

▼ Цей лікарський засіб підлягає додатковому моніторингу. Це дає можливість швидко виявляти нову інформацію щодо безпеки. Просимо медичних працівників повідомляти про будь-які підозри про побічні реакції. Процедуру повідомлення про побічні реакції див. у розділі 4.8.

## 1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Хайрімос, 20 мг, розчин для ін'єкцій у попередньо наповненому шприці

Хайрімос, 40 мг, розчин для ін'єкцій у попередньо наповненому шприці

Хайрімос, 40 мг, розчин для ін'єкцій у попередньо наповненому шприці-ручці

## 2. КІЛЬКІСНИЙ ТА ЯКІСНИЙ СКЛАД

Хайрімос, 20 мг, розчин для ін'єкцій у попередньо наповненому шприці:

Один попередньо наповнений однодозовий шприц 0,4 мл містить 20 мг адалімумабу.

Хайрімос, 40 мг, розчин для ін'єкцій у попередньо наповненому шприці:

Один попередньо наповнений однодозовий шприц 0,8 мл містить адалімумаб 40 мг.

Хайрімос, 40 мг, розчин для ін'єкцій у попередньо наповненому шприці-ручці:

Один попередньо наповнений однодозовий шприц-ручка 0,8 мл містить адалімумаб 40 мг.

Адалімумаб - це рекомбінантне моноклональне антитіло людини, що виробляється в клітинах яєчників китайського хом'ячка.

Повний перелік допоміжних речовин див. у розділі 6.1.

## 3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Розчин для ін'єкцій.

Прозорий або злегка опалесцентний, безбарвний або злегка жовтуватий розчин.

## 4. КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

### 4.1 Показання до застосування

#### Ревматоїдний артрит

Хайрімос у комбінації з метотрексатом показаний для:

- лікування ревматоїдного артриту середнього та високого ступеня активності у дорослих пацієнтів, коли адекватна відповідь на терапію протиревматичними препаратами, що модифікують перебіг захворювання, включаючи метотрексат, не була адекватною.
- лікування активного прогресуючого ревматоїдного артриту високого ступеня активності у дорослих пацієнтів, які раніше не отримували терапію метотрексатом.

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

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

#### Ювенільний ідіопатичний артрит

##### *Поліартикулярний ювенільний ідіопатичний артрит*

Хайрімос у комбінації з метотрексатом показаний для лікування активного поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артриту у пацієнтів віком від 2 років, у яких не отримано адекватної відповіді на терапію одним або кількома протиревматичними препаратами, що модифікують перебіг захворювання (ППМЗ). Хайрімос можна застосовувати як монотерапію у разі непереносимості метотрексату або коли продовження терапії метотрексатом є неприйнятним (інформацію щодо ефективності при монотерапії див. у розділі 5.1). Адалімумаб не досліджувався у пацієнтів віком до 2 років.

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ З  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





Ентезит-асоційований артрит

Хайрімоз показаний для лікування активного ентезит-асоційованого артриту у пацієнтів віком від 6 років, у яких не отримано адекватної відповіді на традиційну терапію, або при наявності непереносимості чи медичних протипоказань до таких видів терапії (див. розділ 5.1).

Аксіальний спондилоартрит

Анкілозуючий спондиліт (АС)

Хайрімоз показаний для лікування дорослих пацієнтів з високим ступенем активності анкілозуючого спондиліту, у яких не отримано адекватної відповіді на традиційну терапію.

Аксіальний спондилоартрит без рентгенологічного підтвердження АС

Хайрімоз показаний для лікування дорослих пацієнтів з високим ступенем активності аксіального спондилоартриту без рентгенологічного підтвердження АС, але з наявними ознаками запалення, на підставі підвищеного рівня С-реактивного білку та/або за результатами МРТ, у яких не отримано адекватної відповіді або виникла непереносимість протизапальних засобів.

Псоріатичний артрит

Хайрімоз показаний для лікування активного та прогресуючого псоріатичного артриту у дорослих пацієнтів, у яких не отримано адекватної відповіді на попередню терапію протиревматичними препаратами, що модифікують перебіг захворювання.

Адалімумаб продемонстрував уповільнення темпів прогресування ураження периферичних суглобів, що визначається за допомогою рентгенографії, у пацієнтів із симетричною поліартикулярною формою захворювання (див. розділ 5.1) та покращення функціонального стану.

Псоріаз

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

Бляшковий псоріаз у дітей

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

Гнійний гідраденіт (ГГ)

Хайрімоз показаний для лікування активного помірного та тяжкого гнійного гідраденіту (аспе inversa) у дорослих та підлітків віком від 12 років, у яких не отримано прогресуючого псоріатичного артриту у дорослих пацієнтів, у яких не отримано адекватної відповіді на традиційну системну терапію ГГ (див. розділи 5.1 та 5.2).

Хвороба Крона

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

Хвороба Крона у дітей

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

Виразковий коліт

Хайрімоз показаний для лікування виразкового коліту середнього та високого ступеня активності у дорослих пацієнтів, у яких не отримано адекватної відповіді на традиційну терапію, включаючи терапію кортикостероїдами та/або 6-меркаптопурином (6-MP) або азатиоприном (AZA), або при наявності непереносимості чи медичних протипоказань до таких видів терапії.

Увеїт

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ З  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





Хайрімос показаний для лікування неінфекційного проміжного, заднього та панувеїту у дорослих пацієнтів, у яких не отримано адекватної відповіді на терапію кортикостероїдами, яким необхідно знизити дозу кортикостероїдів або при наявності непереносимості чи медичних протипоказань до терапії кортикостероїдами.

Увеїт у дітей

Хайрімос показаний для лікування хронічного неінфекційного переднього увеїту у дітей віком від 2 років, у яких не отримано адекватної відповіді або при наявності непереносимості чи медичних протипоказань до традиційної терапії.

**4.2 Спосіб застосування та дози**

Лікування препаратом Хайрімос слід розпочинати та проводити під наглядом лікаря, що має досвід діагностування та лікування відповідних станів. Офтальмологам рекомендовано проконсультуватися з відповідним спеціалістом перед тим, як призначати терапію препаратом Хайрімос (див. розділ 4.4). Пацієнтам, які лікуються препаратом Хайрімос, слід видавати Пам'ятку для пацієнта.

Хайрімос можна вводити самостійно тільки у разі, якщо пацієнт пройшов відповідний інструктаж у лікаря щодо техніки введення ін'єкції та лікар підтвердив, що це можливо.

Під час лікування препаратом Хайрімос інші супутні види терапії (наприклад терапію кортикостероїдами та/або імуномодулюючими препаратами) потрібно переглянути.

Дозування

*Ревматоїдний артрит*

Рекомендована доза для дорослих пацієнтів становить 40 мг 1 раз на 2 тижні підшкірно. Під час терапії препаратом Хайрімос необхідно продовжувати застосовувати метотрексат.

Під час терапії препаратом Хайрімос можна продовжувати терапію глюкокортикоїдами, саліцилатами, нестероїдними протизапальними препаратами, анальгетиками. Щодо застосування інших протиревматичних препаратів, які модифікують перебіг захворювання, крім метотрексату, див. розділи 4.4 та 5.1.

У разі монотерапії деяким пацієнтам, в яких спостерігається зменшення відповіді на Хайрімос, може бути виправданим збільшення частоти введення адаліумабу до 40 мг 1 раз на тиждень або 80 мг 1 раз на 2 тижні.

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

Переривання терапії

Якщо необхідно, можна перервати терапію (наприклад, перед хірургічним втручанням або у разі тяжкої інфекції).

Згідно з наявними даними після повернення до терапії через 70 днів або більше клінічна відповідь та профіль безпеки є подібними до тих, що були до перерви.

*Анкілозуючий спондиліт, аксіальний спондилоартрит без рентгенологічного підтвердження АС та псоріатичний артрит*

Рекомендована доза Хайрімос для пацієнтів з анкілозуючим спондилітом, аксіальним спондилоартритом без рентгенологічного підтвердження АС та з псоріатичним артритом становить адаліумаб 40 мг 1 раз на 2 тижні підшкірно.

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

*Псоріаз*

Рекомендована початкова доза Хайрімос для дорослих пацієнтів становить 80 мг підшкірно, потім 40 мг підшкірно 1 раз на 2 тижні, починаючи через 1 тиждень після початкової дози.

