N = 279 n (%)
Порушення з боку травної системи		
Біль у животі	7 (1,3)	4 (1,4)
Хвороба Крона	9 (1,6)	9 (3,2)
Діарея	7 (1,3)	1 (0,4)
Нудота	9 (1,6)	5 (1,8)
Загальні порушення та реакції в місці введення		
Втома	10 (1,8)	1 (0,4)
Синці в місці введення	6 (1,1)	1 (0,4)
Еритема в місці введення	10 (1,8)	0 (0,0)
Подразнення в місці введення	18 (3,2)	2 (0,7)
Біль в місці введення	8 (1,4)	2 (0,7)
Реакція в місці введення	26 (4,7)	1 (0,4)
Пірексія	7 (1,3)	5 (1,8)
Інфекції та інвазії		
Вірус простого герпесу	6 (1,1)	4 (1,4)
Назофарингіт	8 (1,4)	2 (0,7)
Риніт	7 (1,3)	1 (0,4)
Порушення з боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини		
Артралгія	9 (1,6)	2 (0,7)
Порушення з боку нервової системи		
Головний біль	19 (3,4)	6 (2,2)
Зміни з боку шкіри та підшкірної клітковини		
Висип	11 (2,0)	5 (1,8)

Визначення: п/ш = підшкірне введення; 1 раз на тиждень = один раз на тиждень; 1 раз на 2 тижні = один раз на два тижні.

Виразковий коліт

Застосування ін'єкції адаліумабу досліджували в 1010 пацієнтів із виразковим колітом (ВК) у двох плацебо-контрольованих дослідженнях та одному відкритому розширеному дослідженні. Профіль безпеки для пацієнтів із ВК, які отримували ін'єкцію адаліумабу, був подібний до профілю безпеки, який спостерігався у пацієнтів із хворобою Крона.

У таблиці 9 та таблиці 10 узагальнені побічні реакції, про які повідомляли щонайменше 1 % пацієнтів із виразковим колітом, які отримували ін'єкцію адаліумабу, протягом індукційного та підтримуючого періодів відповідно.

Таблиця 9. Кількість та відсоток пацієнтів ≥ 1 %, які повідомляли про побічні явища, що виникали під час лікування та щонайменше ймовірно пов'язані із досліджуваним препаратом протягом введення препаратів індукційного дослідження в дослідженнях лікування виразкового коліту (дослідження M06-826 та M06-827)

Системно-органний клас (SOC)	Ін'єкція адаліумабу 160/80 мг N = 480 n (%)	Ін'єкція адаліумабу 80/40 мг N = 130 n (%)	Плацебо N = 483 n (%)
Порушення з боку травної системи	17 (3,5)	7 (5,4)	27 (5,6)
Біль у животі	0 (0,0)	2 (1,5)	2 (0,4)
Виразковий коліт	7 (1,5)	2 (1,5)	8 (1,7)
Нудота	6 (1,3)	1 (0,8)	7 (1,4)
Загальні порушення та реакції в місці введення	44 (9,2)	8 (6,2)	34 (7,0)
Втома	9 (1,9)	1 (0,8)	7 (1,4)
Захворювання, подібне до грипу	1 (0,2)	1 (0,8)	5 (1,0)
Еритема в місці введення	8 (1,7)	1 (0,8)	2 (0,4)
Гематома в місці введення	2 (0,4)	2 (1,5)	0 (0,0)
Біль в місці введення	11 (2,3)	2 (1,5)	11 (2,3)
Свербіж у місці введення	6 (1,3)	1 (0,8)	1 (0,2)
Реакція в місці введення	5 (1,0)	1 (0,8)	2 (0,4)
Пірексія	3 (0,6)	1 (0,8)	7 (1,4)
Інфекції та інвазії	19 (4,0)	7 (5,4)	24 (5,0)
Вірус простого герпесу	0 (0,0)	2 (1,5)	0 (0,0)
Назофарингіт	5 (1,0)	1 (0,8)	4 (0,8)
Герпес ротової порожнини	2 (0,4)	2 (1,5)	2 (0,4)
Порушення з боку нервової системи	14 (2,9)	2 (1,5)	25 (5,2)
Головний біль	7 (1,5)	2 (1,5)	20 (4,1)
Психічні розлади	1 (0,2)	2 (1,5)	4 (0,8)
Тривожність	0 (0,0)	2 (1,5)	0 (0,0)
Зміни з боку шкіри та підшкірної клітковини	19 (4,0)	8 (6,2)	17 (3,5)

Системно-органний клас (SOC)	Ін'єкція адаліумабу 160/80 мг N = 480 n (%)	Ін'єкція адаліумабу 80/40 мг N = 130 n (%)	Плацебо N = 483 n (%)
Еритема	5 (1,0)	2 (1,5)	1 (0,2)
Висип	2 (0,4)	2 (3,1)	1 (0,2)

Таблиця 10. Кількість та відсоток пацієнтів ≥ 1 %, які повідомляли про побічні явища, що виникали під час лікування та щонайменше ймовірно пов'язані із досліджуванним препаратом, протягом подвійного сліпого індукційного та підтримуючого періодів у дослідженнях лікування виразкового коліту (дослідження M06-826 та M06-827)

Системно-органний клас (SOC)	Ін'єкція адаліумабу 160/80 мг N = 480 n (%)	Плацебо N = 483 n (%)
Порушення з боку травної системи	31 (6,5)	36 (7,5)
Виразковий коліт	12 (2,5)	14 (2,9)
Нудота	9 (1,9)	9 (1,9)
Загальні порушення та реакції в місці введення	64 (13,3)	38 (7,9)
Втома	10 (2,1)	8 (1,7)
Захворювання, подібне до грипу	3 (0,6)	5 (1,0)
Еритема в місці введення	15 (3,1)	3 (0,6)
Біль в місці введення	11 (2,3)	12 (2,5)
Свербіж у місці введення	9 (1,9)	2 (0,4)
Реакція в місці введення	11 (2,3)	2 (0,4)
Набряк у місці введення	5 (1,0)	0 (0,0)
Нездужання	5 (1,0)	2 (0,4)
Периферичний набряк	5 (1,0)	1 (0,2)
Пірексія	3 (0,6)	9 (1,9)
Інфекції та інвазії	40 (8,3)	42 (8,7)
Грип	0 (0,0)	5 (1,0)
Назофарингіт	9 (1,9)	7 (1,4)
Інфекції верхніх дихальних шляхів	5 (1,0)	7 (1,4)
Порушення з боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини	12 (2,5)	12 (2,5)
Артралгія	5 (1,0)	4 (0,8)
Порушення з боку нервової системи	19 (4,0)	28 (5,8)
Головний біль	10 (2,1)	22 (4,6)
Зміни з боку шкіри та підшкірної клітковини	38 (7,9)	29 (6,0)
Еритема	6 (1,3)	2 (0,4)
Свербіж	5 (1,0)	5 (1,0)
Висип	7 (1,5)	5 (1,0)

45

Про серйозні побічні явища, що призвели до госпіталізації, повідомлялося у 18 % (67/379) пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу, порівняно з 26 % (56/214) групи плацебо з корекцією на пацієнто-роки з ризиком.

Протягом подвійних сліпих контрольованих клінічних досліджень найпоширенішими ($\geq 5\%$) побічними реакціями у пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу 160/80 протягом індукційного періоду, були виразковий коліт ($n = 35, 7,3\%$) та назофарингіт ($n = 26, 5,4\%$), а протягом підтримуючого періоду – виразковий коліт ($n = 38, 16,2\%$), назофарингіт ($n = 26, 11,1\%$), біль у животі ($n = 17, 7,3\%$) та артралгія ($n = 17, 7,3\%$). У 2/480 пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу, спостерігалися випадки тяжкої лейкопенії, при цьому один випадок був серйозним. У пацієнта з серйозною лейкопенією, яка, як вважають, виникла під час прийому 6-MP, була асоційована вірусна інфекція.

Протягом подвійних сліпих контрольованих клінічних досліджень найчастішим серйозним побічним явищем, що частіше спостерігалось в > 1 пацієнта в групі ін'єкції адаліумабу порівняно з групою плацебо з урахуванням експозиції, був тромбоз глибоких вен, про який повідомлялося в 2 пацієнтів (4 %, 1,12 випадку на 100 пацієнто-років).

Протягом подвійних сліпих контрольованих клінічних досліджень тяжкими побічними явищами, що частіше виникали в > 1 пацієнта в групі ін'єкції адаліумабу порівняно з плацебо з урахуванням експозиції, були тромбоз глибоких вен, про який повідомлялося в 3 пацієнтів (0,6 %, 1,68 випадку на 100 пацієнто-років), а також закріп, лейкопенія та втома, про які повідомлялося в 2 пацієнтів (0,4 %, 1,12 випадку на 100 пацієнтів-років).

Найпоширенішим побічним явищем, пов'язаним із припиненням лікування, про яке повідомлялося в > 1 пацієнта протягом індукційного та підтримуючого періоду, був виразковий коліт [$n = 18 (3,8\%)$ та $n = 8 (3,4\%)$ відповідно].

Гнійний гідраденіт

Застосування ін'єкції адаліумабу досліджували у 727 дорослих пацієнтів із гнійним гідраденітом у трьох плацебо-контрольованих дослідженнях та одному відкритому розширеному дослідженні.

У таблиці 11 узагальнені побічні реакції, про які повідомляли щонайменше 1 % пацієнтів із гнійним гідраденітом, які отримували ін'єкцію адаліумабу, протягом плацебо-контрольованої частини досліджень.

Таблиця 11. Кількість та відсоток пацієнтів $\geq 1\%$, які повідомляли про побічні явища, що виникали під час лікування та щонайменше ймовірно пов'язані з досліджуваним препаратом, у контрольованих дослідженнях лікування гнійного гідраденіту (дослідження M10-467, M11-313 та M11-810)

Системно-органний клас (SOC)	Ін'єкція адаліумабу 40 мг Один раз на два тижні N = 52 n (%)	Ін'єкція адаліумабу 40 мг Один раз на тиждень N = 367 n (%)	Плацебо N = 366 n (%)
Порушення з боку органів зору			
Катаракта	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Кон'юнктивіт	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Порушення гостроти зору	1 (1,9)	1 (0,3)	0 (0,0)
Порушення з боку травної системи			

Системно-органний клас (SOC)	Ін'єкція адаліумабу 40 мг Один раз на два тижні N = 52 n (%)	Ін'єкція адаліумабу 40 мг Один раз на тиждень N = 367 n (%)	Плацебо N = 366 n (%)
Біль у животі	1 (1,9)	1 (0,3)	0 (0,0)
Біль у верхній частині живота	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Діарея	1 (1,9)	8 (2,2)	3 (0,8)
Нудота	1 (1,9)	6 (1,6)	8 (2,2)
Блювання	1 (1,9)	3 (0,8)	3 (0,8)
Загальні порушення та реакції в місці введення			
Астенія	0 (0,0)	1 (0,3)	5 (1,4)
Озноб	1 (1,9)	0 (0,0)	1 (0,3)
Втома	1 (1,9)	4 (1,1)	4 (1,1)
Еритема в місці введення	0 (0,0)	5 (1,4)	0 (0,0)
Біль в місці введення	0 (0,0)	6 (1,6)	6 (1,6)
Свербіж у місці введення	0 (0,0)	5 (1,4)	0 (0,0)
Реакція в місці введення	1 (1,9)	3 (0,8)	1 (0,3)
Набряк	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Біль	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Пірексія	1 (1,9)	1 (0,3)	1 (0,3)
Інфекції та інвазії			
Бронхіт	0 (0,0)	2 (0,5)	5 (1,4)
Целюліт	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,1)
Гастроентерит	1 (1,9)	2 (0,5)	0 (0,0)
Вірус простого герпесу	2 (3,8)	0 (0,0)	1 (0,3)
Локалізована інфекція	1 (1,9)	1 (0,3)	0 (0,0)
Назофарингіт	3 (5,8)	11 (3,0)	9 (2,5)
Пневмонія	1 (1,9)	0 (0,0)	3 (0,8)
Бактеріальна інфекція шкіри	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Абсцес зуба	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Інфекції верхніх дихальних шляхів	3 (5,8)	7 (1,9)	6 (1,6)
Інфекції сечовивідних шляхів	0 (0,0)	3 (0,8)	4 (1,1)
Вагінальна інфекція	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Порушення з боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини			
Артралгія	0 (0,0)	5 (1,4)	0 (0,0)
Біль у кінцівках	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Порушення з боку нервової системи			
Запаморочення	1 (1,9)	6 (1,6)	1 (0,3)
Дисгевзія	1 (1,9)	2 (0,5)	0 (0,0)
Головний біль	4 (7,7)	17 (4,6)	11 (3,0)
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння			
Кашель	0 (0,0)	4 (1,1)	2 (0,5)
Диспное	1 (1,9)	1 (0,3)	1 (0,3)
Інтерстиціальне захворювання легень	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Закладеність носа	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Орофарингеальний біль	1 (1,9)	1 (0,3)	0 (0,0)

Системно-органний клас (SOC)	Ін'єкція адаліумабу 40 мг Один раз на два тижні N = 52 n (%)	Ін'єкція адаліумабу 40 мг Один раз на тиждень N = 367 n (%)	Плацебо N = 366 n (%)
Чхання	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Зміни з боку шкіри та підшкірної клітковини			
Гідраденіт	2 (3,8)	11 (3,0)	16 (4,4)
Свербіж	2 (3,8)	2 (0,5)	1 (0,3)
Генералізований свербіж	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)

Псоріаз

Застосування ін'єкції адаліумабу досліджували у 1696 пацієнтів із псоріазом у плацебо-контрольованих та відкритих розширених дослідженнях. Профіль безпеки для пацієнтів із псоріазом, які отримували ін'єкцію адаліумабу, був подібний до профілю безпеки, який спостерігався у пацієнтів із ревматоїдним артритом. Результати щодо безпеки довготривалого відкритого дослідження відповідають відомому профілю безпеки для ін'єкції адаліумабу в інших дослідженнях лікування псоріазу. У **таблиці 12** узагальнені побічні реакції, про які повідомляли щонайменше 1 % пацієнтів із псоріазом, які отримували початкову дозу ін'єкції адаліумабу 80 мг, а потім ін'єкцію адаліумабу 40 мг один раз на два тижні, порівняно з плацебо або метотрексатом.

Таблиця 12. Кількість та відсоток пацієнтів ≥ 1 %, які повідомляли про побічні явища, що виникали під час лікування та можливо або ймовірно пов'язані із досліджуваним препаратом, у контрольованих дослідженнях лікування псоріазу (дослідження M03-656, M04-716 та M02-528)

Системно-органний клас (SOC)	Ін'єкція адаліумабу 80 мг x 1, потім 40 мг п/ш 1 раз на 2 тижні N = 966 n (%)	Плацебо + MTX N = 613 n (%)
Порушення з боку травної системи		
Нудота	10 (1,0)	11 (1,8)
Загальні порушення та реакції в місці введення		
Реакція в місці введення	29 (3,0)	9 (1,5)
Подразнення в місці введення	16 (1,7)	6 (1,0)
Біль в місці введення	14 (1,5)	9 (1,5)
Втома	10 (1,0)	5 (0,8)
Інфекції та інвазії		
Інфекції верхніх дихальних шляхів	12 (1,2)	3 (0,5)
Порушення з боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини		
Артралгія	10 (1,0)	3 (0,5)
Порушення з боку нервової системи		
Головний біль	19 (2,0)	14 (2,3)

Визначення: п/ш = підшкірне введення; 1 раз на 2 тижні = один раз на два тижні; MTX = метотрексат.

Увеїт

Застосування ін'єкції адаліумабу досліджували у 500 дорослих пацієнтів із увеїтом у двох плацебо-контрольованих дослідженнях та одному відкритому розширеному дослідженні. Профіль безпеки для дорослих пацієнтів з увеїтом, які отримували ін'єкцію адаліумабу, відповідав відомому профілю безпеки для ін'єкції адаліумабу. Результати щодо безпеки довготривалого відкритого дослідження загалом відповідають відомому профілю безпеки для ін'єкції адаліумабу в контрольованих дослідженнях лікування увеїту; частоти виникнення тяжких та серйозних побічних явищ (включаючи тяжкі інфекції) за корекції на експозицію були вище у пацієнтів, які одночасно отримували системні кортикостероїди та імуносупресанти. У таблиці 13 узагальнені побічні реакції, про які повідомляли щонайменше 1 % дорослих пацієнтів із увеїтом, які отримували початкову дозу ін'єкції адаліумабу 80 мг, потім ін'єкцію адаліумабу 40 мг один раз на два тижні, порівняно з плацебо.

Таблиця 13. Кількість та відсоток пацієнтів ≥ 1 %, які повідомляли про побічні явища, що виникали під час лікування та можливо або ймовірно пов'язані із досліджуваним препаратом, у контрольованих дослідженнях увеїту у дорослих (дослідження M10-877 та M10-880)

Системно-органный клас (SOC)	Ін'єкція адаліумабу 80 мг x 1, потім 40 мг п/ш 1 раз на 2 тижні N = 250; n (%)	Плацебо N = 250; n (%)
Порушення з боку серця	6 (2,4)	1 (0,4)
Прискорене серцебиття	4 (1,6)	1 (0,4)
Порушення з боку органів слуху та вестибулярного апарату	2 (0,8)	4 (1,6)
Дзвін у вухах	1 (0,4)	3 (1,2)
Порушення з боку ендокринної системи	5 (2,0)	4 (1,6)
Кушингоїд	3 (1,2)	3 (1,2)
Порушення з боку органів зору	20 (8,0)	20 (8,0)
Катаракта	3 (1,2)	4 (1,6)
Підкапсулярна катаракта	3 (1,2)	1 (0,4)
Кістоїдний макулярний набряк	3 (1,2)	1 (0,4)
Увеїт	3 (1,2)	6 (2,4)
Порушення з боку травної системи	26 (10,4)	17 (6,8)
Дискомфорт у животі	3 (1,2)	1 (0,4)
Біль у верхній частині живота	4 (1,6)	2 (0,8)
Сухість у роті	4 (1,6)	0
Диспепсія	3 (1,2)	2 (0,8)
Нудота	5 (2,0)	7 (2,8)
Загальні порушення та реакції в місці введення	50 (20,0)	38 (15,2)
Втома	13 (5,2)	11 (4,4)
Синці в місці введення	2 (0,8)	3 (1,2)
Еритема в місці введення	4 (1,6)	1 (0,4)
Біль в місці введення	10 (4,0)	12 (4,8)
Висип у місці введення	6 (2,4)	1 (0,4)
Набряк у місці введення	4 (1,6)	0
Нездужання	2 (0,8)	4 (1,6)
Периферичний набряк	5 (2,0)	3 (1,2)

Лаша О.В. Лаш

Системно-органний клас (SOC)	Ін'єкція адаліумабу 80 мг х 1, потім 40 мг п/ш 1 раз на 2 тижні N = 250; n (%)	Плацебо N = 250; n (%)
Периферичний набряк	3 (1,2)	0
Пірексія	4 (1,6)	2 (0,8)
Інфекції та інвазії	51 (20,4)	29 (11,6)
Бронхіт	4 (1,6)	3 (1,2)
Грип	1 (0,4)	3 (1,2)
Назофарингіт	14 (5,6)	7 (2,8)
Пустульозний висип	4 (1,6)	0
Інфекції верхніх дихальних шляхів	7 (2,8)	3 (1,2)
Інфекції сечовивідних шляхів	7 (2,8)	5 (2,0)
Лабораторні дослідження	32 (12,8)	18 (7,2)
Підвищення рівня аланінамінотрансферази	8 (3,2)	1 (0,4)
Підвищення рівня аспартатамінотрансферази	7 (2,8)	0
Підвищення рівня креатиніну в крові	3 (1,2)	2 (0,8)
Підвищення артеріального тиску	4 (1,6)	0
Підвищення внутрішньоочного тиску	5 (2,0)	3 (1,2)
Збільшення маси тіла	5 (2,0)	2 (0,8)
Підвищення кількості лейкоцитів	3 (1,2)	1 (0,4)
Порушення обміну речовин та харчування	12 (4,8)	8 (3,2)
Цукровий діабет	0	4 (1,6)
Підвищення апетиту	1 (0,4)	4 (1,6)
Порушення з боку кістково- м'язової системи та сполучної тканини	39 (15,6)	30 (12,0)
Артралгія	14 (5,6)	12 (4,8)
Біль у спині	3 (1,2)	1 (0,4)
Набряк суглобів	2 (0,8)	3 (1,2)
Спазми м'язів	5 (2,0)	2 (0,8)
Кістково-м'язова скутість	3 (1,2)	2 (0,8)
Міалгія	4 (1,6)	3 (1,2)
Біль у кінцівках	8 (3,2)	1 (0,4)
Порушення з боку нервової системи	29 (11,6)	16 (6,4)
Запаморочення	2 (0,8)	4 (1,6)
Головний біль	12 (4,8)	12 (4,8)
Парестезія	7 (2,8)	1 (0,4)
Тремор	4 (1,6)	1 (0,4)
Психічні розлади	24 (9,6)	10 (4,0)
Тривожність	4 (1,6)	0
Безсоння	13 (5,2)	7 (2,8)

Системно-органний клас (SOC)	Ін'єкція адаліумабу 80 мг х 1, потім 40 мг п/ш 1 раз на 2 тижні N = 250; n (%)	Плацебо N = 250; n (%)
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	18 (7,2)	8 (3,2)
Кашель	5 (2,0)	3 (1,2)
Диспное	2 (0,8)	3 (1,2)
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини	40 (16,0)	36 (14,4)
Акне	5 (2,0)	7 (2,8)
Алопеція	3 (1,2)	6 (2,4)
Алергічний дерматит	3 (1,2)	2 (0,8)
Екзема	3 (1,2)	1 (0,4)
Еритема	4 (1,6)	3 (1,2)
Гіпергідроз	6 (2,4)	3 (1,2)
Свербіж	5 (2,0)	1 (0,4)
Висип	3 (1,2)	4 (1,6)
Судинні розлади	12 (4,8)	10 (4,0)
Приливи	4 (1,6)	2 (0,8)
Гіпертензія	4 (1,6)	3 (1,2)

Визначення: п/ш = підшкірне введення; 1 раз на 2 тижні = один раз на два тижні.

Під час контрольованих клінічних подвійних сліпих досліджень найчастішими ($\geq 5\%$) побічними реакціями у пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу, були назофарингіт (n = 44, 17,6 %), артралгія (n = 38, 15,2 %), головний біль (n = 30, 12,0 %), втома (n = 26, 10,4 %), інфекція сечовивідних шляхів (n = 21, 8,4 %), увеїт (n = 20, 8,0 %), біль у спині (n = 19, 7,6 %), безсоння (n = 18, 7,2 %), кашель (n = 18, 7,2 %), біль в оці (n = 18, 7,2 %) та інфекція верхніх дихальних шляхів (n = 15, 6,0 %).

Під час контрольованих подвійних клінічних досліджень найчастішим серйозним побічним явищем, що спостерігали в більше ніж на 1 пацієнта частіше в групі ін'єкції адаліумабу порівняно з плацебо, була пневмонія (n = 2). Під час загальної програми досліджень ін'єкції адаліумабу для лікування увеїту, включаючи контрольовані подвійні сліпі дослідження та відкриті розширені дослідження, найчастішим серйозним побічним явищем була катаракта (n = 7 пацієнтів).

Під час контрольованих клінічних подвійних сліпих досліджень тяжкі побічні явища, про які повідомлялося в ≥ 1 пацієнта, частіше виникали у пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу порівняно з плацебо, були діарея (n = 2) та пневмонія (n = 2). Під час загальної програми досліджень ін'єкції адаліумабу для лікування увеїту, включаючи контрольовані подвійні сліпі дослідження та відкриті розширені дослідження, найчастішими серйозними побічними явищами, були гіпертензія (n = 5 пацієнтів), пневмонія, інфекція сечовивідних шляхів, зниження гостроти зору та тяжка втрата зору (n = 4 пацієнта з кожним явищем).

Інші поширені побічні реакції у клінічних дослідженнях

Інші побічні реакції у клінічних дослідженнях, які спостерігалися за частоти $\geq 1\%$ серед різних показань, включають:

Порушення з боку органів зору: кон'юнктивіт, зниження гостроти зору
Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів: гематурія, ниркова недостатність

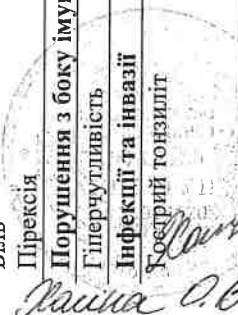
9.3 Побічні реакції у клінічних дослідженнях (діти)

Діти

Поліартикулярний ювенільний ідіопатичний артрит

Таблиця 14. Кількість та відсоток пацієнтів із ≥ 1 % побічних явищ, що виникали під час лікування та щонайменше ймовірно пов'язані із досліджуваним препаратом, протягом подвійної сліпої плацебо-контрольованої фази в дослідженні лікування поліартикулярного ЮІА (дослідження DE038)

Системно-органний клас	MTX		Без MTX		Загалом	
	Плацебо N = 37 n (%)	Ін'єкція адалімумабу N = 38 n (%)	Плацебо N = 28 n (%)	Ін'єкція адалімумабу N = 30 n (%)	Плацебо N = 65 n (%)	Ін'єкція адалімумабу N = 68 n (%)
Переважний термін MedDRA 12.1						
Будь-яке ймовірно пов'язане з цим побічне явище	17 (45,9)	22 (57,9)	9 (32,1)	16 (53,3)	26 (40,0)	38 (55,9)
Порушення з боку крові та лімфатичної системи	0	2 (5,3)	0	1 (3,3)	0	3 (4,4)
Лейкопенія	0	1 (2,6)	0	0	0	1 (1,5)
Нейтропенія	0	1 (2,6)	0	1 (3,3)	0	2 (2,9)
Порушення з боку органів слуху та вестибулярного апарату	0	0	0	1 (3,3)	0	1 (1,5)
Біль у вусі	0	0	0	1 (3,3)	0	1 (1,5)
Порушення з боку травної системи	1 (2,7)	1 (2,6)	0	0	1 (1,5)	1 (1,5)
Гастроудуєніт	1 (2,7)	0	0	0	1 (1,5)	0
Блювання	0	1 (2,6)	0	0	0	1 (1,5)
Загальні порушення та реакції в місці введення	10 (27,0)	15 (39,5)	6 (21,4)	11 (36,7)	16 (24,6)	26 (38,2)
Реакція в місці введення	1 (2,7)	1 (2,6)	0	0	1 (1,5)	1 (1,5)
Втома	0	0	0	1 (3,3)	0	1 (1,5)
Захворювання, подібне до грипу	1 (2,7)	0	0	0	1 (1,5)	0
Еритема в місці введення	1 (2,7)	2 (5,3)	0	1 (3,3)	1 (1,5)	3 (4,4)
Гематома в місці введення	0	1 (2,6)	0	0	0	1 (1,5)
Гіперчутливість у місці введення	1 (2,7)	0	0	0	1 (1,5)	0
Біль в місці введення	7 (18,9)	7 (18,4)	3 (10,7)	9 (30,0)	10 (15,4)	16 (23,5)
Свербіж у місці введення	0	1 (2,6)	0	1 (3,3)	0	2 (2,9)
Реакція в місці введення	1 (2,7)	7 (18,4)	1 (3,6)	3 (10,0)	2 (3,1)	10 (14,7)
Біль	0	1 (2,6)	2 (7,1)	2 (6,7)	2 (3,1)	3 (4,4)
Пірексія	0	2 (5,3)	0	0	0	2 (2,9)
Порушення з боку імунної системи	0	1 (2,6)	0	1 (3,3)	0	2 (2,9)
Гіперчутливість	0	1 (2,6)	0	1 (3,3)	0	2 (2,9)
Інфекції та інвазії	7 (18,9)	10 (26,3)	3 (10,7)	6 (20,0)	10 (15,4)	16 (23,5)
Гострий тонзиліт	1 (2,7)	1 (2,6)	0	0	1 (1,5)	1 (1,5)


 ХАДПІМА
 ХАДПІМА-ПушТач

Системно-органный класс Переважний термін MedDRA 12.1	MTX			Без MTX			Загалом		
	Плацебо N = 37 n (%)	Ін'єкція адалімумабу N = 38 n (%)	Плацебо N = 28 n (%)	Ін'єкція адалімумабу N = 30 n (%)	Плацебо N = 65 n (%)	Ін'єкція адалімумабу N = 68 n (%)			
Бронхіт	1 (2,7)	0	0	1 (3,3)	1 (1,5)	1 (1,5)			
Інфекція вуха	0	1 (2,6)	0	1 (3,3)	0	2 (2,9)			
Фолікуліт	1 (2,7)	0	0	0	1 (1,5)	0			
Грибкова інфекція	0	0	1 (3,6)	0	1 (1,5)	0			
Вірус простого герпесу	0	0	0	1 (3,3)	0	1 (1,5)			
Інфекція, спричинена вірусом герпесу	0	0	0	0	0	0			
Імпетиго	0	1 (2,6)	0	1 (3,3)	0	1 (1,5)			
Грип	0	1 (2,6)	0	0	1 (1,5)	1 (1,5)			
Контагіозний молоск	1 (2,7)	0	0	0	0	0			
Герпес ротової порожнини	1 (2,7)	1 (2,6)	0	0	1 (1,5)	1 (1,5)			
Пароніхія	0	1 (2,6)	0	0	0	0			
Фарингитонзиліт	1 (2,7)	0	0	1 (3,3)	1 (1,5)	1 (1,5)			
Риніт	0	2 (5,3)	0	1 (3,3)	0	3 (4,4)			
Синусит	0	1 (2,6)	0	0	0	1 (1,5)			
Стафілококова інфекція шкіри	0	0	1 (3,6)	0	1 (1,5)	0			
Інфекції верхніх дихальних шляхів	2 (5,4)	3 (7,9)	0	2 (6,7)	2 (3,1)	5 (7,4)			
Інфекції сечовивідних шляхів	0	1 (2,6)	0	0	0	1 (1,5)			
Вірусна інфекція	1 (2,7)	3 (7,9)	0	0	1 (1,5)	3 (4,4)			
Вірусні інфекції верхніх дихальних шляхів	0	0	0	1 (3,3)	0	1 (1,5)			
Попшкодження, отруєння та процедурні ускладнення	1 (2,7)*	0*	1 (3,6)*	0*	2 (3,1)*	0*			
Екскоріація†	1 (2,7)	4 (10,5)	1 (3,6)	3 (10,0)	2 (3,1)	7 (10,3)			
Попшкодження	0	0	1 (3,6)	0	1 (1,5)	0			
Подрапина	1 (2,7)	0	0	0	1 (1,5)	0			
Лабораторні дослідження	0	1 (2,6)	0	0	0	1 (1,5)			
Збільшення кількості лімфоцитів	0	1 (2,6)	0	0	0	1 (1,5)			
Зниження кількості нейтрофілів	0	1 (2,6)	0	0	0	1 (1,5)			
Порушення обміну речовин та харчування	1 (2,7)	0	0	0	1 (1,5)	0			


 ХАДІПМА
 ХАДІПМА-ПушТач
 О.В.

Системно-органний клас Переважний термін MedDRA 12.1	MTX		Без MTX		Загалом	
	Плацебо N = 37 n (%)	Ін'єкція адалімумабу N = 38 n (%)	Плацебо N = 28 n (%)	Ін'єкція адалімумабу N = 30 n (%)	Плацебо N = 65 n (%)	Ін'єкція адалімумабу N = 68 n (%)
Порушення активності ферментів	1 (2,7)	0	0	0	1 (1,5)	0
Порушення з боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини	3 (8,1)	1 (2,6)	0	1 (3,3)	3 (4,6)	2 (2,9)
Артралгія	0	0	0	1 (3,3)	0	1 (1,5)
Біль в паху	1 (2,7)	0	0	0	1 (1,5)	0
Ювенільний артрит	1 (2,7)	1 (2,6)	0	0	1 (1,5)	1 (1,5)
Ревматоїдний артрит	1 (2,7)	0	0	0	1 (1,5)	0
Порушення з боку нервової системи	1 (2,7)	0	0	1 (3,3)	1 (1,5)	1 (1,5)
Головний біль	1 (2,7)	0	0	1 (3,3)	1 (1,5)	1 (1,5)
Порушення з боку нирок і сечовивідних шляхів	0	0	2 (7,1)	0	2 (3,1)	0
Дизурія	0	0	1 (3,6)	0	1 (1,5)	0
Протеїнурія	0	0	1 (3,6)	0	1 (1,5)	0
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	0	2 (5,3)	0	1 (3,3)	0	3 (4,4)
Астма	0	1 (2,6)	0	0	0	1 (1,5)
Кашель	0	0	0	1 (3,3)	0	1 (1,5)
Носова кровотеча	0	1 (2,6)	0	0	0	1 (1,5)
Зміни з боку шкіри та підшкірної клітковини	1 (2,7)*	1 (2,6)*	0	1 (3,3)*	1 (1,5)*	2 (2,9)*
Акне	0	0	0	1 (3,3)	0	1 (1,5)
Дерматит	1 (2,7)	0	0	0	1 (1,5)	0
Висип†	0	1 (2,6)	0	2 (6,7)	0	3 (4,4)
Папулезний висип	0	0	0	1 (3,3)	0	1 (1,5)
Ураження шкіри	0	1 (2,6)	0	0	0	1 (1,5)

* Загальна кількість включає лише значення для термінів, які вважаються дослідником ймовірно або можливо пов'язаними.

† Термін не вважався ймовірно або можливо пов'язаним за оцінкою дослідника; однак у клінічному дослідженні ці терміни вважалися більш поширеними у пацієнтів, які отримували ХУМІРУ, порівняно з плацебо.

Григор'єв О.В.
ХАДПІМА
ХАДПІМА ПушТач

У дослідженні DE038 застосування ін'єкції адаліумабу досліджували у 171 пацієнта віком від 4 до 17 років із поліартикулярним ЮІА. Серйозні побічні явища спостерігалися в 28 % пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу, і до них належали нейтропенія, стрептококовий фарингіт, збільшення рівня амінотрансфераз, оперізуючий герпес, міозит, метрорагія та апендицит. Тяжкі інфекції спостерігалися в 6,4 % пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу, і до них належали випадки оперізуючого герпесу, апендициту, пневмонії, інфекції сечовивідних шляхів, стрептококового фарингіту, вірусної інфекції та цервіциту. Загалом у 45 % пацієнтів спостерігався розвиток інфекції під час прийому ін'єкції адаліумабу із супутнім застосуванням МТХ або без нього протягом перших 16 тижнів лікування (див. **ПОПЕРЕДЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ, Інфекції**). У двох пацієнтів повідомлялося про кільцеподібну гранульому (див. **ПОПЕРЕДЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ, Злоякісні новоутворення**).

Протягом подвійної сліпої фази дослідження DE038 найпоширенішими ($\geq 5\%$) побічними реакціями, що спостерігалися в групі пацієнтів із ЮІА, які отримували ін'єкцію адаліумабу, були вірусна інфекція (18 %), біль у місці введення (18 %), інфекції верхніх дихальних шляхів (16 %), реакція в місці введення (15 %), набіг (13 %), екскоріація (10 %), риніт (7 %), блювання (6 %) та гіперчутливість до лікарського засобу (6 %).

Протягом усього дослідження DE038 у 6 % пацієнтів спостерігалися побічні явища у вигляді алергічної реакції легкого та середнього ступеня, насамперед, локалізовані алергічні реакції гіперчутливості та кропив'янка (див. **ПОПЕРЕДЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ, Реакції гіперчутливості**).

У дослідженні лікування ЮІА в 10 % пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу та, які на початковому рівні мали негативний тест на антитіла до дволанцюгової ДНК, спостерігалися позитивні титри через 48 тижнів лікування (див. **ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ, Огляд побічних реакцій, Імуногенність, Діти**).

У дослідженні M10-444 застосування ін'єкції адаліумабу досліджували в 32 пацієнтів із поліартикулярним ЮІА віком від 2 до < 4 років або 4 роки і старше з масою тіла < 15 кг. Профіль безпеки для даної групи пацієнтів був подібним до профілю безпеки в дослідженні DE038.

У дослідженні M10-444 в 78 % пацієнтів спостерігався розвиток інфекції під час прийому ін'єкції адаліумабу. До них належали назофарингіт, бронхіт, інфекції верхніх дихальних шляхів, середній отит, які переважно були легкого та середнього ступеня тяжкості. У 9 % пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу в даному дослідженні, спостерігалися тяжкі інфекції, до яких належали карієс зубів, ротавірусний гастроентерит та вітряна віспа.

У дослідженні M10-444 у 6 % пацієнтів спостерігалися несерйозні алергічні реакції, до яких належали періодична кропив'янка та висип, при цьому всі вони були легкого ступеня тяжкості.

Гнійний гідраденіт

Жодних клінічних досліджень для оцінки безпеки ін'єкції адаліумабу за участю підлітків із гнійним гідраденітом (ГГ) не проводили.

Увеїт у дітей

У таблиці 15 узагальнені побічні реакції, про які повідомлялося в дослідженні SYCAMORE, з частотою щонайменше 1 % у вказаній групі дітей із активним хронічним неінфекційним переднім увеїтом, пов'язаним із ЮІА, які отримували ін'єкцію адаліумабу в комбінації з метотрексатом.

Таблиця 15. Кількість та відсоток пацієнтів $\geq 1\%$, які повідомляли про побічні явища, що виникали під час лікування та щонайменше ймовірно пов'язані із досліджуваним препаратом, у дослідженні увеїту у дітей

Дослідження

Системно-органный клас (SOC)	Ін'єкція адаліумабу N = 60; n (%)	Плацебо N = 30; n (%)
Порушення з боку крові та лімфатичної системи	4 (6,7)	0
Лімфаденопатія	3 (5,0)	0
Нейтропенія	1 (1,7)	0
Порушення з боку органів зору	4 (6,7)	4 (13,3)
Опалесценція вологи передньої камери ока	0	1 (3,3)
Сухість ока	1 (1,7)	0
Запалення ока	1 (1,7)	0
Біль в оці	1 (1,7)	0
Увеїт	0	3 (10,0)
Зниження гостроти зору	1 (1,7)	0
Порушення з боку травної системи	10 (16,7)	2 (6,7)
Біль у животі	1 (1,7)	0
Діарея	4 (6,7)	0
Харчове отруєння	1 (1,7)	0
Нудота	2 (3,3)	0
Блювання	7 (11,7)	2 (6,7)
Загальні порушення та реакції в місці введення	23 (38,3)	5 (16,7)
Дискомфорт у грудній клітці	1 (1,7)	0
Втома	0	1 (3,3)
Захворювання, подібне до грипу	1 (1,7)	0
Еритема в місці введення	3 (5,0)	1 (3,3)
Ущільнення в місці введення	2 (3,3)	0
Біль в місці введення	5 (8,3)	2 (6,7)
Свербіж у місці введення	3 (5,0)	0
Реакція в місці введення	6 (10,0)	0
Набряк у місці введення	3 (5,0)	1 (3,3)
Пухирці в місці введення	1 (1,7)	0
Нездужання	1 (1,7)	0
Пірексія	8 (13,3)	1 (3,3)
Набряк	1 (1,7)	0
Інфекції та інвазії	32 (53,3)	8 (26,7)
Кандидозна інфекція	1 (1,7)	0
Целюліт	1 (1,7)	0
Вірусний кон'юнктивіт	1 (1,7)	0
Інфекція вуха	3 (5,0)	2 (6,7)
Інфекція ока	1 (1,7)	0
Вірус простого герпесу	1 (1,7)	0
Оперізуючий герпес	0	1 (3,3)
Імпетіго	3 (5,0)	1 (3,3)
Інфіковані укуси	1 (1,7)	0
Інфекція	1 (1,7)	0
Локалізована інфекція	0	1 (3,3)

Системно-органный клас (SOC)	Ін'єкція адаліумабу N = 60; n (%)	Плацебо N = 30; n (%)
Інфекції нижніх дихальних шляхів	8 (13,3)	2 (6,7)
Контагіозний моллюск	2 (3,3)	0
Назофарингіт	6 (10,0)	2 (6,7)
Герпес ротової порожнини	2 (3,3)	1 (3,3)
Пароніхія	2 (3,3)	1 (3,3)
Фарингіт	2 (3,3)	0
Пневмонія	1 (1,7)	0
Риніт	1 (1,7)	0
Скарлатина	1 (1,7)	0
Інфекція шкіри	2 (3,3)	0
Стафілококова інфекція	1 (1,7)	0
Стрептококова інфекція	1 (1,7)	0
Тонзиліт	10 (16,7)	0
Інфекції верхніх дихальних шляхів	3 (5,0)	1 (3,3)
Уретрит	0	1 (3,3)
Інфекції сечовивідних шляхів	6 (10,0)	2 (6,7)
Вітряна віспа	1 (1,7)	0
Вірусна інфекція	8 (13,3)	1 (3,3)
Пошкодження, отруєння та процедурні ускладнення	1 (1,7)	0
Забій головного мозку	1 (1,7)	0
Лабораторні дослідження	6 (10,0)	1 (3,3)
Підвищення рівня аланінамінотрансферази	3 (5,0)	0
Підвищення рівня аспаратамінотрансферази	2 (3,3)	0
Підвищення рівня лужної фосфатази в крові	1 (1,7)	0
Відхилення функціональних печінкових проб	1 (1,7)	0
Зниження кількості нейтрофілів	0	1 (3,3)
Відхилення в швидкості осідання еритроцитів	1 (1,7)	0
Позитивний тест на вірус краснухи	1 (1,7)	0
Порушення обміну речовин та харчування	3 (5,0)	0
Зниження апетиту	2 (3,3)	0
Зневоднення	1 (1,7)	0
Порушення з боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини	5 (8,3)	1 (3,3)
Артралгія	3 (5,0)	1 (3,3)
Артрит	1 (1,7)	0
Скутість суглобів	1 (1,7)	0
Біль у кінцівках	1 (1,7)	0

Системно-органный клас (SOC)	Ін'єкція адаліумабу N = 60; n (%)	Плацебо N = 30; n (%)
Доброякісні, злоякісні та неуточнені новоутворення (включаючи кісти та поліпи)	4 (6,7)	0
Папілома шкіри	4 (6,7)	0
Порушення з боку нервової системи	5 (8,3)	1 (3,3)
Головний біль	5 (8,3)	1 (3,3)
Розлади репродуктивної системи та молочних залоз	1 (1,7)	0
Свербіж статевих органів	1 (1,7)	0
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	12 (20,0)	2 (6,7)
Кашель	9 (15,0)	2 (6,7)
Дискомфорт у носі	2 (3,3)	0
Орофарингеальний біль	8 (13,3)	0
Продуктивний кашель	1 (1,7)	0
Хропіння	1 (1,7)	0
Гіпертрофія мигдалин	1 (1,7)	0
Зміни з боку шкіри та підшкірної клітковини	3 (5,0)	2 (6,7)
Дерматит	0	1 (3,3)
Еритема	1 (1,7)	0
Вростання нігтя	1 (1,7)	0
Висип	1 (1,7)	1 (3,3)

У дослідженні SYCAMORE ін'єкцію адаліумабу досліджували за участю 90 дітей (рандомізація 2:1 у групі ін'єкції адаліумабу:плацебо) із активним хронічним неінфекційним переднім увеїтом, пов'язаним із ЮІА. В цілому серйозні побічні явища спостерігалися в 22 % пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу в комбінації з МТХ, до яких належали вітряна віспа, стрептококові інфекції, вірусна інфекція, діарея, непритомність, скарлатина, целюліт, інфіковані укуси, інфекції нижніх дихальних шляхів, катаракта, дослідження яєчок, противірусна профілактика, харчове отруєння та гіпертрофія мигдалин. Тяжкі інфекції спостерігалися в 13 % пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу. Серйозні побічні явища були більш частими у дітей віком 4 роки та молодше.