Слід ретельно переглянути необхідність продовження терапії препаратом Хайрімос для пацієнтів, у яких не спостерігається клінічної відповіді після цього періоду.

СТ. ФАХІВЕЦЬ 3  
РЕЄСТРАЦІЯ ЛЗ.





Понад 16 тижнів пацієнтам з незадовільною відповіддю на Хайрімос 40 мг 1 раз на 2 тижні може бути показане збільшення дози до 40 мг 1 раз на тиждень або 80 мг 1 раз на 2 тижні. Користь та ризики продовження терапії 40 мг на тиждень або 80 мг 1 раз на 2 тижні слід ретельно переглянути у пацієнта з незадовільною відповіддю після збільшення дози (див. розділ 5.1). Якщо задовільна відповідь досягається при застосуванні 40 мг 1 раз на тиждень або 80 мг 1 раз на 2 тижні, дозу згодом можна зменшити до 40 мг 1 раз на 2 тижні.

*Гнійний гідраденіт*

Рекомендований режим дозування Хайрімос для дорослих пацієнтів з гнійним гідраденітом (ГГ) - 160 мг початково у день 1 (у вигляді 4 ін'єкцій 40 мг в один день або по 2 ін'єкції 40 мг на день протягом двох днів поспіль), потім 80 мг через 2 тижні на день 15 (у вигляді 2 ін'єкцій 40 мг в один день). По закінченню двох тижнів (день 29) рекомендована доза становить 40 мг 1 раз на тиждень або 80 мг 1 раз на 2 тижні (у вигляді 2 ін'єкцій 40 мг в один день). Впродовж терапії препаратом Хайрімос можна продовжувати приймати антибіотики, якщо це необхідно. Також рекомендовано продовжувати щоденне місцеве промивання антисептиками уражених ділянок під час лікування Хайрімос.

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

При перериванні терапії можливе повернення до застосування Хайрімос в дозі 40 мг 1 раз на тиждень або 80 мг 1 раз на 2 тижні (див. розділ 5.1).

При довготривалій терапії необхідно періодично оцінювати співвідношення користь/ризик (див. розділ 5.1).

*Хвороба Крона*

Рекомендований індукційний режим дозування Хайрімос для дорослих пацієнтів з помірною або тяжкою активною хворобою Крона - 80 мг на 0 тижні, потім 40 мг на 2 тижні. Якщо необхідно отримати більш швидку клінічну відповідь, можливий режим дозування становить 160 мг на 0 тижні (у вигляді 4 ін'єкцій 40 мг в один день або 2 ін'єкції 40 мг на день протягом двох днів поспіль), 80 мг на 2 тижні (у вигляді 2 ін'єкцій 40 мг в один день). Необхідно взяти до уваги, що ризик виникнення побічних реакцій підвищується під час індукції.

Після індукційної терапії рекомендована доза становить 40 мг 1 раз на 2 тижні підшкірно. Альтернативно, якщо пацієнт припинив терапію Хайрімос, і знову з'явилися симптоми захворювання, терапію препаратом Хайрімос можна розпочати знову. Існують обмежені дані щодо повторної терапії препаратом Хайрімос після перерви більше ніж на 8 тижнів від введення останньої дози.

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

При зменшенні клінічної відповіді деякі пацієнти можуть потребувати збільшення частоти введення препарату до 40 мг 1 раз на тиждень або 80 мг 1 раз на 2 тижні підшкірно.

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

*Виразковий коліт*

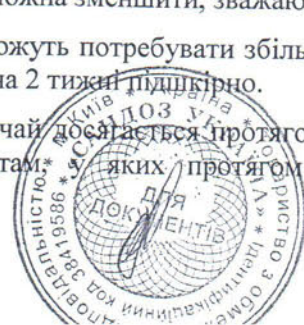
Рекомендований індукційний режим дозування Хайрімос для дорослих пацієнтів з помірним або тяжким виразковим колітом - 160 мг на 0 тижні (у вигляді 4 ін'єкцій 40 мг в один день або 2 ін'єкцій 40 мг на день протягом двох днів поспіль) та 80 мг на 2 тижні (у вигляді 2 ін'єкцій 40 мг в один день). Після індукційної терапії рекомендована доза становить 40 мг 1 раз на 2 тижні у вигляді підшкірної ін'єкції.

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

При зменшенні клінічної відповіді деякі пацієнти можуть потребувати збільшення частоти введення препарату до 40 мг 1 раз на тиждень або 80 мг 1 раз на 2 тижні підшкірно.

Згідно з наявними даними, клінічна відповідь зазвичай досягається протягом 2-8 тижнів лікування. Терапію Хайрімос не слід продовжувати пацієнтам, у яких протягом вказаного терміну не спостерігається відповіді на лікування.

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ З  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





Увеїт

34

Рекомендована початкова доза Хайрімоз для дорослих пацієнтів з увеїтом становить 80 мг, потім 40 мг 1 раз на 2 тижні, починаючи з першого тижня після початкової дози. Існують обмежені дані щодо введення лише Хайрімоз як стартової терапії. Терапію препаратом Хайрімоз можна розпочати в комбінації з кортикостероїдами та/або з іншими небіологічними імуномодулюючими препаратами. Дози супутніх кортикостероїдів можна зменшувати відповідно до клінічної практики, починаючи через два тижні після початку терапії Хайрімоз.

Рекомендується щорічно оцінювати співвідношення користь/ризик довготривалої терапії (див. розділ 5.1).

#### Спеціальні категорії пацієнтів

*Пацієнти літнього віку*

Коригування дози не потрібне.

*Ниркова та/або печінкова недостатність*

Застосування Хайрімоз таким пацієнтам не досліджувалось, тому рекомендації щодо дози відсутні.

*Застосування в педіатрії*

#### Ювенільний ідіопатичний артрит

Поліартикулярний ювенільний ідіопатичний артрит у дітей віком від 2 років

Рекомендована доза Хайрімоз для пацієнтів з поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом віком від 2 років залежить від маси тіла (Таблиця 1). Хайрімоз застосовують 1 раз на 2 тижні підшкірно.

Таблиця 1.

#### Дозування Хайрімоз для пацієнтів з поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом

Маса тіла	Режим дозування
Від 10 кг до 30 кг	20 мг 1 раз на 2 тижні
≥ 30 кг	40 мг 1 раз на 2 тижні

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

Адалімумаб не вивчався за цим показанням у дітей віком до 2 років.

#### Ентезит-асоційований артрит

Рекомендована доза Хайрімоз для пацієнтів з ентезит-асоційованим артритом віком від 6 років залежить від маси тіла (Таблиця 2). Хайрімоз застосовують 1 раз на 2 тижні підшкірно.

Таблиця 2.

#### Дозування Хайрімоз для пацієнтів з ентезит-асоційованим артритом

Маса тіла	Режим дозування
Від 15 кг до 30 кг	20 мг 1 раз на 2 тижні
≥ 30 кг	40 мг 1 раз на 2 тижні

Адалімумаб не вивчався у пацієнтів з ентезит-асоційованим артритом віком менше 6 років.

#### Бляшковий псоріаз у дітей

Рекомендована доза Хайрімоз для пацієнтів віком від 4 до 17 років з бляшковим псоріазом залежить

ПРУДНІКОВА І. О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ 3  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





від маси тіла (Таблиця 3). Хайрімоз застосовують підшкірно.

**Таблиця 3.**  
**Дозування Хайрімоз для дітей з бляшковим псоріазом**

Маса тіла	Режим дозування
Від 15 кг до 30 кг	Початкова доза становить 20 мг, потім 20 мг 1 раз на 2 тижні починаючи через 1 тиждень після початкової дози
≥ 30 кг	Початкова доза становить 40 мг, потім 40 мг 1 раз на 2 тижні починаючи через 1 тиждень після початкової дози

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

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

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

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

Гнійний гідраденіт у підлітків (віком від 12 років та з масою тіла не менше 30 кг)

Немає клінічних досліджень щодо застосування Хайрімоз підліткам з гідраденітом. Дозування адалімумабу таким пацієнтам було визначено методом фармакокінетичного моделювання та симуляції (див. розділ 5.2).

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

Для підлітків з недостатньою відповіддю на застосування Хайрімоз 40 мг 1 раз на 2 тижні може бути доцільним підвищення частоти застосування дози до 40 мг 1 раз на тиждень або 80 мг 1 раз на 2 тижні.

Під час терапії препаратом Хайрімоз можна продовжувати приймати антибіотики, якщо це необхідно. Також рекомендовано продовжувати щоденне місцеве промивання антисептиками уражених ділянок під час лікування Хайрімоз.

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

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

При довготривалій терапії необхідно періодично оцінювати співвідношення користь/ризик (див. дані щодо застосування у дорослих у розділі 5.1)

Адалімумаб не вивчався за цим показанням у дітей віком до 12 років.

Хвороба Крона у дітей

Рекомендована доза Хайрімоз для пацієнтів віком від 6 до 17 років з хворобою Крона залежить від маси тіла (Таблиця 4). Хайрімоз застосовують підшкірно.

**Таблиця 4.**  
**Дозування Хайрімоз для дітей із хворобою Крона**

Маса тіла	Індукційна доза	Підтримуюча терапія, починаючи з 4 тижня

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ З  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





< 40 кг	<ul style="list-style-type: none"> <li>40 мг на 0 тижні та 20 мг на 2 тижні</li> </ul> <p>Якщо існує потреба в більш швидкій відповіді на терапію, враховуючи, що ризик виникнення побічних реакцій підвищується під час індукції, можна використовувати таку схему:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>80 мг на 0 тижні та 40 мг на 2 тижні</li> </ul>	20 мг 1 раз на 2 тижні
≥ 40 кг	<ul style="list-style-type: none"> <li>80 мг на 0 тижні та 40 мг на 2 тижні</li> </ul> <p>Якщо існує потреба в більш швидкій відповіді на терапію, враховуючи, що ризик виникнення побічних реакцій підвищується під час індукції, можна використовувати таку схему:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>160 мг на 0 тижні та 80 мг на 2 тижні</li> </ul>	40 мг 1 раз на 2 тижні

Для пацієнтів з недостатньою відповіддю може бути доцільним збільшення частоти застосувань Хайрімоз.

- < 40 кг: 20 мг 1 раз на тиждень
- ≥ 40 кг: 40 мг 1 раз на тиждень або 80 мг 1 раз на 2 тижні

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

Адалімумаб не вивчався за цим показанням у дітей віком до 6 років.

Увеїт у дітей

Рекомендована доза Хайрімоз для дітей з увеїтом віком від 2 років залежить від маси тіла (Таблиця 5). Хайрімоз застосовують підшкірно.

Немає даних щодо застосування Хайрімоз без супутньої терапії метотрексатом дітям з увеїтом.

**Таблиця 5.**  
**Дозування Хайрімоз для дітей з увеїтом**

Маса тіла	Режим дозування
< 30 кг	20 мг 1 раз на 2 тижні в комбінації з метотрексатом
≥ 30 кг	40 мг 1 раз на 2 тижні в комбінації з метотрексатом

Початкова навантажувальна доза Хайрімоз становить 40 мг для пацієнтів з масою тіла до 30 кг і 80 мг для пацієнтів, маса тіла яких 30 кг і більше; її можна ввести за тиждень до початку підтримуючої терапії. Немає клінічних даних щодо введення початкової навантажувальної дози Хайрімоз дітям віком до 6 років (див. розділ 5.2).

Адалімумаб не вивчався за цим показанням у дітей віком до 2 років.

Рекомендується щорічно оцінювати користь та ризик довготривалого лікування (див. розділ 5.1).

Виразковий коліт у дітей

Безпека та ефективність адалімумабу у дітей віком 4-17 років не встановлена. Дані відсутні.

Адалімумаб не вивчався за цим показанням у дітей віком до 4 років.

Псоріатичний артрит та аксіальний спондилоартрит, включаючи анкілозуючий спондиліт

Адалімумаб не вивчався за показаннями «анкілозуючий спондиліт» і «псоріатичний артрит» у дітей.

Спосіб застосування

Хайрімоз застосовують шляхом підшкірної ін'єкції.

Повна інструкція із застосування міститься в упаковці.

Адалімумаб доступний в інших формах.

СТ. ФАХІВЕЦЬ З РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





### 4.3 Протипоказання

Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин, перерахованих у розділі 6.1.

Активний туберкульоз або інші тяжкі інфекції, такі як сепсис, та опортуністичні інфекції (див. розділ 4.4).

Помірна або тяжка серцева недостатність (клас NYHA III/IV) (див. розділ 4.4).

### 4.4 Спеціальні попередження та запобіжні заходи при застосуванні

#### Відстеження

Для забезпечення покращення відстеження біологічних лікарських засобів торгова назва введеного препарату та номер серії повинні бути чітко задокументовані.

#### Інфекції

Пацієнти, які застосовують антагоністи ФНП, більш схильні до розвитку серйозних інфекцій. Порушення функції легенів може збільшити ризик інфекцій. Тому до, під час та після лікування препаратом Хайрімос пацієнтам слід забезпечити ретельний моніторинг на наявність інфекцій, включаючи туберкульоз. Оскільки елімінація адаліумабу може зайняти до чотирьох місяців, моніторинг слід продовжувати протягом усього цього періоду.

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

Необхідно провести повне обстеження та ретельно спостерігати за пацієнтами, у яких під час лікування препаратом Хайрімос розвинулася нова інфекція. При розвитку тяжкої інфекції або сепсису слід припинити лікування Хайрімос та застосувати відповідні протимікробні або протигрибкові препарати, поки інфекція не буде контрольована. Слід з особливою обережністю призначати Хайрімос пацієнтам з рекурентними інфекціями або при преморбідних станах, що підвищують схильність до розвитку інфекцій, включаючи використання супутніх імуносупресивних засобів.

#### *Серйозні інфекції*

У пацієнтів, які отримували адаліумаб, повідомлялося про серйозні інфекції, включаючи сепсис, через бактеріальні, мікобактеріальні, інвазивні грибкові, паразитарні, вірусні або інші опортуністичні інфекції, такі як лістеріоз, легіонельоз та пневмоцистит.

Інші серйозні інфекції, виявлені в клінічних випробуваннях, включають пневмонію, піелонефрит, септичний артрит та септицемію. Повідомлялося про госпіталізацію або летальні наслідки, пов'язані з інфекціями.

#### *Туберкульоз*

Повідомлялося про випадки реактивації та про розвиток нової інфекції туберкульозу, включаючи легеневу та нелегеневу форми (тобто дисемінований туберкульоз), у пацієнтів, які отримували адаліумаб.

До початку терапії препаратом Хайрімос всіх пацієнтів потрібно ретельно обстежити щодо активного та неактивного (латентного) туберкульозу. Обстеження повинно включати вичерпну оцінку анамнезу пацієнта з туберкульозом або відомості про можливі контакти з хворими на активний туберкульоз та про попередню та/або супутню імуносупресивну терапію. Всім пацієнтам до початку терапії слід провести шкірний туберкуліновий тест (проба Манту) та рентгенографію грудної клітки (можуть застосовуватися місцеві рекомендації). Рекомендується записувати факт проведення та результати цих тестів до Пам'ятки для пацієнта. Лікарі повинні пам'ятати про ризик хибно негативних результатів туберкулінової проби, особливо у пацієнтів у тяжкому стані або з ослабленим імунітетом.

Якщо діагностовано активний туберкульоз, терапію препаратом Хайрімос починати не слід (див. розділ 4.3).

У всіх описаних нижче ситуаціях слід дуже ретельно зважувати співвідношення користь/ризик терапії.





При підозрі на латентний туберкульоз слід проконсультуватися з лікарем, який має досвід лікування туберкульозу.

Якщо діагностовано латентний туберкульоз, необхідно розпочати відповідне лікування з протитуберкульозною профілактикою перед початком терапії Хайрімос відповідно до місцевих рекомендацій.

Також слід розглянути доцільність проведення протитуберкульозної профілактики перед початком застосування препарату Хайрімос у пацієнтів з декількома або значними факторами ризику туберкульозу, незважаючи на негативні результати тесту на туберкульоз, та у пацієнтів з латентним або активним туберкульозом в минулому, у яких адекватний перебіг лікування не може бути підтверджено.