9.4 Менш поширені побічні реакції (менше 1 %) у клінічних дослідженнях

Про поодинокі серйозні побічні реакції, що виникають із частотою менше 1 % у пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу повідомлялося в дослідженнях РА DE009, DE011, DE019, DE031 та DE013, дослідженні ЮІА DE038, дослідженні ПсА M02-518 та M02-570, дослідженнях АС M03-607 та M03-606, дослідженнях підтримуючої дози ХК M02-404 та M02-433, дослідженнях ВК M06-826 та M06-827, дослідженнях ГГ M10-467, M11-313 та M11-810, дослідженнях Пс M03-656, M04-716 і M02-528 і дослідженнях увеїту у дорослих M10-877 та M10-880:

Порушення з боку крові та лімфатичної системи:	агранулоцитоз, анемія, еозинофілія, лейкопенія, лімфаденопатія, лімфоцитоз, нейтропенія, панцитопенія
Порушення з боку серця	суправентрикулярна аритмія, зупинка серця, біль у грудях, прискорене серцевиття

Порушення з боку органів зору:	блефарит, диплопія, набряк очей
Порушення з боку травної системи:	біль у животі, анальний свищ, хвороба Крона, часте випорожнення, гематохезія, гемороїдальна кровотеча, панкреатит, ректальна кровотеча, обструкція тонкої кишки
Загальні порушення та реакції в місці введення:	смерть, несерцевий біль у грудях, пірексія
Розлади гепатобіліарної системи:	некроз печінки
Порушення з боку імунної системи:	гіперчутливість
Інфекції та інвазії:	абсцес, абсцес кінцівки, бактеріальний артрит, бронхіт, бронхопневмонія, целюліт, цистит, інфекція, спричинена медичним виробом, дивертикуліт, бешиха, сепсис, спричинений кишковою паличкою, гастроентерит, генітальний герпес, інфекція, спричинена вірусом герпесу, оперізуючий герпес, гістоплазмоз, інфікована виразка шкіри, інфекція, лобарна пневмонія, інфекції нижніх дихальних шляхів, вірусний менінгіт, інфекція, спричинена бактерією з комплексу <i>Mycobacterium avium</i> , некротизуючий фасциїт, періанальний абсцес, фарингіт, пневмонія, пневмококова пневмонія, пієлонефрит, інфекції дихальних шляхів, сепсис, септичний шок, синусит, туберкульоз, інфекції сечовивідних шляхів, уросепсис, вірусна інфекція, інфікування рани
Пошкодження, отруєння та процедурні ускладнення:	ускладнення післяопераційної рани
Лабораторні дослідження:	антитіло до дволанцюгової ДНК, підвищений рівень печінкових ферментів
Порушення обміну речовин та харчування:	гіперглікемія*
Порушення з боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини:	артрит, артропатія, біль у спині, м'язова слабкість, м'язово-скелетна біль у грудях, остеїт, ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак
Доброякісні, злоякісні та неуточнені новоутворення (включаючи кісти та поліпи):	базаліома, В-клітинна лімфома, рак молочної залози, злоякісна меланома <i>in situ</i> , метастази в печінці, рак яєчників, плоскоклітинна карцинома, семінома яєчка (істинна)
Порушення з боку нервової системи:	клонус, гіперрефлексія, гідроцефалія, гіпертонічна енцефалопатія, інтенційний тремор, розсіяний склероз, парестезія, тремор, невропатія
Вагітність, післяпологовий період та перинатальний стан:	спонтанний аборт
Психічні розлади	сплутаність свідомості
Порушення з боку нирок і сечовивідних шляхів:	ніктурія
Розлади репродуктивної системи та молочних залоз:	дисплазія шийки матки, гіперплазія ендометрію
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітини та середостіння:	бронхоспазм, інфільтрація легень, плевральний випіт, плеврит, пневмоніт, дихальна недостатність
Зміни з боку шкіри та підшкірної клітковини:	псоріаз, пустульозний псоріаз, висип

Хірургічні та медичні
втручання:

артродез

Розлади з боку судин:

циркуляторний колапс, ревматоїдний васкуліт

* ПЯ, що являє собою гіперглікемію, у дослідженнях було несерйозним

9.5 Відхилення від норми результатів лабораторних досліджень: гематологія, клінічна біохімія крові та інші кількісні дані

Немає відомих лабораторних досліджень, які могли б бути корисними для відстеження реакції пацієнта або виявлення можливих побічних реакцій.

Діти

У дослідженні лікування поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артриту (дослідження DE038) у 10/171 (5,8 %) та 5/171 (2,9 %) пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу, спостерігалось значне підвищення рівня АЛТ та аспартатамінотрансферази (АСТ) (підвищення > 3 разів від верхньої межі норми [ВМН] АЛТ та АСТ відповідно). У сорока двох (42)/171 (25 %) пацієнтів спостерігалось підвищення рівню креатинінфосфокінази (КФК); при цьому в 10/171 (5,8 %) пацієнтів спостерігалось значне підвищення.

Підвищення рівня печінкових ферментів частіше спостерігалось серед пацієнтів, які отримували комбінацію ін'єкції адаліумабу та МТХ, ніж у пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу окремо (АЛТ: 9,5 % порівняно з 2,3 %; АСТ: 5,9 % порівняно з 0 %).

У відкритому дослідженні застосування ін'єкції адаліумабу у пацієнтів із поліартикулярним ЮІА віком від 2 до < 4 років не спостерігалось підвищення рівнів АЛТ або АСТ ≥ 3 разів від ВМН (дослідження M10-444).

Дорослі

У контрольованих клінічних дослідженнях лікування ревматоїдного артриту (дослідження DE009, DE011, DE019 та DE031) підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) було подібним у пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу або плацебо. У пацієнтів із раннім ревматоїдним артритом (тривалість захворювання менше трьох років) (дослідження DE013) підвищення рівня АЛТ було більш поширеним у групі комбінації (ін'єкція адаліумабу + метотрексат) порівняно з групою монотерапії метотрексоматом або групою монотерапії ін'єкцією адаліумабу.

У клінічних дослідженнях лікування псоріатичного артриту підвищення рівня АЛТ було більш поширеним у пацієнтів із псоріатичним артритом порівняно з пацієнтами, які брали участь у клінічних дослідженнях лікування ревматоїдного артриту.

У контрольованих клінічних дослідженнях хвороби Крона та виразкового коліту підвищення рівня АЛТ було подібним у пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу або плацебо.

Під час лікування всіх показань пацієнти мали безсимптомне підвищення рівня АЛТ, і в більшості випадків підвищення було минулим та зникало під довготривалого лікування.

9.6 Побічні реакції протягом післямаркетингового спостереження

Протягом післямаркетингового спостереження повідомлялося про такі побічні реакції:

Порушення з боку серця	інфаркт міокарда
Порушення з боку травної системи:	дивертикуліт, перфорація кишечника, панкреатит
Загальні порушення та реакції в місці введення:	пірексія
Порушення з боку крові	тромбоцитопенія†
Розлади гепатобіліарної системи:	печінкова недостатність, гепатит, аутоімунний гепатит
Реакції гіперчутливості:	анафілаксія†, ангіонабряк, ангіоневротичний набряк
Порушення з боку імунної системи:	саркоїдоз
Інфекції:	внутрішньоутробні інфекції немовлят, легіонельоз, лістеріоз, реактивація вірусу гепатиту В (ВГВ)†
Порушення з боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини:	вовчакоподібний синдром†*
Новоутворення:	гепатолієнальна Т-клітинна лімфома (HSTCL)†, лейкоз†, карцинома з клітин Меркеля (нейроендокринна карцинома шкіри)
Порушення з боку нервової системи:	порушення мозкового кровообігу, демієлінізуючі розлади (наприклад, синдром Гійєна-Барре, неврит зорового нерва) ліхеноїдна шкірна реакція**, нові випадки або загострення псоріазу (включаючи долонно-підшовний пустульозний псоріаз)*, синдром Стівенса-Джонсона
Шкірні реакції:	
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітини та середостіння:	інтерстиціальна хвороба легень (включаючи фіброз легень), емболія легеневої артерії
Розлади з боку судин:	тромбоз глибоких вен, системний васкуліт

† Див. (ПОПЕРЕДЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ)

* Див. (ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ, Огляд побічних реакцій)

** спостерігалось у пацієнтів, які отримували антагоніст ФНП, включаючи адаліумаб

10 ВЗАЄМОДІЇ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

10.1 Блок серйозних взаємодій лікарського засобу

Серйозні взаємодії лікарського засобу

- Повідомлялося про тяжкі інфекції та сепсис, включаючи летальні випадки, під час застосування блокаторів ФНП, включаючи ін'єкцію адаліумабу. Більшість тяжких інфекцій спостерігалися у пацієнтів під час одночасного застосування засобів імуносупресивної терапії, що, окрім ревматоїдного артрити, могло спричинити розвиток інфекцій. Туберкульоз та інвазивні опортуністичні грибові інфекції спостерігалися у пацієнтів, які отримували блокатори ФНП, включаючи ін'єкцію адаліумабу.

10.2 Огляд

Популяційний фармакокінетичний аналіз даних більше ніж 1200 пацієнтів із ревматоїдним артритом виявив, що одночасне введення метотрексату спричиняло агоністичний вплив на очевидний кліренс ін'єкції адаліумабу (CL/F). Див. (ВЗАЄМОДІЇ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ, Взаємодії з іншими лікарськими засобами). Як очікувалося,

спостерігалася тенденція до збільшення очевидного кліренсу ін'єкції адаліумабу зі збільшенням маси тіла та за наявності антитіл до ін'єкції адаліумабу.

Також спостерігалися інші другорядні фактори: більший очевидний кліренс був спрогнозований у пацієнтів із ревматоїдним артритом, які отримували дозу, меншу за рекомендовану, а також у пацієнтів із ревматоїдним артритом із високими концентраціями ревматоїдного фактора або С-реактивного протеїну (СРП). Малоймовірно, що ці фактори матимуть клінічне значення.

Застосування ін'єкції адаліумабу досліджували у пацієнтів із ревматоїдним артритом, які одночасно приймали метотрексат. Див. **(КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ – РЕФЕРЕНТНИЙ БІОЛОГІЧНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ)**. Відсутні дані, що вказують на необхідність корекції дози ін'єкції адаліумабу або метотрексату.

10.3 Взаємодії з іншими лікарськими засобами

Таблиця 16. Встановлені або потенційні взаємодії з іншими лікарськими засобами

Назва супутнього лікарського засобу	Клінічний коментар
Абатацепт	Одночасне застосування блокаторів ФНП та абатацепту було пов'язане з підвищеним ризиком виникнення інфекцій, включаючи тяжкі інфекції, порівняно із застосуванням тільки блокаторів ФНП. Ця комбінація не продемонструвала підвищеної клінічної користі. Отже комбіноване застосування блокаторів ФНП та абатацепту не рекомендується.
Анакінра	Одночасне введення анакінри (антагоніст інтерлейкіну 1) та іншого блокатора ФНП було пов'язане з підвищеним ризиком виникнення тяжких інфекцій, підвищеним ризиком виникнення нейтропенії, а також не мало клінічної користі порівняно із застосуванням цих препаратів окремо. Отже подібні види токсичності також можуть розвинутиися при комбінації анакінри та інших блокаторів ФНП, включаючи ін'єкцію адаліумабу. Див. (ПОПЕРЕДЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ, Загальна інформація, Одночасне введення біологічних DMARDS або антагоністів ФНП) .
Субстрати цитохрому P450 (CYP450)	Утворення ферментів CYP450 можуть пригнічувати збільшені рівні цитокінів (наприклад, ФНП α , ІЛ-6) під час хронічного запалення. Ймовірно, що молекула, яка протидіє активності цитокінів, така як ін'єкцій адаліумабу, може впливати на утворення ферментів CYP450. Після початку або припинення введення ін'єкції адаліумабу пацієнтам, які отримують субстрати CYP450 з вузьким терапевтичним індексом, рекомендований моніторинг ефекту (наприклад, варфарину) або концентрації лікарського засобу (наприклад, циклоспорину або теофіліну), і у разі необхідності можна коригувати індивідуальну дозу лікарського засобу.
Метотрексат (MTX)	При введенні ін'єкції адаліумабу 21 пацієнту з ревматоїдним артритом протягом стабільної терапії MTX не спостерігалася жодних статистично значущих змін у профілях концентрації MTX у сироватці крові. На відміну від цього, після одноразового та багаторазового введення пацієнтам із ревматоїдним артритом MTX призводив до зменшення очевидного кліренсу адаліумабу на 29 та 44 % відповідно. Див. (КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ – РЕФЕРЕНТНИЙ БІОЛОГІЧНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ) .

Назва супутнього лікарського засобу	Клінічний коментар
Інше	Взаємодії між ін'єкцією адаліумабу та іншими лікарськими засобами, окрім МТХ, у формальних фармакокінетичних дослідженнях не оцінювалися. У клінічних дослідженнях лікування ревматоїдного артриту, у яких ін'єкцію адаліумабу вводили одночасно із загальноживаними DMARDs (сульфасалазин, гідрохлорохін, лефлуномід та препарат золота для парентерального введення), глюкокортикоїдами, саліцилатами, нестероїдними протизапальними лікарськими засобами або анальгетиками, сигналів безпеки не спостерігалось. Відсутні дані про інші DMARDs, а пацієнтів, які попередньо лікувалися алкілюючими засобами (наприклад, циклофосфамідом) було виключено.

Визначення: DMARDs = протиревматичні засоби, що модифікують перебіг захворювання; МТХ = метотрексат; ФНП = фактор некрозу пухлини.

10.4 Взаємодії лікарського засобу з харчовими продуктами

Ін'єкція адаліумабу вводиться як підшкірна ін'єкція. Тому взаємодію з харчовими продуктами не оцінювали.

10.5 Взаємодії лікарського засобу з препаратами рослинного походження

Взаємодії з препаратами рослинного походження не були встановлені.

10.6 Вплив лікарського засобу на результати лабораторних досліджень

Немає відомих лабораторних досліджень, які могли б бути корисними для відстеження реакції пацієнта або виявлення можливих побічних реакцій.

10.7 Вплив лікарського засобу на спосіб життя

Ін'єкція адаліумабу може незначним чином впливати на здатність керувати автомобілем та працювати з механізмами. Після введення ін'єкції адаліумабу може виникнути запаморочення (включаючи вертиго, порушення зору та втому).

11 МЕХАНІЗМ ДІЇ ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

11.1 Механізм дії

Ін'єкція адаліумабу специфічно зв'язується з ФНП-альфа та блокує його взаємодію з p55 і p75 рецепторами ФНП на поверхні клітини. Ін'єкція адаліумабу також спричиняє лізис клітини, які експресують ФНП на поверхні, *in vitro* в присутності комплементу. Ін'єкція адаліумабу не зв'язує та не інактивує лімфотоксин (ФНП-бета). ФНП являє собою природний цитокін, який бере участь у нормальних запальних та імунних відповідях організму. Підвищені рівні ФНП виявляються в синовіальній рідині при ревматоїдному артриті, включаючи поліартикулярний ЮІА, псоріатичний артрит та анкілозуючий спондиліт, і відіграють важливу роль як у патологічному запаленні, так і в руйнуванні суглобів, що є характерними ознаками цих захворювань. Підвищені рівні ФНП також виявляються в псоріатичних бляшках, що

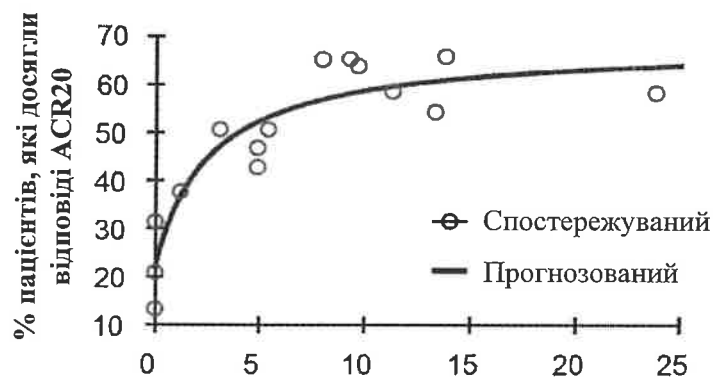
сприяє розвитку запальної реакції, проліферації та зменшенню дозрівання кератиноцитів і супутньому руйнуванню судин, що є характерним для цього захворювання. Підвищені рівні ФНП також виявляються в ураженнях при гнійному гідраденіті.

Ін'єкція адалімумабу також модулює біологічні відповіді, що індукуються або регулюються ФНП, включаючи зміни рівнів молекул адгезії, відповідальних за міграцію [ELAM-1, VCAM-1 та ICAM-1 із напівмаксимальною інгібувальною концентрацією (IC₅₀) від 1 до 2 x 10⁻¹⁰ M].

11.2 Фармакодинаміка

У пацієнтів із ревматоїдним артритом після лікування ін'єкцією адалімумабу спостерігалось швидке зменшення, порівняно з параметрами початкового рівня, рівнів показників гострої фази запалення (С-реактивного протеїну (СРП), швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) і цитокінів сироватки крові (ІЛ-6)). Швидке зниження рівнів СРП спостерігалось також у пацієнтів із хворобою Крона, виразковим колітом та гнійним гідраденітом. Також після введення ін'єкції адалімумабу спостерігалось зниження рівнів матриксних металопротеїназ (ММР-1 та ММР-3) у сироватці крові, які зумовлюють ремоделювання тканин, що лежить в основі руйнування хряща.

Зв'язок концентрація-ефективність ін'єкції адалімумабу в сироватці крові, виміряний за критерієм відповіді Американського коледжу ревматології (ACR 20), очевидно, відповідає рівнянню Емх Хілла, як показано на **рисунку 1**.



Мінімальна концентрація ін'єкції адалімумабу в сироватці крові (мкг/мл)

Рисунок 1. Зв'язок концентрація-ефективність ін'єкції адалімумабу в сироватці крові, виміряний за критерієм відповіді Американського коледжу ревматології (ACR 20)

Значення напівмаксимальної ефективної концентрації (EC₅₀) у діапазоні від 0,8 до 1,4 мкг/мл були отримані шляхом фармакокінетичного/фармакодинамічного моделювання кількості набряклих суглобів, кількості болючих суглобів і відповіді АСР 20 у пацієнтів, які брали участь у дослідженнях 2 та 3 фаз.

11.3 Фармакокінетика

Діти

Після введення 24 мг/м^2 (до 40 мг) підшкірно один раз на два тижні пацієнтам із поліартикулярним ЮІА віком від 4 до 17 років середня мінімальна концентрація ін'єкції адаліумабу в сироватці крові в стаціонарному стані (значення отримані з 20-го по 48-й тиждень) становила $5,5 \pm 5,6 \text{ мкг/мл}$ ($102 \% \text{ CV}$) для монотерапії ін'єкцією адаліумабу та $10,9 \pm 5,2 \text{ мкг/мл}$ ($47,7 \% \text{ CV}$) із супутнім прийомом МТХ. У пацієнтів із поліартикулярним ЮІА віком від 2 до < 4 років або віком < 4 роки і масою тіла $< 15 \text{ кг}$, які отримували ін'єкцію адаліумабу 24 мг/м^2 , середня мінімальна концентрація ін'єкції адаліумабу в сироватці крові в стаціонарному стані становила $6,0 \pm 6,1 \text{ мкг/мл}$ ($101 \% \text{ CV}$) для монотерапії ін'єкцією адаліумабу та $7,9 \pm 5,6 \text{ мкг/мл}$ ($71,2 \% \text{ CV}$) із супутнім прийомом МТХ.

Вплив ін'єкції адаліумабу у підлітків із ГГ було спрогнозовано із застосуванням популяційного фармакокінетичного моделювання та моделювання на основі перехресних фармакокінетичних показань у інших дітей (бляшковий псоріаз, ювенільний ревматоїдний артрит та ентезит-асоційований артрит). Прогнозується, що концентрації ін'єкції адаліумабу в сироватці крові у підлітків із ГГ, які отримують рекомендовану схему дозування, будуть подібними до тих, що спостерігаються у дорослих пацієнтів з ГГ (мінімальна концентрація в стаціонарному стані приблизно від 8 до 10 мкг/мл).

Вплив ін'єкції адаліумабу у дітей із увеїтом був спрогнозований із застосуванням популяційного фармакокінетичного моделювання та моделювання на основі фармакокінетики перехресних ознак в інших дітей ($N = 524$) (псоріаз у дітей [віком від 5 до 18 років, $n = 109$], ювенільний ідіопатичний артрит [віком від 2 до 17 років, $n = 181$], хвороба Крона у дітей [віком від 6 до 17 років, $n = 189$] та ентезит-асоційований артрит [віком від 6 до 18 років, $n = 45$]). Клінічні дані щодо застосування навантажувальної дози у дітей віком менше 6 років відсутні. Прогнозований вплив вказує на те, що за відсутності метотрексату навантажувальна доза може призвести до початкового збільшення системного впливу.

Дорослі

Фармакокінетика одноразового введення ін'єкції адаліумабу у пацієнтів із ревматоїдним артритом була визначена під час декількох досліджень, у яких дози для внутрішньовенного введення варіювалися в діапазоні від $0,25$ до $10,0 \text{ мг/кг}$. Об'єм розподілу (V_{ss}) становив від $4,7$ до $6,0 \text{ л}$. Системний кліренс ін'єкції адаліумабу становив приблизно 12 мл/год . Середній термінальний період напіввиведення становить приблизно два тижні, варіюючи в різних дослідженнях від 10 до 20 днів. Після одноразового внутрішньовенного введення ін'єкції адаліумабу в дозах від $0,5$ до $10,0 \text{ мг/кг}$ фармакокінетика ін'єкції адаліумабу була лінійною.

Середні мінімальні концентрації ін'єкції адаліумабу в стаціонарному стані приблизно 5 мкг/мл та $8\text{--}9 \text{ мкг/мл}$ спостерігалися у пацієнтів із ревматоїдним артритом без прийому метотрексату та з його прийомом відповідно. Мінімальні рівні ін'єкції адаліумабу в сироватці крові в стаціонарному стані збільшувалися приблизно пропорційно дозі після підшкірного введення 20 , 40 та 80 мг один раз на два тижні та один раз на тиждень. Під час довготривалих досліджень, коли дози вводилися протягом більш ніж двох років, не було виявлено жодних підтверджень змін кліренсу з плином часу.

Популяційний фармакокінетичний аналіз у пацієнтів із ревматоїдним артритом виявив тенденцію до підвищення очевидного кліренсу ін'єкції адаліумабу за наявності антитіл до ін'єкції адаліумабу.

У пацієнтів із псоріатичним артритом середні мінімальні концентрації ін'єкції адаліумабу в стаціонарному стані від $8,5$ до 12 мкг/мл та від 6 до 10 мкг/мл спостерігалися у пацієнтів, які отримували метотрексат та не отримували його відповідно.

Хадліма О.В. [підпис]

У пацієнтів із хворобою Крона введення навантажувальної дози ін'єкції адаліумабу 160 мг на 0-му тижні з подальшим введенням 80 мг на 2-му тижні призводила до середніх мінімальних концентрацій ін'єкції адаліумабу в сироватці крові, які становили приблизно 12 мкг/мл на 2-му тижні та 4-му тижні. Середні мінімальні рівні в стаціонарному стані приблизно 7 мкг/мл спостерігалися на 24-му тижні та 56-му тижні у пацієнтів із хворобою Крона, які отримували підтримуючу дозу ін'єкції адаліумабу 40 мг один раз на два тижні.

Популяційний фармакокінетичний аналіз у пацієнтів із хворобою Крона продемонстрував менший очевидний кліренс ін'єкції адаліумабу порівняно з пацієнтами з ревматоїдним артритом.

У пацієнтів із виразковим колітом навантажувальна доза ін'єкції адаліумабу 160 мг на 0-му тижні із подальшим введенням ін'єкції адаліумабу 80 мг на 2-му тижні забезпечували мінімальні концентрації ін'єкції адаліумабу в сироватці крові $11,8 \pm 4,0$ мкг/мл на 2-му тижні ($n = 167$) та $12,3 \pm 5,4$ мкг/мл на 4-му тижні ($n = 160$). На 52-му тижні мінімальні рівні $8,0 \pm 6,1$ мкг/мл спостерігалися у пацієнтів із ВК, які отримували підтримуючу дозу ін'єкції адаліумабу 40 мг один раз на два тижні ($n = 101$). Мінімальні рівні на 52-му тижні становили $10,8 \pm 7,5$ мкг/мл у пацієнтів із ВК, які досягали ремісії ($n = 39$), та $6,2 \pm 4,2$ мкг/мл у пацієнтів з ВК, які не досягли ремісії ($n = 62$).

У пацієнтів із ГГ, доза ін'єкції адаліумабу 160 мг на 0-му тижні із подальшим введенням 80 мг на 2-му тижні забезпечували мінімальні концентрації ін'єкції адаліумабу в сироватці крові, що становили приблизно 7–8 мкг/мл на 2-му тижні та 4-му тижні. Середні мінімальні концентрації в стаціонарному стані з 12-го тижня по 36-й тиждень становили приблизно 8–10 мкг/мл під час введення ін'єкції адаліумабу 40 мг один раз на тиждень.

У пацієнтів із псоріазом середня мінімальна концентрація в стаціонарному стані під час введення ін'єкції адаліумабу 40 мг один раз на два тижні в режимі монотерапії становила 5 мкг/мл.

У пацієнтів із увеїтом навантажувальна доза ін'єкції адаліумабу 80 мг на 0-му тижні із подальшим введенням ін'єкції адаліумабу 40 мг один раз на два тижні, починаючи з 1-го тижня, призводила до середніх стаціонарних концентрацій, що становили приблизно 8–10 мкг/мл.

Абсорбція: Максимальна концентрація ($C_{\max}$) у сироватці крові та час досягнення максимальної концентрації ($T_{\max}$) становили $4,7 \pm 1,6$ мкг/мл та 131 ± 56 годин відповідно після одноразового підшкірного введення ін'єкції адаліумабу 40 мг здоровим дорослим пацієнтам. Середня абсолютна біодоступність ін'єкції адаліумабу, розрахована в трьох дослідженнях після застосування одноразової дози 40 мг підшкірно, становила 64 %. Після одноразового внутрішньовенного введення ін'єкції адаліумабу в дозах від 0,5 до 10,0 мг/кг фармакокінетика ін'єкції адаліумабу була лінійною.

Розподіл: Концентрації ін'єкції адаліумабу в синовіальній рідині п'ятьох пацієнтів із ревматоїдним артритом становили від 31 до 96 % від концентрації в сироватці крові.

Метаболізм: Офіційних досліджень для оцінки метаболізму ін'єкції адаліумабу не проводилося. Проте оскільки ін'єкція адаліумабу являє собою антитіло IgG1 із повністю людськими послідовностями, очікується, що його метаболізм відповідатиме поведінці інших молекул IgG.

Екскреція: Офіційних досліджень для оцінки екскреції ін'єкції адаліумабу не проводилося. Проте оскільки ін'єкція адаліумабу являє собою антитіло IgG1 з повністю людською послідовністю, очікується, що його екскреція відповідатиме поведінці інших молекул IgG.

Особливі групи пацієнтів і стани

Діти: Не було проведено досліджень щодо застосування ін'єкції адаліумабу у дітей із поліарткулярним ЮІА віком до 2 років або дітей із масою тіла < 10 кг.

Жодних клінічних досліджень ін'єкції адаліумабу за участю підлітків (від 12 до 17 років) із гнійним гідраденітом (ГГ) не проводили. Застосування ін'єкції адаліумабу у підлітків підтверджується доказами достатніх та добре контрольованих досліджень введення ін'єкції адаліумабу дорослим пацієнтам із ГГ із застосуванням додаткового фармакокінетичного моделювання та симуляції. Застосування ін'єкції адаліумабу не визначалося у пацієнтів віком до 12 років із ГГ.

Досліджень щодо застосування ін'єкції адаліумабу у дітей із увеїтом віком до 2 років не проводили. Доступні дані щодо дітей із увеїтом віком від 2 до < 3 років є дуже обмеженими.

Пацієнти літнього віку: Популяційний фармакокінетичний аналіз у пацієнтів із ревматоїдним артритом виявив тенденцію до зменшення явного кліренсу зі зростанням віку у пацієнтів віком від 40 до старше 75 років.

Стать: Популяційний фармакокінетичний аналіз у пацієнтів із ревматоїдним артритом виявив відсутність пов'язаних зі статтю фармакокінетичних відмінностей після корекції маси тіла пацієнта.

Раса: Не слід очікувати жодних відмінностей у кліренсі імуноглобулінів у представників різних рас. З огляду на обмежені дані від представників неєвропеїдної раси, у кінетичних дослідженнях ін'єкції адаліумабу не спостерігалось жодних значних відмінностей.

Печінкова недостатність: Немає доступних фармакокінетичних даних щодо пацієнтів із печінковою недостатністю.

Ниркова недостатність: Немає доступних фармакокінетичних даних щодо пацієнтів із нирковою недостатністю.

Хворобливі стани: Для здорових добровольців і пацієнтів із ревматоїдним артритом продемонстрована подібна фармакокінетика ін'єкції адаліумабу. На підставі популяційного фармакокінетичного аналізу було спрогнозовано незначне підвищення очевидного кліренсу у пацієнтів, які отримували дози, нижчі від рекомендованої дози, а також у пацієнтів із ревматоїдним артритом із високими концентраціями ревматоїдного фактора або С-реактивного протеїну (СРП). Малоймовірно, що ці підвищення матимуть клінічне значення. Див. **(СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ, Фактори, які слід враховувати при введенні дози, Хворобливі стани).**

12 ЗБЕРІГАННЯ, СТАБІЛЬНІСТЬ ТА УТИЛІЗАЦІЯ

ХАДЛІМУ та ХАДЛІМУ ПушТач (ін'єкція адаліумабу) слід зберігати в холодильнику при температурі від 2 °С до 8 °С. Зберігати в оригінальній картонній коробці до моменту ін'єкції. **НЕ ЗАМОРОЖУВАТИ.** Захищати від дії світла. Не застосовувати після закінчення терміну придатності.

Пацієнт має можливість зберігати ХАДЛІМУ (або ХАДЛІМУ ПушТач) при температурі не вище 25 °С (77 °F) протягом одного періоду не більше 28 діб. ХАДЛІМУ (або ХАДЛІМУ ПушТач), що зберігається при температурі не вище 25 °С (77 °F), слід утилізувати, якщо не було використано протягом 28 діб.

13 СПЕЦІАЛЬНІ ІНСТРУКЦІЇ З ПОВОДЖЕННЯ

Будь-який невикористаний лікарський засіб або відходи потрібно утилізувати відповідно до місцевих вимог.

Слід використовувати стійкий до проколів контейнер для утилізації голок та шприців (включаючи автоінжектор). Пацієнтів або осіб, які доглядають за ними, слід проінструктувати щодо техніки поводження, а також щодо належної утилізації шприців і голок, а також застерегти від повторного використання цих предметів.

Слід проконсультуватися з медичним працівником (наприклад, лікарем, медсестрою або провізором) з метою отримання інструкції щодо того, як належним чином утилізувати використані голки, шприци (включаючи автоінжектор). Слід дотримуватися спеціальних регіональних або місцевих законів щодо належної утилізації голок, шприців та автоінжекторів. Голки та шприци (включаючи автоінжектор) **НІКОЛИ** не викидайте в побутове сміття або контейнер для сміття.

- Використані голки та шприци (включаючи автоінжектор) слід помістити в контейнер, виготовлений спеціально для цієї мети (контейнер для гострих предметів), або в твердий пластиковий контейнер із загвинчуваною кришкою або в металеву ємність із пластиковою кришкою з маркуванням «Використані шприци». Не слід використовувати скляні або прозорі пластикові контейнери.
- Контейнер завжди слід зберігати в недоступному для дітей місці.
- Коли контейнер заповнено приблизно на дві третини, ковпачок або кришку слід заклеїти клейкою стрічкою, щоб вона не відривалася. Контейнер утилізуйте відповідно до вказівок медичного працівника. **КОНТЕЙНЕРИ НІКОЛИ ВИКИДАЙТЕ В ПОБУТОВЕ СМІТТЯ АБО КОНТЕЙНЕР ДЛЯ СМІТТЯ.**
- Якщо медичний працівник не дав іншої вказівки, використані спиртові прокладки (не входять до складу картонної коробки ХАДЛПМИ та ХАДЛПМИ ПушТач) можна викидати в смітник. Контурні упаковки та кришки можна використовувати повторно.

ЧАСТИНА II. НАУКОВА ІНФОРМАЦІЯ

14 ФАРМАЦЕВТИЧНА ІНФОРМАЦІЯ

Діюча речовина

Власна назва: адаліумаб

Хімічна назва: не застосовується. Адаліумаб не є хімічною речовиною. Адаліумаб являє собою імуноглобулін (рекомбінантне моноклональне антитіло IgG1 людини).

Молекулярна формула та молекулярна маса: адаліумаб складається з 1330 амінокислот. Його середня молекулярна маса становить близько 148 кілодальтонів (кДа).

Структурна формула:



Фізико-хімічні властивості:

ХАДЛІМА (або ХАДЛІМА ПушТач) являє собою прозорий і безбарвний стерильний розчин, що не містить консервантів. Кожна одноразова доза ХАДЛІМИ та ХАДЛІМИ ПушТач містить 40 мг/0,8 мл розчину адаліумабу та кислоти лимонну моногідрат, натрію цитрат дигідрат, L-гістидин, L-гістидину гідрохлорид моногідрат; сорбіт, полісорбат 20 та воду для ін'єкцій.

Характеристики лікарського засобу:

ХАДЛІМА (або ХАДЛІМА ПушТач) (ін'єкція адаліумабу) являє собою рекомбінантний імуноглобулін (IgG1) людини, моноклональне антитіло, яке проявляє свою специфічність щодо фактора некрозу пухлини людини (TNF). Адаліумаб являє собою антитіло з варіабельними ділянками важкого та легкого ланцюгів людини та константними ділянками IgG1:κ людини. Адаліумаб отримується за допомогою технології рекомбінантної ДНК у системі експресії клітин ссавців і очищається із застосуванням процесу, що включає специфічні стадії інактивації та видалення вірусу. Він складається з 1330 амінокислот, молекулярна маса становить близько 148 кДа.

15 ПОРІВНЯЛЬНІ КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

15.1 Дизайн порівняльного дослідження та демографічні дані дослідження

Клінічні дослідження, проведені для підтвердження подібності між ХАДЛІМОЮ та референтним біологічним лікарським засобом, включали:

- порівняльне фармакокінетичне (ФК) клінічне дослідження I фази SB5-G11-NHV у здорових пацієнтів;
- Порівняльне клінічне дослідження ефективності та безпеки III фази SB5-G31-RA у пацієнтів із РА середнього та тяжкого ступеня, незважаючи на терапію MTX.

Огляд дизайну дослідження та демографічні характеристики пацієнтів, які беруть участь у кожному клінічному дослідженні, представлені в таблиці 17.

Таблиця 17. Короткий виклад дизайну дослідження та демографічних даних пацієнтів

Номер дослідження	Дизайн дослідження	Доза, шлях введення і тривалість застосування	Досліджувані пацієнти (n)	Середній вік (роки; діапазон)	Стать
SB5-G11-NHV	Фаза I (порівняльна фармакокінетика, безпека, переносимість, імуногенність) Рандомізоване одностороннє сліпе з трьома паралельними групами дослідження із застосуванням одноразової дози.	ХАДЛІМА, Хуміра [®] , зареєстрована в ЄС, або Хуміра [®] , зареєстрована в США; одноразова доза 40 мг, п/ш ін'єкція Загальна тривалість: 10 тижнів	189 здорових пацієнтів (63 пацієнти на групу)	39,5 (18, 55) <u>ХАДЛІМА</u> 38,3 (18, 55) <u>Хуміра[®], зареєстрована в ЄС</u> 40,2 (18, 54) <u>Хуміра[®], зареєстрована в США</u> 40,0 (21, 55)	Чоловіки: 174 (92,1 %) Жінки: 15 (7,9 %) <u>ХАДЛІМА</u> Чоловіки: 59 (93,7) Жінки: 4 (6,3) <u>Хуміра[®], зареєстрована в ЄС</u> Чоловіки: 58 (92,1) Жінки: 5 (7,9) <u>Хуміра[®], зареєстрована в США</u> Чоловіки: 57 (90,5) Жінки: 6 (9,5)
SB5-G31-RA	Фаза III (порівняльна ефективність, безпека, переносимість, фармакокінетика, імуногенність) Рандомізоване подвійне сліпе паралельно-групове багатоцентрове дослідження	ХАДЛІМА або Хуміра [®] , зареєстрована в ЄС; 40 мг п/ш ін'єкція 1 раз на 2 тижні, 52 тижня активного лікування та 8 тижнів подальшого дослідження безпеки	544 пацієнтів із РА (ХАДЛІМА: 271, Хуміра [®] , зареєстрована в ЄС): 273)	51,2 (18, 75) <u>ХАДЛІМА</u> 49,8 (20, 75) <u>Хуміра[®], зареєстрована в ЄС</u> 52,5 (18; 74)	Чоловіки: 103 (18,9 %) Жінки: 441 (81,1 %) <u>ХАДЛІМА</u> Чоловіки: 54 (19,9) Жінки: 217 (80,1) <u>Хуміра[®], зареєстрована в ЄС</u> Чоловіки: 49 (17,9) Жінки: 224 (82,1)

1 раз на 2 тижні = один раз на два тижні; МТХ: метотрексат; РК: фармакокінетика; РА: ревматоїдний артрит; п/ш: підшкірно.

Дослідження SB5-G11-NHV являло собою рандомізоване одностороннє сліпе з трьома паралельними групами дослідження із застосуванням одноразової дози, призначене для порівняння фармакокінетики, безпеки/переносимості та імуногенності трьох складів ін'єкції адалімумабу (ХАДЛІМИ, Хуміри[®], зареєстрованої в ЄС, Хуміри[®], зареєстрованої в США) у здорових пацієнтів.

У дослідженні оцінювалося 189 здорових пацієнтів (по 63 у кожній групі). Одноразову підшкірну ін'єкцію 40 мг ХАДЛІМИ, Хуміри[®], зареєстрованої в ЄС, або Хуміри[®], зареєстрованої в США, здійснювали пацієнтам натщесерце, після чого за ними спостерігали протягом 71 дня, протягом яких оцінювали фармакокінетику, безпеку, переносимість та імуногенність. Двоє пацієнтів (n = 1 із кожної з груп ХАДЛІМИ та Хуміри[®], зареєстрованої в США) не завершили дослідження, внаслідок чого 62 пацієнти були включені до відповідних статистичних порівнянь. Фармакокінетичні параметри представлені в таблиці 18.

Дослідження SB5-G31-RA являло собою рандомізоване подвійне сліпе паралельно-групове багатоцентрове клінічне дослідження III фази у дорослих пацієнтів із РА середнього та тяжкого ступеня, незважаючи на терапію МТХ.

Загалом було включено 544 дорослих пацієнтів (віком 18–75 років) із активним захворюванням середнього та тяжкого ступеня, незважаючи на терапію МТХ, яких було рандомізовано в співвідношенні 1:1 для отримання або ХАДЛПМИ 40 мг або Хуміри® 40 мг, зареєстрованої в ЄС один раз на два тижні шляхом підшкірної ін'єкції до 24-го тижня. Пацієнти в групі застосування Хуміри®, зареєстрованої в ЄС, були повторно рандомізовані на 24-му тижні для того, щоб або продовжувати отримання Хуміри® 40 мг, зареєстрованої в ЄС, або перейти на застосування ХАДЛПМИ 40 мг до 50-го тижня. Пацієнти, які отримували ХАДЛПМУ на 0-му тижні, продовжували отримувати 40 мг ХАДЛПМИ до 50-го тижня.