Незважаючи на профілактичне протитуберкульозне лікування, випадки реактивації туберкульозу траплялися у пацієнтів, які отримували адалімумаб. У деяких пацієнтів, які успішно пройшли лікування активного туберкульозу, туберкульоз рецидивував під час лікування адалімумабом.

Пацієнтів потрібно попередити про необхідність консультації з лікарем у разі появи ознак, що нагадують симптоми туберкульозу (наприклад, постійний кашель, зменшення маси тіла, субфебрильна температура, апатія) під час або після лікування препаратом Хайрімос.

*Інші опортуністичні інфекції*

Під час лікування адалімумабом повідомлялося про розвиток опортуністичних інфекцій, у тому числі інвазивних грибкових інфекцій. Іноді такі інфекції своєчасно не діагностувалися у пацієнтів, які отримували антагоністи ФНП, що призводило до пізнього початку лікування та іноді мало летальні наслідки.

Усім пацієнтам у разі розвитку лихоманки, нездужання, зменшення маси тіла, підвищення пітливості, кашлю, задишки та/або інфільтратів у легенях або інших ознак серйозного системного захворювання (з шоком або без) слід негайно провести обстеження на предмет інвазивних грибкових інфекцій та негайно припинити лікування Хайрімос. Діагностування та призначення емпіричної протигрибкової терапії у цих пацієнтів слід проводити за консультацією з лікарем, який має досвід у догляді за хворими на інвазивні грибкові інфекції.

Реактивація гепатиту В

Випадки реактивації гепатиту В спостерігались у пацієнтів, які отримували антагоністи ФНП, включаючи адалімумаб, які є хронічними носіями цього вірусу (тобто позитивні результати тесту на поверхневі антигени). Деякі випадки мали летальний наслідок. Перед початком лікування препаратом Хайрімос пацієнтам слід проводити обстеження на наявність інфекції ВГВ. Пацієнтам з позитивним результатом тесту на інфекцію гепатиту В рекомендується проконсультуватися з лікарем, який має досвід лікування гепатиту В.

Пацієнтам-носіям ВГВ слід забезпечити ретельний моніторинг на предмет ознак та симптомів реактивації ВГВ під час терапії та декілька місяців після припинення лікування. Немає даних щодо ефективності та безпеки застосування протівірусних препаратів для профілактики реактивації ВГВ у носіїв, які отримують антагоністи ФНП. При реактивації ВГВ слід припинити терапію препаратом Хайрімос і призначити ефективне протівірусне лікування та відповідну підтримуючу терапію.

Неврологічні розлади

При застосуванні антагоністів ФНП, у тому числі адалімумабу, повідомлялося про поодинокі випадки появи або загострення клінічних симптомів та/або радіографічних ознак демієлінізуючих захворювань центральної нервової системи, включаючи розсіяний склероз, неврит зорового нерва та демієлінізуючі захворювання периферичної нервової системи, включаючи синдром Гійєна - Барре. Слід з обережністю призначати Хайрімос пацієнтам з демієлінізуючими розладами центральної або периферичної нервової системи. Необхідно припинити терапію препаратом Хайрімос у разі виникнення зазначених розладів. Відомо, що існує зв'язок між проміжним увеїтом та демієлінізуючими розладами центральної нервової системи. Неврологічне обстеження необхідно проводити пацієнтам з неінфекційним проміжним увеїтом до початку та регулярно під час терапії препаратом Хайрімос, щоб оцінювати розвиток демієлінізуючих розладів центральної нервової системи.

Алергічні реакції

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ З  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





Під час клінічних випробувань серйозні алергічні реакції, пов'язані з адалімумабом, виникали рідко. Несерйозні алергічні реакції, пов'язані з адалімумабом, спостерігались нечасто під час клінічних випробувань. Повідомлялося про серйозні алергічні реакції, включаючи анафілаксію, після адалімумабу. При виникненні анафілактичної реакції або іншої серйозної алергічної реакції необхідно негайно припинити застосування Хайрімоз і розпочати відповідну терапію.

Імуносупресія

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

Злоякісні новоутворення та лімфопроліферативні розлади

У контрольованих клінічних дослідженнях антагоністів ФНП частіше повідомлялося про розвиток злоякісних новоутворень у пацієнтів, які отримували антагоніст ФНП, ніж у пацієнтів контрольної групи. Тим не менш, їх частота була рідкісною. У постмаркетинговому періоді були зафіксовані випадки лейкемії у пацієнтів, які отримували антагоніст ФНП. Існує підвищений фоновий ризик лімфоми та лейкемії у хворих на ревматоїдний артрит із тривалим високоактивним запальним захворюванням, що ускладнює оцінку ризику. На підставі сучасних знань не можна виключити можливий ризик розвитку лімфом, лейкемії та інших злоякісних новоутворень у пацієнтів, які отримують антагоніст ФНП.

Повідомлялося про окремі випадки розвитку злоякісних новоутворень з летальним наслідком у дітей, підлітків та молодих дорослих (віком до 22 років), які отримували лікування антагоністами ФНП (початок терапії у  $\leq 18$  років), включаючи адалімумаб, у постмаркетингових умовах. Приблизно половина з цих випадків - лімфоми. Інші випадки були представлені різними видами злоякісних новоутворень, серед них повідомлялося про рідкісні випадки злоякісних новоутворень, які зазвичай пов'язані з імуносупресією. Не можна виключити ризик розвитку злоякісних новоутворень у дітей та підлітків, які отримують антагоністи ФНП.

У постмаркетинговій практиці у пацієнтів, які застосовували адалімумаб, рідко повідомлялося про розвиток Т-клітинної лімфоми печінки та селезінки (рідкісний тип лімфоми, що характеризується дуже агресивним перебігом та зазвичай є летальним). Більшість із цих пацієнтів раніше отримувала терапію інфліксимабом у комбінації з азатіоприном або 6-меркаптопурином для лікування запальних захворювань кишечника. Слід ретельно оцінювати потенційний ризик одночасного застосування азатіоприну або 6-меркаптопурину з препаратом Хайрімоз. Не можна виключати ризик розвитку Т-клітинної лімфоми печінки та селезінки у пацієнтів, які отримують Хайрімоз (див. розділ 4.8).

Досліджень щодо застосування адалімумабу пацієнтам зі злоякісними новоутвореннями в анамнезі або продовження терапії у пацієнтів, в яких розвилось злоякісне новоутворення, не проводилося. Тому слід з додатковою обережністю приймати рішення щодо застосування Хайрімоз таким хворим (див. розділ 4.8).

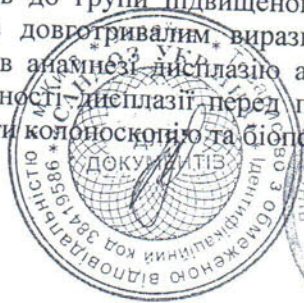
У всіх пацієнтів, особливо при інтенсивній імуносупресивній терапії в анамнезі, або у пацієнтів із псоріазом, яким проводили PUVA-терапію, слід виключити наявність немеланомного раку шкіри до та протягом періоду застосування Хайрімоз. Випадки меланоми та карциноми Меркеля відзначались у пацієнтів, які отримували антагоністи ФНП, включаючи адалімумаб (див. розділ 4.8).

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

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

Гематологічні розлади

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ З  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





40

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

#### Вакцинація

Подібні реакції антитіл на стандартну 23-валентну пневмококову вакцину та вакцинацію проти тривалентного вірусу грипу спостерігались у дослідженні у 226 дорослих пацієнтів з ревматоїдним артритом, які отримували адаліумаб або плацебо. Жодних даних щодо вторинної передачі інфекції живими вакцинами у пацієнтів, які отримували адаліумаб, не існує.

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

Пацієнтам під час застосування Хайрімос можна проводити вакцинацію, за винятком застосування живих вакцин. Застосування живих вакцин (наприклад, БЦЖ) немовлятам, які піддавалися впливу адаліумабу внутрішньоутробно, не рекомендується протягом 5 місяців після останньої ін'єкції адаліумабу матері у період вагітності.