Первинна мета полягала в тому, щоб продемонструвати порівнянність частоти відповіді ACR20 на 24-му тижні між ХАДЛПМОЮ та Хумірою®, використовуючи межі еквівалентності $\pm 15\%$ різниці у частотах відповідей.

15.2 Результати порівняльного дослідження

15.2.1 Порівняльні дослідження біодоступності

15.2.1.1 Фармакокінетика

Порівняльне фармакокінетичне дослідження SB5-G11-NHV

Критерії порівнянності були виконані для фармакокінетичних параметрів C_{max} та AUC_{last} , оскільки оцінка балів для середніх геометричних співвідношень ХАДЛПМИ та Хуміри®, зареєстрованої в ЄС, для C_{max} та 90 % ДІ для AUC_{last} перебували в межах прийнятності від 80,0 % до 125,0 % (див. таблицю 18).

Таблиця 18. Дослідження SB5-G11-NHV: аналіз первинних фармакокінетичних параметрів (на основі вимірюваних даних)

Ін'єкція адаліумабу (1 x 40 мг) На основі вимірюваних даних Геометричне середнє значення Арифметичне середнє значення (CV, %)				
Параметр	Дослідження ¹	Референт ²	% співвідношення геометричних середніх значень [§]	90 % довірчий інтервал
AUC_{last} (мкг·год/мл)	1748,6 1934,5 (41,1 %)	1915,4 2062,8 (38,8 %)	91,3	80,1–104,0
AUC_{inf} (мкг·год/мл)	2262,1 2405,6 (34,3 %)	2284,3 2435,5 (37,6 %)	99,0	88,5–110,8
C_{max} (мкг/мл)	3,0 3,2 (32,1 %)	3,3 3,5 (33,3 %)	90,5	82,2–99,6
T_{max} (год)	182,1 (53,2 %)	155,6 (52,9 %)		
$T_{1/2}$ (год)	342,5 (44,8 %)	357,6 (50,7 %)		

¹ ХАДЛПМА (n = 62).

² Хуміра®, зареєстрована в ЄС (Хуміра®, зареєстрована в ЄС; n = 63).

AUC_{last} = площа під кривою залежності концентрація у сироватці крові-час, виміряна від часу введення дози до останньої вимірюваної концентрації.

AUC_{inf} = площа під кривою залежності концентрація у сироватці крові-час, виміряна від часу введення дози та екстрапольована до нескінченності (n = 53 для ХАДЛПМИ; n = 61 для Хуміри®, зареєстрованої в ЄС).

Лілія О.В. Лав

$C_{\max}$ = максимальна концентрація

$T_{\max}$ = час до досягнення $C_{\max}$. $T_{\max}$ виражається лише у вигляді арифметичного середнього значення (CV, %).

$T_{1/2}$ = період напівжиття ($n = 53$ для ХАДЛПМИ; $n = 61$ для Хуміри[®], зареєстрованої в ЄС). $T_{1/2}$ виражається лише у вигляді арифметичного середнього значення (CV, %).

[§] середнє значення найменших квадратів

15.2.2 Порівняльне дослідження безпеки й ефективності

15.2.2.1 Ефективність

Ревматоїдний артрит у дорослих

Результати дослідження

Передбачувана різниця в лікуванні за частотою відповіді ACR20 на 24-му тижні між групами лікування ХАДЛПМОЮ та Хумірою[®], зареєстрованою в ЄС, становила 0,8 %, а 95 % ДІ різниці в лікуванні після корекції становив $[-7,03 \%, 8,56 \%,]$, що було в попередньо визначених межах еквівалентності $[-15 \%, 15 \%,]$ (таблиця 19).

Таблиця 19. Частота відповіді ACR20 на 24-му тижні (повна вибірка для аналізу) (дослідження SB5-G31-RA)

Лікування	n/N	(%)	Передбачувана різниця в частках	95 % ДІ
ХАДЛПМА (N = 269)	183/269	(68,0)	0,8 %	$[-7,03 \%, 8,56 \%,]$
Хуміра [®] , зареєстрована в ЄС (N = 273)	184/273	(67,4)		

N = кількість пацієнтів у повній вибірці для аналізу; n = кількість пацієнтів, які досягли відповіді; ACR20 = 20 % критерії відповіді Американського коледжу ревматології; ДІ = довірчий інтервал

Непараметричний аналіз коваріації був використаний з регіоном як фактором стратифікації та базовим значенням СРП як коваріата.

Пацієнти, у яких на 24-му тижні відповідь на ACR20 була відсутня, на 24-му тижні вважалися пацієнтами, які не досягли відповіді.

15.2.2.2 Безпека

Типи, частота і тяжкість побічних явищ біосиміляра та референтного біологічного лікарського засобу були подібними.

15.2.2.3 Імуногенність

Імуногенність (здорові пацієнти)

Імуногенність ХАДЛПМИ, Хуміри[®], зареєстрованої в ЄС, та Хуміри[®], зареєстрованої в США, оцінювали в 189 здорових пацієнтів, які приймали участь у дослідженні SB5-G11-NHV (N = 63 у кожній групі). Збирали зразки крові для визначення ADA та нейтралізуючих антитіл (NAb) до ін'єкції адаліумабу на 1-й день (перед введенням дози), на 15-й день і на 71-й день. Частота пацієнтів із ADA після введення дози ін'єкції адаліумабу та NAb після введення ін'єкції адаліумабу у пацієнтів із позитивним результатом на ADA у динаміці була подібною серед груп лікування.

Імуногенність (РА)

Частота виникнення ADA та NAb при введенні ін'єкції адаліумабу від початкового рівня до 24-го тижня представлена в таблиці 20.

Таблиця 20. Частота виникнення антитіл до лікарських засобів та нейтралізуючих антитіл до ін'єкції адаліумабу до 24-го тижня (вибірка для оцінки безпеки 1, дослідження SB5-G31-RA)

Період часу	Параметр	Результат	ХАДЛІМА 40 мг N=268 n/n' (%)	Хуміра [®] , зареєстрована в ЄС 40 мг N = 273 n/n' (%)
Загалом ^a	ADA	Позитивний	79/246 (32,1)	81/260 (31,2)
0-й тиждень	ADA	Позитивний	19/267 (7,1)	8/271 (3,0)
	NAb	Позитивний	1/19 (5,3)	0/8 (0,0)
4-й тиждень	ADA	Позитивний	61/265 (23,0)	38/269 (14,1)
	NAb	Позитивний	12/61 (19,7)	6/38 (15,8)
8-й тиждень	ADA	Позитивний	44/263 (16,7)	31/266 (11,7)
	NAb	Позитивний	19/44 (43,2)	14/31 (45,2)
16-й тиждень	ADA	Позитивний	60/258 (23,3)	60/261 (23,0)
	NAb	Позитивний	25/60 (41,7)	26/60 (43,3)
24-й тиждень	ADA	Позитивний	67/256 (26,2)	67/257 (26,1)
	NAb	Позитивний	32/67 (47,8)	32/67 (47,8)

N = кількість пацієнтів у вибірці для оцінки безпеки 1 (усі пацієнти, що отримали щонайменше 1 дозу досліджуваного лікарського засобу під час дослідження).

n = кількість пацієнтів зі значущим явищем; n' = кількість пацієнтів із наявними результатами оцінки щодо ХАДЛІМИ в кожному періоді часу.

ADA = антитіло до лікарського засобу, NAb = нейтралізуюче антитіло.

Вибірка для оцінки безпеки 1 (SAF1): ця вибірка складалася з усіх пацієнтів, які отримали щонайменше 1 дозу досліджуваного лікарського засобу під час дослідження. Пацієнтів, які отримали інший досліджуваний лікарський засіб, аналізували згідно з фактично отриманим лікуванням.

^a Загальні результати тесту на ADA вважалися «позитивними», якщо пацієнт мав щонайменше 1 ADA-позитивний результат до 24-го тижня серед пацієнтів із ADA-негативним результатом на 0-му тижні.

15.2.3 Порівняльні дослідження біодоступності: Допоміжні дані

Клінічне дослідження I фази (SB5-G12-NHV)

Клінічне дослідження I фази SB5-G12-NHV являло собою рандомізоване відкрите з двома паралельними групами дослідження із застосуванням одноразової дози, призначене для порівняння фармакокінетики, безпеки і переносимості ХАДЛІМИ та ХАДЛІМИ ПушТач у здорових пацієнтів.

Загалом 190 здорових дорослих пацієнтів (середній вік 30,8 років, 90 % чоловіків) були рандомізовані (1:1) для отримання одноразової дози ХАДЛІМИ або ХАДЛІМИ ПушТач.

Основною метою було порівняння фармакокінетичних профілів для ХАДЛІМИ та ХАДЛІМИ ПушТач.

Відсоткові співвідношення геометричних середніх значень (90 % ДІ) для порівняння ХАДЛІМИ ПушТач/ХАДЛІМИ за AUC_{last} та C_{max} становили 107,0 (від 98,0 до 116,9) та 102,1 (від 95,0 до 109,7) відповідно.

Критерії порівняльності були виконані для фармакокінетичних параметрів C_{max} та AUC_{last} як точкова оцінка для

співвідношень геометричних середніх значень ХАДЛІМИ та ХАДЛІМИ ПушТач для C_{max} та 90 % ДІ для AUC_{last} , і вони перебували в межах прийнятності від 80,0 % до 125,0 %.

16 ПОРІВНЯЛЬНІ ДАНІ ДОКЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЇ

16.1 Порівняльна доклінічна фармакодинаміка

Дослідження *in vitro*

Була проведена вичерпна кількість порівняльних досліджень *in vitro* для оцінки подібності між ХАДЛІМОЮ та Хумірою®.

Відповідні аналізи, пов'язані з механізмом дії ін'єкції адалімумабу (аналіз із репортерним геном ФНП- α та NF- κ B), були проведені для демонстрації подібності між ХАДЛІМОЮ та Хумірою®. Крім того, оцінювали зв'язування з Fc та його функціональні активності.

Огляд досліджень *in vitro*, проведених для порівняння ХАДЛІМИ (клінічних серій та серій для валідації технологічного процесу (PVR)) і Хуміри®, наведено в таблиці 21.

Таблиця 21. Огляд досліджень *in vitro*

Тип дослідження		Результати
Біологічні активності, пов'язані з Fab	Аналіз зв'язування з ФНП- α	Активність зв'язування ФНП- α (розчинного) ХАДЛІМОЮ була подібною до такої активності в Хуміри®, зареєстрованої в ЄС.
	Аналіз нейтралізації ФНП- α за допомогою репортерного гена NF- κ B	Активність нейтралізації ФНП- α ХАДЛІМОЮ була подібною до такої активності в Хуміри®, зареєстрованої в ЄС.
	Аналіз апоптозу	Активність щодо апоптозу при застосуванні ХАДЛІМИ була подібною до такої активності в Хуміри®, зареєстрованої в ЄС.
Біологічні активності, пов'язані з Fc	Активність зв'язування з Fc γ RIa	Активність зв'язування з Fc γ RIa при застосуванні ХАДЛІМИ була подібною до такої активності в Хуміри®, зареєстрованої в ЄС.
	Активність зв'язування з Fc γ RIIa	Активність зв'язування з Fc γ RIIa при застосуванні ХАДЛІМИ була подібною до такої активності в Хуміри®, зареєстрованої в ЄС.
	Активність зв'язування з Fc γ RIIb	Активність зв'язування з Fc γ RIIb при застосуванні ХАДЛІМИ була подібною до такої активності в Хуміри®, зареєстрованої в ЄС.
	Активність зв'язування з Fc γ RIIIa (158 V/V)	Активність зв'язування з Fc γ RIIIa (158 V/V) при застосуванні ХАДЛІМИ була подібною до такої активності у Хуміри®, зареєстрованої в ЄС.
	Активність зв'язування з FcRn	Активність зв'язування з FcRn при застосуванні ХАДЛІМИ була подібною до такої активності в Хуміри®, зареєстрованої в ЄС.
	Активність зв'язування з C1q	Активність зв'язування з C1q при застосуванні ХАДЛІМИ була подібною до такої активності в Хуміри®, зареєстрованої в ЄС.
	Аналіз ADCC із використанням клітинної лінії NK92-CD16	Активність ADCC (ефекторна клітина: клітина NK92-CD16) із застосуванням ХАДЛІМИ була подібною до такої активності в Хуміри®, зареєстрованої в ЄС.
	Аналіз CDC	Активність CDC при застосуванні ХАДЛІМИ була подібною до такої активності в Хуміри®, зареєстрованої в ЄС.
Додаткові біологічні аналізи	Аналіз апоптозу в моделі IBD <i>in vitro</i>	Активність щодо апоптозу однієї серії ХАДЛІМИ була дещо нижчою, ніж в Хуміри®, зареєстрованої в ЄС. Однак ця різниця перебуває в межах варіативності аналізу. Отже, активність щодо апоптозу в ХАДЛІМИ була подібною до такої активності в Хуміри® зареєстрованої в ЄС, що може бути підґрунтям для екстраполяції показань на запальне захворювання кишечника (IBD).

Тип дослідження	Результати
Інгібування вивільнення цитокіну IL-8 в <i>in vitro</i> моделі IBD	Активність пригнічення вивільнення цитокіну IL-8 при застосуванні ХАДЛІМИ була подібною до такої активності у Хумірі [®] , зареєстрованої в ЄС, що може бути підґрунтям для екстраполяції показань на IBD.
Інгібування експресії молекули адгезії sVCAM-1	Інгібувальна активність щодо експресії sVCAM-1 при застосуванні ХАДЛІМИ була подібною до такої активності у Хумірі [®] , зареєстрованої в ЄС.
Аналіз зв'язування з tmФНП-α	Активність зв'язування з tmФНП-α при застосуванні ХАДЛІМИ була подібною до такої активності у Хумірі [®] , зареєстрованої в ЄС.
Оцінка функції індукції регуляторних макрофагів	Функція індукції регуляторних макрофагів при застосуванні ХАДЛІМИ була подібною до такої функції у Хумірі [®] , зареєстрованої в ЄС, що може бути підґрунтям для екстраполяції показань на IBD.
Аналіз зв'язування з FcγRIIIa (158 F/F)	Активність зв'язування з FcγRIIIa (158 F/F) при застосуванні ХАДЛІМИ була подібною до такої активності у Хумірі, зареєстрованої в ЄС.
Активність зв'язування з FcγRIIIb	Активність зв'язування з FcγRIIIb при застосуванні ХАДЛІМИ була дещо нижчою, ніж у Хумірі [®] , зареєстрованої в ЄС, але не була значущою, оскільки ці відмінності перебували в межах варіабельності аналізу.
Конформаційний аналіз антитіл	Профіль конформаційного аналізу антитіл при застосуванні ХАДЛІМИ був подібним до такого профілю у Хумірі [®] , зареєстрованої в ЄС.
Аналіз зв'язування з TNF-β (LTα3)	ХАДЛІМА та Хуміра [®] , зареєстрована в ЄС, продемонстрували значущу відсутність активності зв'язування з ФНП-β (LTα3).

Таким чином, загальні результати аналізів *in vitro*, пов'язані з механізмом дії ін'єкції адалімумабу та аналізами зв'язування з Fc, продемонстрували подібність між ХАДЛІМОЮ та Хумірою[®], зареєстрованою в ЄС.

Дослідження *in vivo*

Дослідження фармакодинаміки *in vivo* було проведено для оцінки порівняльності між ХАДЛІМОЮ та Хумірою[®], із використанням моделі трансгенної миші Tg197 з артритом із надекспресією ФНП-α людини, що призводило до спонтанного розвитку артриту.

Шість груп мишей Tg197, кожна з яких складалася з 5 самців і 5 самиць, отримували або ХАДЛІМУ, або Хуміру[®], зареєстровану в США. Лікарські засоби вводили внутрішньочеревинно в дозах 0,5, 3 та 10 мг/кг два рази на тиждень протягом 7 тижнів.

Ефективність ХАДЛІМИ та Хумірі[®], зареєстрованої в США, визначали за оцінками ступеня тяжкості артриту та гістопатологічними оцінками. Значущі відмінності в інгібувальній активності ХАДЛІМИ порівняно з Хумірою[®], зареєстрованою в США, як за оцінкою ступеня тяжкості артриту, так і за гістопатологічною оцінкою, були відсутні.

16.2 Порівняльна токсикологія

Було проведено порівняльне дослідження токсичності із повторними дозами, у яких яванські макаки отримували або ХАДЛІМУ, або Хуміру[®], зареєстровану в США, 32 мг/кг шляхом підшкірної болюсної ін'єкції один раз на тиждень протягом 4 послідовних тижнів.

ХАДЛІМА та Хуміра[®], зареєстрована в США, добре переносилися при рівні дози 32 мг/кг, при цьому токсикологічні дані, пов'язані з лікуванням, були відсутні.

17 КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ – РЕФЕРЕНТНИЙ БІОЛОГІЧНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ

Дорослі

Ревматоїдний артрит

Демографічні дані дослідження та дизайн дослідження

Ефективність та безпеку введення ін'єкції адаліумабу оцінювали в п'яти рандомізованих подвійних сліпих дослідженнях у пацієнтів віком ≥ 18 років із активним ревматоїдним артритом, діагностованим за критеріями Американського коледжу ревматології (ACR). Пацієнти мали щонайменше шість набряклих та дев'ять болючих суглобів. Ін'єкцію адаліумабу вводили підшкірно в комбінації з метотрексатом (12,5–25 мг, дослідження DE009, DE019 і DE013), або в якості монотерапії (дослідження DE011 та DE013), або з іншими протиревматичними засобами, що модифікують перебіг захворювання (DMARDs) (дослідження DE031).

У таблиці 22 узагальнені контрольовані клінічні дослідження, які були проведені у пацієнтів із активним ревматоїдним артритом.

Таблиця 22. Загальні результати контрольованих клінічних досліджень, що підтверджують безпеку й ефективність у пацієнтів із ревматоїдним артритом

Номер дослідження	Дизайн дослідження	Доза, шлях введення і тривалість застосування	Досліджувані пацієнти (п)	Середній вік (діапазон)	Стать (% жінок)
DE009 (PA I)	Багатоцентрове подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване	Ін'єкція адаліумабу 20 мг, 40 мг або 80 мг; 1 раз на 2 тижні	200	$54,8 \pm 11,9$	75,5
		Плацебо Підшкірно 24 тижні	60	$55,2 \pm 10,9$	83,3
DE011 (PA II)	Багатоцентрове подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване	Ін'єкція адаліумабу 20 мг 1 раз на тиждень або 40 мг 1 раз на 2 тижні	434	$53,0 \pm 12,3$	77,4
		Плацебо Підшкірно 26 тижнів	10	$53,5 \pm 13,2$	77,3
DE019 (PA III)	Багатоцентрове подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване	Ін'єкція адаліумабу 20 мг 1 раз на тиждень або 40 мг 1 раз на 2 тижні	419	$56,2 \pm 12,1$	75,9
		Плацебо Підшкірно 52 тижні	200	$55,6 \pm 12,0$	73,0
	Відкрите розширене	Ін'єкція адаліумабу 40 мг 1 раз на тиждень до 10 років	457	$55,7 \pm 12,02$	74,7
DE031 (PA IV)	Багатоцентрове подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване	Ін'єкція адаліумабу 40 мг 1 раз на 2 тижні	315	$55,2 \pm 12,7$	80,0
		Плацебо Підшкірно 24 тижні	315	$55,7 \pm 12,4$	79,7
Комбінація DE009, DE011, DE019, DE031	Багатоцентрове подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване	Ін'єкція адаліумабу 40 мг 1 раз на 2 тижні	1368	$54,7 \pm 12,3$	77,3
		Плацебо	685	$55,3 \pm 12,3$	77,7
DE013	3 фаза	Ін'єкція адаліумабу 40 мг 1 раз на 2 тижні	274	$52,1 \pm 13,5$	77,4

Номер дослідження (RA V)	Дизайн дослідження	Доза, шлях введення і тривалість застосування	Досліджувані пацієнти (n)	Середній вік (діапазон)	Стать (% жінок)
	багатоцентрове подвійне сліпе дослідження із застосуванням активного лікарського засобу як контролю в паралельних групах	Ін'єкція адаліумабу 40 мг 1 раз на 2 тижні MTX 1 р. на тиждень Підшкірно або перорально 104 тижні	268 257	51,9 ± 14,0 52,0 ± 13,1	72,0 73,9

Визначення: 1 раз на тиждень = один раз на тиждень; 1 раз на 2 тижні = один раз на два тижні; MTX = метотрексат.

Середній вік у чотирьох дослідженнях перебував у діапазоні від 53,0 років (група ін'єкції адаліумабу, дослідження DE011) до 56,2 року (група ін'єкції адаліумабу, дослідження DE019). Середній вік у дослідженні DE013 становив від 51,9 років (група ін'єкції адаліумабу + метотрексат) до 52,0 років (група метотрексату). Середня маса тіла перебувала в діапазоні від 68,5 кг (група ін'єкції адаліумабу, дослідження DE011) до 80,3 кг (група плацебо, дослідження DE019). Середня маса тіла в дослідженні DE013 становила від 74,4 кг (група ін'єкції адаліумабу) до 76,8 кг (група ін'єкції адаліумабу + метотрексат). Як і очікувалося, виходячи з демографічних даних захворювання, пацієнти були переважно жінками, відсоток пацієнтів жіночої статі коливався від 73,0 % (група плацебо, дослідження DE019) до 83,3 % (група плацебо, дослідження DE009). Аналогічно відсоток жінок у дослідженні DE013 перебував у діапазоні від 72,0 % (група ін'єкції адаліумабу + метотрексат) до 77,4 % (група ін'єкції адаліумабу). Пацієнти належали переважно до європеїдної раси, при цьому відсоток пацієнтів європеїдної раси перебував у діапазоні від 75,0 % (група плацебо, дослідження DE009) до 99,1 % (група плацебо, дослідження DE011). Відсоток пацієнтів європеїдної раси у дослідженні DE013 перебував у діапазоні від 93,3 % (група ін'єкції адаліумабу + метотрексат) до 94,2 % (група метотрексату). Високий відсоток пацієнтів європеїдної раси в дослідженні DE011 відповідав популяціям географічних регіонів, у яких проводилося це дослідження (тобто Європа, Канада та Австралія). Загалом демографічні характеристики пацієнтів, які брали участь в дослідженні, були достатньо репрезентативними для ревматоїдного артриту в загальній популяції. За жодною з проаналізованих демографічних характеристик між дослідженнями не було значних відмінностей.

Опис клінічних досліджень

Ін'єкцію адаліумабу оцінювали в більш ніж 3000 пацієнтів у всіх клінічних дослідженнях лікування ревматоїдного артриту. Деякі пацієнти отримували лікування протягом періоду тривалістю до 10 років. Ефективність і безпеку ін'єкції адаліумабу оцінювали в п'яти рандомізованих подвійних сліпих добре контрольованих дослідженнях.

У дослідженні DE009 оцінювали 271 пацієнта із ревматоїдним артритом середнього та важкого ступеня, у яких терапія щонайменше одним, але не більше ніж чотирма DMARD була неефективною та які не мали адекватної відповіді на лікування метотрексатом.

У дослідженні DE011 оцінювали 544 пацієнтів із ревматоїдним артритом середнього та важкого ступеня, у яких терапія щонайменше одним DMARD була неефективною. Дози плацебо, ін'єкції адаліумабу 20 або 40 мг вводили шляхом підшкірної ін'єкції в режимі монотерапії один раз на два тижні або один раз на тиждень протягом 26 тижнів.

У дослідженні DE019 оцінювали 619 пацієнтів із ревматоїдним артритом середнього та важкого ступеня, які не мали адекватної відповіді на лікування метотрексатом. Пацієнти отримували плацебо, ін'єкцію адаліумабу 40 мг один раз на два тижні з ін'єкціями плацебо на різних тижнях, або ін'єкцію адаліумабу 20 мг один раз на тиждень до 52-го тижня. Дослідження DE019 мало додаткову первинну кінцеву точку на 52-му тижні у вигляді пригнічення прогресування захворювання (що підтверджено рентгенографічно). Після завершення перших 52-х тижнів 457 пацієнтів включали до відкритої розширеної фази,

в якій вводили ін'єкцію адаліумабу 40 мг один раз на два тижні протягом десяти років. 202 пацієнти завершили дослідження, яке тривало 10 років; ефективність, продемонстрована через 5 років (зменшення ознак і симптомів РА, покращення фізичної функції, гальмування структурних пошкоджень суглобів та показники клінічної відповіді, включаючи ремісію), зберігалася протягом 10 років при тривалому введенні ін'єкції адаліумабу у цих пацієнтів. Щодо результатів ефективності в цих пацієнтів, див. **(КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ – РЕФЕРЕНТНИЙ БІОЛОГІЧНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ, Дорослі, Ревматоїдний артрит, Результати дослідження, Клінічна відповідь, Дослідження DE009, DE011 та DE019; Радіографічна відповідь; та Якість життя та відповідь фізичних функцій)**. Щодо опису безпеки у цих пацієнтів, див. **(ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ, Огляд побічних реакцій)**.

У дослідженні DE031 оцінювали безпеку в 636 пацієнтів із ревматоїдним артритом середнього та тяжкого ступеня, які або раніше не отримували DMARD, або було дозволено залишатися на попередній протиревматичній терапії, за умови, що терапія залишалася стабільною протягом щонайменше 28 днів. Пацієнти були рандомізовані на групи, у яких отримували ін'єкцію адаліумабу 40 мг або плацебо один раз на два тижні протягом 24 тижнів.

У дослідженні DE013 оцінювали 799 пацієнтів із раннім ревматоїдним артритом середнього та тяжкого ступеня (тривалість захворювання менше трьох років), віком ≥ 18 років та які раніше не отримували метотрексату. У цьому дослідженні порівнювали ефективність комбінованої терапії ін'єкції адаліумабу + метотрексату та монотерапії метотрексатом у зменшенні ознак і симптомів та швидкості прогресування пошкодження суглобів при ревматоїдному артриті. Пацієнти були рандомізовані для отримання ін'єкції адаліумабу 40 мг один раз на два тижні + комбінованої терапії метотрексатом, монотерапії ін'єкцією адаліумабу 40 мг один раз на два тижні або метотрексату один раз на тиждень протягом 104 тижнів.

Результати дослідження

Клінічна відповідь

Дослідження DE009, DE011 та DE019

Відсоток пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу та досягли відповідей ACR 20/50/70, був стабільним протягом усіх трьох досліджень. Результати трьох досліджень представлені в таблиці 23.

Таблиця 23. Відповіді ACR у плацебо-контрольованих дослідженнях (відсоток пацієнтів)

Відповідь		Дослідження DE009*		Дослідження DE011*			Дослідження DE019*	
		Плацебо + MTX N = 60	Ін'єкція адаліумабу 40 мг 1 раз на 2 тижні + MTX N = 63	Плацебо N = 110	Ін'єкція адаліумабу 40 мг 1 раз на 2 тижні N = 113	Ін'єкція адаліумабу 40 мг 1 раз на тиждень N = 103	Плацебо + MTX N = 200	Ін'єкція адаліумабу 40 мг 1 раз на 2 тижні + MTX N = 207
ACR 20	6 місяців	13,3 %	65,1 %**	19,1 %	46,0 %**	53,4 %**	29,5 %	63,3 %**
	12 місяців	н. д.	н. д.	н. д.	н. д.	н. д.	24,0 %	58,9 %**
ACR 50	6 місяців	6,7 %	52,4 %**	8,2 %	22,1 %**	35,0 %**	9,5 %	39,1 %**
	12 місяців	н. д.	н. д.	н. д.	н. д.	н. д.	9,5 %	41,5 %**
ACR 70	6 місяців	3,3 %	23,8 %**	1,8 %	12,4 %**	18,4 %**	2,5 %	20,8 %**
	12 місяців	н. д.	н. д.	н. д.	н. д.	н. д.	4,5 %	23,2 %**

* Дослідження DE009 на 24-му тижні, дослідження DE011 на 26-му тижні та дослідження DE019 на 24-му та 52-му тижнях.

** $p < 0,01$ для ін'єкції адаліумабу порівняно з плацебо.

Визначення: MTX = метотрексат; ACR = Американська колегія ревматологів.

Результати щодо компонентів критеріїв відповіді ACR для досліджень DE011 і DE019 наведені в таблиці 24. Частота відповіді ACR та покращення всіх компонентів відповіді ACR

підтримувалися до 104-го тижня. Протягом двох років у дослідженні DE019 24 % пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу 40 мг один раз на два тижні, досягали значущої клінічної відповіді, що визначається як підтримка відповіді ACR 70 протягом 6-місячного періоду. Відповіді ACR зберігалися в подібних частках пацієнтів протягом п'яти років із безперервним введенням ін'єкції адаліумабу у відкритій частині дослідження DE019.

Таблиця 24. Компоненти ACR у дослідженнях DE011 та DE019

Параметр (медіана)	Дослідження DE011				Дослідження DE019					
	Плацебо N = 110		Ін'єкція адалімумабу 40 мг 1 раз на 2 тижні N = 103		Плацебо + MTX N = 200			Ін'єкція адалімумабу 40 мг 1 раз на 2 тижні + MTX N = 207		
	Початковий рівень	26-й тиждень	Початковий рівень	26-й тиждень	Початковий рівень	24-й тиждень	52-й тиждень	Початковий рівень	24-й тиждень	52-й тиждень
Кількість болючих суглобів (шкала від 0 до 68)	35	26	31	16*	26	15	15	24	8,0*	6,0*
Кількість набряклих суглобів (шкала від 0 до 66)	19	16	18	10*	17	11	11	18	5,0*	4,0*
Загальна оцінка лікарем активності захворювання†	7	6,1	6,6	3,7*	6,3	3,5	3,8	6,5	2,0*	1,6*
Загальна оцінка пацієнтом активності захворювання†	7,5	6,3	7,5	4,5*	5,4	3,9	4,3	5,2	2,0*	1,8*
Біль†	7,3	6,1	7,3	4,1*	6	3,8	4,6	5,8	2,1*	1,9*
Індекс недієздатності (HAQ) †	2	1,9	1,9	1,5*	1,5	1,25	1,25	1,5	0,75*	0,75*
СРБ (мг/л)	3,9	4,3	4,6	1,8*	1	0,9	0,9	1	0,40*	0,40*

† Візуальна аналогова шкала; 0 = найкращий; 10 = найгірший.

‡ Індекс недієздатності анкети оцінки стану здоров'я (HAQ); 0 = найкращий; 3 = найгірший, оцінює здатність пацієнта виконувати такі дії: одягатися/приводити себе до ладу, вставати, їсти, ходити, діставати предмети, стискати, підтримувати гігієну та повсякденну активність.

* p < 0,001 для ін'єкції адалімумабу порівняно з плацебо на основі зміни середнього значення від початкового рівня.
Визначення: MTX = метотрексат; CRP = С-реактивний протеїн.

ХАДІНІМА
ХАДІНІМА ПушТач

Час відповіді ACR 20 для дослідження DE019 показано на **рисунку 2**. У дослідженні DE019 85 % пацієнтів із відповідями ACR 20 на 24-му тижні зберігали відповідь на 52-му тижні. Динаміка відповіді ACR 20 для досліджень DE009 та DE011 була подібною.

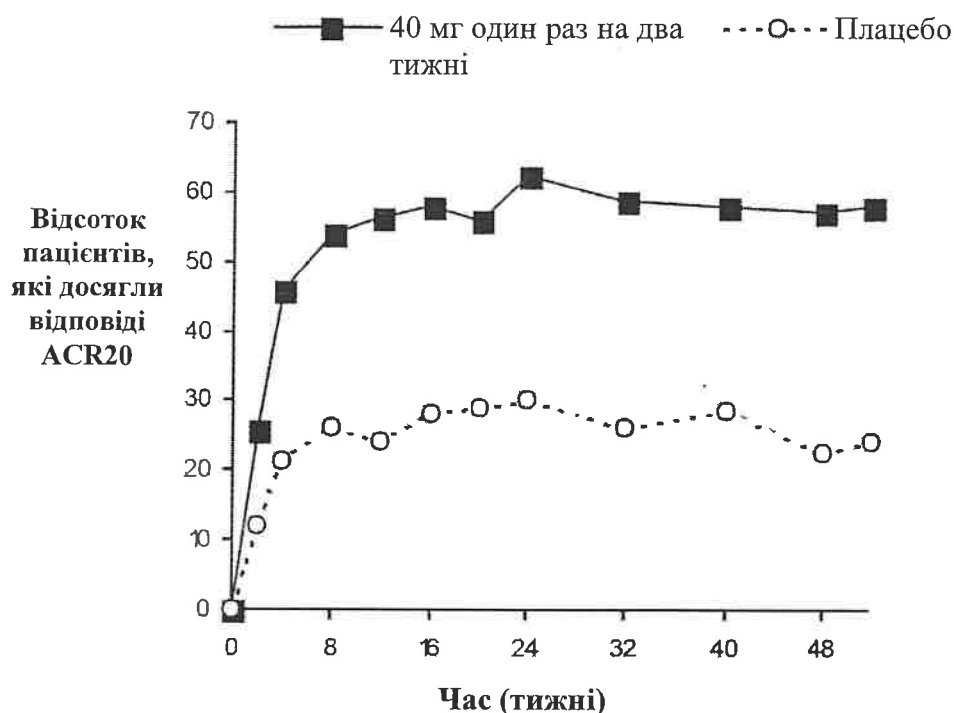


Рисунок 2. Відповіді ACR 20 у дослідженні DE019 протягом 52 тижнів

У відкритій розширеній фазі дослідження DE019 довготривалі та стійкі відповіді ACR 20, 50 та 70 спостерігалися протягом 5 і 10 років. Із 207 пацієнтів 114 пацієнтів продовжували прийом ін'єкції адалімумабу 40 мг один раз на два тижні протягом 5 років. З них 86 пацієнтів (75,4 %) мали відповіді ACR 20; 72 пацієнти (63,2 %) мали відповіді ACR 50; і 41 пацієнт (36 %) мав відповідь ACR 70. Із 207 пацієнтів 81 пацієнт продовжував прийом ін'єкції адалімумабу 40 мг один раз на два тижні протягом 10 років. З них 64 пацієнтів (79,0 %) мали відповіді ACR 20; 56 пацієнти (69,1 %) мали відповіді ACR 50; і 43 пацієнт (53,1 %) мав відповідь ACR 70.

Дослідження DE031

Під час дослідження DE031 53 % пацієнтів, які отримували ін'єкцію адалімумабу 40 мг один раз на два тижні разом із препаратом стандартного лікування, мали відповідь ACR 20 на 24-му тижні порівняно з 35 %, які отримували плацебо разом зі стандартом лікування ($p < 0,001$). Не було виявлено жодних особливих побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням комбінації ін'єкції адалімумабу та інших DMARDs.

Під час усіх чотирьох досліджень пацієнти, які отримували ін'єкцію адалімумабу, досягали відповіді ACR 20/50/70 швидше і частіше, ніж пацієнти, які отримували плацебо. Під час дослідження DE009 було виявлено статистично значущу різницю у відповідях ACR 20 на 1-му тижні (перший візит у дослідженні) між пацієнтами, які отримували

Лашин О.В. Кош

ін'єкцію адаліумабу (26,0 %) і плацебо (5,0 %). Статистично значущі відмінності у відповідях ACR 20 також спостерігалися в дослідженнях DE011, DE019 та DE031 на 2-му тижні (перший візит у дослідженні) між пацієнтами, які отримували ін'єкцію адаліумабу (36,4, 29,1 та 33,7 % відповідно) і плацебо (7,3, 13,0 та 8,6 % відповідно). Подібна динаміка часу до перших відповідей ACR 50 і 70 була відзначена в усіх чотирьох дослідженнях.

Дослідження DE013

Під час дослідження DE013 у пацієнтів із раннім ревматоїдним артритом, які раніше не отримували метотрексат, комбінована терапія ін'єкцією адаліумабу + метотрексат зумовлювала більш швидкі та значно більші відповіді ACR порівняно з монотерапією метотрексатом на 52-му тижні, а відповіді зберігалися до 104-го тижня. Клінічні відповіді для дослідження DE013 представлені в **таблиці 25**.

На 52-му тижні всі окремі компоненти критеріїв відповіді ACR покращилися при терапії ін'єкцією адаліумабу + метотрексат, а покращення зберігалися до 104-го тижня.

Протягом дворічного дослідження 48,5 % пацієнтів, які отримували комбіновану терапію ін'єкцією адаліумабу + метотрексат, досягли значущої клінічної відповіді (ACR 70 протягом шести безперервних місяців) порівняно з 27,2 % пацієнтів, які отримували монотерапію метотрексатом ($p < 0,001$).

Таблиця 25. Клінічні відповіді в дослідженні DE013 (усі рандомізовані пацієнти)

Відповідь		MTX ^a N = 257 (%)	Ін'єкція адаліумабу ^b N = 274 (%)	Ін'єкція адаліумабу + MTX N = 268 (%)
ACR 20	52-й тиждень	62,6	54,4	72,8
	104-й тиждень	56,0	49,3	69,4
ACR 50	52-й тиждень	45,9	41,2	61,6
	104-й тиждень	42,8	36,9	59,0
ACR 70	52-й тиждень	27,2	25,9	45,5
	104-й тиждень	28,4	28,1	46,6
Значуща клінічна відповідь ^c		27,2	24,5	48,5

a. $p < 0,05$ для ін'єкції адаліумабу + MTX порівняно з MTX для ACR 20.

$p < 0,001$ для ін'єкції адаліумабу + MTX порівняно з MTX для ACR 50 і 70 та значущих клінічних відповідей.

b. $p < 0,001$ для ін'єкції адаліумабу + MTX порівняно з ін'єкцією адаліумабу.

c. Значуща клінічна відповідь являє собою досягнення відповіді ACR 70 протягом безперервного шестимісячного періоду. Визначення: MTX = метотрексат; ACR = Американська колегія ревматологів.

На 52-му тижні та 104-му тижні лікування в дослідженні DE013 комбінована терапія ін'єкцією адаліумабу + метотрексат перевершувала монотерапію метотрексатом у досягненні низької активності захворювання у пацієнтів із нещодавно діагностованим ревматоїдним артритом середнього і тяжкого ступеня, що продемонстровано кількістю пацієнтів, які досягли клінічної ремісії [індекс активності захворювання (DAS28) $< 2,6$] на 52-му тижні та зміни від початкового рівня DAS28 на 52-му тижні та 104-му тижні.

Відповіді DAS28 для дослідження DE013 представлені в **таблиці 26**.

Таблиця 26. Зміна DAS28 від початкового рівня на 52-му тижні та 104-му тижні в дослідженні DE013 (усі рандомізовані пацієнти)

DAS28		MTX N = 257	Ін'єкція адаліумабу N = 274	Ін'єкція адаліумабу + MTX N = 268
52-й тиждень	n	184	185	206
	Початковий рівень (середнє значення)	6,3	6,4	6,3
	Зміна на 52-му тижні (середнє значення $\pm$ SD)	$-2,8 \pm 1,4^a$	$-2,8 \pm 1,5^b$	$-3,6 \pm 1,3$
	% пацієнтів із ремісією (DAS28 < 2,6) на 52-му тижні	20,6 % ^a	23,4 % ^b	42,9 %
104-й тиждень	n	161	158	191
	Початковий рівень (середнє значення)	6,3	6,3	6,3
	Зміна на 52-му тижні (середнє значення $\pm$ SD)	$-3,1 \pm 1,4^a$	$-3,2 \pm 1,4^b$	$-3,8 \pm 1,3$
	% пацієнтів із ремісією (DAS28 < 2,6) на 52-му тижні	24,9 %	25,2 %	49,3 %

a. $p < 0,001$ для ін'єкції адаліумабу + MTX порівняно з MTX.

b. $p < 0,001$ для ін'єкції адаліумабу + MTX порівняно з ін'єкцією адаліумабу.

Визначення: MTX = метотрексат; DAS = індекс активності захворювання; SD = стандартне відхилення.

Радіографічна відповідь

Під час дослідження DE019, у якому пацієнти, які отримували ін'єкцію адаліумабу, мали середню тривалість ревматоїдного артрити приблизно 11 років, структурне пошкодження суглобів оцінювалося радіографічно та було виражено як зміна загального індексу Шарпа (TSS) і його компонентів, індексу ерозії та індексу звуження суглобової щілини (JSN) на 12-му місяці порівняно з початковим рівнем. На початковому рівні середній TSS становив приблизно 55 у групах плацебо та прийому 40 мг один раз на два тижні. Результати за 12-місячний період наведені в **таблиці 27**. Пацієнти, які отримували ін'єкцію адаліумабу + метотрексат, продемонстрували менше радіографічне прогресування, ніж пацієнти, які отримували монотерапію метотрексатом, на 52-му тижні.

Таблиця 27. Зміни середніх значень радіографічної оцінки протягом 12 місяців у дослідженні DE019 із фоновим застосуванням метотрексату

LOCF	Плацебо + MTX N = 200	Ін'єкція адаліумабу ^a + MTX N = 207	Ін'єкція адаліумабу ^a + MTX і плацебо + MTX (95 % ДІ**)	p- значення
Зміну модифікованого загального індексу Шарпа (середнє значення)	2,7	0,1	-2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001*
Зміна ерозій (середнє значення)	1,6	0	-1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
Зміна індексу JSN (середнє значення)	1	0,1	-0,9 (0,3; 1,4)	0,002

a. 40 мг один раз на два тижні.

* На основі аналізу ранжованого ANCOVA.

** 95 % довірчі інтервали для відмінностей у зміні індексів між MTX та ін'єкцією адаліумабу.

Визначення: MTX = метотрексат; LOCF = останнє доступне спостереження; JSN = звуження суглобової щілини; ДІ = довірчий інтервал.

Дані відкритої розширеної фази дослідження DE019 свідчать про те, що уповільнення прогресування структурних пошкоджень зберігається протягом 8 і 10 років у підгрупі пацієнтів. Через 8 років 81 із 207 пацієнтів, які спочатку отримували ін'єкцію адаліумабу 40 мг один раз на два тижні, оцінювали радіографічно. З них 59,3 % (48 пацієнтів) не продемонстрували

Масин О.В. Каш

прогресування структурних пошкоджень, що визначалося зміною від початкового рівня mTSS на 0,5 або менше. Через 10 років 79 із 207 пацієнтів, які спочатку отримували ін'єкцію адаліумабу 40 мг один раз на два тижні, оцінювали радіографічно. З них 50,6 % (40 пацієнтів) не продемонстрували прогресування структурних пошкоджень, що визначалося зміною відпочаткового рівня mTSS на 0,5 або менше.

Під час дослідження DE013 пацієнти, які отримували ін'єкцію адаліумабу, мали середню тривалість ревматоїдного артриту менше дев'яти місяців і раніше не отримували метотрексату. Структурні пошкодження суглобів оцінювали радіографічно і виражали у вигляді зміни модифікованого загального індексу Шарпа (TSS). Результати для 52-го тижня наведені в таблиці 28. Статистично значуща різниця в зміні загального індексу Шарпа, індексу ерозії та JSN спостерігалася на 52-му тижні та зберігалася на 104-му тижні.

Таблиця 28. Зміна середнього значення радіографічної оцінки (95 % довірчий інтервал) у дослідженні DE013

Відповідь		MTX ^a N = 257	Ін'єкція адаліумабу ^{a,b} N = 274	Ін'єкція адаліумабу + MTX N = 268
52-й тиждень	Загальний індекс Шарпа	5,7 (4,2; 7,3)	3,0 (1,7; 4,3)	1,3 (0,5; 2,1)
	Індекс ерозії	3,7 (2,7; 4,8)	1,7 (1,0; 2,4)	0,8 (0,4; 1,2)
	Індекс JSN	2,0 (1,2; 2,8)	1,3 (0,5; 2,1)	0,5 (0,0; 1,0)
104-й тиждень	Загальний індекс Шарпа	10,4 (7,7; 13,2)	5,5 (3,6; 7,4)	1,9 (0,9; 2,9)
	Індекс ерозії	6,4 (4,6; 8,2)	3,0 (2,0; 4,0)	1,0 (0,4; 1,6)
	Індекс JSN	4,1 (2,7; 5,4)	2,6 (1,5; 3,7)	0,9 (0,3; 1,5)

a. $p < 0,001$ для ін'єкції адаліумабу + MTX порівняно з MTX на 52-му та 104-му тижнях, а також для ін'єкції адаліумабу + MTX порівняно з ін'єкцією адаліумабу 104-му тижні.

b. $p < 0,01$ для ін'єкції адаліумабу + MTX порівняно з ін'єкцією адаліумабу на 52-му тижні
Визначення: MTX = метотрексат; JSN = звуження суглобової щілини.

Відсоток пацієнтів без прогресування (зміна від початкового рівня модифікованого загального індексу Шарпа $\leq 0,5$) був значно вищим при застосуванні комбінованої терапії ін'єкції адаліумабу + метотрексату порівняно з монотерапією метотрексатом на 52-му тижні (63,8 та 37,4 % відповідно, $p < 0,001$) і 104-му тижні (61,2 та 33,5 % відповідно, $p < 0,001$).

Якість життя та відповідь фізичних функцій

Під час досліджень DE009, DE011, DE019 та DE031 застосування ін'єкції адаліумабу продемонструвало значно більше покращення індексу недієздатності анкети оцінки стану здоров'я (HAQ) від початкового рівня до кінця дослідження ніж плацебо, а також значно більше покращення результатів за оцінками короткої форми опитувальника з оцінки здоров'я (SF-36) ніж плацебо. Покращення спостерігали як в загальному показнику фізичного здоров'я (PCS), так і в загальному показнику психічного здоров'я (MCS).

Під час дослідження DE019 середнє (ДІ) покращення HAQ від початкового рівня на 52-му тижні становило -0,60 (-0,65, -0,55) для пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу, і -0,25 (-0,33, -0,17) для пацієнтів, які отримували плацебо + метотрексат ($p < 0,001$). Вісімдесят два відсотки (82 %) пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу, що досягли покращення HAQ 0,5 або більше на 52-му тижні у подвійній сліпій частині дослідження, зберігали це покращення до 104-го тижня відкритого лікування, і аналогічна частка пацієнтів зберігала цю відповідь до 260-го тижня (п'ять років) та 520-го тижня (10 років). Через п'ять років частка пацієнтів, які досягли відповіді відповідно до HAQ на рівнях 0,22, 0,50, 0,75 та 1,0, становила 76,5, 60,0, 47,5 та 30,8 % відповідно. Загалом 149 пацієнтів, яким протягом 10 років вводили адаліумаб, оцінювали щодо рівня HAQ. Через 10 років

Лілія О.В. Лав

частки пацієнтів, які досягли відповіді відповідно до HAQ на рівнях 0,22, 0,50, 0,75 та 1,0, становили 73,8 (n = 110), 57,0 (n = 85), 44,3 (n = 66) і 26,2 % (n = 39) відповідно. Покращення в SF-36 вимірювалося і зберігалось до 156-го тижня (3 роки).

У дослідженні DE013, активному дослідженні із застосуванням активного лікарського засобу як контролю раніше наявного ревматоїдного артриту, покращення індексу недієздатності HAQ та фізичного компонента SF-36, продемонструвало більше покращення ($p < 0,001$) при застосуванні комбінованої терапії ін'єкцією адаліумабу + метотрексат порівняно з монотерапією метотрексатом на 52-му тижні, яке зберігалось до 104-го тижня.

На 52-му тижні та 104-му тижні лікування у 69,4 % (186/268) і 63,8 % (171/268) пацієнтів, які отримували комбіновану терапію ін'єкцією адаліумабу + метотрексат, зменшився (тобто покращився) індекс недієздатності HAQ на $\geq 0,3$ одиниці. Для порівняння в 61,5 % (158/257; $p = 0,562$) та 53,3 % (137/257; $p = 0,0146$) пацієнтів, які отримували монотерапію метотрексатом, і 55,1 % (151/274; $p < 0,001$) та 48,2 % (132 /274; $p < 0,001$) пацієнтів, які отримували монотерапію ін'єкцією адаліумабу, спостерігалось зниження індексу недієздатності HAQ на $\geq 0,3$ одиниці на 52-му та 104-му тижнях відповідно.

Псоріатичний артрит

Ефективність введення ін'єкції адаліумабу оцінювали в двох рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях у 413 пацієнтів. До первинного дослідження було включено 313 дорослих пацієнтів із псоріатичним артритом середнього та важкого ступеня, які не мали адекватної відповіді на терапію нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП). Із 313 пацієнтів, які отримували лікування в цьому дослідженні, 158 (50,5 %) були описані як такі, що приймали метотрексат під час рандомізації. Дози ін'єкції адаліумабу 40 мг один раз на два тижні вводили протягом 24 тижнів. У **таблиці 29** узагальнені контрольовані клінічні дослідження, які були проведені у пацієнтів із активним псоріатичним артритом.

Таблиця 29. Загальні результати контрольованих клінічних досліджень, що підтверджують безпеку й ефективність у пацієнтів із псоріатичним артритом

Номер дослідження	Дизайн дослідження	Доза, шлях введення і тривалість застосування	Досліджувані пацієнти (n)	Середній вік (діапазон)	Стать (% жінок)
M02-518 (ПсА I)	Багатоцентрове подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження, стратифіковане за застосуванням MTX та ступенем псоріазу (≥ 3 % або < 3 % BSA)	Ін'єкція адаліумабу 40 мг 1 раз на 2 тижні	151	48,6 $\pm$ 12,5	43,7
		Плацебо	162	49,2 $\pm$ 11,1	45,1
		Підшкірно			
M02-570 (ПсА II)	Багатоцентрове подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження, стратифіковане за застосуванням DMARD (так, ні)	Ін'єкція адаліумабу 40 мг 1 раз на 2 тижні	51	50,4 $\pm$ 11,0	43,1
		Плацебо	49	47,7 $\pm$ 11,3	49,0
		Підшкірно			
M02-518 та M02-570	Багатоцентрове подвійне сліпе рандомізоване	Ін'єкція адаліумабу 40 мг 1 раз на 2 тижні	202	49,1 $\pm$ 12,2	43,6
		Плацебо	211	48,9 $\pm$ 11,2	46,0

Номер дослідження	Дизайн дослідження	Доза, шлях введення і тривалість застосування	Досліджувані пацієнти (n)	Середній вік (діапазон)	Стать (% жінок)
	Плацебо-контрольоване дослідження, стратифіковане за застосуванням MTX (M02-518) і DMARD (M02-570)	Підшкірно 24 тижні			

Визначення: 1 раз на 2 тижні = один раз на два тижні; MTX = метотрексат; BSA = площа поверхні тіла; DMARDs = протиревматичні засоби, що модифікують перебіг захворювання.

Середній вік пацієнтів у двох дослідженнях був у діапазоні від 47,7 років (група плацебо, дослідження M02-570) до 50,4 років (група ін'єкції адаліумабу, дослідження M02-570). Середня маса тіла була в діапазоні від 85,5 кг (група плацебо, дослідження M02-518) до 91,5 кг (група ін'єкції адаліумабу, дослідження M02-570). Відсоток жінок перебував у діапазоні від 43,1 % (група ін'єкції адаліумабу, дослідження M02-570) до 45,1 % (група плацебо, дослідження M02-518). Пацієнти належали переважно до європеїдної раси, при цьому відсоток пацієнтів європеїдної раси був у діапазоні від 93,8 % (група плацебо, дослідження M02-518) до 98,0 % (група ін'єкції адаліумабу, дослідження M02-570). За жодною з проаналізованих демографічних характеристик між дослідженнями не було значних відмінностей. Після завершення обох досліджень 383 пацієнти брали участь у відкритому розширеному дослідженні (таблиця 30), у якому ін'єкцію адаліумабу 40 мг вводили один раз на два тижні.

Таблиця 30. Загальні результати відкритих клінічних досліджень, у яких оцінювали довготривалу безпеку й ефективність у пацієнтів із псоріатичним артритом

Номер дослідження	Дизайн дослідження	Доза, шлях введення і тривалість застосування	Досліджувані пацієнти (n)	Середній вік (діапазон) (роки)	Стать (% жінок)
M02-537 (ПсА III)	Багатоцентрова відкрита багаторазова розширена частина досліджень M02-518 та M02-570.	Ін'єкція адаліумабу 40 мг 1 раз на 2 тижні Підшкірно 120 тижнів або коли комерційно доступні, залежно від того, що станеться пізніше	395	49,0 ± 11,7 (від 20,0 до 88,0)	44,6

Визначення: 1 раз на 2 тижні = один раз на два тижні.

Опис клінічних досліджень

У дослідженні M02-518 оцінювали ефективність та безпеку введення ін'єкції адаліумабу як у режимі монотерапії, так і в комбінації з метотрексатом у пацієнтів із ПсА середнього та тяжкого ступеня, які не мали адекватної відповіді на терапію НПЗП.

У дослідженні M02-570 оцінювали ефективність та безпеку введення ін'єкції адаліумабу як монотерапії, так і в комбінації з будь-яким супутнім DMARD (за винятком циклоспорину або такролімусу) у пацієнтів із псоріатичним артритом середнього та тяжкого ступеня, які не мали адекватної відповіді на терапію DMARD не була адекватною.

У дослідженні M02-537 оцінювали довготривалу безпеку й ефективність введення ін'єкції адаліумабу 40 мг один раз на два тижні при лікуванні псоріатичного артриту в суб'єктив, які завершили контрольовані дослідження M02-518 та M02-570.

Результати дослідження

Клінічна відповідь

Дослідження M02-518, M02-570 та M02-537

Застосування ін'єкції адаліумабу перевершувало застосування плацебо за всіма показниками активності захворювання ($p < 0,001$), як показано в **таблиці 31** і **таблиці 32**. Серед пацієнтів із псоріатичним артритом, які отримували ін'єкцію адаліумабу, клінічні відповіді були видимі під час першого візиту (2-й тиждень), були значущими на 12-му тижні, які зберігалися на 24-му тижні в подвійному сліпому періоді дослідження. У **таблиці 34** представлені дані поточного відкритого дослідження щодо покращення артритних проявів псоріатичного артриту.

Пацієнтів із псоріазом щонайменше трьох відсотків ураження площі поверхні тіла (BSA) оцінювали щодо відповідей відповідно до індексу площі й тяжкості псоріазу (PASI). У цих пацієнтів стан ураженої псоріазом шкіри покращувався при застосуванні ін'єкції адаліумабу порівняно з плацебо, що визначено за даними PASI. Результати були подібними як із супутньою терапією метотрексатом, так і без неї. Невелика кількість пацієнтів із псоріазом середнього та важкого ступеня потребує додаткових даних для адекватної оцінки відповіді PASI.

Таблиця 31. Відповіді ACR та PASI у плацебо-контрольованому дослідженні псоріатичного артриту (дослідження M02-518) (відсоток пацієнтів)

Відповідь		Плацебо N = 162	Ін'єкція адаліумабу [†] N = 151
ACR 20	12-й тиждень	14 %	58 %
	24-й тиждень	15 %	57 %
ACR 50	12-й тиждень	4 %	36 %
	24-й тиждень	6 %	39 %
ACR 70	12-й тиждень	1 %	20 %
	24-й тиждень	1 %	23 %
Відповідь		Плацебо N = 69	Ін'єкція адаліумабу [†] N = 69
PASI 50	12-й тиждень	15 %	72 %
	24-й тиждень	12 %	75 %
PASI 75	12-й тиждень	4 %	49 %
	24-й тиждень	1 %	59 %

[†] $p < 0,001$ для всіх порівнянь між ін'єкцією адаліумабу і плацебо.

Визначення: ACR = Американський коледж ревматології; PASI = індекс площі й тяжкості псоріазу.

Таблиця 32. Компоненти активності захворювання при псоріатичному артриті (дослідження M02-518)

Середнє значення параметра (медіана)	Плацебо [†] N = 162		Ін'єкція адаліумабу ^{††} N = 151	
	Початковий рівень	24-й тиждень	Початковий рівень	24-й тиждень
Кількість болючих суглобів (шкала від 0 до 78)	25,8 (23,0)	22,3 (17,0)	23,3 (19,0)	11,8 (5,0)
Кількість набряклих суглобів (шкала від 0 до 76)	14,6 (11,0)	12,1 (8,0)	13,4 (10,0)	7,6 (3,0)
Загальна оцінка лікарем ^a	53,2 (53,0)	46,0 (48,0)	53,5 (54,0)	21,4 (16,0)
Загальна оцінка пацієнтом ^a	47,2 (49,0)	47,6 (49,0)	47,5 (48,0)	24,2 (18,5)
Біль ^a	47,6 (47,5)	47,9 (49,0)	50,6 (53,0)	25,4 (19,0)
Індекс недієздатності (HAQ) ^b	1,0 (1,0)	0,9 (0,8)	1,0 (0,9)	0,6 (0,4)
СРП (мг/дл) ^c	1,4 (0,8)	1,4 (0,7)	1,4 (0,8)	0,5 (0,2)

† Як показав аналіз спостережень, N на 24-му тижні може становити менше від 162 для групи плацебо або 151 для групи ін'єкції адаліумабу.

‡ $p < 0,001$ для порівнянь ін'єкції адаліумабу і плацебо на основі зміни середнього значення від початкового рівня.

а. Візуальна аналогова шкала; 0 = найкращий, 100 = найгірший.

б. Індекс неіездатності анкети оцінки стану здоров'я (HAQ); 0 = найкращий; 3 = найгірший, оцінює здатність пацієнта виконувати такі дії: одягатися/приводити себе до ладу, вставати, їсти, ходити, діставати предмети, стискати, підтримувати гігієну та повсякденну активність.

с. Діапазон значень норми С-реактивного протеїну (СРП): від 0 до 0,287 мг/дл.

Радіографічна відповідь

Радіографічні зміни рук, зап'ясть та стоп оцінювалися в дослідженні псоріатичного артрити на початковому рівні та на 24-му тижні під час подвійного сліпого періоду, у якому пацієнти отримували ін'єкцію адаліумабу або плацебо, та на 48-му тижні, у якому всі пацієнти отримували ін'єкцію адаліумабу або плацебо у відкритій частині. Модифікований загальний індекс Шарпа (mTSS), який включав оцінку дистальних міжфалангових суглобів (тобто не був ідентичним TSS, що використовується для ревматоїдного артрити), використовувався експертами, які не були обізнані щодо групи лікування, для оцінки рентгенограм.

24-й тиждень

Оцінювали середню зміну модифікованого загального індексу Шарпа і продемонстрували, що пацієнти, які отримували ін'єкцію адаліумабу, мали значно меншу прогресію на рентгенівських знімках порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо. Як показано в таблиці 33, середня зміна індексів ерозії та звуження суглобової щілини від початкового рівня в групі лікування ін'єкцією адаліумабу суттєво перевищували такі показники для плацебо. Як і для інших лікарських засобів, що пригнічують ФНП, середня зміна індексу Шарпа для обох груп пацієнтів була нульовою.

Таблиця 33. Зміни середніх значень радіографічної оцінки на 24-му тижні в плацебо-контрольованому дослідженні псоріатичного артрити (дослідження M02-518)[†]

Відповідь	Плацебо N = 152	Ін'єкція адаліумабу N = 144	p-значення
Загальний індекс Шарпа	1	-0,2	<0,001
Індекс ерозії	0,6	0	<0,001
Індекс JSN	0,4	-0,2	<0,001

[†] Аналіз рентгенологічних знімків пацієнтів як на початковому рівні, так і на 24-му тижні.

Визначення: JSN = звуження суглобової щілини.

48-й тиждень

Пацієнти, які отримували ін'єкцію адаліумабу, продемонстрували більше пригнічення радіографічно визначеного прогресування на 48-му тижні порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо на 24-му тижні (див. таблицю 34).

Таблиця 34. Зміна модифікованого загального індексу Шарпа† при псоріатичному артриті (дослідження M02-537)

Відповідь		Плацебо N = 141	Ін'єкція адаліумабу N = 133	
		24-й тиждень	24-й тиждень	48-й тиждень
Модифікований загальний індекс Шарпа	Середнє значення на початковому рівні	22,1	23,4	23,4
	Середня зміна $\pm$ SD	$0,9 \pm 3,06$	$-0,1 \pm 1,69^{**}$	$0,1 \pm 2,74^{**}$
	Зміна (діапазон)	-3,5 – 22,0	-6,8 – 12,5	-5,9 – 24,2
Індекс ерозії	Середнє значення на початковому рівні	11,8	12,4	12,4
	Середня зміна $\pm$ SD	$0,5 \pm 1,91$	$0,0 \pm 0,91^{**}$	$0,1 \pm 1,79^*$
	Зміна (діапазон)	-2,2–14,5	-2,2–7,5	-4,4–16,5
Індекс JSN	Середнє значення на початковому рівні	10,4	11,0	11,0
	Середня зміна $\pm$ SD	$0,4 \pm 1,60$	$-0,1 \pm 1,06^{**}$	$0,0 \pm 1,33^{**}$
	Зміна (діапазон)	-3,5–10,2	-5,7–5,0	-4,0–7,7

* $p < 0,05$ для різниці між ін'єкцією адаліумабу, 48-й тиждень і плацебо, 24-й тиждень (первинний аналіз).

** $p < 0,001$ для різниці між ін'єкцією адаліумабу, 48-й тиждень і плацебо, 24-й тиждень (первинний аналіз).

† Враховувалися рентгенограми з менш ніж 50 % оцінок.

Визначення: JSN = звуження суглобової щілини; SD = стандартне відхилення/

Відповідь фізичних функцій

Недієздатність і фізичну функцію оцінювали в дослідженні псоріатичного артрити з використанням індексу недієздатності з анкети оцінки стану здоров'я (HAQ-DI). Пацієнти, які отримували ін'єкцію адаліумабу, мали значно більше покращення індексу недієздатності HAQ від початкового рівня до 24-го тижня порівняно з плацебо, яке зберігалось до 84-го тижня (див. таблицю 35 та таблицю 36).

Таблиця 35. Індекс недієздатності HAQ (повна вибірка для аналізу) (дослідження M02-518)

Індекс недієздатності HAQ		Плацебо N = 162		Ін'єкція адаліумабу 40 мг 1 раз на 2 тижні N = 151		p-значення ^a
		N	Середнє значення $\pm$ SD	N	Середнє значення $\pm$ SD	
12-й тиждень	Початковий рівень	154	1,0	142	1,0	< 0,001*
	Спостережувана зміна	154	$-0,1 \pm 0,45$	142	$-0,4 \pm 0,45$	
24-й тиждень	Початковий рівень	145	1,0	141	1,0	< 0,001*
	Спостережувана зміна	145	$-0,1 \pm 0,42$	141	$-0,4 \pm 0,49$	

* Статистично значуще на рівні $p = 0,001$

a. p-значення для відмінностей між групами лікування на основі моделі ANOVA із використанням групи лікування і метотрексату на початковому рівні/ступенем псоріазу (≥ 3 % BSA, < 3 % BSA) як факторів.

Визначення: HAQ = анкета оцінки стану здоров'я; BSA = площа поверхні тіла; 1 раз на 2 тижні = один раз на два тижні; SD = стандартне відхилення.

Таблиця 36. Середня зміна індексу недієздатності HAQ від початкового рівня за візитом (спостережуваним) (дослідження M02-518, пацієнти, рандомізовані відповідно до ін'єкції адаліумабу)

Візит	N	Середнє значення на початковому рівні ^a	Середнє значення під час візиту	Зміна від початкового рівня		
				Середнє значення	Стандартне відхилення	Діапазон (від мінімального до максимального значення)
24-й тиждень	137	1,0	0,6	-0,4	0,48	-1,8–1,1
26-й тиждень	137	1,0	0,5	-0,4	0,50	-2,1–0,9
30-й тиждень	137	1,0	0,6	-0,4	0,49	-1,9–1,0
36-й тиждень	137	1,0	0,6	-0,4	0,50	-1,9–1,1
42-й тиждень	135	1,0	0,6	-0,4	0,50	-1,9–1,0
48-й тиждень	134	1,0	0,6	-0,4	0,54	-2,3–0,9

Візит	N	Середнє значення на початковому рівні ^a	Середнє значення під час візиту	Зміна від початкового рівня		
				Середнє значення	Стандартне відхилення	Діапазон (від мінімального до максимального значення)
60-й тиждень	132	1,0	0,5	-0,4	0,49	-1,9–0,6
72-й тиждень	129	1,0	0,6	-0,4	0,49	-1,9–0,6
84-й тиждень	79	0,9	0,5	-0,4	0,49	-1,9–0,8

Примітка: індекс недієздатності анкети оцінки стану здоров'я (HAQ) має діапазон від 0 до 3 із вищим балом, що вказує на більший ступінь функціональних обмежень

a. Останнє оцінювання перед першим введенням ін'єкції адаліумабу

Підгрупа пацієнтів усе ще вивчається в поточному дослідженні.

Результати за короткою формою опитувальника з оцінки здоров'я (SF-36) підтверджують ці висновки зі статистично значущими загальними показниками фізичного здоров'я (PCS), а також статистично значущими оцінками болю та життєздатності на 24-му тижні, які зберігалися до 72-го тижня.

Анкілозуючий спондиліт

Демографічні дані дослідження та дизайн дослідження

Безпеку й ефективність ін'єкції адаліумабу 40 мг один раз на два тижні оцінювали в 393 дорослих пацієнтів у двох рандомізованих 24-тижневих подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях у пацієнтів із активним анкілозуючим спондилоартритом, які не мали адекватної відповіді або мали непереносимість одного або більше НПЗП або коли подальша терапія DMARD ймовірно була неефективною. У більш масштабному дослідженні брали участь 315 дорослих пацієнтів із активним анкілозуючим спондилітом [визначався як такий, що відповідав щонайменше двом із наступних трьох критеріїв: (1) показник інтегрального індексу активності хвороби Бехтерева (BASDAI) ≥ 4 см, (2) оцінка за візуальною аналоговою шкалою (VAS) для загального болю в спині ≥ 40 мм, та (3) ранкова скутість ≥ 1 години]. Первинною кінцевою точкою ефективності був відсоток пацієнтів, які досягли відповіді ASAS 20 на 12-му тижні, виміряний за критеріями шкали оцінки анкілозуючого спондиліту (ASAS). Додаткові попередньо визначені кінцеві точки включали: відповідь, визначену за критеріями ASAS 5/6, ASAS 40/50/70 та часткову ремісію, Батський метрологічний індекс анкілозуючого спондиліту (BASMI), Маастрихтський індекс підрахунку ентезитів при анкілозуючому спондиліті (MASES) і Батський індекс активності анкілозуючого спондиліту (BASDAI). Сліпий період супроводжувався відкритим періодом, протягом якого пацієнтам вводили ін'єкцію адаліумабу 40 мг один раз на два тижні підшкірно протягом додаткових 80 тижнів.

Результати дослідження

Клінічна відповідь

Результати продемонстрували статистично значуще зменшення ознак і симптомів анкілозуючого спондиліту у пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу, порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо, у дослідженні M03-607. Значуще покращення в показниках активності захворювання вперше спостерігалось на 2-му тижні та зберігалось до 24-го тижня, як показано на **рисунку 3** і в **таблиці 37**.

Пацієнти з повним анкілозуванням хребта були включені до більш масштабного дослідження (n = 11). Відповіді цих пацієнтів були подібними до відповідей пацієнтів, які не мали повного анкілозу.

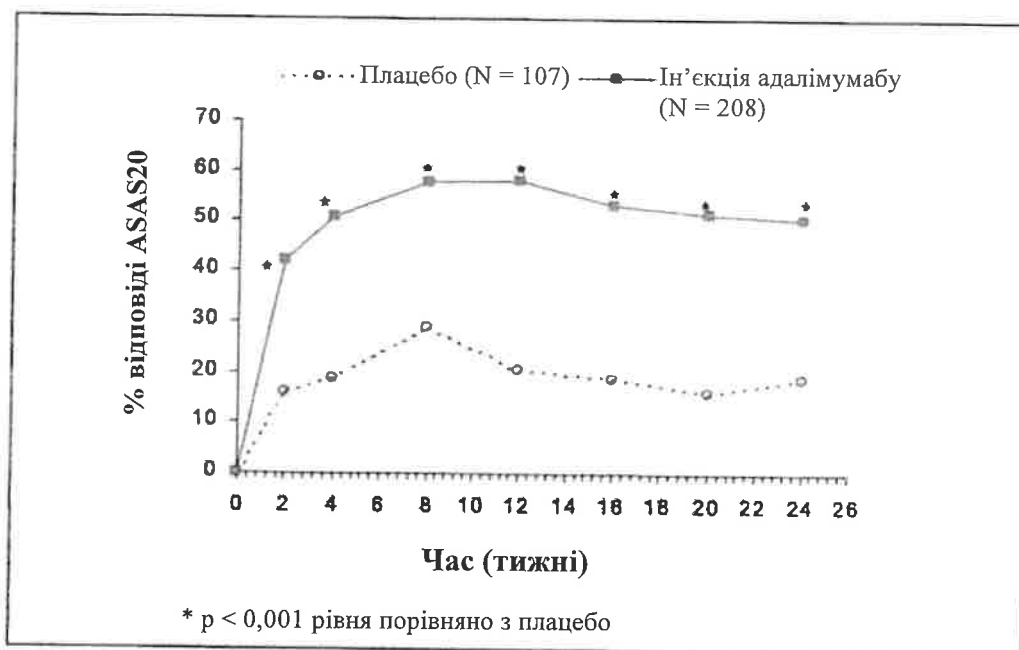


Рисунок 3. Відповідь ASAS 20 під час кожного візиту, дослідження M03-607

На 12-му тижні відповіді ASAS 20/50/70 були досягнуті в 58, 38 та 23 % пацієнтів відповідно, які отримували ін'єкцію адалімумабу, порівняно з 21, 10 та 5 % пацієнтів, які отримували плацебо ($p < 0,001$). На 24-му тижні відповіді ASAS 20/50/70 були досягнуті в 51, 35 та 24 % пацієнтів відповідно, які отримували ін'єкцію адалімумабу, порівняно з 19, 11 та 8 % пацієнтів, які отримували плацебо ($p < 0,001$). Ці результати були більш тривалими у пацієнтів, які отримували ін'єкцію адалімумабу до 52-го тижня у відкритій частині.

В аналізі підгрупи за регіоном спостерігалася різниця між групами із застосуванням ін'єкції адалімумабу та плацебо між суб'єктами із США (США) та Європи (ЄС) (21,7 та 50,9 % відповідно). Ця різниця в ефекті лікування зумовлена різними частотами відповіді на ASAS 20 на плацебо (33,3 % для США порівняно з 10,2 % для ЄС). Однак у США та ЄС частоти відповіді ASAS 20 на ін'єкцію адалімумабу становили 55 та 61,1 % відповідно.

Низький рівень активності захворювання [визначений як значення < 20 (за шкалою від 0 до 100 мм) у кожному з чотирьох параметрів відповіді ASAS] був досягнутий на 24-му тижні в 22 % пацієнтів, які отримували ін'єкцію адалімумабу, порівняно з 6 % у пацієнтів, які отримували плацебо ($p < 0,001$).

Інші вторинні та додаткові показники ефективності, такі як відповідь, визначена за критеріями ASAS 5/6, ASAS 40, метрологія (BASMI), ентезит (MASES) та активність захворювання (BASDAI), були статистично значущими на 12-му та 24-му тижнях.

Таблиця 37. Компоненти активності захворювання при анкілозуючому спондиліті у дослідженні M03-607

Параметри	Плацебо N = 107		Ін'єкція адаліумабу N = 208	
	Середнє значення на початковому рівні	Середнє значення на 24-му тижні	Середнє значення на початковому рівні	Середнє значення на 24-му тижні
Критерії відповіді ASAS 20*				
Загальна оцінка пацієнтом активності захворювання ^a	65	60	63	38
Загальний біль у спині	67	58	65	37
Запалення ^b	6,7	5,6	6,7	3,6
BASFI	56	51	52	34
Індекс BASDAI*	6,3	5,5	6,3	3,7
CRP*	2,2	2	1,8	0,6

a. Відсоток пацієнтів, які мали покращення щонайменше на 20 % і 10 одиниць за візуальною аналоговою шкалою (VAS), де 0 = «відсутність» і 100 = «тяжкий».

b. Середнє значення для питань 5 та 6 BASDAI.

* Статистично значущий при $p < 0,001$ для всіх порівнянь ін'єкції адаліумабу та плацебо на 24-му тижні

Визначення: BASFI = Батський індекс функціональних порушень при анкілозуючому спондиліті; BASDAI = Батський індекс активності анкілозуючого спондиліту; CRP = С-реактивний протеїн (мг/дл).

Подібні результати (не всі статистично значущі) були виявлені в другому рандомізованому дослідженні, багатоцентровому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні 82 пацієнтів із анкілозуючим спондилітом (дослідження M03-606).

Пацієнти, які отримували ін'єкцію адаліумабу, досягали статистично значущого покращення порівняно з початковим показником в опитувальнику з оцінки якості життя при анкілозуючому спондиліті (ASQoL) (-3,15 порівняно з -0,95, $p < 0,001$) та загального показника фізичного здоров'я (PCS) короткої форми опитувальника з оцінки здоров'я (SF-36) (PCS) (6,93 порівняно з 1,55, $p < 0,001$) порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо на 12-му тижні, які зберігалися до 24-го тижня.

Хвороба Крона

Демографічні дані дослідження та дизайн дослідження

Безпека та ефективність багаторазових доз ін'єкції адаліумабу оцінювалися за участю більш ніж 1500 дорослих пацієнтів із хворобою Крона середнього та важкого ступеня (індекс активності хвороби Крона [CDAI] ≥ 220 і ≤ 450) у рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях. Супутні стабільні дози аміносаліцилатів, кортикостероїдів та/або імуномодулюючих засобів були дозволені, і 80 % пацієнтів продовжили отримувати щонайменше один із цих лікарських засобів.

У таблиці 38 узагальнені контрольовані клінічні дослідження і в таблиці 39 підсумовані відкриті клінічні випробування, які були проведені у пацієнтів із хворобою Крона середнього та важкого ступеня.

Таблиця 38. Загальні результати контрольованих клінічних досліджень, що підтверджують безпеку й ефективність у пацієнтів із хворобою Крона

Номер дослідження	Дизайн дослідження	Доза, шлях введення і тривалість застосування	Досліджувані пацієнти (n)	Середній вік (діапазон)	Стать (% жінок)
M02-403 (ХК І)	Рандомізоване подвійне сліпе дослідження	Ін'єкція адаліумабу 160 мг на 0-му тижні та 80 мг на 2-му тижні; або	225	39 ± 12 (18–74)	55,6

Номер дослідження	Дизайн дослідження	Доза, шлях введення і тривалість застосування	Досліджувані пацієнти (n)	Середній вік (діапазон)	Стать (% жінок)
	Плацебо-контрольоване багатоцентрове дослідження діапазону доз у пацієнтів, які раніше не отримували анти-ФНП терапію.	Ін'єкція адаліумабу 80 мг на 0-му тижні та 40 мг на 2-му тижні; або ін'єкція адаліумабу 40 мг на 0-му тижні та 20 мг на 2-му тижні Плацебо Підшкірно 4 тижні	74	37 ± 13 (19–74)	50,0
M04-691 (ХК II)	Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване багатоцентрове дослідження у пацієнтів, які втратили відповідь на інфліксимаб або мали непереносимість його.	Ін'єкція адаліумабу 160 мг на 0-му тижні та 80 мг на 2-му тижні Плацебо Підшкірно 4 тижні	159 166	39,4 ± 11,9 (19–75) 37,4 ± 11,9 (18–75)	68,6 60,8
M02-404 (ХК III)	Рандомізоване подвійне сліпе багатоцентрове плацебо-контрольоване	<u>Відкрите дослідження на початковому рівні:</u> ін'єкція адаліумабу 80 мг на 0-му тижні та 40 мг на 2-му тижні <u>Після рандомізації (4-й тиждень):</u> ін'єкція адаліумабу 40 мг 1 раз на 2 тижні Ін'єкція адаліумабу 40 мг 1 раз на тиждень Плацебо Без рандомізації Підшкірно 56 тижнів	 260 257 261 76	 36,8 ± 11,5 (від 17 до 73) 37,8 ± 12,1 (від 18 до 75) 36,9 ± 11,4 (від 18 до 75) 36,1 ± 13,6 (19–75)	 62,7 61,1 62,1 60,5
M05-769 (ХК VI)	Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване багатоцентрове дослідження ефективності та безпеки.	Пацієнти отримували індукційну терапію у відкритій частині дослідження (OL) у вигляді ін'єкції адаліумабу 160/80 мг на 0-му/2-му тижнях і були стратифіковані за статусом відповіді на ін'єкцію адаліумабу 40 мг одноразово 1 раз на 2 тижні або плацебо до 52 тижнів. На 52-му тижні пацієнтів було переведено до відкритої частини дослідження (OL).			

Номер дослідження	Дизайн дослідження	Доза, шлях введення і тривалість застосування	Досліджувані пацієнти (n)	Середній вік (діапазон)	Стать (% жінок)
		Ін'єкція адаліумабу 40 мг 1 раз на 2 тижні протягом додаткових 36 тижнів.) Ін'єкція адаліумабу 1 раз на 2 тижні Плацебо	64 65	37 (18–74) 37 (18–67)	62,5 63,1

Визначення: 1 раз на тиждень = один раз на тиждень; 1 раз на 2 тижні = один раз на два тижні; ФНП = фактор некрозу пухлини; OL = відкрита частина дослідження.

Таблиця 39. Загальні результати відкритих клінічних досліджень, що підтверджують безпеку й ефективність у пацієнтів із хворобою Крона

Номер дослідження	Дизайн дослідження	Доза, шлях введення і тривалість застосування	Досліджувані пацієнти (n)	Середній вік (діапазон)	Стать (% жінок)
M02-433 (ХК IV)	Відкрита розширена фаза плацебо-контрольованого дослідження M02-403	Пацієнти отримували ін'єкцію адаліумабу 40 мг у відкритій частині дослідження на початковому рівні (0-й тиждень) і 2-му тижні. На 4-му тижні пацієнтів розподіляли до однієї із трьох сліпих груп лікування (ін'єкція адаліумабу 1 раз на 2 тижні, 1 раз на тиждень або плацебо) або лікування ін'єкцією адаліумабу у відкритій частині (OL) дослідження 1 раз на 2 тижні, на основі стану клінічної ремісії на початковому рівні. Через 1 рік (56-й тиждень) пацієнти переходили на довготривалу розширену фазу, яка тривала більше ніж 5 років (включаючи попереднє дослідження M02403); ті пацієнти, які отримували лікування в сліпому режимі, були переведені до відкритої частини (OL) дослідження ін'єкції адаліумабу один раз на два тижні, а ті пацієнти, які були в групі відкритої частини (OL) дослідження, продовжували лікування у відкритій частині (OL) дослідження. Усі	276	39 (18–74)	54,7
M04-690 (ХК V)	Відкрита розширена фаза плацебо-контрольованих досліджень M04-691 та M02-404	Пацієнтам які надходили із когорти сліпого режиму лікування, призначали ін'єкцію адаліумабу 40 мг 1 р. на 2 тижні у відкритій частині (OL) дослідження; пацієнти, які надходили до дослідження з когорти відкритої частини (OL), продовжували свій попередній режим дозування один раз на два тижні або один раз на тиждень. Когорта дослідження M02-404 Когорта дослідження M04-691	467 310	Усі 38 (17–75)	Усі 62,4

Визначення: 1 раз на тиждень = один раз на тиждень; 1 раз на 2 тижні = один раз на два тижні; OL = відкрита частина дослідження.

Опис клінічних досліджень

Індукція клінічної ремісії (визначена як CDAI < 150) була оцінена протягом двох досліджень, досліджень M02-403 та M04-691.

Лашко А.В. Лашко

У дослідженні M02-403 299 пацієнтів, які раніше не отримували блокатори ФНП, рандомізували до однієї з чотирьох груп лікування; група плацебо отримувала плацебо на 0-му і 2-му тижнях, група 160/80 отримувала ін'єкцію адаліумабу 160 мг на 0-му тижні та 80 мг на 2-му тижні, група 80/40 отримувала 80 мг на 0-му тижні та 40 мг на 2-му тижні, і група 40/20 отримувала 40 мг на 0-му тижні та 20 мг на 2-му тижні.

У дослідженні M04-691 325 пацієнтів, які втратили відповідь на інфліксимаб або мали непереносимість інфліксимабу, були рандомізовані або для отримання ін'єкції адаліумабу 160 мг на 0-му тижні та 80 мг на 2-му тижні або для отримання плацебо на 0-му та 2-му тижнях.

Збереження клінічної ремісії оцінювалося в дослідженні M02-404.

У дослідженні M02-404 854 пацієнти отримували ін'єкцію адаліумабу 80 мг на 0-му тижні у відкритій частині дослідження та ін'єкцію адаліумабу 40 мг на 2-му тижні. На 4-му тижні пацієнти були стратифіковані за статусом відповіді та попереднім використанням антитіла до фактора некрозу пухлини (ФНП) (ні, так) і були рандомізовані до однієї із трьох груп лікування в сліпому режимі: ін'єкція адаліумабу 40 мг один раз на два тижні, ін'єкція адаліумабу 40 мг один раз на тиждень або плацебо із загальною тривалістю дослідження 56 тижнів. Пацієнтів із клінічною відповіддю (зниження CDAI $\geq$ 70) на 4-му тижні стратифікували й аналізували окремо від пацієнтів, які не мали клінічної відповіді на 4-му тижні. Поступове зниження дози кортикостероїдів було дозволено після 8-го тижня.

У дослідженні M05-769 оцінювали загоєння слизової оболонки в 135 пацієнтів; пацієнти отримували індукційну терапію у відкритому режимі з ін'єкцією адаліумабу 160/80 мг на 0-му/2-му тижнях і були стратифіковані за статусом відповіді на ін'єкцію адаліумабу 40 мг один раз на два тижні (1 раз на 2 тижні) або плацебо до 52 тижнів. На 52-му тижні пацієнти переходили до відкритої частини застосування ін'єкції адаліумабу 40 мг 1 раз на 2 тижні протягом додаткових 36 тижнів.

Результати дослідження

Клінічні відповіді

Дослідження M02-403 та M04-691

Статистично значущий більший відсоток пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу 160/80 мг, досягав індукції клінічної ремісії порівняно з плацебо на 4-му тижні незалежно від того, чи були це пацієнти, які раніше не отримували блокатори ФНП (дослідження M02-403), чи вони втратили відповідь або мають непереносимість інфліксимабу (дослідження M04-691) (таблиця 40 та таблиця 41 відповідно).

Відсоток пацієнтів, які досягли клінічної ремісії за допомогою індукційної терапії ін'єкцією адаліумабу 160/80 мг, був більшим у тих пацієнтів, які отримували кортикостероїди, порівняно з тими пацієнтами, які не отримували їх.