#### Застійна серцева недостатність

У клінічному випробуванні з застосуванням іншого антагоністом ФНП спостерігалось погіршення застійної серцевої недостатності та збільшення смертності внаслідок застійної серцевої недостатності. Також повідомлялося про випадки погіршення застійної серцевої недостатності у пацієнтів, які отримували адаліумаб. Хайрімос слід застосовувати з обережністю пацієнтам із легкою серцевою недостатністю (I/II клас NYHA). Хайрімос протипоказаний при помірній та тяжкій серцевій недостатності (див. розділ 4.3). Лікування препаратом Хайрімос слід припинити у пацієнтів, у яких виникають нові або погіршуються існуючі симптоми застійної серцевої недостатності.

#### Аутоімунні процеси

Лікування препаратом Хайрімос може спричинити появу аутоантитіл. Вплив тривалого застосування адаліумабу на розвиток аутоімунних захворювань невідомий. При виникненні симптомів, що нагадують вовчакоподібний синдром, при лікуванні Хайрімос, та позитивних результатах тестів на антитіла до дволанцюгової ДНК, подальше застосування Хайрімос слід припинити (див. розділ 4.8).

#### Одночасне застосування біологічних ППМЗ або антагоністів ФНП

Спостерігалися серйозні інфекції під час клінічних досліджень супутнього застосування анакінри та іншого антагоніста ФНП етанерцепту, що не мало терапевтичних переваг у порівнянні з монотерапією етанерцептом. З огляду на характер побічних явищ, що спостерігалися під час комбінованого лікування етанерцептом та анакінрою, подібна токсичність може розвинути при комбінації анакінри та іншого антагоніста ФНП. Тому комбінація адаліумабу та анакінри не рекомендується (див. розділ 4.5). Одночасне застосування адаліумабу з іншими біологічними ППМЗ (наприклад, анакінра та абатацепт) або з іншими антагоністами ФНП не рекомендується, зважаючи на можливе підвищення ризику інфекцій, у тому числі серйозних, та інших потенційних фармакологічних взаємодій (див. розділ 4.5).

#### Хірургічні втручання

Дані щодо безпеки хірургічних процедур у пацієнтів, які отримують адаліумаб, обмежені. Тривалий період напіввиведення адаліумабу необхідно брати до уваги, якщо планується хірургічне втручання. Пацієнта, який потребує хірургічного втручання та знаходиться на лікуванні препаратом Хайрімос, потрібно ретельно обстежити на наявність інфекцій. У разі необхідності слід вжити відповідних заходів. Дані щодо безпеки застосування пацієнтам, які піддавались артропластиці під час терапії адаліумабом, обмежені.

#### Непрохідність тонкої кишки

Відсутність відповіді на лікування хвороби Крона може свідчити про наявність фіксованої фіброзної стриктури, яка вимагає лікування хірургічним шляхом. Згідно з наявними даними, адаліумаб не спричиняє виникнення або прогресування стриктур.

СТ. ФАХІВЕЦЬ 3  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





## Пацієнти літнього віку

Частота розвитку серйозних інфекцій у пацієнтів віком від 65 років, які отримували Хайрімос (3,7%), вища, ніж у молодших пацієнтів (1,5%). Деякі випадки були летальними. З урахуванням ризику інфекцій, при лікуванні літніх людей необхідна особлива обережність.

## Діти

Див. пункт «Вакцинація» вище.

## Вміст натрію

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на дозу 0,8 мл, тобто вважається таким, що "не містить натрію".

## **4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій**

Адаліумаб (як монотерапію та у комбінації з метотрексатом) досліджували у пацієнтів з ревматоїдним артритом, поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом та псоріатичним артритом. Рівень формування антитіл був нижчим при одночасному застосуванні адаліумабу з метотрексатом порівняно з монотерапією. Введення Хайрімос без метотрексату призводило до збільшення рівня формування антитіл, збільшення кліренсу та зниження ефективності адаліумабу (див. розділ 5.1).

Не рекомендується одночасне застосування Хайрімос з анакірою (див. розділ 4.4 "Одночасне застосування біологічних ППМЗ або антагоністів ФНП").

Не рекомендується одночасне застосування Хайрімос з абатацептом (див. розділ 4.4 "Одночасне застосування біологічних ППМЗ або антагоністів ФНП").

## **4.6 Репродуктивна функція, вагітність та лактація**

### Жінки репродуктивного віку

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

### Вагітність

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

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

В експериментальному дослідженні токсичності на матеріалі не було виявлено ознак токсичної дії на материнський організм, а також ембріотоксичної та тератогенної дії. Доклінічні дані щодо постнатальної токсичності адаліумабу відсутні (див. розділ 5.3).

ПРУДНІКОВА І.О.

СТ. ФАХІВЕЦЬ З  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





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

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

#### Годування груддю

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

#### Фертильність

Доклінічні дані щодо впливу адаліумабу на фертильність відсутні.

#### **4.7 Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами**

Хайрімос може мати незначний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Застосування Хайрімос може спричинити виникнення вертиго та порушення гостроти зору (див. розділ 4.8).

#### **4.8 Небажані явища**

##### Резюме профілю безпеки

Адаліумаб досліджували у контрольованих клінічних дослідженнях та дослідженнях відкритого періоду тривалістю близько 60 місяців з участю 9506 пацієнтів з коротко- та довготривалим ювенільним ідіопатичним артритом (поліартрикулярним ювенільним ідіопатичним артритом та ентезит-асоційованим артритом), а також із аксіальним спондилоартритом (анкілозуючим спондилітом та аксіальним спондилоартритом без рентгенологічного підтвердження АС), псоріатичним артритом, хворобою Крона, виразковим колітом, псоріазом, гнійним гідраденітом та увеїтом. У основних контрольованих дослідженнях брали участь 6089 пацієнтів, які отримували адаліумаб, і 3801 пацієнт, які отримували плацебо або активний препарат порівняння впродовж контрольованого періоду.

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

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

При застосуванні адаліумабу реєструвались серйозні побічні реакції. Антагоністи ФНП, такі як адаліумаб, впливають на імунну систему, їх застосування може спричинити зниження опірності організму до інфекцій та злоякісних новоутворень.

Під час застосування адаліумабу повідомлялося про виникнення інфекцій, які можуть становити загрозу життю людини та призвести до смерті (включаючи сепсис, опортуністичні інфекції та туберкульоз), про реактивацію гепатиту В та виникнення різних новоутворень (включаючи лейкоз, лімфому та Т-клітинну лімфому печінки та селезінки).

Повідомлялось також про серйозні гематологічні, неврологічні та аутоімунні реакції, включаючи рідкісні повідомлення про панцитопенію, апластичну анемію, випадки центральних та периферичних демієлінізуючих розладів, виникнення вовчачка, вовчачкоподібних станів та синдрому Стівенса-Джонсона.

#### Діти

Зазвичай побічні реакції, що виникали у дітей, були подібні за частотою та характером з побічними

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ З  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





реакціями, які спостерігалися у дорослих пацієнтів.

43

Табличний перелік побічних реакцій

У Таблиці нижче представлено побічні реакції з можливим причинно-наслідковим зв'язком, які спостерігалися під час клінічних досліджень та постмаркетингового досвіду. Побічні реакції у Таблиці 6 зазначено за органами та системами організму та частотою виникнення: дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); рідко ( $\geq 1/10000 - < 1/1000$ ) та невідомо (не може бути оцінено на основі наявних даних). У межах кожної категорії частоти побічні реакції представлені в порядку зменшення серйозності.

Включено найвищу частоту серед різних показань. Зірочка (\*) проставлена у колонці органів та систем організму, якщо додаткова інформація міститься в розділах 4.3, 4.4 та 4.8.