Таблиця 40. Індукція клінічної ремісії та відповіді у пацієнтів, які раніше не отримували інфліксимаб (дослідження M02-403) (відсоток пацієнтів)

Відповідь		Плацебо N = 74	Ін'єкція адаліумабу 160/80 мг N = 76
4-й тиждень	Клінічна ремісія	12 %	36 %*
	Різниця ^a (95 % ДІ)		23,4 (10,3; 36,4)
	Клінічна відповідь (КВ-100)	24 %	49 %**
	Різниця ^a (95 % ДІ)		24,4 (9,5; 39,3)
	Клінічна відповідь (КВ-70)	34 %	58 %**

Різниця^a (95 % ДІ)

24,1 (8,6; 39,6)

Усі р-значення представлені для парних порівнянь часток для ін'єкції адаліумабу порівняно з плацебо.

* $p < 0,001$.

** $p < 0,01$.

а. Різниця означає різницю між часткою (%) пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу, які досягли клінічної ремісії та клінічної відповіді порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо; 95 % ДІ на основі нормального наближення біному.

Визначення: ДІ = довірчий інтервал; клінічна ремісія = індекс активності хвороби Крона (CDAI) < 150 ; клінічна відповідь 100 (КВ-100) і клінічна відповідь 70 (КВ-70) = зменшуються від початкового рівня у балах CDAI щонайменше на 100 балів і щонайменше на 70 балів відповідно.

Таблиця 41. Індукція клінічної ремісії та відповіді у пацієнтів, які раніше отримували інфліксимаб (дослідження M04-691) (відсоток пацієнтів)

Відповідь		Плацебо N = 166	Ін'єкція адаліумабу 160/80 мг N = 159
4-й тиждень	Клінічна ремісія	7 %	21 %*
	Різниця ^a (95 % ДІ)		14,2 (6,7; 21,6)
	Клінічна відповідь (КВ-100)	25 %	38 %**
	Різниця ^a (95 % ДІ)		13,7 (3,7; 23,7)
	Клінічна відповідь (КВ-70)	34 %	52 %**
	Різниця ^a (95 % ДІ)		17,8 (7,3; 28,4)

р-значення представлені для парних порівнянь часток для ін'єкції адаліумабу порівняно з плацебо.

* $p < 0,001$.

** $p < 0,01$.

а. Різниця означає різницю між часткою (%) пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу, які досягли клінічної ремісії та клінічної відповіді порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо; 95 % ДІ на основі нормального наближення біному.

Визначення: ДІ = довірчий інтервал; клінічна ремісія = індекс активності хвороби Крона (CDAI) < 150 ; клінічна відповідь 100 (КВ-100) і клінічна відповідь 70 (КВ-70) = зменшуються від початкового рівня у балах CDAI щонайменше на 100 балів і щонайменше на 70 балів відповідно.

Клінічна ремісія на 4-му тижні за прогностичними факторами на початковому рівні у пацієнтів, які отримували інфліксимаб, представлена в таблиці 42.

Таблиця 42. Клінічна ремісія на 4-му тижні за прогностичними факторами на початковому рівні у пацієнтів, які отримували інфліксимаб (дослідження M04-691)

Прогностичні фактори на початковому рівні		Плацебо N = 166	Ін'єкція адаліумабу 160/80 мг N = 159
Пацієнт, який отримував кортикостероїди		3/73 (4,1)	18/55 (32,7)
Пацієнт, який не отримував кортикостероїди		9/93 (9,7)	16/104 (15,4)
Пацієнт, який отримував аміносаліцилати		6/60 (10,0)	6/45 (13,3)
Пацієнт, який не отримував аміносаліцилати		6/106 (5,7)	28/114 (24,6)
Бал за CDAI	≤ 300	8/81 (9,9)	24/75 (32,0)
	> 300	4/85 (4,7)	10/84 (11,9)

Визначення: CDAI = індекс активності хвороби Крона.

Дослідження M02-404

На 4-му тижні 58 % (499/854) пацієнтів мали клінічну відповідь і були оцінені під час первинного аналізу. Серед тих пацієнтів, які мали клінічну відповідь на 4-му тижні, 48 % раніше отримували терапію антагоністами ФНП. На 26-му та 56-му тижнях статистично значущо більші частки пацієнтів із груп застосування підтримуючої дози ін'єкції адаліумабу, які мали клінічну відповідь на 4-му тижні, досягали клінічної ремісії порівняно з пацієнтами з групи підтримуючої дози плацебо (таблиця 43).

Таблиця 43. Підтримання клінічної ремісії та відповіді (відсоток пацієнтів) (дослідження M02-404)

Відповідь		Плацебо N = 170	Ін'єкція адаліумабу 40 мг 1 раз на 2 тижні N = 172	Ін'єкція адаліумабу 40 мг 1 раз на тиждень N = 157
26-й тиждень	Клінічна ремісія	17 %	40 %*	47 %*
	Різниця ^a (95 % ДІ)		22,5 (13,2; 31,7)	29,4 (19,8; 39,1)
	Клінічна відповідь (КВ-100)	27 %	52 %*	52 %*
	Різниця ^a (95 % ДІ)		25,3 (15,3; 35,3)	25,8 (15,5; 36,0)
56-й тиждень	Клінічна відповідь (КВ-70)	28 %	54 %*	56 %*
	Різниця ^a (95 % ДІ)		25,8 (15,8; 35,9)	27,8 (17,5; 38,1)
	Клінічна ремісія	12 %	36 %*	41 %*
	Різниця ^a (95 % ДІ)		24,3 (15,6; 32,9)	29,6 (20,5; 38,7)
	Клінічна відповідь (КВ-100)	17 %	41 %*	48 %*
	Різниця ^a (95 % ДІ)		24,8 (15,6; 34,0)	31,3 (21,7; 40,9)
	Клінічна відповідь (КВ-70)	18 %	43 %*	49 %*
	Різниця ^a (95 % ДІ)		25,4 (16,9; 34,7)	31,4 (21,7; 41,1)

* $p < 0,001$ для парних порівнянь часток при застосуванні ін'єкції адаліумабу і плацебо.

а. Різниця означає різницю між часткою (%) пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу, які досягли клінічної ремісії та клінічної відповіді порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо; 95 % ДІ на основі нормального наближення біному.

Визначення: 1 раз на 2 тижні = один раз на два тижні; 1 раз на тиждень = один раз на тиждень; ДІ = довірчий інтервал; клінічна ремісія = індекс активності хвороби Крона (CDAI) < 150 ; клінічна відповідь 100 (КВ-100) і клінічна відповідь 70 (КВ-70) = зменшуються від початкового рівня в балах CDAI щонайменше на 100 балів і щонайменше на 70 балів відповідно.

Більшість пацієнтів, які отримували підтримуючу терапію ін'єкцією адаліумабу, досягли ремісії та припинили прийом кортикостероїдів протягом щонайменше 90 днів, ніж ті, які отримували плацебо на 26-му тижні (19 % – ін'єкцію адаліумабу один раз на два тижні та 15 % ін'єкцію адаліумабу один раз на тиждень порівняно з 3 % плацебо, $p < 0,02$) і на 56-му тижні (29 % ін'єкцію адаліумабу один раз на два тижні та 20 % ін'єкцію адаліумабу один раз на тиждень порівняно з 5 % плацебо, $p < 0,01$).

У дослідженні M02-404 117 пацієнти мали щонайменше одну фістулу з наявністю виділень на початковому рівні та при скринінгу. Серед тих пацієнтів 23 із 70 у групі ін'єкції адаліумабу (обидві схеми) та 6 із 47 у групі плацебо не мали фістулу з наявністю виділень під час останніх двох оцінювань.

Серед тих пацієнтів, які отримували відповідь на 4-му тижні, які досягли ремісії під час дослідження, у пацієнтів у групах підтримуючої дози ін'єкції адаліумабу зберігалася ремісія протягом тривалішого періоду, ніж у пацієнтів у групі підтримуючої дози плацебо (рисунок 4).

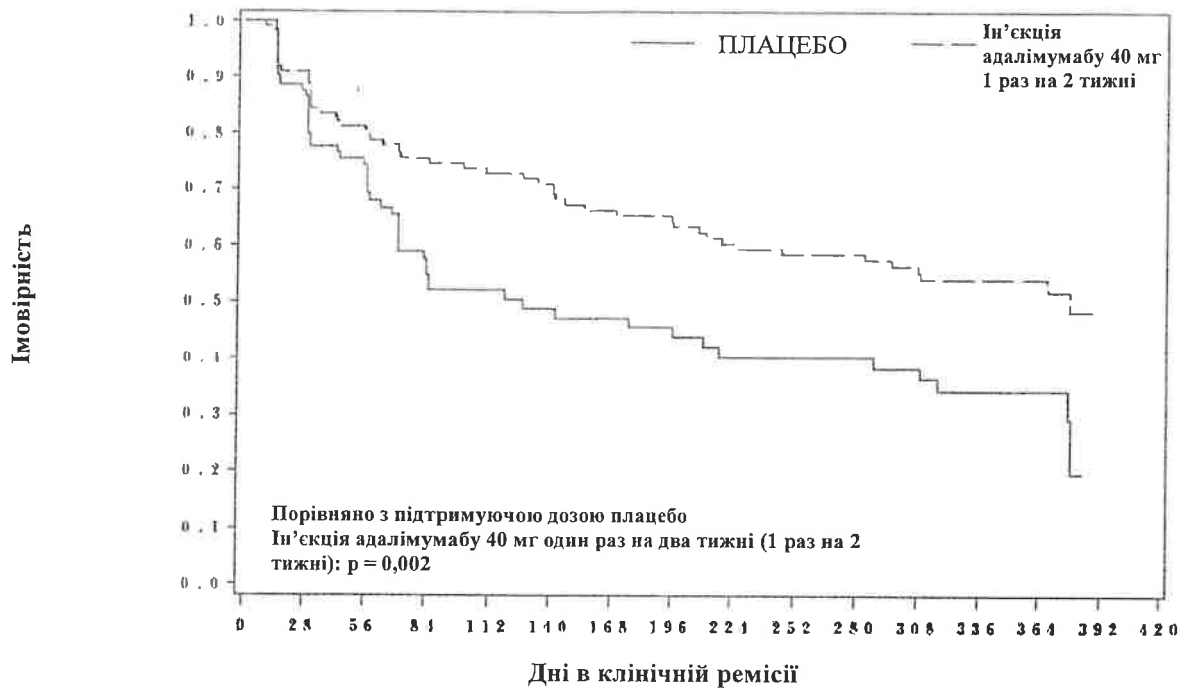


Рисунок 4. Дні в клінічній ремісії для пацієнтів, які досягли клінічної ремісії (індукційний період) до 4-го тижня дослідження M02-404

Деякі пацієнти, у яких спостерігається зменшення відповіді, можуть отримати користь від збільшення дози ін'єкції адаліумабу до 40 мг один раз на тиждень. Підтверджуючі докази відновлення клінічної відповіді в результаті збільшення дози були отримані з аналізу модифікованої вибірки із призначеним лікуванням (mITT), дослідження M02-404 у пацієнтів, які спочатку відповідали, але потім втратили відповідь при введенні ін'єкції адаліумабу 40 мг один раз на два тижні. У тих пацієнтів, які відповідали на 4-му тижні, які перебували в стадії ремісії на 12-му тижні, але після 12-го тижня втратили ремісію, і яким дозу збільшували до застосування ін'єкції адаліумабу 40 мг один раз та тиждень ($n = 14$), клінічна ремісія відновилася в 71 % (10/14) із цих суб'єктів із медіанним часом відновлення клінічної ремісії 9 тижнів.

Деякі пацієнти, які не відповідали на лікування на 4-й тиждень (період індукції), можуть отримати користь від продовження підтримуючої терапії до 12-го тижня. Доступні дані свідчать про те, що клінічна відповідь зазвичай досягається на 4-му тижні лікування. Слід ретельно переглянути необхідність продовження терапії для пацієнта, у якого протягом вказаного терміну не спостерігається відповіді на лікування.

Симптоми, загальне самопочуття та функціонування оцінювали за допомогою опитувальника з оцінки запальних хвороб кишечника (IBDQ). Лікування ін'єкцією адаліумабу призводило до статистично значущого покращення загального балу IBDQ, який оцінює симптоми стану кишечника, системні симптоми, емоційний стан і соціальне функціонування порівняно з плацебо ($p < 0,001$) на 4-му тижні в дослідженнях M02-403 та M04-691 і 26-му та 56-му тижнях у дослідженні M02-404.

Дослідження M05-769

За допомогою ендоскопічного дослідження ($n = 135$) оцінювалося загоювання слизової оболонки у пацієнтів із ХК середнього та тяжкого ступеня, які отримували ін'єкцію адаліумабу або плацебо. Після 8 тижнів рандомізованого лікування (12-й тиждень дослідження), хоча результати не були статистично значущими ($p = 0,056$), спостерігалася тенденція до більш високих рівнів загоєння слизової оболонки у пацієнтів,

Каліна О.В. Карл

які отримували ін'єкцію адалімумабу, порівняно із пацієнтами, які отримували плацебо (загоєння слизових оболонок у 27,4 % (17/62) із використанням ін'єкції адалімумабу порівняно з 13,1 % (8/61), які отримували плацебо. У цьому дослідженні група плацебо отримувала відкриту індукційну терапію ін'єкцією адалімумабу.

Виразковий коліт

Демографічні дані дослідження та дизайн дослідження

Безпеку й ефективність при застосуванні багаторазових доз ін'єкції адалімумабу оцінювали у дорослих пацієнтів із виразковим колітом середнього та важкого ступеня (оцінка від 6 до 12 балів за шкалою Мейо від 0 до 12 балів, із підшкалою ендоскопії від 2 до 3 балів за шкалою від 0 до 3 балів), незважаючи на супутнє або попереднє лікування імуносупресантами, такими як кортикостероїди, азатіоприн або 6-МП у двох рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях (M06-826 та M06-827) та відкритому розширеному дослідженні. В обидва дослідження M06-826 та M06-827 включили пацієнтів, які раніше не отримували блокатори ФНП, але у M06-827 також було дозволено включати пацієнтів, які втратили відповідь або мали непереносимість блокаторів ФНП. Сорок відсотків (40 %) пацієнтів, включених у дослідження M06-827, раніше застосовували інший блокатор ФНП.

Дозволявся супутній прийом стабільних доз аміносаліцилатів, кортикостероїдів та/або імуномодуляторів. У дослідженнях M06-826 та M06-827 пацієнти отримували на початковому рівні аміносаліцилати (69 %), кортикостероїди (59 %) та/або азатіоприн або 6-МП (37 %). В обох дослідженнях 92 % пацієнтів продовжували отримувати щонайменше один із цих лікарських засобів.

У таблиці 44 узагальнені контрольовані клінічні дослідження, у таблиці 45 – відкриті клінічні дослідження, які були проведені у пацієнтів із виразковим колітом (ВК).

Таблиця 44. Загальні результати контрольованих клінічних досліджень, що підтверджують безпеку й ефективність у пацієнтів із виразковим колітом

Номер дослідження	Дизайн дослідження	Доза, шлях введення і тривалість застосування	Досліджувані пацієнти (n)	Середній вік (діапазон)	Стать (% жінок)
M06-826 (ВК I) (ULTRA I)	Рандомізоване подвійне сліпе (тижні 0–8) плацебо-контрольоване багатоцентрове індукційне дослідження з подальшою відкритою розширеною частиною (від 8-го до 52-го тижнів) у пацієнтів, які раніше не отримували ФНП.	Ін'єкція адалімумабу 160 мг на 0-му тижні, 80 мг на 2-му тижні та 40 мг 1 раз на 2 тижні, починаючи з 4-го тижня	223*	38 ± 13 (18–75)	38,1
		Ін'єкція адалімумабу 80 мг на 0-му тижні та 40 мг 1 раз на 2-му тижні, починаючи з 2-го тижня	130	42 ± 14 (18–75)	40,0
		Плацебо	222*	40 ± 13 (18–74)	37,4
		Підшкірно 52 тижні			
M06-827 (ВК II) (ULTRA II)	Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване багатоцентрове	Ін'єкція адалімумабу 160 мг на 0-му тижні, 80 мг на 2-му тижні та 40 мг 1 раз на 2 тижні, починаючи з 4-го тижня	248	40 ± 12 (18–72)	42,7
		Плацебо	246	41 ± 13	38,2

Номер дослідження	Дизайн дослідження	Доза, шлях введення і тривалість застосування	Досліджувані пацієнти (n)	Середній вік (діапазон)	Стать (% жінок)
				(18–79)	
	Дослідження з індукційними та підтримуючими дозами	Підшкірно 52 тижні			

Визначення: 1 раз на тиждень = один раз на тиждень; 1 раз на 2 тижні = один раз на два тижні.

* 130 пацієнтів рандомізували для аналізу первинного критерію ефективності.

Таблиця 45. Загальні результати відкритих клінічних досліджень, що підтверджують безпеку й ефективність у пацієнтів із виразковим колітом

Номер дослідження	Дизайн дослідження	Доза, шлях введення і тривалість застосування	Досліджувані пацієнти (n)	Середній вік (діапазон)	Стать (% жінок)
M10-223 (ВК ІІІ)	Відкрита розширена частина контрольованих досліджень M06-826 та M06-827	Пацієнтам, які надходили в дослідження із когорти сліпого режиму лікування, призначали ін'єкцію адаліумабу 40 мг один раз на два тижні; пацієнти, які надходили до дослідження з когорти відкритої частини дослідження, продовжували свій попередній режим дозування ін'єкції адаліумабу 40 мг один раз на два тижні або один раз на тиждень. Підшкірно до 292 тижнів	498	42 ± 13 (19–76)	36,9

Визначення: 1 раз на тиждень = один раз на тиждень; 1 раз на 2 тижні = один раз на два тижні.

Опис клінічних досліджень

Індукцію клінічної ремісії (визначеної як оцінка за шкалою клініки Мейо ≤ 2 без індивідуальної підшкали > 1) на 8-му тижні оцінювали в дослідженні M06-826. У дослідженні M06-826 390 пацієнти, які раніше не отримували блокатори ФНП, були рандомізовані до однієї з трьох груп лікування для аналізу первинного критерію ефективності. Група плацебо отримувала плацебо на 0-му, 2-му, 4-му та 6-му тижнях. Група 160/80 отримувала ін'єкцію адаліумабу 160 мг на 0-му тижні та 80 мг на 2-му тижні, а група 80/40 отримувала ін'єкцію адаліумабу 80 мг на 0-му тижні та 40 мг на 2-му тижні. Після 2-го тижня пацієнти в обох групах лікування ін'єкцією адаліумабу отримували дозу 40 мг один раз на два тижні (1 раз на 2 тижні). Клінічну ремісію оцінювали на 8-му тижні.

У дослідженні M06-827 досліджували індукцію клінічної ремісії на 8-му тижні, клінічну ремісію на 52-му тижні та стійку клінічну ремісію (визначену як клінічна ремісія на 8-му та 52-му тижнях). У дослідженні M06-827 518 пацієнти були рандомізовані для отримання або ін'єкції адаліумабу 160 мг на 0-му тижні, 80 мг на 2-му тижні та 40 мг 1 раз на 2 тижні, починаючи з 4-го тижня до 50-го тижня, або плацебо, починаючи з 0-го тижня до 50-го тижня 1 раз на 2 тижні. Поступове зниження дози кортикостероїдів було дозволено, починаючи з 8-го тижня.

Результати дослідження

Клінічні відповіді

В обох дослідженнях M06-826 та M06-827 більша частка пацієнтів, які піддавалися індукції введення ін'єкції адаліумабу 160/80 мг, досягала клінічної ремісії порівняно з плацебо на 8-му тижні (таблиця 46). У

дослідженні M06-826 не було виявлено статистично значущої різниці в клінічній ремісії між групою ін'єкції адаліумабу 80/40 мг та групою плацебо на 8-му тижні, і не спостерігалось статистично значущої різниці в клінічній відповіді або загоєнні слизової оболонки між групою із застосуванням ін'єкції адаліумабу 160/80 мг та групою плацебо на 8-му тижні. Відповідь на 8-му тижні була досягнута 54,6 % (71/130) пацієнтів у групі ін'єкції адаліумабу 160/80 мг і 44,6 % (58/130) пацієнтів у групі плацебо з різницею в лікуванні та 95 % довірчим інтервалом (ДІ) 10,0 % (-2,1, 22,1). Загоєння слизової оболонки на 8-му тижні було досягнуто 46,9 % (61/130) пацієнтів у групі ін'єкції адаліумабу і 41,5 % (54/130) пацієнтів у групі плацебо з різницею в лікуванні та 95 % ДІ 5,4 % (-6,7, 17,4).

У дослідженні M06-827 клінічна ремісія на 52-му тижні являла собою комбіновану кінцеву точку, досягнута 17,3 % (43/248) пацієнтів у групі ін'єкції адаліумабу та 8,5 % (21/246) пацієнтів у групі плацебо. Стійка клінічна ремісія (як на 8-му, так і на 52-му тижнях) була досягнута 8,5 % (21/248) пацієнтів у групі ін'єкції адаліумабу та 4,1 % (10/246) пацієнтів у групі плацебо. Серед пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу та перебували в стані ремісії на 8-му тижні, 51 % (21/41) перебували в стані ремісії на 52-му тижні. У групі ін'єкції адаліумабу 46,8 % (116/248) пацієнтів перейшли на альтернативну терапію через відсутність відповіді та 54,9 % (135/246) пацієнтів в групі плацебо. Під час подвійного сліпого періоду 5,6 % (14/248) пацієнтів у групі ін'єкції адаліумабу та 7,7 % (19/246) пацієнтів у групі плацебо припинили прийом лікарського засобу без остаточної оцінки через причини, не пов'язані з колітом (не через відсутність ефективності або пов'язане з колітом побічне явище). У групі ін'єкції адаліумабу 79 (31,9 %) пацієнтів завершили візити на 8-му та 52-му тижні та 56 (22,8 %) пацієнтів здійснили це у групі плацебо.

Відповідь на 8-му тижні і 52-му тижні була досягнута в 50,4 % (125/248) та 30,2 % (75/248) пацієнтів у групі ін'єкції адаліумабу та в 34,6 % (85/246) і 18,3 % (45/246) пацієнтів у групі плацебо відповідно з різницею в лікуванні та 95 % ДІ 15,9 % (7,0, 24,2) і 11,9 % (4,3, 19,2). Стійка відповідь (як на 8-му, так і на 52-му тижнях) була досягнута у 23,8 % (59/248) пацієнтів у групі ін'єкції адаліумабу та у 12,2 % (30/246) пацієнтів у групі плацебо з різницею в лікуванні та 95 % ДІ 11,6 % (4,7, 18,1).

Загоєння слизової оболонки (ендоскопічно підтверджене покращення стану слизової оболонки) на 8-му та 52-му тижнях було досягнуто у 41,1 % (102/248) і 25,0 % (62/248) пацієнтів у групі ін'єкції адаліумабу та у 31,7 % (78/246) і 15,4 % (38/246) пацієнтів у групі плацебо з різницею в лікуванні та 95 % ДІ 9,4 % (0,8, 17,6) і 9,6 % (2,3, 16,4). Стійке загоєння слизової оболонки (як на 8-му, так і на 52-му тижнях) було досягнуто у 18,5 % (46/248) пацієнтів у групі із застосуванням ін'єкції адаліумабу та у 10,6 % (26/246) пацієнтів у групі плацебо з різницею в лікуванні та 95 % ДІ 8,0 % (1,6, 14,0).

У групі ін'єкції адаліумабу 13,3 % (20/150) пацієнтів, які отримували кортикостероїди на початковому рівні, припинили прийом кортикостероїдів до 52-го тижня і досягли ремісії на 52-му тижні порівняно з 5,7 % (8/140) пацієнтів у групі плацебо.

Таблиця 46. Дослідження M06-826 та M06-827: загальні результати первинних і ранжованих комбінованих первинних та ранжованих вторинних кінцевих точок

Аналіз ^a	Плацебо	Ін'єкція адаліумабу 160/80/40	Різниця в лікуванні (95 % ДІ)
Дослідження M06-826	N = 130	N = 130	
Первинна кінцева точка			
Клінічна ремісія на 8-му тижні	9,2 %	18,5 %*	9,2 (0,9; 17,6)
Дослідження M06-827	N = 246	N = 248	
Ранжовані комбіновані первинні кінцеві точки			
1. Повторна ремісія на 8-му тижні	9,3 %	16,5 %*	7,2 (1,2; 12,9)
2. Повторна ремісія на 52-му тижні	8,5 %	17,3 %*	8,8 (2,8; 14,5)

Примітка: відповідно до методу NRI, усі відсутні значення щодо ремісії вважалися такими, що не пов'язані з ремісією.

Пацієнти, які перейшли на застосування ін'єкції адаліумабу у відкритій частині (OL) дослідження, вважалися такими, які не мають ремісії на момент та після переходу.

Клінічна ремісія за шкалою клініки Мейо: оцінка за шкалою клініки Мейо ≥ 2 без окремої оцінки за підшкалою > 1 . Оцінка за шкалою клініки Мейо складається з чотирьох оцінок підшкал (частота дефекації [SFS], ректальна кровотеча [RBS], результати ендоскопії та загальна оцінка лікарем). Оцінки за шкалою клініки Мейо коливаються в межах 0–12.

* $p < 0,05$ для попарного порівняння часток при застосуванні ін'єкції адаліумабу і плацебо.

У підгрупі пацієнтів у дослідженні M06-827 із попереднім застосуванням блокаторів ФНП різниця в лікуванні для індукції клінічної ремісії була нижчою, ніж у всій досліджуваній групі пацієнтів, а також відмінності в лікуванні для стійкої клінічної ремісії та клінічної ремісії на 52-му тижні виявилися подібними до тих, що спостерігалися в усій досліджуваній групі пацієнтів.

Гнійний гідраденіт

Демографічні дані дослідження та дизайн дослідження

Безпеку й ефективність застосування ін'єкції адаліумабу оцінювали в двох рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях у дорослих пацієнтів із гнійним гідраденітом (ГГ) середнього та тяжкого ступеня, які мали непереносимість, протипоказання або не мали адекватної відповіді на системну антибіотикотерапію. В обох дослідженнях пацієнти мали хворобу Херлі II або III стадії зі щонайменше 3 абсцесами або запальними вузлами. У таблиці 47 узагальнені клінічні дослідження у пацієнтів із гнійним гідраденітом середнього та тяжкого ступеня.

Таблиця 47. Загальні результати клінічних досліджень з оцінювання безпеки й ефективності у пацієнтів із гнійним гідраденітом

Номер дослідження	Дизайн дослідження	Доза, шлях введення і тривалість застосування	Досліджувані пацієнти (n)	Середній вік (діапазон)	Стать (% жінок)
M11-313 (PIONEER I)	Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження з 2 періодами	<u>Період А – 12 тижнів</u> Ін'єкція адаліумабу 160 мг на 0-му тижні, 80 мг на 2-му тижні, потім 40 мг один раз на тиждень із 4-го тижня до 11-го тижня Плацебо <u>Період В – 24 тижні</u> Ін'єкція адаліумабу 40 мг один раз на тиждень; ін'єкція адаліумабу	307	37,0 (18–67)	63,8

Номер дослідження	Дизайн дослідження	Доза, шлях введення і тривалість застосування	Досліджувані пацієнти (n)	Середній вік (діапазон)	Стать (% жінок)
		40 мг один раз на два тижні; Плацебо Підшкірно 36 тижнів			
M11-810 (PIONEER II)	Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження з 2 періодами	<u>Період А – 12 тижнів</u> Ін'єкція адаліумабу 160 мг на 0-му тижні, 80 мг на 2-му тижні, потім 40 мг один раз на тиждень із 4-го тижня до 11-го тижня Плацебо <u>Період В – 24 тижні</u> Ін'єкція адаліумабу 40 мг один раз на тиждень; ін'єкція адаліумабу 40 мг один раз на два тижні Плацебо Підшкірно 36 тижнів	326	35,5 (18–69)	67,8

Опис клінічних досліджень

Обидва дослідження склалися з початкового 12-тижневого періоду подвійного сліпого лікування (період А) і наступного 24-тижневого періоду подвійного сліпого лікування (період В). У період А пацієнти отримували плацебо або ін'єкцію адаліумабу в початковій дозі 160 мг на 0-му тижні, 80 мг на 2-му тижні та 40 мг один раз на тиждень, починаючи з 4-го тижня по 11-й тиждень. Після 12 тижнів терапії пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу в період А, повторно рандомізували у період В до 1 із 3 груп лікування (ін'єкція адаліумабу 40 мг один раз на тиждень, ін'єкція адаліумабу 40 мг один раз на два тижні або плацебо з 12-го тижня до 35-го тижня). У період В пацієнтам, які були рандомізовані до групи плацебо в період А, було призначено введення ін'єкції адаліумабу 40 мг один раз на тиждень (M11-313) або плацебо (M11-810) у сліпому порядку. В обох дослідженнях рандомізація в період А мала бути стратифікована за стадією Херлі на початковому рівні (II порівняно з III). Стадію Херлі у пацієнта визначали за найгіршою стадією Херлі в усіх уражених анатомічних ділянках. Одночасне застосування антибіотиків на початковому рівні (так або ні) було додатковим фактором рандомізації в дослідженні M11-810.

В обох дослідженнях оцінювали клінічну відповідь при лікуванні гнійного гідраденіту (HiSCR) на 12-му тижні як первинну кінцеву точку. Зменшення запальних уражень і запобігання загостренню абсцесів і фістул з наявністю виділень оцінювали за допомогою HiSCR, яка визначалася як досягнення щонайменше 50 % зменшення від початкового рівня кількості AN [загального абсцесу та запального вузла] разом із відсутністю збільшення кількості абсцесів та збільшення кількості фістул з наявністю виділень порівняно з початковим рівнем. Зменшення болю у шкірі, пов'язаного з ГГ, оцінювали за допомогою числової шкали оцінки у пацієнтів, які брали участь у дослідженні з початковим балом на початковому рівні вищим ніж 3 за 11-бальною шкалою.

Більшість пацієнтів були жінками, які страждали ожирінням (≥ 90 кг, $\text{ІМТ} \geq 30$) та були курцями, із тривалістю ГГ більше 9 років; пацієнти мали середню модифіковану оцінку за шкалою Сарторіуса 131,6, кількість АН 12,8 та кількість фістул з наявністю виділень 3,8.

Пацієнти, які брали участь у дослідженнях М11-313 та М11-810, мали право перейти до відкритого розширеного дослідження (дослідження М12-555), у якому ін'єкцію адаліумабу 40 мг вводили один раз на тиждень. Метою дослідження М12-555 було визначити довготривалу безпеку, переносимість та ефективність введення ін'єкції адаліумабу у пацієнтів із ГГ середнього та тяжкого ступеня протягом щонайменше 60 тижнів.

Протягом усіх 3-х досліджень пацієнти щодня застосовували щоденне місцеве промивання антисептичними засобами.

Результати дослідження

Клінічні відповіді

Дослідження М11-313 та М11-810

Період А досліджень М11-313 та М11-810 ін'єкції адаліумабу 40 мг один раз на тиждень показав статистично значуще збільшення частки пацієнтів, які досягли HiSCR на 12-му тижні серед пацієнтів із середнім і тяжким ГГ порівняно з плацебо. Результати наведені в таблиці 48.

Таблиця 48. Клінічна відповідь через 12 тижнів, М11-313 та М11-810

Кінцева точка	М11-313 (PIONEER I)		М11-810 (PIONEER II)	
	Плацебо	Ін'єкція адаліумабу 40 мг один раз на тиждень	Плацебо	Ін'єкція адаліумабу 40 мг один раз на тиждень
Гнійний гідраденіт	N = 154	N = 153	N = 163	N = 163
Клінічна відповідь (HiSCR)	40 (26,0 %)	64 (41,8 %)	45 (27,6 %)	96 (58,9 %)
Різниця (95 % ДІ) ^a	15,9 % (5,3 %, 26,5 %)		31,5 % (20,7, 42,2 %)	
<i>p</i> -значення ^b	0,003		<0,001	

a. 95 % ДІ для різниці, скоригованої за втратами, було розраховано відповідно до розширеної статистики Мантеля-Хензеля для порівняння двох груп лікування, з урахуванням стадії Херлі на початковому рівні (II/III) у М11-313 та коригування для стадії Херлі на початковому рівні (II/III) і застосування антибіотиків на початковому рівні (так/ні) у М11-810.

b. *p*-значення розраховували з коригуванням критерію Кокрана-Мантеля-Хензеля для стадії Херлі на початковому рівні (II/III) у М11-313 та коригуванням для стадії Херлі на початковому рівні (II/III) і застосування антибіотиків на початковому рівні (так/ні) у М11-810.

На 12-му тижні значно більша частка пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу в дослідженні М11-810, зазнали щонайменше 30 % зменшення болю, пов'язаного з ГГ, порівняно з плацебо (45,7 % порівняно з 20,7 %, $p < 0,001$), тоді як різниця була не значущою в дослідженні М11-313 (27,9 % порівняно з 24,8 %, $p = 0,628$). Протягом перших 12 тижнів лікування в 13,7 % пацієнтів, які отримували ін'єкцію адаліумабу, спостерігалася загострення порівняно з 35,7 % у групі плацебо в дослідженні М11-313. Відповідний спостережуваний відсоток становив 11,0 % і 35,0 % для групи ін'єкції адаліумабу та групи плацебо відповідно в дослідженні М11-810.

Серед пацієнтів, яких було рандомізовано для введення ін'єкції адаліумабу в період А, досягли HiSCR на 12-му тижні та повторно було рандомізовано для введення ін'єкції адаліумабу один раз на тиждень (N = 52), ін'єкції адаліумабу один раз на два тижні (N = 52) і плацебо (N = 53), 24 (46,2 %), 22 (42,3 %) і 32 (60,4 %) припинили прийом лікарського засобу до 36-го тижня відповідно; 17 (32,7 %), 20 (38,5 %) і 27 (50,9 %) припинили прийом лікарського засобу перш за все через втрату відповіді, зазначену в протоколі.

Олена О.В. Мач

У пацієнтів зі щонайменше частковою відповіддю (покращення кількості АН на $\geq 25\%$) на введення ін'єкції адаліумабу 40 мг один раз на тиждень на 12-му тижні частка пацієнтів, які досягли HiSCR на 24-му тижні, становила 57,1 % у групі ін'єкції адаліумабу 40 мг один раз на тиждень, 51,4 % у групі ін'єкції адаліумабу 40 мг один раз на два тижні та 32,9 % у групі плацебо. Відповідна частка на 36-му тижні становила 55,7 % у групі ін'єкції адаліумабу 40 мг один раз на тиждень, 40,0 % у групі ін'єкції адаліумабу 40 мг один раз на два тижні та 30,1 % у групі плацебо.

Бляшковий псоріаз

Демографічні дані дослідження та дизайн дослідження

Безпеку й ефективність ін'єкції адаліумабу оцінювали в більше ніж 1600 пацієнтів віком від 18 років із середнім і тяжким хронічним бляшковим псоріазом, які були кандидатами для системної терапії або фототерапії в рандомізованих подвійних сліпих добре контрольованих дослідженнях.

У таблиці 49 узагальнені контрольовані клінічні дослідження, які були проведені у пацієнтів із середнім і тяжким бляшковим псоріазом

Таблиця 49. Загальні результати контрольованих клінічних досліджень, що підтверджують безпеку й ефективність у пацієнтів із псоріазом

Номер дослідження	Дизайн дослідження	Доза, шлях введення і тривалість застосування	Досліджувані пацієнти (n)	Середній вік (діапазон)	Стать (% жінок)
M03-656 (Пс I)	<u>Період А:</u> подвійний сліпий, плацебо-контрольований період лікування у пацієнтів із середнім і тяжким хронічним бляшковим псоріазом (PASI ≥ 12 , BSA $\geq 10\%$); пацієнти були випадковим чином розподілені (2:1) для введення ін'єкції адаліумабу або плацебо <u>Період В:</u> відкритий період лікування; усі пацієнти, які досягли відповіді $\geq$ PASI 75 на 16-му тижні, отримували ін'єкцію адаліумабу <u>Період С:</u> подвійний сліпий, плацебо-контрольований період лікування; пацієнти, які зберігали відповідь $\geq$ PASI 75 на 33-му тижні і початково були рандомізовані для активної терапії в періоді А, були повторно рандомізовані (1:1) для введення ін'єкції адаліумабу або плацебо	<u>Початкова доза</u> Ін'єкція адаліумабу 80 мг			
		<u>Період А – 16 тижнів</u> Ін'єкція адаліумабу 40 мг 1 раз на 2 тижні	814	44,1 $\pm$ 13,2	32,9
		Плацебо	398	45,4 $\pm$ 13,4	35,4
		<u>Період В – 17 тижнів</u> Ін'єкція адаліумабу 40 мг 1 раз на 2 тижні	606	43,9 $\pm$ 13,2	30,7
		<u>Період С – 19 тижнів</u> Ін'єкція адаліумабу 40 мг 1 раз на 2 тижні	250	44,3 $\pm$ 13,0	29,6
		Плацебо	240	43,4 $\pm$ 13,2	25,4
M04-716 (Пс II)	Багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе дослідження з використанням двох груп плацебо та активного контролю у пацієнтів із бляшковим псоріазом середнього та тяжкого ступеня (PASI ≥ 10 , BSA $\geq 10\%$), які були кандидатами для системної терапії або фототерапії та не мали адекватної відповіді на місцеву терапію	Підшкірно 52 тижні			
		Ін'єкція адаліумабу 80 мг, потім 40 мг 1 раз на 2 тижні	108	42,9 $\pm$ 12,6	35,2
		Плацебо	53	40,7 $\pm$ 11,4	34,0
		Капсули MTX (від 7,5 до 25,0 мг) Підшкірно або перорально 16 тижнів	110	41,6 $\pm$ 12,0	33,6

Номер дослідження	Дизайн дослідження	Доза, шлях введення і тривалість застосування	Досліджувані пацієнти (n)	Середній вік (діапазон)	Стать (% жінок)
M02-528 (Пс III)	Багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване багатоцентрове дослідження зі встановлення оптимальної дози у пацієнтів із бляшковим псоріазом середнього та тяжкого ступеня (BSA $\geq$ 5 %), які не мали адекватної відповіді на місцеву терапію	Ін'єкція адаліумабу 80 мг, потім 40 мг 1 раз на 2 тижні Ін'єкція адаліумабу 80 мг, потім 40 мг 1 раз на тиждень Плацебо Підшкірно 12 тижнів	45 50 52	45,8 $\pm$ 11,6 43,8 $\pm$ 13,3 43,3 $\pm$ 13,1	28,9 34,0 34,6
M13-674 (Пс IV)	<u>Період А:</u> Подвійний сліпий плацебо-контрольований період лікування, протягом якого пацієнти з псоріазом нігтів середнього та тяжкого ступеня (PGA та PGA-F із щонайменше середнім ступенем тяжкості захворювання; mNAPSI уражених нігтів $\geq$ 8 разом із BSA $\geq$ 10 % або загальним показником mNAPSI $\geq$ 20 із $\geq$ 5 % ураженням BSA) були рандомізовані в співвідношенні 1:1 для отримання ін'єкції адаліумабу або плацебо <u>Період В:</u> відкритий період лікування; усі пацієнти отримували адаліумаб	<u>Період А – 26 тижнів</u> Ін'єкція адаліумабу 80 мг, потім 40 мг 1 раз на 2 тижні Плацебо <u>Період В – 26 тижнів</u> Ін'єкція адаліумабу 40 мг 1 раз на 2 тижні Підшкірно 52 тижні	217	46,7 $\pm$ 12,0	15,7

Визначення: 1 раз на тиждень = один раз на тиждень; 1 раз на 2 тижні = один раз на два тижні; MTX = метотрексат; PASI = індекс площі й тяжкості псоріазу; BSA = площа поверхні тіла; PGA = загальна оцінка лікарем; PGA-F: загальна оцінка лікарем псоріазу нігтів; mNAPSI = модифікований індекс тяжкості псоріазу нігтів.

У всіх групах лікування дослідження M03-656 середній показник індексу площі й тяжкості псоріазу (PASI) на початковому рівні становив 18,9, а показник загальної оцінки лікаря (PGA) на початковому рівні коливався від «середнього» (52,6 %) та «тяжкого» (41,3 %) до «дуже тяжкого» (6,1 %).

У всіх групах лікування дослідження M04-716 середній показник PASI на початковому рівні становив 19,7, а показник PGA на початковому рівні коливався від «легкого» (0,4 %) і «середнього» (47,8 %) до «тяжкого» (45,6 %) та «дуже тяжкого» (6,3 %).

Пацієнти, які брали участь у всіх дослідженнях лікування псоріазу 2 та 3 фази, мали право перейти до відкритого розширеного дослідження, у якому ін'єкцію адаліумабу вводили щонайменше протягом додаткових 108 тижнів. 1468 пацієнтів отримали щонайменше одну дозу ін'єкції адаліумабу під час відкритого дослідження. 1018/1468 (69 %) пацієнтів отримували ін'єкцію адаліумабу протягом щонайменше 108 тижнів. Пацієнти з дослідження M03-656, які брали участь у відкритому дослідженні, могли отримувати до 160 тижнів безперервного введення ін'єкції адаліумабу в першій частині розширеного дослідження. 183/233 (79 %) пацієнтів, які відповідали критеріям включення, із дослідження M03-656 завершили 160 тижнів від першої дози ін'єкції адаліумабу в M03-656 до кінця першої частини розширеного дослідження.

Результати дослідження

Клінічна відповідь

У дослідженнях M03-656, M04-716 та M02-528 первинною кінцевою точкою була частка пацієнтів, які досягли зниження показника PASI щонайменше на 75 % (PASI 75) від початкового рівня на 16-му тижні для досліджень M03-656 та M04-716 і на 12-му тижні для дослідження M02-528. Інші оцінені результати досліджень M03-656, M04-716 та M02-528 включали PGA та інші вимірювання PASI.

Дослідження M03-656 мало додаткову первинну кінцеву точку втрати адекватної відповіді після 33-го тижня та до або протягом 52-го тижня. Втрата адекватної відповіді визначається за допомогою оцінки за шкалою PASI після 33-го тижня та до або протягом 52-го тижня, що призводила до відповіді < PASI 50 порівняно з початковим рівнем із мінімальним збільшенням балів за шкалою PASI на 6 балів порівняно з 33-м тижнем.

У дослідженні M03-656 відповідь на ін'єкцію адаліумабу була швидкою, із значущо більшими покращеннями порівняно з плацебо за середнім відсотком PASI, частотою відповіді PASI 75/90 та оцінками PGA чистий або мінімальний на 4-й тиждень, тобто на першому візиті дослідження (усі $p < 0,001$ порівняно з плацебо).

У дослідженнях M03-656 та M04-716 більша кількість пацієнтів, рандомізованих для застосування ін'єкції адаліумабу, аніж для плацебо, досягала щонайменше 75 % зниження показника за індексом PASI від початкового рівня на 16-му тижні (див. **таблицю 50** і **таблицю 51**). Інші відповідні клінічні параметри, включаючи PASI 90, PASI 100 (що відповідає повному зникненню шкірних ознак псоріазу) і PGA «чистий або мінімальний», також були покращені порівняно з плацебо.

У дослідженні M04-716 були досягнуті вищі результати для PASI 75, PASI 90, PASI 100 та PGA «без уражень або мінімальне ураження» у пацієнтів, рандомізованих до групи застосування ін'єкції адаліумабу, порівняно з тими пацієнтами, які були рандомізовані для отримання метотрексату.

Таблиця 50. Результати дослідження M03-656 ефективності лікування псоріазу на 16-му тижні (відсоток пацієнтів)

Відповідь	Плацебо N = 398	Ін'єкція адаліумабу 40 мг 1 раз на 2 тижні N = 814
≥ PASI 75	6,5 %	70,9 % ^a
≥ PASI 90	1,8 %	45,0 % ^a
PASI 100	0,8 %	20,0 % ^a
PGA: чистий/мінімальний	4,3 %	62,2 % ^a

a. $p < 0,001$ для ін'єкції адаліумабу порівняно з плацебо.

Визначення: 1 раз на 2 тижні = один раз на два тижні; PASI = індекс площі й тяжкості псоріазу; PGA = загальна оцінка лікарем.

Таблиця 51. Результати дослідження M04-716 ефективності лікування псоріазу на 16-му тижні (відсоток пацієнтів)

Відповідь	Плацебо N = 53	MTX N = 110	Ін'єкція адаліумабу 40 мг 1 раз на 2 тижні N = 108
≥ PASI 75	18,9 %	35,5 %	79,6 % ^{a,b}
≥ PASI 90	11,3 %	13,6 %	51,9 % ^{a,b}
PASI 100	1,9 %	7,3 %	16,7 % ^{c,d}
PGA: чистий/мінімальний	11,3 %	30,0 %	73,1 % ^{a,b}

a. $p < 0,001$ для ін'єкції адаліумабу порівняно з плацебо.

b. $p < 0,001$ для ін'єкції адаліумабу порівняно з метотрексатом.

c. $p < 0,01$ для ін'єкції адаліумабу порівняно з плацебо.

d. $p < 0,05$ для ін'єкції адаліумабу порівняно з метотрексатом.

Визначення: MTX = метотрексат; 1 раз на 2 тижні = один раз на два тижні; PASI = індекс площі й тяжкості псоріазу; PGA = загальна оцінка лікарем.

Відповіді PASI 75, PASI 90 та PASI 100 із 0-го тижня до 24-го тижня для дослідження M03-656 представлені на **рисунку 5**.

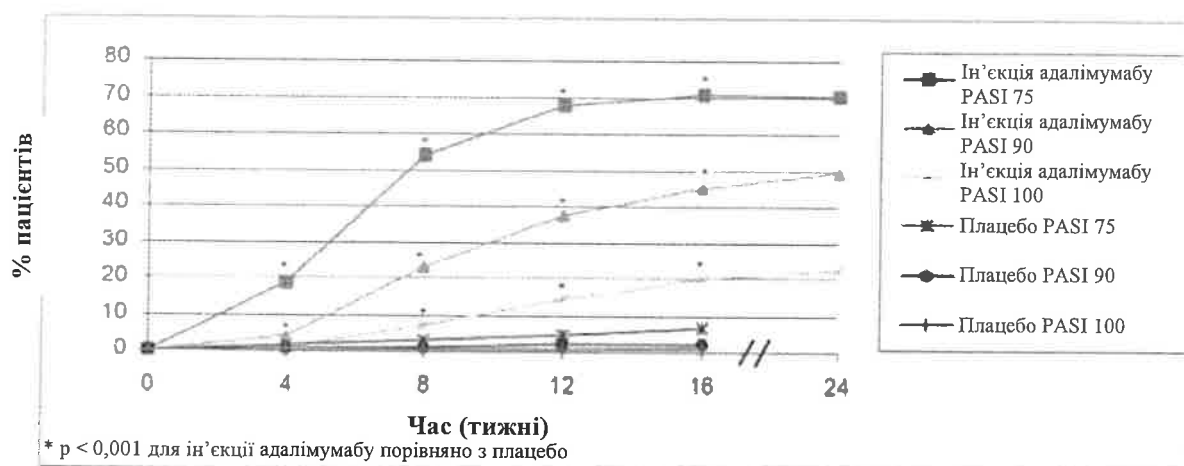


Рисунок 5. Частота відповіді в дослідженні M03-656 ефективності лікування псоріазу з 0-го тижня до 24-го тижня

Результати дослідження M02-528 підтверджували ефективність, продемонстровану в дослідженнях M03-656 та M04-716.

У дослідженні M03-656 пацієнти, які досягли відповіді PASI 75 і, які були повторно рандомізовані для продовження терапії ін'єкцією адаліумабу на 33-му тижні, мали меншу ймовірність втрати адекватної відповіді до та протягом 52-го тижня, ніж пацієнти, які досягли відповіді PASI 75, які були повторно рандомізовані до групи плацебо на 33-му тижні (4,9 % порівняно з 28,4 %, $p < 0,001$).

Загалом 233 пацієнти, які досягли відповіді PASI 75 на 16-му тижні та 33-му тижні отримували безперервну терапію ін'єкцією адаліумабу протягом 52 тижнів у дослідженні ефективності лікування псоріазу M03-656 і продовжували прийом ін'єкції адаліумабу у відкритому розширеному дослідженні. Частка пацієнтів із повним очищенням шкіри (PASI 100), як правило, зберігалася до 108 тижня [31,8 % при переході до відкритої розширеної фази дослідження ($n = 74/233$); 30,1 % на 108-му тижні ($n = 69/229$ (загалом 160 тижнів))].

Загалом 94 пацієнти були рандомізовані для отримання терапії ін'єкцією адаліумабу в дослідженні M04-716 ефективності лікування псоріазу й продовжили введення ін'єкції адаліумабу у відкритому розширеному дослідженні. Частка

Власна О.В. Рач

пацієнтів із PASI 75 після додаткових 108 тижнів відкритої терапії становила 58,1 % (n = 54/93) (всього 124 тижні).

Загалом 347 пацієнтів, які мали стабільну відповідь, брали участь у оцінці відміни та повторного лікування у відкритому розширеному дослідженні. Середній час до рецидиву (зниження PGA до «середнього» або гіршого) становив приблизно 5 місяців [95 % ДІ (127, 146 днів)]. У жодного з цих пацієнтів не спостерігалось рецидиву протягом періоду відміни. Загалом у 76,5 % (218/285) пацієнтів, які вступили в період повторного лікування, мали відповідь PGA «чистий» або «мінімальний» після 16 тижнів повторної терапії, 69,1 % (123/178) для пацієнтів із рецидивом і 88,8 % (95/107) для пацієнтів, які не мали рецидиву протягом періоду відміни.

У відкритому розширеному дослідженні для 349/1256 (27,8 %) пацієнтів дозу збільшували з 40 мг один раз на два тижні до 40 мг один раз на тиждень через відповідь PASI нижче 50 % і оцінювали через 12 тижнів після збільшення дози, а 93/349 (26,6 %) пацієнтів досягли відповіді PASI 75.

Клінічних досліджень для оцінки ефективності та безпеки введення ін'єкції адалімумабу пацієнтам із псоріатичним артритом – як з активним артритом, так і з псоріазом середнього й важкого ступеня – не проводилося.

У дослідженні M13-674 оцінювали частку пацієнтів, які досягли псоріазу нігтів «чистий» або «мінімальний» із покращенням на щонайменше 2 бали за 5-бальною шкалою глобальної оцінки псоріазу нігтів (PGA-F) лікарем і щонайменше 75 % покращення модифікованого індексу тяжкості псоріазу нігтів (mNAPSI 75) на 26-му тижні. На 26-му тижні статистично значущо більша частка пацієнтів у групі ін'єкції адалімумабу досягла відповідей PGA-F і mNAPSI 75 порівняно з плацебо (див. таблицю 52).

Таблиця 52. Результати дослідження M13-674 ефективності лікування псоріазу нігтів на 26-му тижні

Відповідь	Плацебо N = 108	Ін'єкція адалімумабу 40 мг 1 раз на 2 тижні N = 109
PGA-F чистий/мінімальний та $\geq$ 2 балів покращення	6,9 %	48,9 % ^{a,b}
$\geq$ mNAPSI 75	3,4 %	46,6 % ^{a,b}

a. $p < 0,001$ для ін'єкції адалімумабу порівняно з плацебо

b. У всіх стратах р-значення розраховувалося відповідно до критерію Кокрана-Мантеля-Хензеля, скоригованого за стратами. Якщо зустрічалася сукупність з нульовою частотою, сукупності знижували, і р-значення розраховувалося на основі критерію хі-квадрат (або скоригованого критерію хі-квадрат на основі Кемпбела (2007), якщо очікувана кількість < 5 у будь-якій комірці).

Якість життя

Повідомлені пацієнтами результати лікування (PRO) оцінювали за декількома показниками. Якість життя оцінювали за дерматологічним індексом якості життя, що залежить від основного захворювання (DLQI), у дослідженні M03-656 і дослідженні M04-716.

У дослідженні M03-656 пацієнти, які отримували ін'єкцію адалімумабу, продемонстрували клінічно значуще покращення загального балу DLQI, проявів тяжкості захворювання, болю й свербіж порівняно з групою плацебо на 4-му та 16-му тижнях. Результат DLQI зберігався до 52-го тижня.

У дослідженні M04-716 пацієнти, які отримували ін'єкцію адалімумабу, продемонстрували клінічно значуще покращення загального балу DLQI, проявів тяжкості захворювання й свербіж порівняно з групами плацебо

та метотрексату на 16-му тижні, і клінічно значуще покращення проявів болю порівняно з групою плацебо на 16-му тижні.

У дослідженні M03-656 для оцінки загальної якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, було використано коротку форму опитувальника з оцінки здоров'я (SF-36). Пацієнти, які отримували ін'єкцію адаліумабу, мали значущо більші покращення в загальних показниках фізичного здоров'я (PCS) і психічного здоров'я (MCS) SF-36.

Увейт

Демографічні дані дослідження та дизайн дослідження

Безпеку й ефективність введення ін'єкції адаліумабу оцінювали у дорослих пацієнтів із неінфекційним проміжним, заднім увейтом та панувейтом (також відомим як «неінфекційний увейт, що вражає задній сегмент») за винятком пацієнтів із ізольованим переднім увейтом, у двох рандомізованих плацебо-контрольованих подвійних сліпих дослідженнях (M10-877 та M10-880) і поточному відкритому розширеному дослідженні (M11-327). Пацієнти отримували плацебо або ін'єкцію адаліумабу в початковій дозі 80 мг, а потім по 40 мг один раз на два тижні, починаючи з тижня після початкової дози. Дозволялися супутні стабільні дози небіологічних імуносупресантів.

У таблиці 53 узагальнені контрольовані та відкриті розширені клінічні дослідження у пацієнтів із увейтом.

Таблиця 53. Загальні результати клінічних досліджень, що підтверджують безпеку й ефективність у пацієнтів із увейтом

Номер дослідження	Дизайн дослідження	Доза, шлях введення і тривалість застосування	Досліджувані пацієнти (n)	Середній вік (діапазон)	Стать (% жінок)
M10-877 (VISUAL I)	Рандомізоване плацебо-контрольоване багатоцентрове подвійне сліпе дослідження	Навантажувальна доза ін'єкції адаліумабу 80 мг із подальшою дозою 40 мг, що вводяться 1 раз на 2 тижні, починаючи з 1-го тижня	110	42,7 ± 15,6 (18–81)	53,6
		Плацебо	107	42,6 ± 14,2 (18–79)	60,7
		Підшкірно До 80 тижнів			
M10-880 (VISUAL II)	Рандомізоване плацебо-контрольоване багатоцентрове подвійне сліпе дослідження	Навантажувальна доза ін'єкції адаліумабу 80 мг із подальшою дозою 40 мг, що вводяться п/ш 1 раз на 2 тижні, починаючи з 1-го тижня	115	42,9 ± 12,9 (18–75)	57,4
		Плацебо	111	42,2 ± 13,98 (20–29)	64,9
		Підшкірно До 80 тижнів			
M11-327 (VISUAL III)	Відкрита розширена фаза контрольованих досліджень M10877 та M10-880 для пацієнтів, які припинили участь у дослідженнях вступної фази через настання «неефективності	Ін'єкція адаліумабу 40 мг 1 раз на 2 тижні	424	43,4 ± 14,1 (від 19,0 до 81,0)	58,7
		Підшкірно Щонайменше 78 тижнів			

лікування» (підгрупа з активним увеїтом) або завершили вступні дослідження без настання неефективності лікування (підгрупа з неактивним увеїтом)				
--	--	--	--	--

Визначення: 1 раз на 2 тижні = один раз на два тижні; п/ш = підшкірно.

Опис клінічних досліджень

Первинною кінцевою точкою ефективності в обох контрольованих дослідженнях був «час до констатації неефективності лікування». Неефективність лікування визначали за багатокомпонентною оцінкою втрати контролю над захворюванням на основі запальних хоріоретинальних і/або запальних судинних уражень сітківки, рівня ураження клітин передньої камери (АС) ока, ступеня помутніння скловидного тіла (VN) і найкращої скоригованої гостроти зору (BCVA).

У дослідженні M10-877 оцінювали 217 пацієнтів з активним увеїтом, незважаючи на лікування кортикостероїдами (пероральний преднізон від 10 до 60 мг/день). Усі пацієнти отримували стандартизовану дозу преднізону 60 мг/день на початку дослідження з обов'язковим подальшим послабленням графіку із повним припиненням прийому кортикостероїдів до 15-го тижня.

У дослідженні M10-880 оцінювали 226 пацієнтів із неактивним увеїтом, які потребували хронічного лікування кортикостероїдами (доза преднізону перорально від 10 до 35 мг/день) на початковому рівню для контролю їх захворювання. Пацієнти в подальшому проходили обов'язкове зниження дози з повним припиненням прийому кортикостероїдів до тижня 19.

У дослідженні M11-327 оцінювали довготривалу безпеку й ефективність введення ін'єкції адаліумабу 40 мг один раз на два тижні при лікуванні увеїту, під час якого лікування кортикостероїдами/імуносупресантами можна було розпочинати, підтримувати, збільшувати дозу, зменшувати або припиняти в разі необхідності.

Результати дослідження

Клінічні відповіді

Результати обох досліджень продемонстрували статистично значуще зниження ризику неефективності лікування під час дослідження у пацієнтів, які отримували ін'єкцію адалімумабу, порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо (таблиця 54, рисунок 6, рисунок 7).

Таблиця 54. Час до констатації неефективності лікування в дослідженнях увеїту

Аналіз лікування	N	Неефективність лікування N (%)	Середній час до настання неефективності (тижні/місяці)	HR ^a	95 % ДІ для HR ^a	p-значення ^b
Час до констатації неефективності на 6-му тижні або після цього в дослідженні M10-877						
Первинний аналіз (ITT)						
Плацебо	107	84 (78,5)	13,0/3,0	-	-	-
Ін'єкція адалімумабу	110	60 (54,5)	24,4/5,6	0,50 ^b	0,36, 0,70 ^b	<0,001
Час до констатації неефективності на 2-му тижні або після цього в дослідженні M10-880						
Первинний аналіз (ITT)						
Плацебо	111	61 (55,0)	36,1/8,3	-	-	-
Ін'єкція адалімумабу	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57 ^b	0,39, 0,84 ^b	0,004

Примітка: неефективність лікування на або після 6-го тижня (дослідження M10-877) або на 2-му тижні або після нього (дослідження M10-880) вважалось ускладненням.

Виключення з причин, які не стосуються настання неефективності лікування, були вилучені на момент виключення.

a. HR ін'єкції адалімумабу порівняно з плацебо на основі методу пропорційного співвідношення ризиків із лікуванням як фактору.

b. 2-стороннє р-значення на основі лог-рангового критерію.

c. NE = не оцінюється. Менше ніж половина пацієнтів у групі ризику мали ускладнення.

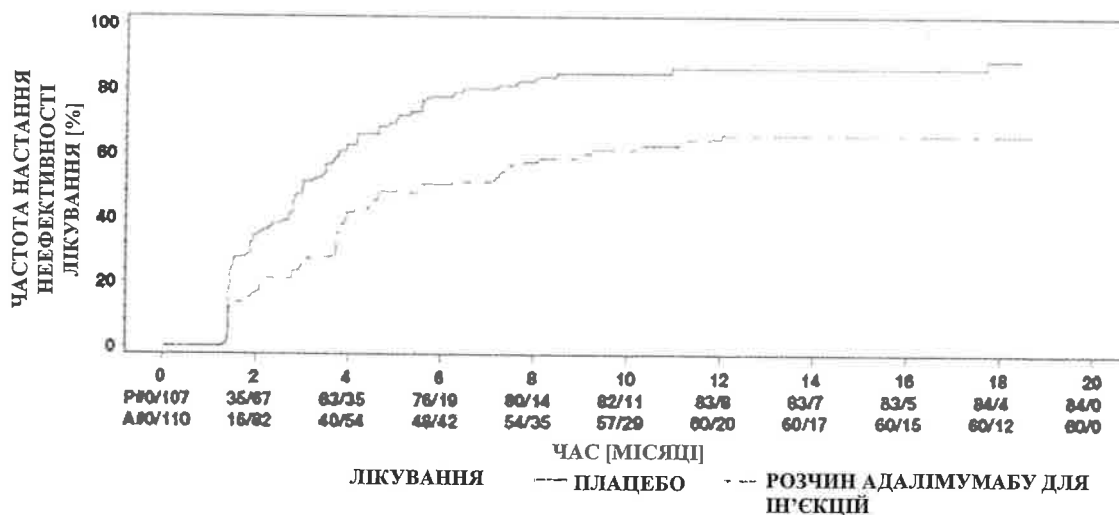


Рисунок 6. Криві Каплана-Мейера, що узагальнюють час до констатації неефективності лікування на або після 6-го тижня (дослідження M10-877)

Примітка: R# = плацебо (кількість ускладнень/кількість із ризиком); A# = ін'єкція адалімумабу (кількість ускладнень/кількість із ризиком).

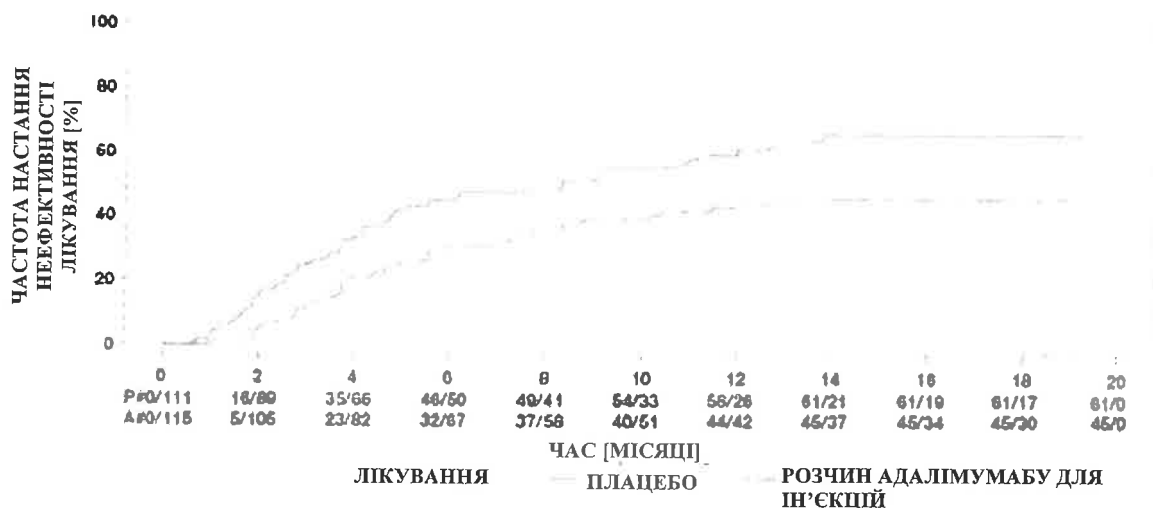


Рисунок 7. Криві Каплана-Мейера, що узагальнюють час до констатації неефективності лікування на або після 2-го тижня (дослідження M10-880)

Примітка: P# = плацебо (кількість ускладнень/кількість із ризиком); A# = ін'єкція адаліумабу (кількість ускладнень/кількість із ризиком).

В обох дослідженнях усі компоненти первинної кінцевої точки сукупно сприяли загальній різниці між групами застосування ін'єкції адаліумабу і плацебо.

Діти

Поліартрикулярний ювенільний ідіопатичний артрит

Демографічні дані дослідження та дизайн дослідження

Безпеку й ефективність застосування ін'єкції адаліумабу оцінювали в двох дослідженнях (дослідження DE038 та M10-444) у дітей із активним поліартрикулярним або поліартрикулярним перебігом ювенільного ідіопатичного артриту, які мали різні типи виникнення ЮІА (найчастіше поліартрит і поширений олігоартрит із негативним або позитивним ревматоїдним фактором).

У таблиці 55 узагальнені клінічні дослідження, які були проведені у пацієнтів із поліартрикулярним ЮІА.

Таблиця 55. Загальні результати клінічного дослідження з оцінювання безпеки й ефективності у пацієнтів із поліартрикулярним ювенільним ідіопатичним артритом

Номер дослідження	Дизайн дослідження	Доза, шлях введення і тривалість застосування	Досліджувані пацієнти (n)	Середній вік (діапазон)	Стать (% жінок)
DE038 (ЮІА І)	Багатоцентрове подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване відкрите розширене дослідження	Фаза OL LI 24 мг ін'єкції адаліумабу/м ² BSA (до 40 мг загальної дози для організму) підшкірно 1 раз на 2 тижні	171	11,3 ± 3,53 (від 4 до 17)	78,9 %

Номер дослідження	Дизайн дослідження	Доза, шлях введення і тривалість застосування	Досліджувані пацієнти (n)	Середній вік (діапазон)	Стать (% жінок)
		Фаза DB 24 мг адаліумабу для ін'єкцій/м ² BSA (до 40 мг загальної дози для організму) підшкірно 1 раз на 2 тижні або плацебо підшкірно 1 раз на 2 тижні	133	11,6 ± 3,61 (від 4 до 17)	77,4 %
		Фаза OLE BSA 24 мг ін'єкції адаліумабу/м ² BSA (до 40 мг загальної дози для організму) підшкірно 1 раз на 2 тижні	128	12,0 ± 3,59 (від 4 до 18)	76,6 %
		Фаза OLE FD 20 мг ін'єкції адаліумабу 1 раз на 2 тижні підшкірно, маса тіла < 30 кг, або 40 мг ін'єкції адаліумабу 1 раз на 2 тижні підшкірно, маса тіла ≥ 30 кг	106	13,7 ± 3,82 (від 6 до 20)	73,6 %
M10-444 (ЮІА ІІ)	Багатоцентрове відкрите дослідження	24 мг ін'єкції адаліумабу/м ² BSA (до 20 мг загальної дози для організму) підшкірно 1 раз на 2 тижні	32	3,04 ± 0,723 (від 2,0 до 4,6)	87,5 %

Визначення: BSA = площа поверхні тіла; DB = подвійна сліпа фаза; 1 раз на 2 тижні = один раз на два тижні; OL BSA = площа поверхні тіла у відкритій частині; OL FD = фіксована доза у відкритій частині дослідження; OL LI = відкрита частина вступної фази дослідження; п/ш = підшкірний.

Дослідження DE038

Безпеку й ефективність застосування ін'єкції адаліумабу оцінювали в багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому паралельно-груповому дослідженні в 171 дитини (від 4 до 17 років на момент включення в дослідження) із поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом (ЮІА) середнього та тяжкого ступеня. Пацієнти у відкритій частині вступної фази (OL LI) були стратифіковані на дві групи, які отримували метотрексат (MTX) або не отримували MTX. Пацієнти, які були у страті, що не отримувала MTX, або раніше не отримували або вилучені зі страти із застосуванням MTX щонайменше за два тижні до введення досліджуваного лікарського засобу. Пацієнти залишалися на стабільних дозах НПЗП і/або преднізону (до ≤ 0,2 мг/кг/день або 10 мг/день). У фазі OL LI усі пацієнти отримували від 24 мг/м² до 40 мг ін'єкції адаліумабу один раз на два тижні протягом 16 тижнів. Розподіл пацієнтів за віком і мінімальною, середньою та максимальною дозою, отриманою під час фази OL LI, представлено в таблиці 56.

Таблиця 56. Розподіл пацієнтів за віком і дозою ін'єкції адаліумабу, отриманою

під час фази OL LI

Вікова група	Кількість пацієнтів на початковому рівні n (%)	Мінімальна, середня та максимальна доза
Від 4 до 7 років	31 (18,1)	10, 20 та 25 мг
Від 8 до 12 років	71 (41,5)	20, 25 та 40 мг
Від 13 до 17 років	69 (40,4)	25, 40 та 40 мг

Пацієнтів, які продемонстрували відповідь ACR 30 для дітей на 16-му тижні, було рандомізовано в подвійну сліпу (DB) фазу де отримували або ін'єкцію адаліумабу від 24 мг/м² до 40 мг, або плацебо один раз на два тижні протягом додаткових 32 тижнів або до загострення захворювання. Критерії загострення захворювання були визначені як загострення на $\geq 30\%$ від початкового рівня за ≥ 3 із 6 основних критеріїв ACR для дітей, ≥ 2 активних суглобів та покращення на $> 30\%$ за не більше ніж 1 із 6 критеріїв.

Після 32 тижнів або після загострення захворювання пацієнти мали право переходити до відкритої розширеної фази.

Змінною первинної ефективності була частка пацієнтів у страті, яка не отримувала МТХ, у яких захворювання загострювалося протягом подвійної сліпої фази. Ключовими вторинними кінцевими точками були аналіз і порівняння загострення захворювання на 48-му тижні, включаючи частку пацієнтів із загостренням захворювання у пацієнтів, які отримували МТХ, час до початку (від початкового рівня в подвійній сліпій частині) загострення у пацієнтів у страті, що не отримували МТХ, та час до початку (від початкового рівня в подвійній сліпій частині) загострення у пацієнтів, які отримували МТХ. Пацієнтів клінічно оцінювали на початковому рівні, а також щодо клінічної відповіді на застосування ін'єкції адаліумабу протягом 2, 4 тижнів, а потім кожних 4 тижнів до 48-го тижня або при достроковому припиненні та протягом фаз OLE.

Дослідження M10-444

Безпеку й ефективність ін'єкції адаліумабу оцінювали у відкритому багатоцентровому дослідженні в 32 дітей (від 2 до < 4 років або віком від 4 років і старше з масою тіла < 15 кг) із поліартикулярним ЮІА середнього та тяжкого ступеня. Основною метою дослідження була оцінка безпеки. Пацієнти отримували від 24 мг/м² площі поверхні тіла (BSA) ін'єкції адаліумабу до 20 мг один раз на два тижні у вигляді одноразової дози шляхом п/ш ін'єкції протягом щонайменше 24 тижнів до 120 тижнів. Під час дослідження більшість пацієнтів одночасно застосовували МТХ, рідко повідомлялося про застосування кортикостероїдів або НПЗП.

Результати дослідження

Таблиця 57. Основні результати ефективності в дослідженні ЮІА (DE038)

Страта	Метотрексат		Без метотрексату	
Фаза				
OL-LI, 16 тижні				
Відповідь ACR 30 у дітей* (n/N)	94,1 % (80/85) N = 85*		74,4 % (64/86) N = 86*	
Подвійне сліпе дослідження	Ін'єкція адаліумабу (n = 38)	Плацебо (n = 37)	Ін'єкція адаліумабу (n = 30)	Плацебо (n = 28)

Загострення захворювання наприкінці 32-х тижнів (п/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37)	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28) ^a
Середній час до загострення захворювання	> 32 тижнів	20 тижнів	> 32 тижнів	14 тижнів

a. p = 0,031

* N та частоту відповіді PedACR30 брали з відкритої вступної фази до рандомізації до подвійної сліпої фази.

Дванадцять пацієнтів отримували лікування протягом 6 років та довше.

Відсоток пацієнтів, які досягли відповіді PedACR30, був вищим (94 % порівняно з 74 %), при цьому в меншій кількості пацієнтів утворювалися антитіла (5,9 % порівняно з 25,6 %) при лікуванні комбінацією ін'єкції адаліумабу і МТХ порівняно з монотерапією ін'єкцією адаліумабу. Тому ін'єкцію адаліумабу рекомендується застосовувати в комбінації з МТХ, а також в якості монотерапії лише пацієнтам, для яких застосування МТХ не є прийнятним.

Гнійний гідраденіт у підлітків (ГГ)

Клінічних досліджень у підлітків із ГГ не проводилося. Ефективність ін'єкції адаліумабу для лікування підлітків із ГГ (віком від 12 до 17 років із масою тіла ≥ 30 кг) прогнозується за допомогою фармакокінетичного/фармакодинамічного (ФК/ФД) моделювання та симуляцій на основі продемонстрованої ефективності й співвідношення вплив-відповідь у дорослих пацієнтів із ГГ (див. **КЛІНІЧНІ ВИПРОБУВАННЯ, Дорослі, Гнійний гідраденіт**).

Передбачається, що перебіг захворювання, патофізіологія та вплив лікарських засобів у підлітків подібні до тих, що спостерігалися у дорослих за подібних рівнів впливу. Безпека рекомендованої дози ін'єкції адаліумабу в групі пацієнтів із ГГ у підлітків базується на профілі безпеки перехресних показань ін'єкції адаліумабу як у дорослих, так і у дітей при подібному або високому впливу.

Увеїт у дітей

Демографічні дані дослідження та дизайн дослідження

Безпеку й ефективність застосування ін'єкції адаліумабу оцінювали у рандомізованому контрольованому подвійному сліпому дослідженні у 90 дітей віком від 2 до < 18 років із активним неінфекційним переднім увеїтом, пов'язаним з ЮІА, які були резистентними до щонайменше 12-тижневого лікування метотрексатом. Учасники були рандомізовані із застосуванням співвідношення 2:1 (ін'єкція адаліумабу:плацебо) зі стратифікацією за центром дослідження. Пацієнти отримували або плацебо, або ін'єкцію адаліумабу 20 мг (якщо маса тіла менше 30 кг), або ХУМІРУ® 40 мг (якщо маса тіла < 30 кг) один раз на два тижні в комбінації з початковою дозою метотрексату протягом до 18 місяців. Одночасний прийом стабільних доз системних ($\leq 0,2$ мг/кг/день еквівалента преднізолону) і місцевих кортикостероїдів (не більше за 6 крапель/день) були дозволені при включенні до дослідження з подальшим обов'язковим зниженням дози місцевих кортикостероїдів (не більше за 2 краплі/день) протягом 3 місяців.

У таблиці 58 узагальнено контрольоване клінічне випробування, яке було проведене у дітей із увеїтом.

Таблиця 58. Загальні результати контрольованого клінічного дослідження, що підтверджує безпеку й ефективність у дітей із увеїтом

Номер дослідження	Дизайн дослідження	Доза, шлях введення і тривалість застосування	Досліджувані пацієнти (n)	Середній вік (діапазон) (роки)	Стать (% жінок)
SYCAMORE	Рандомізоване плацебо-контрольоване подвійне сліпе дослідження	Стабільна доза ін'єкції адаліумабу 20 мг (якщо МТ < 30 кг на початковому рівні) або 40 мг (якщо МТ ≥ 30 кг на початковому рівні) Плацебо	60	9,07 ± 3,94 (від 3,04 до 17,97)	78,3 %
		Підшкірно один раз на 2 тижні до 18 місяців	30	8,56 ± 3,79 (від 2,57 до 16,9)	76,7 %

Визначення: МТ = маса тіла

Опис клінічних досліджень

Первинною кінцевою точкою ефективності був «час до констатації неефективності лікування». Критеріями, що визначають неефективність лікування, були загострення або тривала відсутність покращення запалення очей, часткове покращення з розвитком тривалих супутніх захворювань очей або загострення супутніх захворювань очей, застосування недозволених супутніх лікарських засобів і припинення лікування на тривалий період часу.

Результати дослідження

Клінічна відповідь

Застосування ін'єкції адаліумабу затримувало час до констатації неефективності лікування порівняно з плацебо (див. **рисунок 8** і **таблицю 59**). Ці результати ґрунтуються на другому проміжному аналізі, який був проведений, коли 90 пацієнтів були рандомізовані в дослідження із загального запланованого обсягу вибірки 114 пацієнтів.

Таблиця 59. Результати щодо часу до констатації неефективності лікування в дослідженнях увеїту у дітей

Лікування/причина неефективності лікування	N	Неефективність лікування N (%)	Середній час до настання неефективності лікування (тижні) ^a	HR ^b	99,9 % ДІ для HR ^{b,c}	p-значення ^{c,d}
Плацебо	30	18 (60,0)	24,1	-	-	-
Запалення переднього сегмента або супутнє захворювання очей		7 (23,3)				
Супутнє застосування недозволених лікарських засобів		10 (33,3)				
Припинення досліджуваного лікарського засобу		1 (3,3)				
Ін'єкція адаліумабу ^e	60	16 (26,7)	NE ^f	0,25	0,08, 0,79	< 0,0001

Запалення переднього сегмента або супутнє захворювання очей	2 (3,3)
Супутнє застосування недозволених лікарських засобів	11 (18,3)
Припинення досліджуваного лікарського засобу	4 (6,7)

Визначення: CI = довірчий інтервал; HR = співвідношення ризиків.

a. Оцінено на основі кривої Каплана-Мейєра.

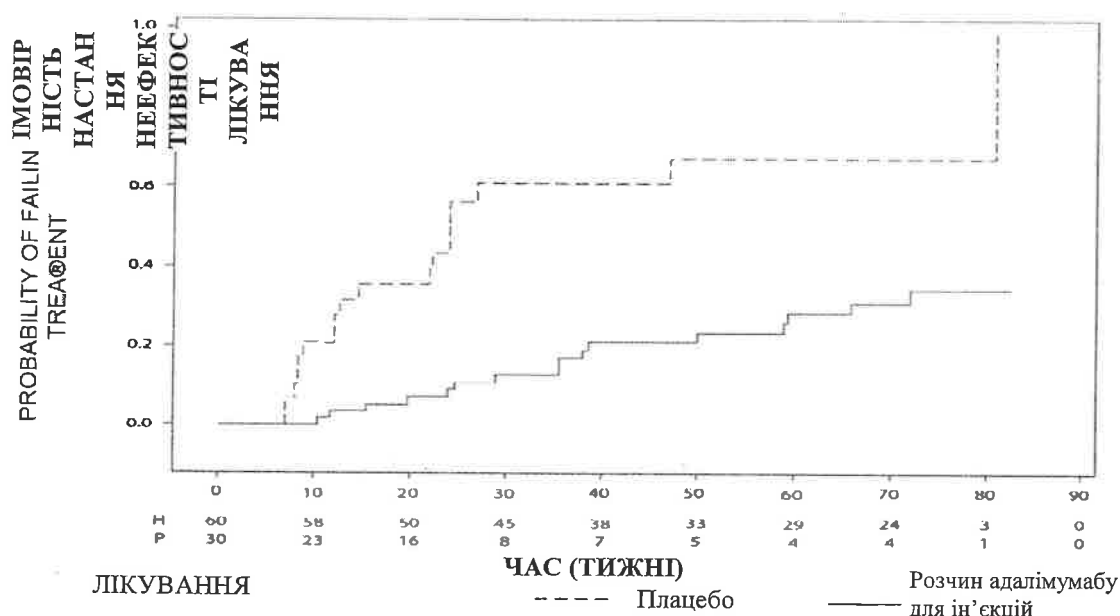
b. HR ін'єкції адалімумабу порівняно з плацебо на основі методу пропорційної регресії ризиків із лікуванням як фактору.

c. Рівень значущості 0,001 був використаний у проміжному аналізі на основі правила зупинки Пето-Хейбітла.

d. Отримано на основі лог-рангового критерію.

e. В одного пацієнта із застосуванням ін'єкції адалімумабу були дві причини неефективності лікування (застосування недозволених супутніх лікарських засобів і припинення досліджуваного лікарського засобу).

f. NE = не оцінюється. Менше ніж половина пацієнтів у групі ризику мали ускладнення.



Примітка: P = плацебо (кількість із ризиком); N = ін'єкція адалімумабу (кількість із ризиком).

Рисунок 8. Підсумкові криві Каплана-Мейєра, що представляють час до констатації неефективності лікування в дослідженні увеїту у дітей

18 ДОКЛІНІЧНА ТОКСИКОЛОГІЯ – РЕФЕРЕНТНИЙ БІОЛОГІЧНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ

ДЕТАЛЬНІ ФАРМАКОЛОГІЧНІ ДАНІ

Загальна інформація

Ін'єкцію адалімумабу оцінювали в серії фармакологічних досліджень безпеки, які проводили на стандартних моделях тварин. Було показано, що застосування ін'єкції адалімумабу не має біологічно значущого

впливу на поведінку/центрально нервову систему, серцево-судинну/дихальну, травну, сечостатеву системи, а також гемолітичні/коагуляційні параметри або дію місцевих анестетиків. Вважають, що незначне подовження часу сну, спричинене застосуванням високих доз гексобарбіталу в самців мишей, не має токсикологічного значення.

Фармакодинаміка

Застосовуючи декілька доклінічних систем *in vivo* та *in vitro*, програма доклінічної фармакології продемонструвала, що ін'єкція адаліумабу має високу та специфічну спорідненість із ФНП людини, демонструє здатність до нейтралізації ФНП та є високоефективним у запобіганні поліартриту на трансгенній мишачій моделі з фактором некрозу пухлини людини.

У серії досліджень *in vitro* з використанням чутливої технології BIAcore та експериментів із конкурентним зв'язуванням рецепторів продемонстровано, що спорідненість ін'єкції адаліумабу з ФНП людини є високою. Також показано, що ін'єкція адаліумабу зв'язується з білком-ФНП. Крім того, ін'єкція адаліумабу спричиняла нейтралізацію біологічних ефектів ФНП в аналізах клітинної цитотоксичності та клітинної активації. Ін'єкція адаліумабу має специфічну спорідненість із ФНП людини, але він не зв'язується з іншими протестованими представниками класу ФНП або цитокінами.

Серія AFR810 діючої речовини ін'єкції адаліумабу є типовою серією, що отримана за допомогою збільшеного процесу культивування клітин (C2-збільшений, у деяких звітах він також має назву СНО-2b). Попередні серії для виготовлення ін'єкції адаліумабу отримували з раннього клону D8E шляхом багаторазового періодичного процесу ферментації (C1-періодичний, у деяких звітах він також має назву СНО-1). AFR704 є типовою серією, отриманою у цьому попередньому виробничому процесі. Проводилися дослідження для порівняння серії діючої речовини AFR704 та серії діючої речовини AFR810 в аналізах *in vitro* та *in vivo*. Сенсограми для двох серій ін'єкції адаліумабу, представлені на **рисунку 9**.