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ З  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





Таблиця 6  
Небажані явища

Органи та системи організму	Частота	Побічні реакції
Інфекції та інвазії *	Дуже часто	Інфекції дихальних шляхів (включаючи інфекції нижніх та верхніх відділів дихальних шляхів, пневмонію, синусит, фарингіт, назофарингіт, пневмонію, спричинену вірусом герпесу)
	Часто	Системні інфекції (включаючи сепсис, кандидоз та грип), кишкові інфекції (включаючи вірусний гастроентерит), інфекції шкіри та м'яких тканин (включаючи пароніхію, целюліт, імпетиго, некротичний фасциїт, оперізуючий герпес), інфекції вуха, інфекції ротової порожнини (включаючи вірус простого герпесу, герпес ротової порожнини та інфекції зубів), інфекції статевих органів (включаючи грибовий вульвовагініт), інфекції сечовивідних шляхів (включаючи пілонефрит), грибові інфекції, інфекції суглобів
	Нечасто	Неврологічні інфекції (включаючи вірусний менінгіт), опортуністичні інфекції та туберкульоз (включаючи кокцидіодомікоз, гістоплазмоз та інфекції комплексу <i>Mycobacterium avium</i> ), бактеріальні інфекції, інфекції ока, дивертикуліт <sup>1)</sup>
Доброякісні, злоякісні та неспецифічні новоутворення (включаючи кісти та поліпи)*	Часто	Рак шкіри, за винятком меланоми (включаючи базальноклітинну карциному та плоскоклітинну карциному), доброякісні новоутворення
	Нечасто	Лімфома**, новоутворення паренхіматозних органів (включаючи рак молочної залози, пухлину легенів та пухлину щитовидної залози), меланома **
	Рідко	Лейкемія <sup>1)</sup>
	Невідомо	Т-клітинна лімфома печінки і селезінки <sup>1)</sup> Карцинома Меркеля (нейроендокринна карцинома шкіри) <sup>1)</sup> Саркома Капоші

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ З  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





Органи та системи організму	Частота	Побічні реакції
Порушення з боку кровоносної та лімфатичної систем *	Дуже часто	Лейкопенія (включаючи нейтропенію та агранулоцитоз), анемія
	Часто	Лейкоцитоз, тромбоцитопенія
	Нечасто	Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура;
	Рідко	Панцитопенія
Порушення з боку імунної системи*	Часто	Гіперчутливість, алергія (включаючи сезонну алергію)
	Нечасто	Саркоїдоз <sup>1)</sup> , васкуліт
	Рідко	Анафілаксія <sup>1)</sup>
Порушення обміну речовин та метаболізму	Дуже часто	Підвищення рівня ліпідів
	Часто	Гіпокаліємія, гіперурикемія, відхилення від норми концентрації натрію у крові, гіпокальціємія, гіперглікемія, гіпофосфатемія, зневоднення
Психічні розлади	Часто	Зміни настрою (включаючи депресію), тривога, безсоння
Неврологічні розлади*	Дуже часто	Головний біль
	Часто	Парестезія (включаючи гіпестезію), мігрень, стиснення нервових корінців
	Нечасто	Гостре порушення мозкового кровообігу <sup>1)</sup> , тремор, невротія
	Рідко	Розсіяний склероз, демієлінізуючі розлади (наприклад, неврит зорового нерва, синдром Гійєна-Барре) <sup>1)</sup>
Порушення з боку органів зору	Часто	Порушення гостроти зору, кон'юнктивіт, блефарит, набряк ока
	Нечасто	Диплопія

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ З  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





Органи та системи організму	Частота	Побічні реакції
Порушення з боку органів слуху та вестибулярного апарату	Часто	Вертиго
	Нечасто	Глухота, дзвін у вухах
Порушення з боку серця*	Часто	Тахікардія
	Нечасто	Інфаркт міокарда <sup>1)</sup> , аритмія, застійна серцева недостатність
	Рідко	Зупинка серця
Порушення з боку судин	Часто	Артеріальна гіпертензія, припливи, гематома
	Нечасто	Аневризма аорти, закупорка судинних артерій, тромбофлебіт
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння *	Часто	Астма, задишка, кашель
	Нечасто	Легенева емболія <sup>1)</sup> , інтерстиціальне захворювання легенів, хронічне обструктивне захворювання легенів, пневмоніт, плевральний випіт <sup>1)</sup>
	Рідко	Фіброз легенів <sup>1)</sup>
Шлунково-кишкові розлади	Дуже часто	Біль у животі, нудота та блювання
	Часто	Шлунково-кишкова кровотеча, диспепсія, гастроєзофагеальний рефлюкс, сухий синдром (синдром Шегрена)
	Нечасто	Панкреатит, дисфагія, набряк обличчя
	Рідко	Перфорація кишечника <sup>1)</sup>

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ З  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





Органи та системи організму	Частота	Побічні реакції
Розлади гепатобіліарної системи *	Дуже часто	Підвищення рівня печінкових ферментів
	Нечасто	холецистит та холелітіаз, стеатоз печінки, підвищення рівня білірубину
	Рідко	Гепатит, реактивація гепатиту В <sup>1)</sup> , аутоімунний гепатит <sup>1)</sup>
	Невідомо	Печінкова недостатність <sup>1)</sup>
Порушення з боку шкіри і підшкірної клітковини	Дуже часто	Висип (включаючи ексfolіативний висип)
	Часто	Погіршення або виникнення псоріазу (включаючи долонно-підшовний пустульозний псоріаз) <sup>1)</sup> , кропив'янка, утворення синців (включаючи пурпуру), дерматит (включаючи екзему), оніхоклазія, підвищена пітливість, алопеція <sup>1)</sup> , свербіж
	Нечасто	Нічна пітливість, утворення рубців
	Рідко	Мультиформна еритема <sup>1)</sup> , синдром Стівенса-Джонсона <sup>1)</sup> , ангіоневротичний набряк <sup>1)</sup> , шкірний васкуліт <sup>1)</sup> , ліхеноїдна шкірна реакція <sup>1)</sup>
	Невідомо	Погіршення симптомів дерматоміозиту <sup>1)</sup>
Порушення з боку опорно-рухової системи та сполучної тканини	Дуже часто	Скелетно-м'язовий біль
	Часто	Спазми м'язів (включаючи підвищення рівня креатинфосфокінази у крові)
	Нечасто	Рабдоміоліз, системний червоний вовчак
	Рідко	Вовчакоподібний синдром <sup>1)</sup>
Порушення з боку сечовидільної системи	Часто	Ниркова недостатність, гематурія
	Нечасто	Ніктурія
Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз	Нечасто	Еректильна дисфункція

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ З  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





Органи та системи організму	Частота	Побічні реакції
Загальні розлади та реакції у місці введення *	Дуже часто	Реакції у місці введення (включаючи почервоніння у місці введення)
	Часто	Біль у грудях, набряк, пірексія <sup>1)</sup>
	Нечасто	Запалення
Лабораторні дослідження *	Часто	Порушення коагуляції та кровотечі (включаючи подовження активованого частково тромбoplastинового часу, позитивні тести на аутоантитіла (включаючи антитіла до дволанцюгової ДНК), підвищення рівня лактатдегідрогенази в крові)
	Невідомо	Збільшення маси тіла <sup>2)</sup>
Ушкодження, отруєння та процедурні ускладнення	Часто	Порушення загоювання

\* Додаткова інформація представлена у розділах 4.3, 4.4 і 4.8.

\*\* Включаючи відкритий період досліджень

1) Включаючи дані спонтанних повідомлень

2) Середня зміна ваги від вихідного рівня при застосуванні адаліумабу коливалася від 0,3 кг до 1,0 кг за показаннями для дорослих порівняно з (мінус) -0,4 кг до 0,4 кг при застосуванні плацебо протягом періоду лікування 4-6 місяців. Збільшення ваги на 5-6 кг також спостерігалось в тривалих додаткових дослідженнях із середньою експозицією приблизно 1-2 роки без контрольної групи, особливо у пацієнтів з хворобою Кроною та виразковим колітом. Механізм цього ефекту не з'ясований, але може бути пов'язаний з протизапальною дією адаліумабу.

Гнійний гідраденіт

Профіль безпеки у пацієнтів з ГГ, які отримували адаліумаб 1 раз на тиждень, узгоджувався з відомим профілем безпеки адаліумабу.

Увеїт

Профіль безпеки у пацієнтів з увеїтом, які отримували адаліумаб 1 раз на 2 тижні, узгоджувався з відомим профілем безпеки адаліумабу.

Опис окремих побічних реакцій

Реакції у місці введення

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

Інфекції

У основних клінічних випробуваннях дослідженнях у дорослих та дітей рівень інфекцій становив 1,51/пацієнто-рік у групі пацієнтів, які отримували адаліумаб, та 1,46/пацієнто-рік у контрольній групі пацієнтів. Переважно це були назофарингіт, інфекції верхніх дихальних шляхів та синусит. Більшість пацієнтів продовжили застосовувати адаліумаб після одужання.

Рівень серйозних інфекцій становив 0,04/пацієнто-рік у групі пацієнтів, які отримували адаліумаб, та 0,03/пацієнто-рік у контрольній групі пацієнтів.