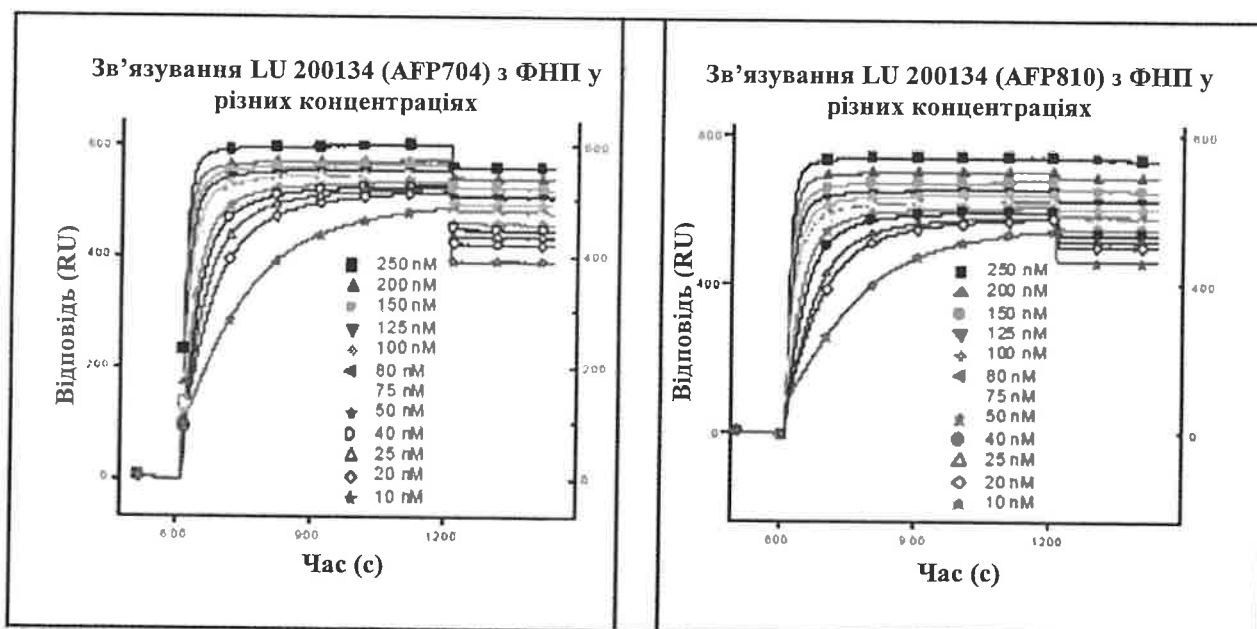


Рисунок 9. Сенсограми зв'язування ін'єкції адаліумабу з серій AFR704 та

AFP810

Параметри видимих кінетичних констант швидкості зв'язування між ін'єкцією адаліумабу та ФНП наведені у таблиці 60.

Таблиця 60. Видимі кінетичні константи швидкості зв'язування ФНП з серіями ін'єкції адаліумабу

	AFP704 (C1-періодичний)	AFP810 (C2-збільшений)	Середнє значення*
k_d , швидкість дисоціації	$3,31 \times 10^{-5} \text{ c}^{-1}$	$4,58 \times 10^{-5} \text{ c}^{-1}$	$3,95 \times 10^{-5} \text{ c}^{-1}$
k_a , швидкість асоціації	$5,82 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$	$5,37 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$	$5,60 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$
K_d	--	--	$7,05 \times 10^{-11} \text{ M}$

* K_d визначали, виходячи із середніх значень констант швидкості дисоціації та швидкості асоціації.

Як видимі кінетичні константи швидкості, так і похідні константи дисоціації (K_d) двох серій ін'єкції адаліумабу були дуже подібними. Середня константа дисоціації $7,05 \times 10^{-11} \text{ M}$ свідчить про те, що для ін'єкції адаліумабу характерна висока спорідненість із ФНП. Крім того, середня константа швидкості дисоціації (k_d) $3,95 \times 10^{-5} \text{ c}^{-1}$ відповідає приблизно п'яти годинам напіввиведення комплексу ін'єкції адаліумабу: ФНП, що може бути корисним для безпечного виведення комплексу ін'єкції адаліумабу: ФНП з кровотоку.

Специфічність ін'єкції адаліумабу щодо ФНП різних видів досліджували в біологічному аналізі L929. Порядок величин активності нейтралізації ін'єкції адаліумабу для ФНП людини, шимпанзе, макаки-резус, яванського макака, мармозетки, бабуїна та собаки був подібним (див. таблицю 61).

Таблиця 61. Специфічність ін'єкції адаліумабу щодо ФНП різних видів

ФНП	Джерело	IC ₅₀ ін'єкції адаліумабу, М
Миша	Рекомбінантний	$> 2,0 \times 10^{-7}$
Щур	Рекомбінантний	$>> 1,0 \times 10^{-6}$
Кролик	LPS-стимульовані PBMC	$1,5 \times 10^{-6}$
Свиня	Рекомбінантний	$1,0 \times 10^{-7}$
Собака	LPS-стимульовані лейкоцити	$2,2 \times 10^{-10}$
Мармозетка	LPS-стимульовані PBMC	$4,0 \times 10^{-10}$
Бабуїн	Рекомбінантний	$6,0 \times 10^{-11}$
Шимпанзе	LPS-стимульовані PBMC	$5,5 \times 10^{-11}$
Яванський макак	LPS-стимульовані PBMC	$8,0 \times 10^{-11}$
Макак-резус	LPS-стимульовані PBMC	$4,0 \times 10^{-11}$
Людина	Рекомбінантний	$1,3 \times 10^{-10}$

Активність нейтралізації ФНП свиней та кроликів була слабшою, ніж ФНП людини. Ін'єкція адаліумабу дуже слабо нейтралізувала ФНП миші, та взагалі не нейтралізувала ФНП щурів. Результати демонструють, що мавпи є найбільш релевантними видами до людини, тоді як гризуни не є релевантними видами для оцінки механізму токсичності ін'єкції адаліумабу.

Оскільки до складу ін'єкції адаліумабу входить антитіло IgG1 людини, воно проявляє очікувані ефекторні функції, включаючи зв'язування з Fc-рецептором та активацію комплементу; однак виявлено, що це не має токсикологічного значення.

На відміну від деяких мишачих моноклональних антитіл ін'єкція адаліумабу не спричиняла вивільнення цитокінів або вивільнення молекул клітинної поверхні з клітин периферичної крові людини *ex vivo*.

Дослідження *in vivo* обмежувалося патологіями, що спричиняє ФНП людини в тварин. Застосування ін'єкції адаліумабу залежно від дози зменшувало ризик летального наслідку у мишей, зумовленого ФНП. Активність нейтралізації ін'єкції адаліумабу *in vivo* була додатково продемонстрована шляхом запобігання пірексії, спричиненої ФНП, у кроликів. Ін'єкція адаліумабу залежно від дози пригнічувала підвищення температури тіла, індуковане ФНП. Крім того, ін'єкцію адаліумабу, яку вводили окремо або в попередньо сформованих імунних комплексах із ФНП, не була пірогенною в кроликів (рисунок 10).

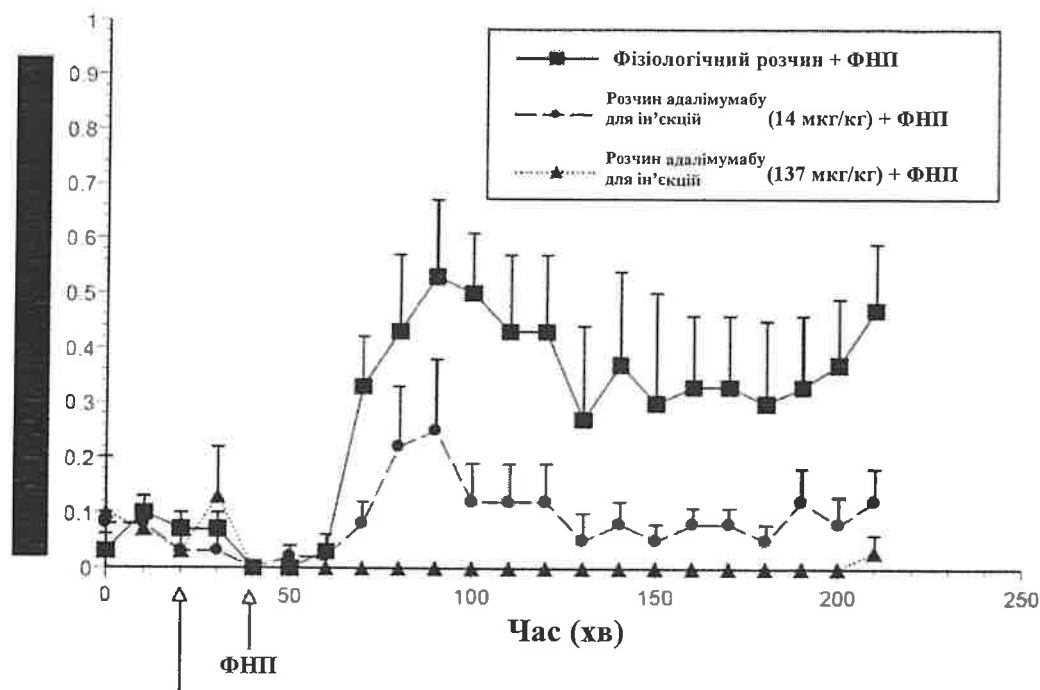


Рисунок 10. Пригнічення пірексії, індукованої ФНП, із застосуванням ін'єкції адаліумабу у кроликів

Час 0 позначає початок реєстрації температури після розміщення кроликів у клітках для утримання.

Попередження поліартриту у мишей Tg197, що несуть трансген ФНП людини, є прийнятною моделлю ревматоїдного артрити людини. Зміна суглобів, набряк, деформація суглобів, анкілоз та порушення руху були наявні у контрольних мишей, яких не піддавали обробці, обробляли ФСБ та людським IgG1, але повністю відсутні у мишей, яких обробляли ін'єкцією адаліумабу. Подібним чином, мікроскопічні дослідження у мишей, яких обробляли ін'єкцією адаліумабу, не продемонстрували жодних ознак синовіального потовщення, руйнування хряща або ерозії кісток, присутніх у контрольних мишей. При застосуванні менших доз була очевидною залежність відповіді від дози ін'єкції адаліумабу для балів артрити та гістологічних показників. Ці висновки переконливо свідчать про те, що ін'єкція адаліумабу може бути ефективним засобом терапії для лікування ревматоїдного артрити у людини (рисунок 11).

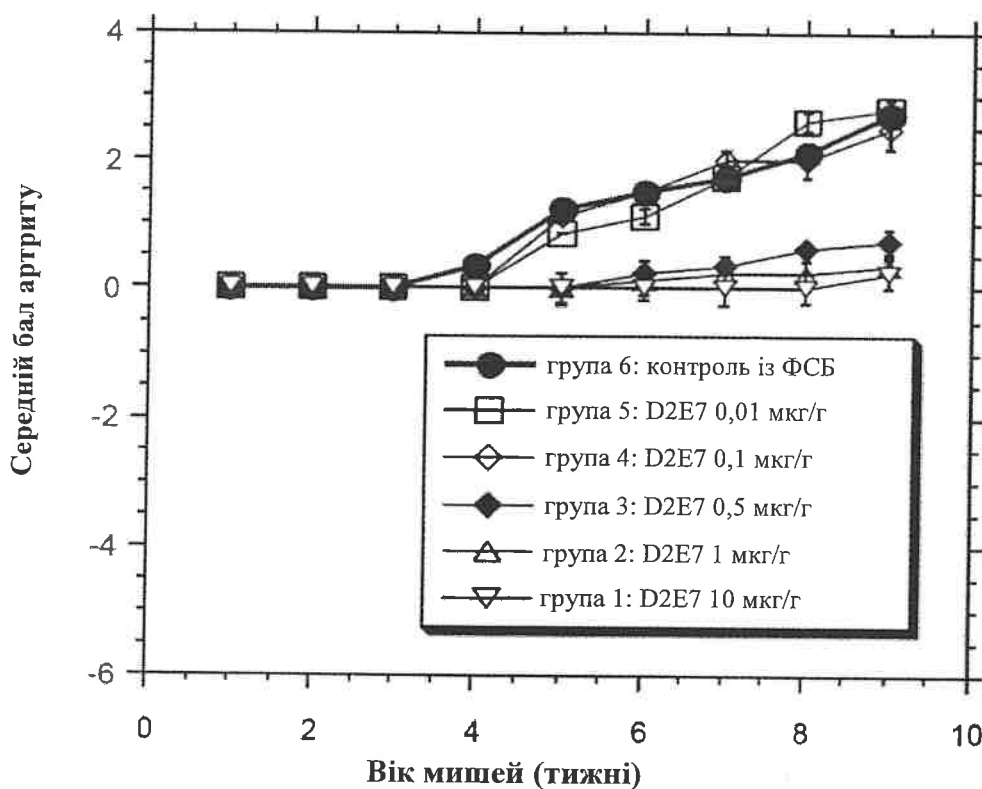


Рисунок 11. Середні бали артрити в групах дослідження протягом усього періоду дослідження
 Для кожної групи вказується середнє значення $\pm$ стандартна помилка балу артрити. Бали артрити фіксували наступним чином: 0 = артрит відсутній (нормальний зовнішній вигляд і згинання); 1 = артрит легкого ступеня (зміна суглоба); 2 = артрит середнього ступеня (набряк, деформація суглоба) і 3 = артрит тяжкого ступеня (анкілоз, виявлений під час згинання, та тяжке порушення рухів)

Застосування метотрексату *in vivo*

Метотрексат широко застосовується для лікування пацієнтів із ревматоїдним артритом. Ін'єкція адаліумабу, як окремо, так і в комбінації з метотрексатом, була ефективною у запобіганні прогресування поліартриту в трансгенній моделі миші Tg197 із ФНП людини. На відміну від клінічних результатів застосування метотрексату окремо не було ефективним у цій моделі і схоже не надавав додаткової користі у схемі лікування з ін'єкцією адаліумабу (рисунок 12).

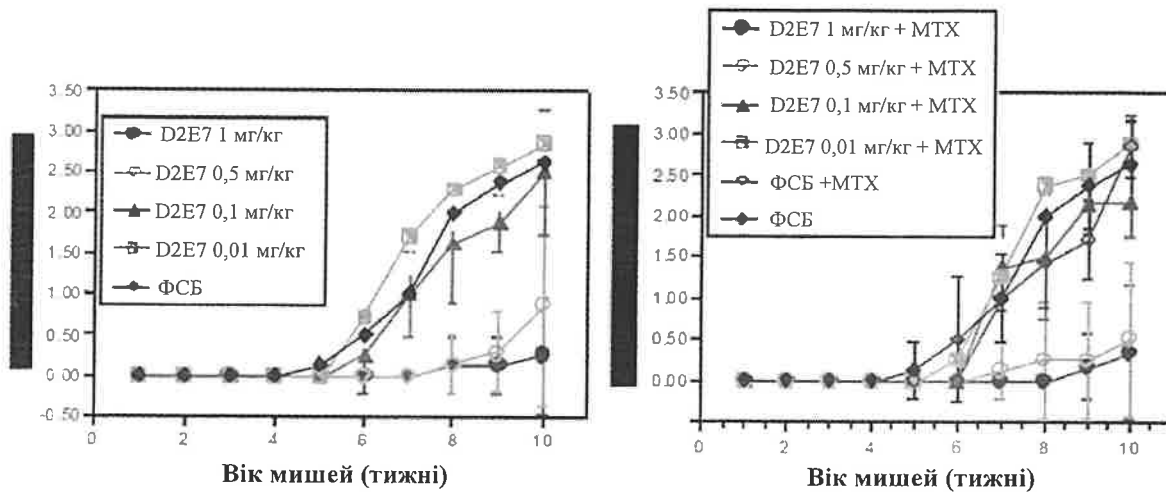


Рисунок 12. Середні бали артрити в групах дослідження протягом усього періоду дослідження
Для кожної групи вказане середнє значення $\pm$ стандартна помилка балу артрити.

Фармакокінетика

Усі фармакокінетичні оцінки базувалися на біоаналітичних даних, отриманих у двох методах імуноферментного аналізу (ІФА), які виявляли лише діючу речовину, що не зв'язана з білками плазми крові. Той факт, що в обох аналізах вимагалось зв'язування з іммобілізованим ФНП, гарантував виявлення лише діючої речовини, не зв'язаної з білками плазми крові, а вимога витіснення ін'єкції адаліумабу-детектора або зв'язування другої молекули ФНП виключала інтерференцію з боку незв'язуючих фрагментів антитіла. З іншого боку, очікувалася інтерференція з боку комплексів ін'єкція адаліумабу: антитіло до ін'єкції адаліумабу, зокрема, якщо ці антитіла були антиідіотипними і вважалися нейтралізуючими.

Вільні антитіла до ін'єкції адаліумабу можна виявляти безпосередньо за допомогою чутливого ІФА з подвійним антигеном, де ці антитіла утворюють місток між іммобілізованим захопленим та міченим детектором розчином адаліумабу для ін'єкцій. Як і в ІФА для ін'єкції адаліумабу, цей аналіз також не може виявляти комплекси ін'єкція адаліумабу: антитіло до ін'єкції адаліумабу. Для аналізу мишачих антитіл до антитіл людини (МАНА) це обмеження було подолано за допомогою сендвіч-аналізу, у якому використовувалися антитіла до мишачих антитіл та виявлялися як вільні, так і частково зв'язані у комплекси МАНА. Цей формат аналізу не можна було використовувати для аналізів антитіл приматів до антитіл людини (РАНА), оскільки детекторне антитіло до IgG мавпи перехресно реагує з ін'єкцією адаліумабу.

Фармакокінетику ін'єкції адаліумабу досліджували після внутрішньовенного та підшкірного введення, оскільки в основних дослідженнях токсичності застосовувалося внутрішньовенне введення, тоді як передбачуваним шляхом для пацієнтів є підшкірне введення. У мавп ін'єкція адаліумабу майже повністю абсорбувалася після підшкірної ін'єкції. Висока біодоступність підтверджує, що лікарський засіб підходить для підшкірного введення (**рисунк 13**).

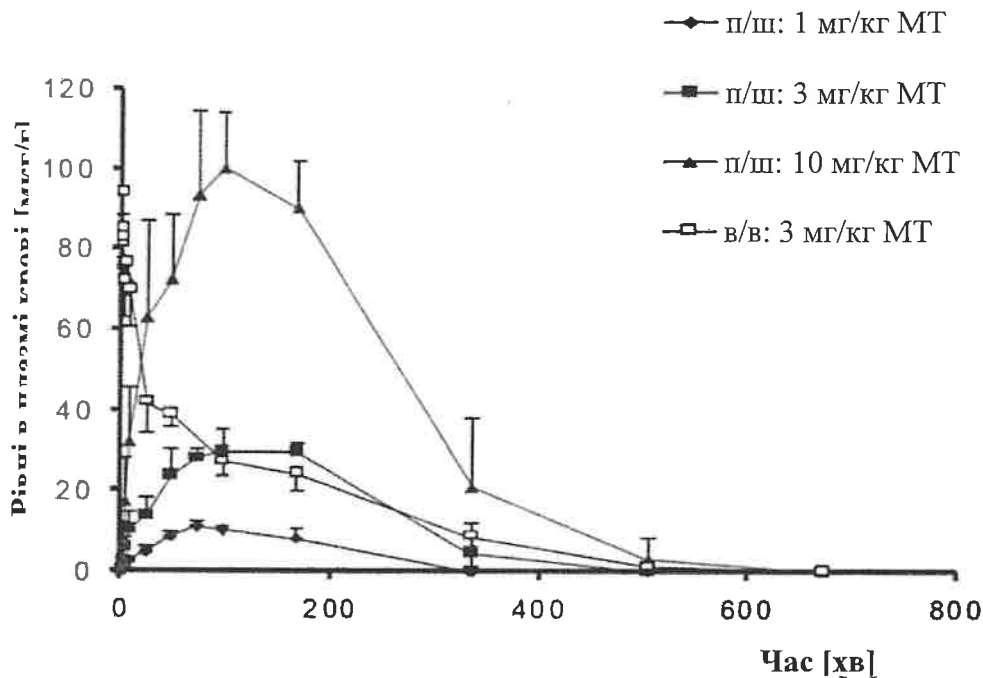


Рисунок 13. Профілі рівнів у сироватці крові самців мавп після підшкірного введення (середнє значення + SD) 1, 3 та 10 мг/кг та внутрішньовенного введення (середнє значення - SD) 3 мг/кг маси тіла

Після введення/абсорбції ін'єкції адаліумабу криві залежності рівня в сироватці крові від часу знижувалися щонайменше в двох окремих фазах. Досить низький периферичний видимий об'єм розподілу свідчить про те, що ін'єкція адаліумабу може залишатися в позаклітинному просторі.

У обох видів тварин (миші та мавпи) фармакокінетика ін'єкції адаліумабу була лінійною до утворення антитіл до ін'єкції адаліумабу. Значення площі під кривою (AUC) та максимальної концентрації в сироватці крові збільшувалися з дозою. Значення кліренсу не залежали від дози, а фармакокінетичні параметри не виявляли залежності від статі у відповідних досліджуваних видів мавп. Протягом досліджень токсичності можна було продемонструвати вплив ін'єкції адаліумабу на тварин.

Виведення ін'єкції адаліумабу біло повільним. Кінцеві періоди напіввиведення становили 4-11 днів у мишей та $13,5 \pm 4,6$ днів у мавп у дослідженнях із застосуванням повторних доз. Термінальний період напіввиведення, який спостерігався в мавп, подібний до періоду напіввиведення ендogenous IgG у людини.

Введення ін'єкції адаліумабу з декількох серій діючих речовин, вироблених у різних клітинних лініях та за допомогою різних виробничих процесів, не спричиняло значного впливу на фармакокінетичні параметри в мавп. Крім того, введення ін'єкції адаліумабу в складах, що відрізняються як за концентрацією ін'єкції адаліумабу, так і

за присутністю або відсутністю 0,1 % полісорбату 80, не спричиняло значного впливу на фармакокінетичні параметри в мавп.

ТОКСИКОЛОГІЯ

Гостра токсичність – дослідження одноразової дози

Було проведено три дослідження токсичності одноразової дози (два на мишах та одне на щурах) для отримання якісної та кількісної інформації щодо профілю гострої токсичності для ін'єкції адаліумабу після одноразового внутрішньовенного введення.

У дослідженні на мишах одну дозу ін'єкції адаліумабу (898 мг/кг) або носія-контролю (фосфатно-сольовий буфер, ФСБ) вводили через хвостову вену (по 5 тварин різної статі на групу). Тварин обстежували щодо наявності клінічних ознак протягом 14 днів після обробки. Розтин проводили через 14 днів після обробки.

Жодних летальних наслідків не спостерігалось за найвищої технічно можливої дози ін'єкції адаліумабу 898 мг/кг, що базувалася на об'ємі ін'єкції 10 мл/кг та найвищій доступній концентрації лікарського засобу. Жодних клінічних ознак, які пов'язані із застосуванням ін'єкції адаліумабу, виявлено не було. Збільшення маси тіла мишей, оброблених лікарським засобом, було порівнянним із контрольними мишами. Патоморфологічний аналіз не виявив жодних токсикологічно значущих змін. Мінімальна летальна доза ін'єкції адаліумабу у мишей більша ніж 898 мг/кг.

Друге дослідження одноразової дози було проведено на мишах і включало дослідження утворення МАНА. У це дослідження було включено чотири групи мишей (по 5 тварин різної статі на групу). Тваринам внутрішньовенно вводили одноразову дозою носія (ФСБ) або 1,6 мг/кг, 16 мг/кг або 786 мг/кг ін'єкції адаліумабу (серія діючої речовини AFR603). Оцінювали клінічні ознаки, зокрема волоссяний покрив. Зразки крові збирали перед обробкою та на 3-му, 5-му, 7-му, 9-му, 11-му та 13-му тижнях після введення лікарського засобу для визначення концентрації ін'єкції адаліумабу в сироватці крові за допомогою ІФА та для виявлення утворення МАНА за допомогою двох різних методик ІФА. Усіх тварини умертвляли та піддавали макроскопічному обстеженню після завершення дослідження. Селезінку та шкіру оцінювали за допомогою гістопатологічного аналізу.

Обробка мишей ін'єкцією адаліумабу не вплинула на загальну деформацію мишей та збільшення маси тіла. Один самець, який отримував дозу 1,6 мг/кг, загинув на 13-й день під час забору крові з галотановою анестезією. Вважалося, що смерть цієї тварини пов'язана з галотановою анестезією і не пов'язана з введенням ін'єкції адаліумабу. Локальне випадіння волосся в носогубній зоні, пов'язане із випадінням тактильних волосків, спостерігалися в усіх самиць, яким вводили дозу 1,6 мг/кг, та у чотирьох з п'яти самиць у контрольній групі з 5-го тижня та надалі. Результати свідчать про те, що випадіння волосся не пов'язане з введенням ін'єкції адаліумабу, оскільки такий самий ефект спостерігався також у контрольних мишей.

Графік кривої концентрації ін'єкції адаліумабу в сироватці крові будували для однієї миші з кожної групи. У контрольній групі та групі із введенням 1,6 мг/кг концентрація ін'єкції адаліумабу в сироватці крові завжди не перевищувала 0,6 мкг/мл, тоді як у групі із введенням 16 мг/кг на 3-му тижні виявили 70 мкг/мл. З 5-го тижня після введення цієї дози і надалі ін'єкцію адаліумабу не виявляли. У групі із введенням 786 мг/кг концентрація досягла 484 мкг/мл на 3-му тижні, і вимірювану концентрацію ін'єкції адаліумабу виявляли протягом дев'яти тижнів після ін'єкції.

Динаміку утворення МАНА також вимірювали в одній миші з кожної групи. Молекули МАНА не були виявлені в контрольній миші або будь-якій вибірці до введення ін'єкції. Використовуючи подвійний сендвіч-аналіз (з подвійним антигеном) МАНА (у звіті він має назву аналіз МАНА-1), що є чутливим до інгібування шляхом введення ін'єкції адаліумабу в крові МАНА були виявлені ще на 5-му тижні у мишей, яким вводили 1,6 мг/кг, і не були виявлені до 11-го тижня у мишей, яким вводили 16 мг/кг, у той самий час молекули МАНА не були виявлені у жоден період часу у миші, якій вводили 786 мг/кг, що пояснювалося інтерференцією аналізу з боку високих концентрацій циркулюючої ін'єкції адаліумабу. Використовуючи метод прямого захоплення (сендвіч-аналіз) МАНА (у звіті він має назву аналіз МАНА-2), який є менш чутливим до інтерференції з боку ін'єкції адаліумабу, молекули МАНА виявляли з 5-го тижня і надалі у мишей із введенням дози 1,6 мг/кг та 16 мг/кг та протягом 9-го та 13-го тижнів у миші із введенням дози 786 мг/кг. Після того, як кінетика та титри були визначені на зразку від миші кожної групи, молекули МАНА у всіх мишей, яким вводили ін'єкцію адаліумабу, аналізували в розведенні 1:1000 на 5-му тижні для мишей із введенням дози 1,6 мг/кг та 16 мг/кг та на 13-му тижні у мишей із введенням дози 786 мг/кг методом прямого захоплення МАНА. Молекули МАНА були виявлені у всіх зразках, що свідчить про те, що всі миші, які отримували ін'єкцію адаліумабу, були позитивними за МАНА після одноразової внутрішньовенної ін'єкції.

У дослідженні одноразової дози на щурах одноразову дозу ін'єкції адаліумабу (898 мг/кг, серія лікарської субстанції AF601-Ex) або носій-контроль (ФСБ) вводили через хвостову вену (по 5 тварин різної статі на групу). Тварин спостерігали щодо наявності клінічних ознак протягом 14 днів після введення лікарського засобу. Розтин проводили через 14 днів після обробки.

Жодних летальних наслідків не спостерігалось за найвищої технічно можливої дози ін'єкції адаліумабу 898 мг/кг, що базувалася на об'ємі ін'єкції 10 мл/кг та найвищій доступній концентрації лікарського засобу. Не спостерігалось клінічних ознак, пов'язаних із застосуванням лікарського засобу. Збільшення маси тіла щурів, оброблених лікарським засобом, було порівняним із контрольними щурами. Розтин виявив незначне або середнє збільшення селезінки у трьох самців із введенням дози 898 мг/кг та незначне збільшення селезінки в трьох самців у контрольній групі. Гістопатологічний аналіз збільшених селезінок виявив помірний або виражений екстремедулярний гемопоєз. Ці зміни не були пов'язані із введенням лікарського засобу, оскільки вони спостерігалися як у контрольній групі, так і в групі обробки.

Таким чином, ін'єкцію адаліумабу добре переноситься за найвищої технічно можливої дози, а мінімальна летальна доза після одноразової внутрішньовенної ін'єкції у мишей та щурів становить більше ніж 898 мг/кг. Ін'єкцію адаліумабу є імуногенною для мишей після одноразової внутрішньовенної дози.

Хронічна токсичність – дослідження багаторазових доз

Миші (чотирьохтижневе дослідження)

У чотирьохтижневому дослідженні на мишах мишей випадковим чином розподіляли на три досліджувані групи. Найвища доза в цьому дослідженні в 16 разів перевищувала максимальну дозу 10 мг/кг, що застосовувалася в початкових клінічних дослідженнях.

Мишам внутрішньовенно вводили або носій-контроль (ФСБ), або ін'єкцію адаліумабу (серія діючої речовини AFR603) один раз на тиждень на 1-й, 8-й, 15-й, 22-й та 29-й дні. Дослідження у основній досліджуваній групі припиняли на 30-й день, а групі дослідження з відновленням давали відновитися протягом чотирьох тижнів без додаткової обробки після останньої дози. Мишей обстежували щодо клінічних ознак, пов'язаних із лікарським засобом, щонайменше один раз на день. Маса тіла та споживання корму реєстрували один раз на тиждень. Зразки крові (0,3 мл) в основній досліджуваній групі та групі дослідження відновлення отримували із ретроорбітального венозного сплетіння під легкою анестезією етером на 30-й та 57-й дні

(тільки група відновлення) від мишей, вибраних для загального аналізу крові, біохімічного аналізу крові та аналізів імуногенності.

Жодної клінічної ознаки токсичності або змін поведінки, пов'язаних із введенням лікарського засобу, не спостерігалось. Маса тіла та збільшення маси тіла тварин, які отримували лікарський засіб, залишалися в тому ж діапазоні, що й у контролей протягом періодів обробки та відновлення.

Результати токсикокінетичної оцінки із застосуванням рівнів ін'єкції адаліумабу із об'єднаних сироваток крові виявили, що щотижневе в/в введення ін'єкції адаліумабу 32, 70,9 та 157,2 мг/кг мишам протягом чотирьох тижнів призводило до збільшення значень $C_{\max}$ та AUC у сироватці крові ($C_{\max}$: 1193, 1528, 4231 мкг/мл у самців, 794, 2069, 5028 мкг/мл у самиць; AUC: 66782, 104612, 190342 мкг·год./мл у самців, 81598, 120693, 240366 мкг·год./мл у самиць). Дещо нижчий термінальний період напіввиведення спостерігався в самців мишей, ніж у самиць мишей (97-112 годин порівняно з 134-259 годин). Значення AUC зростали дещо менше, ніж пропорційно, і були дещо вищими в самиць мишей. Однак спостерігався високий ступінь варіювання даних.

Значне утворення МАНА було виявлено в самців та самиць мишей в усіх групах, яких обробляли лікарським засобом, починаючи з 8-го дня після першого введення. Рівень молекул МАНА збільшувався із подальшими дозами. Значущі відмінності спостерігалися між дозами 32,0 мг/кг та 70,9 мг/кг ($p < 0,01$) та дозами 32,0 мг/кг та 157,2 мг/кг ($p < 0,01$), але не між дозами 70,9 мг/кг та 157,2 мг/кг ($p > 0,05$). Це вказує на те, що молекули МАНА виявляються на всіх рівнях доз. Неможливо визначити, чи є відмінності між рівнями доз результатом інтерференції в аналізі або є справжніми відмінностями в імуногенності.

Мавпи (чотирьохтижневе дослідження)

Було проведено чотирьохтижневе дослідження для вивчення потенційної токсичності ін'єкції адаліумабу в яванських макак. Загалом 32 мавпи (16 самців і 16 самиць) були розподілені випадковим чином на чотири групи дозування, яким вводили або носій-контроль (ФСБ), або ін'єкцію адаліумабу 32, 70,9 або 157,2 мг/кг (серія діючої речовини AFR603) шляхом внутрішньовенного введення (велика підшкірна вена правої або лівої задньої кінцівки). Ін'єкції вводили один раз на тиждень у 1-й, 8-й, 15-й, 22-й та 29-й дні із загальним введенням п'яти доз.

Токсикокінетичні результати продемонстрували дозопропорційне збільшення максимальної концентрації у сироватці крові ($C_{\max}$) та AUC у сироватці крові при введенні ін'єкції адаліумабу. Центральний об'єм розподілу ($V_c = \text{доза}/C_{(0)}$) становив $39,7 \pm 7,9$ мл/кг (середнє значення $\pm$ стандартне відхилення). AUC, що відповідають одноразовим дозам 32, 70,9 та 157,2 мг/кг, становили 201317 ± 88835 , 359667 ± 127283 та 808900 ± 200581 мкг·год./мл відповідно. Термінальний період напіввиведення становив $13,5 \pm 4,6$ днів, а кліренс — $0,20 \pm 0,07$ мл/год./кг. Не було виявлено залежності фармакокінетичних параметрів від статі, а також впливу дози на загальний кліренс.

Дані імуногістохімічного аналізу продемонстрували мінімальне зниження CD21⁺ В-клітин у фолікулах селезінки самців мавп, які отримували 70,9 та 157,2 мг/кг. У більшості мавп при всіх дозах обробки також спостерігалось зниження цитоплазматичного імунологічного забарвлення IgG та IgM у зародкових центрах фолікулів. У фолікулах лімфатичних вузлів таких змін не спостерігалось. Усі ці зміни були дуже незначними і, як правило, зворотними. Тому ці зміни вважалися скоріше результатом фармакологічних функціональних ефектів через введення ін'єкції адаліумабу, а не токсикологічних ефектів. У нирках, легенях, печінці, шкірі, селезінці, тимусі, лімфатичних вузлах, скелетних м'язах та серці відкладень імуних комплексів не виявлено.

Мавпи (39-тижневе дослідження)

Було проведено 39-тижневе дослідження на яванських макаках для оцінки потенційної токсичності та оборотності будь-якого токсичного ефекту введення ін'єкції адаліумабу. Загалом 32 тварини (16 самців та 16 самиць) були випадковим чином розподілені на чотири групи, яким вводили або носій-контроль (буфер ФСБ), або ін'єкцію адаліумабу 32, 82,9 або 214,8 мг/кг. Досліджуваний препарат або контрольний препарат вводили за допомогою внутрішньовенної ін'єкції у велику підшкірну вену, один раз на тиждень протягом 39 тижнів (загалом 40 ін'єкцій).

Не спостерігалось значущих відмінностей у клінічних ознаках токсичності або поведінки та споживанні корму протягом періодів обробки та відновлення в групах, які отримували лікарський засіб, порівняно з контрольними тваринами. Маса тіла тварин, яким вводили дози 32 та 82,9 мг/кг, порівняно з контрольними тваринами не змінювалася. У групі і введення дози 214,8 мг/кг невелике тимчасове зниження маси тіла спостерігалось на 4-му тижні дослідження, і воно повністю відновлювалось з 6-го тижня і надалі. Маса тіла самиць у цій групі дещо зменшилася з 2-го тижня дослідження і надалі. Зменшення не були статистично значущими при $p \leq 0,01$ порівняно з контрольними тваринами і знаходилися в межах нормальних відхилень маси тіла.

Дослідження імунних комплексів продемонструвало знижену антигенну експресію IgG та IgM у дендритних клітинах фолікулів селезінки в усіх мавп, яким вводили лікарський засіб. Одночасно зменшувалася кількість дендритних клітин фолікулів та змінювалася нормальна щільна сітка. Паралельно з цим, кількість IgG або IgM-позитивних плазмоцитів у селезінці дещо зросла незалежно від різних компартментів. Ці зміни вважалися фармакологічними функціональними ефектами введення ін'єкції адаліумабу, а не токсикологічними ефектами.

Токсикокінетичні результати, наведені в звіті № MPF/EBV 9741, продемонстрували збільшення стаціонарних концентрацій у сироватці крові та значень AUC. При застосуванні доз 32, 82,9 та 214,8 мг/кг ін'єкції адаліумабу відповідна C_{max} (середнє значення $\pm$ стандартне відхилення) через п'ять хвилин після останнього введення становила 2731 ± 467 , 6527 ± 2450 , 13563 ± 1740 мкг/мл, а відповідні AUC в сироватці крові становили 304774 ± 74634 , 617368 ± 233959 та 1299965 ± 228114 мкг $\cdot$ год/мл відповідно. Відповідні значення кліренсу становили $0,11 \pm 0,04$, $0,16 \pm 0,07$ та $0,17 \pm 0,03$ мл/год/кг відповідно. Термінальний період напіввиведення, оцінений за даними зі стадії відновлення від двох самців та двох самиць мавп, становив $16,2 \pm 3,4$ доби. Не виявили залежності фармакокінетичних параметрів від статі, а також впливу дози на кліренс.

Розподіл ін'єкції адаліумабу в судинному компартменті був широким у легенях, печінці та шкірі та становив 214,8 мг/кг. Забарвлення хрящів у бронхах щодо антитіл до ін'єкції адаліумабу спостерігалось у декількох оброблених мавп від дози 32 мг/кг і вище. У синовіальній оболонці ін'єкцію адаліумабу було виявлено у судинному компартменті переважно за дози 214,8 мг/кг та додатково в одного самця мавпи за дози 82,9 мг/кг.

Більшість імуногістохімічних змін, що спостерігалися в нирках, селезінці та легенях, виявилися зворотними. Однак зменшення кількості клітин у тимусі самців зазнало лише часткового відновлення, і не досягло кількості клітин у контрольних тварин після 20-тижневого періоду відновлення. Після 20-тижневого періоду відновлення в судинах обстежених органів і тканин ін'єкції адаліумабу виявити не вдалося.

Мутагенність та канцерогенність

Дослідження канцерогенності ін'єкції адаліумабу не проводили.

Генотоксичність *in vitro*

Мутагенний потенціал ін'єкції адаліумабу досліджували в тесті Еймса та в аналізі зворотних мутацій на *Escherichia coli*. Ці тести базуються на здатності досліджуваного лікарського засобу індукувати зворотні мутації у вибраних локусах геному бактерій. Застосовували штами TA 98, TA 100, TA 1535 і TA 1537 *Salmonella typhimurium*, а також штамп WP2 *uvrA Escherichia coli*. Ін'єкцію адаліумабу (пул серії діючої речовини AF601-Ex) досліджували в концентраціях 0, 20, 100, 500, 2500 та 5000 мкг/планшет. На одну дозу використовували три планшети. Позитивні контролю та носій-контроль (буфер ФСБ) входили до складу кожного експерименту. Проводили як стандартний тест на планшеті (тест Еймса), так і тест із попередньою інкубацією із додаванням екзогенної системи активації метаболізму (фракція S-9, отримана з печінки щурів, оброблених Aroclor 1254) та без неї. Результати вважалися позитивними, якщо рівень ревертантів у групі лікування щонайменше вдвічі перевищував спонтанний рівень ревертантів (обробка носієм-контролем), спостерігалася залежність відповіді від дози й експерименти були відтворюваними.

Жодного бактеріотоксичного ефекту, такого як зменшення фонового росту на His⁻ або Trp⁻ та зменшення кількості ревертантів His⁺ або Trp⁺ у планшетах, оброблених ін'єкцією адаліумабу, порівняно з планшетами, обробленими носієм-контролем, не спостерігалось. Для досліджуваного лікарського засобу не спостерігалось збільшення кількості мутантних колоній за будь-яких експериментальних умов у будь-якому штамі бактерій, тоді як позитивні контролю продемонстрували очікувану відповідь у порівнянні з носієм-контролем. Отже досліджувана субстанція не є мутагенною ні в тесті Еймса, ні в аналізі зворотних мутацій на *E. coli*.

Генотоксичність *in vivo*

Потенційні кластогенні ефекти та токсичні ефекти на веретено поділу із застосуванням ін'єкції адаліумабу досліджували в мікроядерцевому аналізі *in vivo* на мишах NMRI після введення одноразової внутрішньовенної дози. Мишей випадковим чином розподіляли на вісім груп: дві групи із носієм-контролем (по п'ять тварин різної статі на групу), чотири групи обробки (по п'ять тварин різної статі на групу) та дві групи позитивного контролю (по п'ять мишей на групу). Мишам вводили одноразову внутрішньовенну дозу одного з носія-контролю (буфер ФСБ); 224,5, 449,0 або 898 мг/кг (по дві групи) ін'єкції адаліумабу (серія діючої речовини AF601-Ex) або позитивного контролю, що являв собою 20 мг циклофосфаміду (два самця та три самиці) або 0,15 мг/кг вінкристину (три самця та дві самиці). Усіх тварин умертвляли через 24 години після обробки, за винятком однієї групи з носієм-контролем та однієї групи із введенням дози 898 мг/кг, яких умертвляли через 48 годин після введення дози.

Мікропрепарати кісткового мозку готували і забарвлювали розчином еозину та метилєну, а потім забарвлювали за методом Романовського-Гімза. Мікропрепарати досліджували за допомогою мікроскопа за такими параметрами: кількість поліхроматичних еритроцитів (PCE), кількість PCE, що містять мікроядерця (MN), кількість нормохроматичних еритроцитів (NCE), кількість NCE, що містять MN, кількість дрібних мікроядерців та кількість великих мікроядерців. Розраховували співвідношення PCE до NCE. Результати вважалися позитивними, якщо вони відповідали наступним критеріям: залежне від дози та значне збільшення кількості PCE з мікроядерцями через проміжок часу 24 години та/або 48 годин та частка клітин, що містять мікроядерця, перевищує значення як у діапазоні негативного контролю, що аналізується одночасно, так і в діапазоні негативного контролю за даними літератури.

Кількість PCE та NCE, що містять MN, у групах обробки ін'єкцією адаліумабу не демонструвала значущої відмінності від одночасних негативних контролів у будь-якому з проміжків часу умертвіння. Однак відсоток дрібних MN у PCE в групі, яку обробляли циклофосфамідом, та відсоток великих MN в PCE в групі, яку обробляли вінкристином, значно зростає порівняно з групою із носієм-контролем. Співвідношення PCE до NCE у всіх групах дозування завжди знаходилося в тому ж діапазоні, що і контрольні значення, що свідчить про нормальний еритропоез.

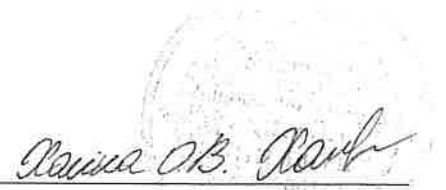
Результати вказують на те, що ін'єкція адаліумабу не має кластогенної активності або токсичних ефектів на веретено поділу. Крім того, у мишей NMRI не спостерігалось пригнічення еритропоезу, спричиненого обробкою ін'єкцією адаліумабу.

Репродукція та тератологія

У вагітних мавп ін'єкція адаліумабу розподілялася в сироватці крові плоду та в амніотичній рідині, що вказує на характер розподілу, який очікується для людського IgG у вагітної жінки. Не спостерігалось токсичності, пов'язаної із лікарським засобом. Розподіл ін'єкції адаліумабу в молоці не визначали.

19 ДОПОМІЖНІ МОНОГРАФІЇ НА ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ

1. Хуміра®, монографія на лікарський засіб, контрольний номер: 225872; від: 19 липня 2019 р., АббВі Корпорейшн



ПРОЧИТАЙТЕ НАСТУПНЕ ДЛЯ БЕЗПЕЧНОГО ТА ЕФЕКТИВНОГО ЗАСТОСУВАННЯ
ВАШОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ДЛЯ ПАЦІЄНТА

ХАДЛІМА (вимовляється) < ХАД-лі-ма >

ін'єкція адаліумабу

40 мг/0,8 мл для підшкірної ін'єкції (попередньо наповнений шприц)

ХАДЛІМА ПушТач

ін'єкція адаліумабу

40 мг/0,8 мл для підшкірної ін'єкції (автоінжектор)

Уважно прочитайте наступне перед тим, як Ви/Ваша дитина розпочнете застосування **ХАДЛІМИ (або ХАДЛІМИ ПушТач)** і щоразу, коли Ви/Ваша дитина буде повторно отримувати препарат. Цей листок-вкладка являє собою стислий огляд, який не надасть Вам/Вашій дитині всієї інформації про цей лікарський засіб. Проконсультуйтеся з Вашим лікарем/лікарем Вашої дитини про стан Вашого здоров'я/здоров'я Вашої дитини та їх лікування та запитайте, чи не з'явилася якась нова інформація щодо **ХАДЛІМИ (або ХАДЛІМИ ПушТач)**.

ХАДЛІМА (або ХАДЛІМА ПушТач) являє собою біологічний лікарський засіб-біосиміляр референтного біологічного лікарського засобу Хуміра®. Біосиміляр було схвалено на основі його схожості з референтним біологічним лікарським засобом, що вже був офіційно схвалений до продажу.

Серйозні попередження та запобіжні заходи

Перед початком, протягом та після лікування **ХАДЛІМОЮ (або ХАДЛІМОЮ ПушТач)** Вам/Вашій дитини слід обстежити щодо активної або неактивної туберкульозної інфекції за допомогою шкірного туберкулінового тесту. Будь-який лікарський засіб може мати побічні ефекти. Як і всі лікарські засоби, що впливають на Вашу імунну систему/імунну систему Вашої дитини, **ХАДЛІМА (або ХАДЛІМА ПушТач)** може спричинити серйозні побічні ефекти. Можливі серйозні побічні ефекти включають:

- **Алергічні реакції.** Якщо під час прийому **ХАДЛІМИ (або ХАДЛІМИ ПушТач)** у Вас/Вашої дитини з'явився сильний висип, набряк обличчя або утруднене дихання, негайно зверніться до Вашого лікаря/лікаря Вашої дитини.
- **Гепатоліснальна Т-клітинна лімфома.** Повідомлялося про поодинокі випадки виявлення розвитку гепатоліснальної клітинної лімфому (HSTCL), рідкісного типу лімфому, що характеризується дуже тяжким перебігом та зазвичай є летальним, у пацієнтів, яких отримували ін'єкцію адаліумабу. Більшість пацієнтів також отримували інші препарати, призначені для лікування хвороби Крона, і більшість випадків спостерігалися в підлітків та молодих дорослих чоловіків. Зв'язок між розвитком HSTCL та застосуванням ін'єкції адаліумабу залишається не з'ясованим.
- **Інші види раку.** Повідомлялося про поодинокі випадки певних видів раку в пацієнтів, які приймали ін'єкцію адаліумабу або інші блокатори ФНП. У деяких пацієнтів, які отримували

ін'єкцію адаліумабу, розвивалися типи раку, які називаються немеланомним раком шкіри. Повідомте Вашого лікаря/лікаря Вашої дитини, якщо у Вас/Вашої дитини є шишка або відкрита ранка, що не загоюється. Пацієнти з більш тяжким ревматоїдним артритом, які мали це захворювання протягом тривалого періоду часу, можуть мати вищий від середнього ризик виникнення раку, що вражає лімфатичну систему (лімфома). Якщо Ви/Ваша дитина приймає ХАДЛІМУ, ХАДЛІМУ ПушТач або інші блокатори ФНП, ризик для Вас/Вашої дитини може збільшуватися. Повідомлялося про випадки лімфоми та інших видів раку, включаючи незвичайні типи у дітей, підлітків та молодих людей, які приймали блокатори ФНП, включаючи ін'єкцію адаліумабу, що іноді призводили до летальних наслідків. У дітей та дорослих, які отримують блокатори ФНП, ймовірність розвитку лімфоми або інших видів раку може збільшуватись.

- **Вовчакоподібні симптоми.** У деяких пацієнтів спостерігався розвиток вовчакоподібних симптомів, які покращилися після припинення лікування. Якщо у Вас/Вашої дитини наявні болі в грудній клітці, які не проходять, задишка, біль у суглобах або на щоках або руках у Вас/Вашої дитини є висип, що посилюється під дією сонця, негайно зверніться до Вашого лікаря/лікаря Вашої дитини. Ваш лікар/лікар Вашої дитини може прийняти рішення про припинення Вашого лікування/лікування Вашої дитини.
- **Захворювання нервової системи.** Повідомлялося про рідкі випадки розладів, що впливають на нервову систему людей, які застосовують ін'єкцію адаліумабу або інші блокатори ФНП. Ознаки того, що у Вас/Вашої дитини може виникнути проблема, що впливає на Вашу нервову систему/нервову систему Вашої дитини, включають: оніміння або поколювання, проблеми із зором у Вашої/Вашої дитини, слабкість у ногах у Вас/Вашої дитини та запаморочення.
- **Тяжкі інфекції.** Повідомлялося про рідкі випадки розвитку тяжких інфекцій у пацієнтів, які приймали ін'єкцію адаліумабу або інші блокатори ФНП. Деякі з цих випадків загрожували життю. Такі інфекції включають туберкульоз, інфекції, спричинені бактеріями або грибами, та бактеріальні інфекції, які поширилися по всьому організму (сепсис). До причин інфекції належать туберкульоз, легіонельоз (тяжка форма бактеріальної пневмонії), лістеріоз (інфекція, яка зазвичай розвивається після вживання їжі, забрудненої бактеріями лістеріями) і поодинокі випадки рецидиву інфекції гепатиту В.
- **Порушення з боку крові.** У деяких випадках у пацієнтів, які отримують блокатори ФНП, може розвинутися зменшення кількості клітин крові, наприклад, анемія (зменшена кількість еритроцитів) або зменшення кількості тромбоцитів. Якщо у Вас/Вашої дитини розвиваються такі симптоми, як стійка лихоманка, кровотеча або синці, Вам слід негайно звернутися до Вашого лікаря/лікаря Вашої дитини

Для чого застосовується ХАДЛІМА (або ХАДЛІМА ПушТач)?

Лікування ХАДЛІМОЮ або ХАДЛІМОЮ ПушТач повинні розпочинати та контролювати лікарі-фахівці, які мають досвід діагностики та лікування ревматоїдного артриту (РА), поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артриту (пЮІА), псоріатичного артриту (ПсА), анкілозуючого спондиліту (АС), хвороби Крона (ХК) у дорослих, виразкового коліту (ВК), гнійного гідраденіту (ГГ), псоріазу (Пс) або увеїту у дорослих та дітей, а також яким відомі профілі ефективності та безпеки ХАДЛІМИ або ХАДЛІМИ ПушТач.

ХАДЛІМА (або ХАДЛІМА ПушТач) являє собою лікарський засіб, який застосовується у:

- дорослих із ревматоїдним артритом, що є запальним захворюванням суглобів;

Лікар О.В. Калф

- дорослих із псоріатичним артритом, що є запальним захворюванням суглобів та шкіри;
- дорослих із анкілозуючим спондилітом, що є формою артриту;
- дорослих із хворобою Крона, що є запальним захворюванням травного тракту;
- дітей із поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом віком від 2 років і потребують повної дози 40 мг залежно від маси тіла;
- дорослих із виразковим колітом, що є запальним захворюванням кишечника (товстого кишечника);
- дорослих або підлітків (віком від 12 до 17 років, маса тіла ≥ 30 кг) із середнім та тяжким гнійним гідраденітом (ГГ), які не відповідали на лікування антибіотиками. ГГ є болісним прогресуючим хронічним запальним захворюванням шкіри, що спричиняє формування вузликів, абсцесів, норицевих ходів та фістул під грудьми, під пахвами, на сідницях і в паху;
- дорослих із псоріазом, що є запальним захворюванням шкіри. Лікар призначає ХАДЛІМУ (або ХАДЛІМУ ПушТач) для зменшення ознак та симптомів Вашого бляшкового псоріазу;
- дорослих із увеїтом, що являє собою запальне захворювання очей;
- дітей віком від 2 років (масою тіла ≥ 30 кг) із хронічним неінфекційним увеїтом із запаленням, що вражає передню частину ока.

Пацієнтам із ревматоїдним артритом, поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом, псоріатичним артритом, анкілозуючим спондилітом, гнійним гідраденітом, псоріазом або увеїтом перед призначенням ХАДЛІМИ (або ХАДЛІМИ ПушТач) можуть бути призначені інші лікарські засоби для лікування захворювання. Якщо у вас виразковий коліт або хвороба Крона, спочатку вам будуть призначені інші лікарські засоби. Якщо ви недостатньо добре відповідаєте на ці лікарські засоби, вам призначать ХАДЛІМУ (або ХАДЛІМУ ПушТач) для зменшення ознак та симптомів Вашого захворювання.

Як працює ХАДЛІМА (або ХАДЛІМА ПушТач)?

ХАДЛІМА (або ХАДЛІМА ПушТач) являє собою повністю людське моноклональне антитіло, що продукується культивованими клітинами. Моноклональні антитіла – це білки, що розпізнають інші унікальні білки та зв'язуються з ними. ХАДЛІМА (або ХАДЛІМА ПушТач) зв'язується зі специфічним білком, який має назву ФНП-альфа (також відомий як фактор некрозу пухлини). В організмі людей із ревматоїдним артритом, псоріатичним артритом, анкілозуючим спондилітом, хворобою Крона, виразковим колітом, гнійним гідраденітом або псоріазом занадто багато ФНП-альфа. Додатковий ФНП-альфа у Вашому організмі/організмі Вашої дитини може вражати нормальні здорові тканини організму і спричиняти запалення, особливо в тканинах кісток, хрящів, суглобів, травного тракту та шкіри у Вас/Вашої дитини. Завдяки зв'язуванню з ФНП-альфа ХАДЛІМА (або ХАДЛІМА ПушТач) зменшує запальний процес при цих захворюваннях.

ХАДЛІМА (або ХАДЛІМА ПушТач) сприяє зменшенню ознак і симптомів ревматоїдного артриту, поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артриту та псоріатичного артриту (таких як біль і набряк суглобів), може сприяти покращенню Вашої здатності/здатності Вашої дитини виконувати повсякденні дії (наприклад, одягатися, ходити та підніматися по сходах) і може сприяти запобіганню подальшого пошкодження кісток та суглобів у Вас/Вашої дитини. Крім того, ХАДЛІМА (або ХАДЛІМА ПушТач) сприяє зменшенню ознак і симптомів анкілозуючого спондиліту (біль у спині та ранкова скутість), а також хвороби Крона у дорослих або виразкового коліту (біль у животі та діарея).

ХАДЛІМУ (або ХАДЛІМУ ПушТач) також застосовують для лікування запальних уражень (вузликів та абсцесів) у дорослих та підлітків (віком від 12 до 17 років, масою тіла ≥ 30 кг) із гнійним гідраденітом.

ХАДЛІМА (або ХАДЛІМА ПушТач) також сприяє зменшенню ознак і симптомів псоріазу

(таких як, біль, свербіж та лускаті плями на шкірі).

ХАДЛІМА (або ХАДЛІМА ПушТач) сприяє контролю увеїту, зменшуючи ризик запалення та втрати зору у дорослих та дітей.

Однак ХАДЛІМА (або ХАДЛІМА ПушТач) також може знизити здатність Вашого організму/організму Вашої дитини боротися з інфекціями. Прийом ХАДЛІМИ (або ХАДЛІМИ ПушТач) може зробити Вас/Вашу дитину більш схильними до інфікування або погіршити будь-яку інфекцію, наявну у Вас/Вашої дитини.

Які інгредієнти входять до складу ХАДЛІМИ (або ХАДЛІМИ ПушТач)?

Антивні інгредієнти: адаліумаб

Допоміжні інгредієнти: кислота лимонна моногідрат, натрію цитрат дигідрат, L-гістидин, L-гістидину гідрохлорид моногідрат, сорбіт, полісорбат 20, вода для ін'єкцій

ХАДЛІМА (або ХАДЛІМА ПушТач) випускається у таких лікарських формах:

- Автоінжектор на 1 мл для одноразового застосування, що містить 40 мг адаліумабу, розчиненого у 0,8 мл стерильного розчину (50 мг/мл)
- Попередньо наповнений скляний шприц на 1 мл для одноразового застосування, що містить 40 мг адаліумабу, розчиненого у 0,8 мл стерильного розчину (50 мг/мл)

Усі компоненти упаковки не містять латексу.

Не застосовуйте ХАДЛІМУ (або ХАДЛІМУ ПушТач), якщо:

Вам/Вашій дитині не слід приймати ХАДЛІМУ (або ХАДЛІМУ ПушТач), якщо у Вас/Вашої дитини є:

- алергія на будь-який із інгредієнтів ХАДЛІМИ (або ХАДЛІМИ ПушТач) (див. розділ **Які інгредієнти входять до складу ХАДЛІМИ (або ХАДЛІМИ ПушТач)?**);
- тяжка інфекція, така як туберкульоз, інфекції, спричинені бактеріями або грибами, та бактеріальні інфекції, які поширилися по всьому організму (сепсис);
- серцева недостатність середнього та тяжкого ступеня (III/IV клас за класифікацією NYHA).

Щоб уникнути побічних ефектів і забезпечити належне застосування, зверніться до Вашого/Вашої дитини лікаря або фармацевта, перш ніж Ви/Ваша дитина розпочне прийом ХАДЛІМИ (або ХАДЛІМИ ПушТач). Повідомте про будь-які патологічні стани або проблеми, які можете мати Ви/Ваша дитина, включаючи таке:

- Ви/Ваша дитина маєте або мали будь-яку інфекцію, включаючи інфекцію, яка локалізується лише в одному місці у Вашому організмі/організмі Вашої дитини (таку як відкритий розріз або ранка), або інфекцію, яка знаходиться в усьому Вашому організмі/організмі Вашої дитини (таку як грип). Інфекція може піддавати Вас/Вашу дитину ризику розвитку серйозних побічних ефектів від застосування ХАДЛІМИ (або ХАДЛІМИ ПушТач). Якщо ви не впевнені, запитайте Вашого лікаря/лікаря Вашої дитини;
- Ви/Ваша дитина маєте в анамнезі повторні інфекції або інші захворювання, які можуть збільшити ризик інфікування у Вас/Вашої дитини, включаючи грибкові інфекції;
- Ви/Ваша дитина коли-небудь хворіли на туберкульоз, або Ви/Ваша дитина були в тісному контакті з тим, хто мав туберкульоз. Якщо у Вас/Вашої дитини розвинувся будь-який із симптомів туберкульозу (сухий кашель, який не проходить, втрата маси тіла, лихоманка, нічна пітливість), негайно зверніться до Вашого лікаря/лікаря Вашої дитини. Вашому лікарю/лікарю Вашої дитини слід обстежити Вас/Вашу дитину щодо туберкульозу та провести шкірний тест.

Міністр О.В. Мін

- Ви/Ваша дитина мешкали або подорожували країнами, де існує вищий рівень певних видів інфекцій, таких як туберкульоз, гістоплазмоз, кокцидіодомікоз, бластомікоз або паразитарні інфекції. Ці інфекції спричиняються бактеріями або грибами, які можуть уражати легені або інші частини Вашого організму/організму Вашої дитини. У разі, якщо Ви/Ваша дитина приймає ХАДЛІМУ (або ХАДЛІМУ ПушТач), ці інфекції можуть стати активними або більш тяжкими. Якщо ви не знаєте, чи ви/ваша дитина мешкали або подорожували країною, де ці інфекції є поширеними, запитайте Вашого лікаря/лікаря Вашої дитини;
- Ви/Ваша дитина коли-небудь мали ураження печінки або інфекцію, спричинену вірусом гепатиту В, або маєте ризик розвитку цієї інфекції. Ознаки та симптоми включають: пожовтіння шкіри або очей (жовтяниця), відчуття нудоти, втому, втрату апетиту, біль у суглобах, лихоманку, темно-коричневий колір сечі, блювоту та біль у животі. Якщо Ви/Ваша дитина маєте будь-які з цих ознак та симптомів, негайно зверніться до Вашого лікаря/лікаря Вашої дитини. Ці симптоми можуть виникнути через декілька місяців після початку терапії ХАДЛІМОЮ (або ХАДЛІМОЮ ПушТач);
- Ви/Ваша дитина відчуваєте будь-яке оніміння або поколювання або коли-небудь мали захворювання, яке вражає Вашу нервову систему/нервову систему Вашої дитини, таке як розсіяний склероз або синдром Гієна-Барре;
- у Вас/Вашої дитини є або була серцева недостатність;
- Вам/Вашій дитині заплановано серйозне хірургічне втручання або стоматологічні процедури;
- Вам/Вашій дитині заплановано щеплення проти будь-чого. Рекомендується, щоб перед початком застосування ХАДЛІМИ (або ХАДЛІМИ ПушТач) діти, якщо це можливо, отримали всі щеплення до діючих клінічних рекомендацій щодо профілактичних щеплень;
- Ви/Ваша дитина приймає інші лікарські засоби для лікування ревматоїдного артриту, поліартрикулярного ювенільного ідіопатичного артриту, псоріатичного артриту, анкілозуючого спондиліту, хвороби Крона, псоріазу або інших захворювань, наявних у Вас/Вашої дитини. Ви/Ваша дитина можете приймати інші лікарські засоби за умови, що Ваш лікар/лікар Вашої дитини призначив їх або розповів Вам/Вашій дитині, чи допустимий їхній прийом Вами/Вашою дитиною, поки Ви/Ваша дитина приймає ХАДЛІМУ (або ХАДЛІМУ ПушТач). Важливо, щоб Ви повідомили Вашого лікаря/лікаря Вашої дитини про будь-які інші лікарські засоби, які Ви/Ваша дитина приймає для лікування інших захворювань (наприклад, лікарські засоби для лікування артеріальної гіпертензії), перш ніж Ви/Ваша дитина розпочне прийом ХАДЛІМИ (або ХАДЛІМИ ПушТач);
- Ви/Ваша дитина приймає будь-які безрецептурні лікарські засоби, рослинні лікарські засоби та вітамінні та мінеральні добавки;
- Ви/Ваша дитина є вагітними або можете завагітніти;
- Ви/Ваша дитина годує груддю або планує годувати груддю.

Якщо Ви/Ваша дитина не впевнені або маєте запитання щодо будь-якого аспекту цієї інформації, зверніться до Вашого лікаря/лікаря Вашої дитини.

Інші попередження, про які Ви/Ваша дитина повинні знати:

Якщо Ви/Ваша дитина отримували ХАДЛІМУ (або ХАДЛІМУ ПушТач) під час вагітності, Ви/Ваша дитина може мати підвищений ризик інфікування протягом приблизно п'яти місяців після останньої дози ХАДЛІМИ (або ХАДЛІМИ ПушТач), отриманої під час вагітності. Важливо, щоб Ви розповіли лікарю/лікарю свого немовляти та іншим медичним працівникам про використання Вами препарату ХАДЛІМА (або ХАДЛІМА ПушТач) під час вагітності, щоб вони могли вирішити, коли Вам/Вашому немовляті слід робити щеплення.

Розкажіть Вашому медичному працівнику/медичному працівнику Вашої дитини про всі лікарські засоби, які приймає

Ви/Ваша дитина, включаючи будь-які лікарські засоби, вітаміни, мінерали, натуральні добавки або засоби альтернативної медицини.

Нижченаведене може взаємодіяти з ХАДЛІМОЮ (або ХАДЛІМОЮ ПушТач).
Вам/Вашій дитині не слід приймати ХАДЛІМУ (або ХАДЛІМУ ПушТач) з:

- іншими блокаторами ФНП, такими як Енбрел, Ремикейд, Цимзія або Сімпоні;
- абатацептом (Оренція);
- анакінрою (Кінерет).

Якщо у Вас/Вашої дитини є запитання, зверніться до Вашого лікаря/лікаря Вашої дитини.

Як приймати ХАДЛІМУ (або ХАДЛІМУ ПушТач).

ХАДЛІМУ (або ХАДЛІМУ ПушТач) вводять шляхом ін'єкції під шкіру (шляхом підшкірної ін'єкції).

Звичайна доза:

Дорослі з ревматоїдним артритом, псоріатичним артритом або анкілозуючим спондилітом.

- Рекомендована доза становить 40 мг, що вводиться один раз на два тижні шляхом підшкірної ін'єкції.

Пацієнти віком 2 роки і старше з поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом.

- У разі якщо маса тіла 30 кг або більше: рекомендована доза ХАДЛІМИ (або ХАДЛІМИ ПушТач) становить 40 мг один раз на два тижні.
- Автоінжектор та попередньо наповнений шприц не призначені для доставки частини повної дози 40 мг і не повинні застосовуватися у дітей, які потребують дозу < 40 мг.

Дорослі з хворобою Крона або виразковим колітом.

- Рекомендована індукційна доза становить 160 мг на 0-му тижні, потім 80 мг на 2-му тижні, що вводиться шляхом підшкірної ін'єкції. Першу дозу 160 мг можна вводити протягом одного дня (чотири ін'єкції по 40 мг) або розділяти на два послідовні дні (дві ін'єкції по 40 мг кожен день). Другу дозу 80 мг на 2-му тижні вводять у вигляді двох ін'єкцій по 40 мг протягом одного дня. Рекомендований режим введення підтримуючої дози становить 40 мг один раз на два тижні, починаючи з 4-го тижня.

Дорослі з гнійним гідраденітом.

- Рекомендована початкова доза становить 160 мг, потім через два тижні 80 мг, що вводять шляхом підшкірної ін'єкції. Першу дозу 160 мг на 0-му тижні можна вводити протягом одного дня (чотири ін'єкції по 40 мг) або розділяти на два послідовні дні (дві ін'єкції по 40 мг кожен день). Другу дозу 80 мг на 2-му тижні вводять у вигляді двох ін'єкцій по 40 мг протягом одного дня.
- Рекомендований режим підтримуючої дози становить 40 мг один раз на тиждень, починаючи через чотири тижні після введення початкової дози.

Дорослі з псоріазом або увеїтом.

- Рекомендованою дозою є початкова доза 80 мг, потім 40 мг один раз на два тижні, починаючи через тиждень після введення початкової дози, що вводиться шляхом підшкірної ін'єкції. Першу дозу 80 мг можна вводити двома ін'єкціями по 40 мг.

Підлітки віком від 12 до 17 років з масою тіла ≥ 30 кг із гнійним гідраденітом.

- Рекомендована початкова доза становить 80 мг, що вводиться шляхом підшкірної ін'єкції, потім 40 мг один раз на два тижні, починаючи через тиждень. Залежно від Вашої відповіді/відповіді Вашої дитини, лікар може збільшити дозу до 40 мг один раз на тиждень.

Діти віком від 2 років із увеїтом.

- Маса тіла 30 кг або більше: звичайна доза ХАДЛПМИ (або ХАДЛПМИ ПушТач) становить 40 мг один раз на два тижні разом із метотрексатом. Лікар Вашої дитини також може призначити початкову дозу 80 мг, яку слід вводити за тиждень до початку введення звичайної дози.
- Автоінжектор та попередньо наповнений шприц не призначені для доставки частини повної дози 40 мг і не повинні застосовуватися у дітей, які потребують дозу < 40 мг.

Передозування.

Якщо Ви/Ваша дитина випадково ввели ін'єкцію ХАДЛПМИ (або ХАДЛПМИ ПушТач) з більшою частотою, ніж вказано, негайно зверніться до Вашого лікаря/лікаря Вашої дитини або до місцевого токсикологічного центру.

Якщо Ви/Ваша дитина вважаєте, що Ви/Ваша дитина прийняли надмірну кількість ХАДЛПМИ (або ХАДЛПМИ ПушТач), негайно зверніться до Вашого медичного працівника/медичного працівника Вашої дитини, у відділення швидкої медичної допомоги або регіональний токсикологічний центр, навіть якщо симптоми відсутні.

Пропущена доза.

Якщо Ви/Ваша дитина забули зробити собі/Вашій дитині ін'єкцію, Вам/Вашій дитині слід ввести пропущену дозу ХАДЛПМИ (або ХАДЛПМИ ПушТач), як тільки Ви/Ваша дитина про це згадаєте. Потім введіть наступну дозу Вам/Вашій дитині, як маєте зробити згідно із початково запланованою датою.

Які можливі побічні ефекти від застосування ХАДЛПМИ (або ХАДЛПМИ ПушТач)?

Далі наведені не всі можливі побічні ефекти, які Ви/Ваша дитина можете відчувати під час прийому ХАДЛПМИ (або ХАДЛПМИ ПушТач). Якщо Ви/Ваша дитина виявили будь-які побічні ефекти, не наведені тут, зверніться до Вашого медичного працівника/медичного працівника Вашої дитини. Див. також розділ Попередження та запобіжні заходи.

Як і всі лікарські засоби, ХАДЛПМА (або ХАДЛПМА ПушТач) може спричиняти побічні ефекти. Більшість побічних ефектів є легкого та середнього ступеня. Однак деякі можуть бути серйозними і потребувати лікування.

Повідомте Вашого лікаря/лікаря Вашої дитини негайно, якщо Ви/Ваша дитина виявили будь-що з такого:

- сильний висип, кропив'янка або інші ознаки алергічної реакції;
- набряк обличчя, кистей рук, стоп;
- проблеми з диханням, ковтанням;
- раптове збільшення маси тіла (це, ймовірно, свідчить про новий випадок або загострення серцевої недостатності);
- синці або кровотеча, що виникають дуже легко; дуже блідий вигляд; це може означати проблему з боку крові, таку як зменшена кількість еритроцитів (анемія) або зменшена кількість тромбоцитів.

Повідомте лікаря якомога швидше, якщо Ви/Ваша дитина помітили будь-що з такого:

- ознаки інфекції, такі як лихоманка, нездужання, рани, проблеми із зубами, печіння при сечовипусканні;
- відчуття слабкості або втоми;
- кашель;
- поколювання;
- оніміння;
- двоїння;

- слабкість рук або ніг;
- біль, набряк або почервоніння рук або ніг;
- пухирець або відкрита ранка, що не загоюється;
- червоні лускаті плями або пухирці з гноєм (це може бути новим випадком або загостренням гнійного гідраденіту, новим випадком або загостренням псоріазу або шкірною інфекцією);
- алопеція;
- зміна кольору шкіри;
- зміни кольору Вашої сечі/сечі Вашої дитини (темний або червоний);
- погіршення зовнішнього вигляду рубця;
- нічна пітливість;
- втрата маси тіла;
- біль у животі або грудній клітці.

Серйозні побічні ефекти і що з ними робити			
Симптом/ефект	Поговоріть з лікарем або фармацевтом		Припиніть прийом лікарського засобу та зверніться до лікаря або фармацевта
	Тільки, якщо тяжкі	У всіх випадках	
ДУЖЕ ЧАСТО Реакція в місці введення		✓	
ЧАСТО Симптоми, що являють собою кашель та застуду, включаючи біль у горлі		✓	
Головний біль	✓		
Висип		✓	
Нудота		✓	
Пневмонія		✓	✓
Лихоманка		✓	
Біль у животі	✓		
НЕЧАСТО Туберкульоз		✓	✓
Інші тяжкі інфекції		✓	✓
Порушення з боку нервової системи		✓	✓
Апендицит		✓	✓
Згустки крові: біль у животі, біль у грудній клітці, біль у ногах або руках із почервонінням та набряком		✓	✓
Інфекції сечового міхура (хворобливе сечовипускання)		✓	✓
Гепатитна жовтяниця (жовта шкіра, темна сеча), біль у животі, втома.		✓	✓

Якщо у Вас/Вашої дитини є болісний симптом або побічний ефект, які не наведені тут, або вони настільки загострюються, що перешкоджають Вашій повсякденній діяльності/повсякденній діяльності Вашої дитини, поговоріть із Вашим медичним працівником/медичним працівником Вашої дитини.

Загальні поради щодо рецептурних лікарських препаратів

Зверніться до Вашого лікаря/лікаря Вашої дитини або іншого медичного працівника, якщо у Вас/Вашої дитини є будь-які запитання щодо цього лікарського засобу або Вашого захворювання/захворювання Вашої дитини. Іноді лікарські засоби призначають для цілей, що відрізняються від тих, які зазначені у брошурі **ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ДЛЯ ПАЦІЄНТА**. Якщо Ви/Ваша дитина маєте будь-які сумніви щодо цього лікарського засобу, зверніться до лікаря. Лікар або фармацевт може надати Вам/Вашій дитині інформацію про цей лікарський засіб, яка призначена для медичних працівників. Не використовуйте цей лікарський засіб для лікування стану, для якого він не був призначений. Не діліться цим лікарським засобом із іншими людьми. Безкоштовна інформаційна служба також доступна за номером 1-844-820-5468.

Повідомлення про побічні ефекти

Ви можете повідомити про будь-які підозрювані побічні ефекти, пов'язані із застосуванням лікарських засобів, до Міністерства охорони здоров'я Канади,

- перейшовши на веб-сторінку Повідомлення про побічні реакції (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffectcanada/adverse-reaction-reporting.html>) для отримання інформації про те, як зробити повідомлення онлайн, електронною поштою або факсом; або
- безкоштовно зателефонувавши за номером 1-866-234-2345.

ПРИМІТКА: Зверніться до Вашого медичного працівника, якщо вам потрібна інформація про те, як попередити виникнення побічних ефектів. Програма активного моніторингу Канади не надає медичних консультацій.

Зберігання.

Зберігати при температурі від 2 °C до 8 °C (у холодильнику) в оригінальній картонній коробці до моменту його застосування. **НЕ ЗАМОРОЖУВАТИ ХАДЛІМУ та ХАДЛІМУ ПушТач**. Захищати від дії світла. ХАДЛІМА та ХАДЛІМА ПушТач при зберіганні в холодильнику залишаються стабільними до закінчення терміну придатності, нанесеного на автоінжектор або попередньо наповнений шприц. Не застосовувати після закінчення терміну придатності.

У разі необхідності, наприклад, якщо Ви/Ваша дитина подорожуєте, ХАДЛІМУ або ХАДЛІМУ ПушТач слід зберігати при кімнатній температурі (до 25°C/77°F) протягом одного періоду не більше 28 діб.

Після вилучення з холодильника для зберігання при кімнатній температурі ХАДЛІМУ або ХАДЛІМУ ПушТач слід використати протягом 28 діб, навіть якщо він був знову поміщений у холодильник. У разі невикористання ХАДЛІМИ або ХАДЛІМИ ПушТач протягом 28 діб, її слід утилізувати. Вам слід записати дату, коли ХАДЛІМУ або ХАДЛІМУ ПушТач вперше дістали з холодильника. Слід бути обережним, щоб уникнути падіння або розбиття препарату, оскільки він містить скляний шприц.

Зберігати в недоступному для дітей місці та поза полем зору дітей.

Якщо вам потрібна додаткова інформація про ХАДЛІМУ (або ХАДЛІМУ ПушТач):

- зверніться до Вашого лікаря/лікаря Вашої дитини;
- знайдіть повну монографію на лікарський засіб, яка підготовлена для медичних працівників та містить цю Інформацію про лікарський засіб для пацієнтів, перейшовши на веб-сайт Міністерства охорони здоров'я Канади (<https://www.canada.ca/en/health-canada.html>); веб-сайт канадського дистриб'ютора (Органон Канада Інк.) www.organon.ca або зателефонувавши за номером 1-844-820-5468.

Інструкція із застосування.

Нижченаведені інструкції призначені для приготування та введення дози ХАДЛІМИ за допомогою попередньо наповненого шприца для одноразового використання (або ХАДЛІМИ ПушТач за допомогою автоінжектора для одноразового використання).

Ваш попередньо наповнений шприц:



ковпачок
голки



корпус з
віконцем



упор для
пальця



поршень

Крок 1. Підготуйте необхідні матеріали

- Помістіть шприц і невідкриті спиртові серветки на чисту, суху поверхню.
- Не забудьте вимити руки!
- Поки не знімайте ковпачок!

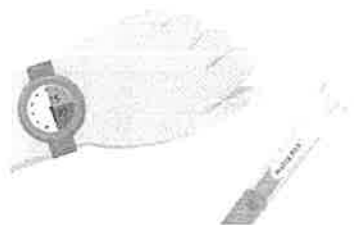


(продається окремо)



Крок 2. Зачекайте 15-30 хвилин

- Зачекайте 15-30 хвилин, поки ваш шприц нагріється до кімнатної температури, що допоможе зменшити біль під час ін'єкції.
- Поки не знімайте ковпачок!



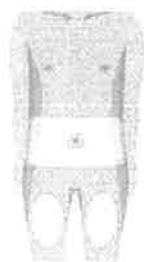
Крок 3. Перевірте зовнішній вигляд лікарського засобу та термін придатності

- Переконайтеся, що ваш лікарський засіб є прозорим, не містить механічних часток, є безбарвним та в нього не закінчився термін придатності.
- Ви можете помітити бульбашку повітря, що є нормальним явищем. Видаляти її немає необхідності.
- Поки не знімайте ковпачок!



Крок 4. Виберіть місце та очистити шкіру

- Виберіть місце для введення ін'єкції на вашому тілі. Найкраще за все підходять живіт або стегна.
- Протріть шкіру в місці введення спиртовою серветкою.
- Не вводьте препарат у ділянку, де шкіра є чутливою, має синці, шрами, лущення або почервоніння.

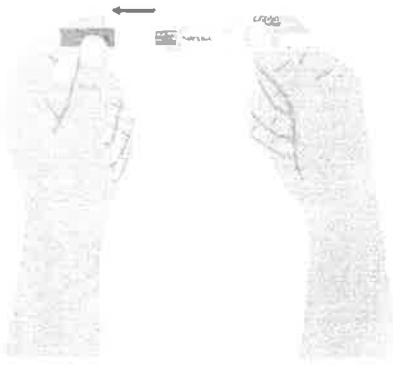


✓ Очистіть шкіру!



Крок 5. Зніміть ковпачок з голки

- Обережно зніміть ковпачок з голки.



Крок 6. Стисніть шкіру в складку та введіть голку

- Обережно затисніть шкіру та введіть у неї голку до упору.



Крок 7. Натисніть поршень до упору

- Міцно тримайте шприц та натисніть поршень до упору.
- Потім зніміть великий палець з поршня для того, щоб голка повернулася назад до корпусу шприца.



Крок 8. Витягніть шприц та утилізуйте його

- Витягніть шприц зі шкіри.
- Переконайтесь у тому, що голка повернулася до корпусу шприца та утилізуйте шприц у контейнер для гострих предметів.

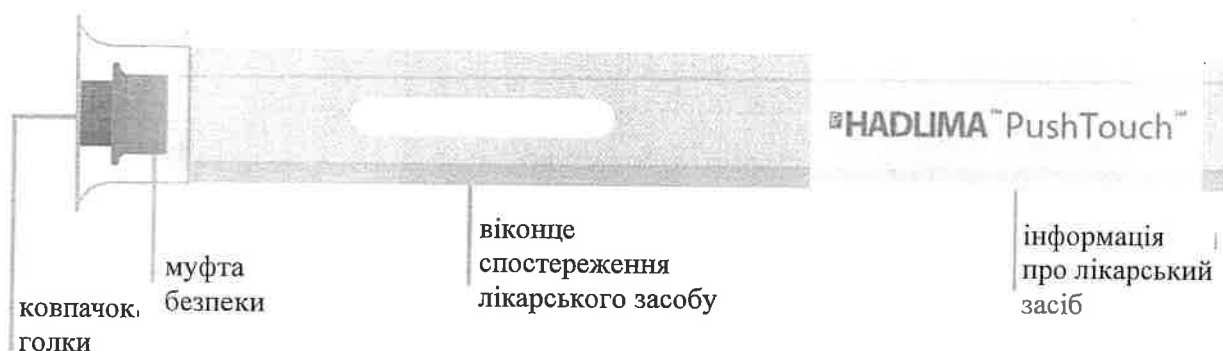
Ви отримали свою дозу, якщо...

- ✓ Голка повернулася
- ✓ Лікарський засіб не витік (невелика крапля є нормальним явищем).



Ваш однодозовий автоінжектор

- На вашому автоінжекторі немає кнопки!
- Голка захована під зеленою муфтою безпеки. Коли ви міцно притиснете пристрій до шкіри, ін'єкція розпочнеться автоматично.



Крок 1. Підготуйте необхідні матеріали

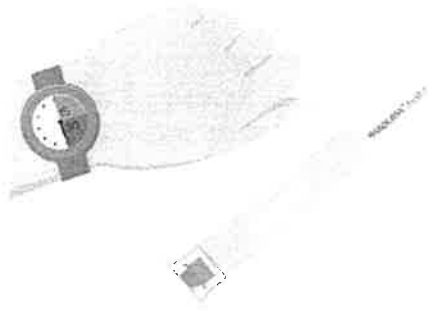
- Помістіть автоінжектор і невідкриті спиртові серветки на чисту, суху поверхню.
- Не забудьте вимити руки!
- Поки не знімайте ковпачок!



Крок 2. Зачекайте 15-30 хвилин

- Зачекайте 15-30 хвилин, поки ваш автоінжектор нагріється до кімнатної температури, що допоможе зменшити біль під час ін'єкції.

- Поки не знімайте ковпачок!



Крок 3. Перевірте зовнішній вигляд лікарського засобу та термін придатності

- Завжди слід переконатися, що ваш лікарський засіб є прозорим, не містить механічних часток, є безбарвним та у нього не закінчився термін придатності.
- Ви можете помітити бульбашку повітря, що є нормальним явищем.
- Поки не знімайте ковпачок!



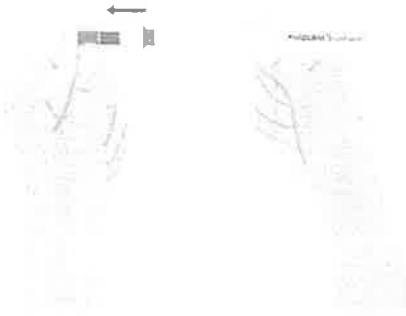
Крок 4. Виберіть місце та очистіть шкіру

- Виберіть місце для введення ін'єкції на вашому тілі.
- Найкраще за все підходять живіт або стегна.
- Протріть місце введення спиртовою серветкою.
- Не слід обирати ділянку, де шкіра є чутливою, має синці, шрами, лущення або почервоніння.

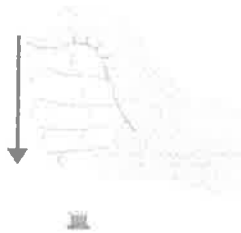


Крок 5. Зніміть прозорий ковпачок з голки.

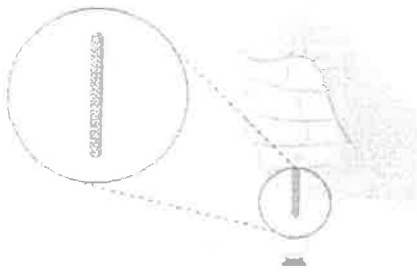
- Обережно зніміть з автоінжектора прозорий ковпачок голки з металевою серединою.

**Крок 6. Помістіть зелену муфту безпеки, натисніть та тримайте**

- Помістіть зелену муфту безпеки під прямим кутом на шкіру до місця введення та міцно притисніть весь пристрій, щоб розпочати ін'єкцію.
- Коли Ви притиснете, ін'єкція розпочнеться.
- Ви можете почути перше клацання.

**Крок 7. Продовжуйте притискати**

- Притисніть автоінжектор до шкіри, поки жовтий індикатор не заповнить віконце для лікарського засобу та припинить рухатися.
- За декілька секунд після цього Ви можете почути друге клацання.



Крок 8. Переконайтесь у завершенні та утилізуйте автоінжектор

- Переконайтесь у тому, що віконце для лікарського засобу є повністю жовтим.
- Утилізуйте ваш автоінжектор у контейнер для гострих предметів.

Ви отримали свою дозу,
якщо...
• Віконце є жовтим
• Лікарський засіб не витік
(невеличка крапля є нормальним
явищем).



Цей листок-вкладка був підготовлений компанією Самсунг Біоепіс Ко., Лтд.

Останній перегляд: 28 червня 2021 р.

Хуміра, Елбрел, Ремікейд, Цимзія, Сімпоні, Оренція та Кінерет є торговими найменуваннями відповідного(-их) власника (-ів).