У контрольованих та відкритих дослідженнях у дорослих та дітей повідомлялося про розвиток

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ З  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





тяжких інфекцій (рідко з летальним наслідком): туберкульозу (у тому числі міліарного та позалегенової локалізації) та інвазивних опортуністичних інфекцій (таких як дисемінований або позалегеновий гістоплазмоз, бластомікоз, кокцидіодомікоз, пневмоцистна пневмонія, кандидоз, аспергільоз та лістеріоз). Більшість випадків туберкульозу сталися протягом перших 8 місяців після початку терапії і можуть відобразити рецидив прихованого захворювання.

*Новоутворення та лімфопроліферативні розлади*

Під час випробувань адаліумабу у 249 пацієнтів дитячого віку (експозиція 655,6 пацієнто-років) з ювенільним ідіопатичним артритом (поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом та ентезит-асоційованим артритом) злоякісних новоутворень не спостерігалось. Крім того, під час випробувань адаліумабу у 192 пацієнтів дитячого віку (експозиція 498,1 пацієнто-років) з хворобою Крона злоякісних новоутворень також не відзначалось. Під час випробувань адаліумабу у 77 пацієнтів дитячого віку (експозиція 80,0 пацієнто-років) з хронічним бляшковим псоріазом злоякісних новоутворень не спостерігалось. Під час випробувань адаліумабу у 60 пацієнтів дитячого віку (експозиція 58,4 пацієнто-років) з увеїтом злоякісних новоутворень не відзначалось.

Під час контрольованих періодів основних випробувань адаліумабу у дорослих протягом принаймні 12 тижнів у пацієнтів помірним або тяжким ревматоїдним артритом, анкілозуючим спондилітом, аксіальним спондилоартритом без рентгенологічного підтвердження АС, псоріатичним артритом, псоріазом, гнійним гідраденітом, хворобою Крона, виразковим колітом та увеїтом, показник новоутворень (за винятком лімфоми та немеланомного раку шкіри) становив (95% довірчий інтервал) 6,8 (4,4; 10,5) на 1000 пацієнто-років у 5291 пацієнта, які отримували адаліумаб, в порівнянні з рівнем 6,3 (3,4; 11,8) на 1000 пацієнто-років у 3444 пацієнтів контрольної групи (середня тривалість лікування становила 4,0 місяця у групі застосування адаліумабу та 3,8 місяця у пацієнтів контрольної групи). Показник немеланомного раку шкіри (95% довірчий інтервал) становив 8,8 (6,0; 13,0) на 1000 пацієнто-років у пацієнтів, які отримували адаліумаб, та 3,2 (1,3; 7,6) на 1000 пацієнто-років у пацієнтів контрольної групи. Серед наведених випадків частота виникнення раку шкіри, плоскоклітинної карциноми (95% довірчий інтервал) становила 2,7 (1,4; 5,4) на 1000 пацієнто-років у пацієнтів, які м, та 0,6 (0,1; 4,5) на 1000 пацієнто-років у пацієнтів контрольної групи. Показник лімфом (95% довірчий інтервал) становив 0,7 (0,2; 2,7) на 1000 пацієнто-років у пацієнтів, які отримували адаліумаб, та 0,6 (0,1; 4,5) на 1000 пацієнто-років у пацієнтів контрольної групи.

При поєднанні контрольованих частин цих випробувань та поточних і завершених відкритих додаткових досліджень із середньою тривалістю приблизно 3,3 роки, що включають 6427 пацієнтів та понад 26439 пацієнто-років терапії, спостережувана показник злоякісних новоутворень, крім лімфоми та немеланомного раку шкіри, становить приблизно 8,5 на 1000 пацієнто-років. Частота немеланомного раку шкіри становить приблизно 9,6 на 1000 пацієнто-років, а лімфом - приблизно 1,3 на 1000 пацієнто-років.

У постмаркетинговому досвіді за період з січня 2003 по грудень 2010 року переважно у пацієнтів з ревматоїдним артритом зареєстрований показник злоякісних новоутворень становить приблизно 2,7 на 1000 пацієнто-років лікування. Зареєстрований показник немеланомного раку шкіри та лімфом становить приблизно 0,2 та 0,3 на 1000 пацієнто-років відповідно (див. розділ 4.4).

Повідомлялося про рідкісні постмаркетингові випадки Т-клітинної лімфоми печінки та селезінки у пацієнтів, які отримували адаліумаб (див. розділ 4.4).

*Аутоантитіла*

У ході клінічних досліджень ревматоїдного артриту 1-5 фази пацієнтам декілька разів проводили аналіз крові на наявність аутоантитіл. У цих контрольованих дослідженнях у 11,9% пацієнтів, які отримували адаліумаб, та у 8,1% пацієнтів групи плацебо повідомлялося про позитивні титри, при активному моніторингу лікування спостерігалися негативні титри антинуклеарних антитіл на 24 тижні. У двох пацієнтів з 3441, які отримували адаліумаб в усіх дослідженнях при ревматоїдному артриті та псоріатичному артриті, розвинулися ознаки вовчакоподібного синдрому (вперше виявленого), що зникли після припинення лікування. У жодного пацієнта не розвинулися вовчаковий нефрит або ураження центральної нервової системи.

*Порушення з боку печінки та жовчних шляхів*

У контрольованих клінічних випробуваннях адаліумабу 3 фази у пацієнтів з ревматоїдним артритом та псоріатичним артритом за участю пацієнтів з ревматоїдним артритом та псоріатичним артритом протягом контрольованого періоду тривалістю від 4 до 104 тижнів підвищення АЛТ у 3 або більше

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ 3





разів від верхньої межі норми (ВМН) спостерігалось у 3,7% пацієнтів, які отримували адаліумаб, та у 1,6% пацієнтів контрольної групи.

У контрольованих клінічних випробуваннях адаліумабу 3 фази у пацієнтів з поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом віком від 4 до 17 років та з ентезит-асоційованим артритом віком від 6 до 17 років підвищення рівня АЛТ  $\geq 3$  x ВМН спостерігалось у 6,1% пацієнтів, які отримували адаліумаб, та у 1,3% пацієнтів контрольної групи. Найчастіше підвищення рівня АЛТ відбувалося при одночасному застосуванні метотрексату. У клінічних випробуваннях адаліумабу у пацієнтів з поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом віком від 2 до < 4 років випадків підвищення рівня АЛТ  $\geq 3$  x ВМН не спостерігалось.

У контрольованих клінічних випробуваннях адаліумабу 3 фази у пацієнтів з хворобою Крона та виразковим колітом протягом контрольованого періоду тривалістю від 4 до 52 тижнів підвищення рівня АЛТ  $\geq 3$  x ВМН спостерігалось у 0,9% пацієнтів, які отримували адаліумаб, та 0,9% пацієнтів контрольної групи.

У випробуванні адаліумабу 3 фази у пацієнтів з хворобою Крона у дітей, під час якого оцінювали безпеку та ефективність двох підтримуючих доз, скоригованих за масою тіла, після індукційної терапії, скоригованої за масою тіла тривалістю до 52 тижнів підвищення рівня АЛТ  $\geq 3$  x ВМН спостерігалось у 2,6% (5/192) пацієнтів, з яких 4 отримували супутнє лікування імуносупресантами на вихідному рівні.

У контрольованих клінічних випробуваннях адаліумабу 3 фази у пацієнтів з бляшковим псоріазом протягом контрольованого періоду тривалістю від 12 до 24 тижнів підвищення рівня АЛТ  $\geq 3$  x ВМН спостерігалось у 1,8% пацієнтів, які отримували адаліумаб, та 1,8% пацієнтів контрольної групи.

У випробуванні адаліумабу 3 фази у дітей з бляшковим псоріазом підвищення рівня АЛТ  $\geq 3$  x ВМН не спостерігалось.

У контрольованих випробуваннях адаліумабу (початкові дози 160 мг на 0 тижні та 80 мг на 2 тижні, потім 40 мг 1 раз на тиждень починаючи з 4 тижня) у пацієнтів з гнійним гідраденітом протягом контрольованого періоду тривалістю від 12 до 16 тижнів підвищення рівня АЛТ  $\geq 3$  x ВМН спостерігалось у 0,3% пацієнтів, які отримували адаліумаб, та 0,6% пацієнтів контрольної групи.

У контрольованих випробуваннях адаліумабу (початкові дози 80 мг на 0 тижні, потім 40 мг 1 раз на 2 тижні починаючи з 1 тижня) у дорослих пацієнтів з увеїтом тривалістю до 80 тижнів з медіаною експозиції 166,5 днів та 105,0 у групі адаліумабу та контрольній групі відповідно підвищення рівня АЛТ  $\geq 3$  x ВМН спостерігалось у 2,4% пацієнтів, які отримували адаліумаб, та 2,4% пацієнтів контрольної групи.

Для всіх показань у клінічних випробуваннях пацієнти мали безсимптомне підвищення рівня АЛТ, і в більшості випадків підвищення було минушим на тлі тривалого лікування. Однак були також постмаркетингові повідомлення про печінкову недостатність та менш серйозні печінкові реакції, що можуть призвести до печінкової недостатності, такі як гепатит, включаючи аутоімунний гепатит, у пацієнтів, які отримували адаліумаб.

#### Супутня терапія азатіоприном/6-меркаптопурином

У дослідженнях у дорослих пацієнтів з хворобою Крона, які отримували адаліумаб у комбінації з азатіоприном/6-меркаптопурином, спостерігалось підвищення частоти виникнення новоутворень та тяжких інфекцій порівняно<sup>1</sup> з пацієнтами, які отримували монотерапію адаліумабом.

#### Повідомлення про підозри на небажані явища

Повідомлення про підозри на небажані явища після реєстрації лікарського засобу є важливим, так як воно уможливує подальший моніторинг співвідношення користі до ризику лікарського засобу. Просимо медичних працівників повідомляти про будь-які підозри на небажані явища за допомогою національної системи звітності, вказаної у Додатку V.

#### **4.9 Передозування**

У ході клінічних випробувань адаліумабу не було виявлено випадків дозолімітуючої токсичності. Найвищим оціненим рівнем дози були багаторазові внутрішньовенні дози 10 мг/кг, що приблизно в 15 разів перевищує рекомендовану дозу.

#### **5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ**

ПРУДНІКОВА І.О.

СТ. ФАХІВЕЦЬ 3  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





## 5.1 Фармакодинаміка

Фармакотерапевтична група: Імуносупресанти. Інгібітори фактора некрозу пухлини-альфа (ФНП-а), код АТХ: L04AB04

Хайрімос – це біоподібний лікарський засіб (біосиміляр). Більш детальну інформацію див. на веб-сайті Європейського агентства з лікарських засобів: <http://www.ema.europa.eu>.

### Механізм дії

Адаліумаб специфічно зв'язується з ФНП та нейтралізує біологічні ефекти ФНП, блокуючи його взаємодію з р55- та р75-рецепторами ФНП на поверхні клітини.

Адаліумаб модулює також біологічні реакції відповіді, що індукуються або регулюються ФНП, включаючи зміни рівнів молекул адгезії, відповідальних за міграцію лейкоцитів (ELAM-1, VCAM-1 та ICAM-1 при  $IC_{50}$  0,1-0,2 нМ).

### Фармакодинамічні ефекти

Після лікування адаліумабом у пацієнтів з ревматоїдним артритом відзначалось швидке зменшення, порівняно з початковими параметрами, рівнів показників гострої фази запалення (С-реактивного білка (СРБ), швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) та цитокінів сироватки крові (ІЛ-6). Після застосування адаліумабу також спостерігалось зниження рівнів матриксних металопротеїназ (ММР-1 та ММР-3) у сироватці крові, які спричиняють ремоделювання тканин, що лежить в основі руйнування хряща. При застосуванні адаліумабу зазвичай спостерігалось покращення гематологічних ознак хронічного запалення.

Зниження рівнів СРБ спостерігалось також у пацієнтів з поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом, хворобою Крона, виразковим колітом та гнійним гідраденітом після лікування адаліумабом. У пацієнтів з хворобою Крона відзначалось зменшення кількості клітин, що експресують запальні маркери в товстій кишці, включаючи значне зменшення експресії ФНП-а. Ендоскопічні дослідження слизової оболонки кишечника виявили ознаки загоєння слизової у пацієнтів, які отримували адаліумаб.

### Клінічна ефективність та безпека

#### *Ревматоїдний артрит*

Адаліумаб оцінювали у понад 3000 пацієнтів у всіх клінічних випробуваннях при ревматоїдному артриті. Ефективність та безпеку адаліумабу оцінювали у 5 рандомізованих подвійних сліпих добре контрольованих дослідженнях. Деякі пацієнти лікувалися до 120 місяців.

У дослідженні застосування при РА I оцінювали 271 пацієнта з помірним або тяжким ревматоїдним артритом віком  $\geq 18$  років після неуспішної терапії принаймні одним протиревматичним засобом, що модифікує захворювання, після недостатньо ефективного лікування метотрексатом у дозах від 12,5 до 25 мг (10 мг при непереносимості метотрексату) 1 раз на тиждень, у яких доза метотрексату залишалася незмінною на рівні 10-25 мг 1 раз на тиждень. Пацієнти отримували адаліумаб або плацебо у дозах 20, 40 або 80 мг 1 раз на 2 тижні протягом 24 тижнів.

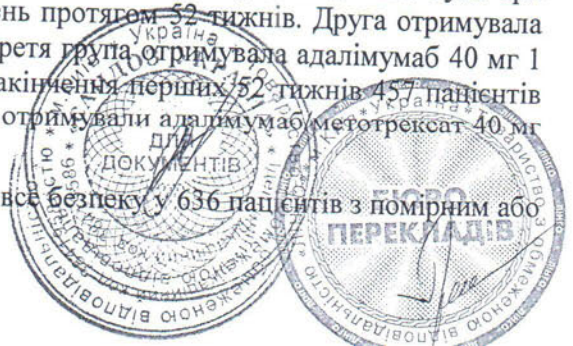
У дослідженні застосування при РА II оцінювали 544 пацієнтів з помірним або тяжким ревматоїдним артритом віком  $\geq 18$  років після неуспішної терапії принаймні одним протиревматичним засобом, що модифікує захворювання. Адаліумаб у дозах 20 або 40 мг вводили шляхом підшкірної ін'єкції 1 раз на 2 тижні поперемінно з плацебо або 1 раз на тиждень протягом 26 тижнів; плацебо застосовували 1 раз на тиждень протягом тієї ж тривалості. Інші протиревматичні препарати, що модифікують захворювання, не допускалися.

У дослідженні застосування при РА III оцінювали 619 пацієнтів з помірним або тяжким ревматоїдним артритом віком  $\geq 18$  років після недостатньо ефективного лікування метотрексатом у дозах від 12,5 до 25 мг або при непереносимості метотрексату 10 1 раз на тиждень. У цьому дослідженні було три групи. Перша отримувала ін'єкції плацебо 1 раз на тиждень протягом 52 тижнів. Друга отримувала адаліумаб 20 мг 1 раз на тиждень протягом 52 тижнів. Третя отримувала адаліумаб 40 мг 1 раз на 2 тижні поперемінно з ін'єкціями плацебо. Після закінчення перших 52 тижнів 457 пацієнтів були зараховані до додаткової відкритої фази, під час якої отримували адаліумаб метотрексат 40 мг 1 раз на 2 тижні строком до 10 років.

У дослідженні застосування при РА IV оцінювали перш за все безпеку у 636 пацієнтів з помірним або

ПРУДНІКОВА І.О.

СТ. ФАХІВЕЦЬ З  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





тяжким ревматоїдним артритом віком  $\geq 18$  років. Пацієнти могли або раніше не застосовувати протиревматичні засоби, що модифікують захворювання, або продовжувати поточну ревматологічну терапію за умови її стабільності протягом принаймні 28 днів. Ці методи лікування включали метотрексат, лефлуномід, гідроксихлорохін, сульфасалазин та/або солі золота. Пацієнти були рандомізовані до групи адаліумабу або плацебо 40 мг 1 раз на 2 тижні протягом 24 тижнів.

У дослідженні застосування при РА V оцінювали 799 дорослих пацієнтів з помірним або тяжким раннім ревматоїдним артритом (середня тривалість захворювання менше 9 місяців), які раніше не отримували метотрексат. У цьому дослідженні оцінювали ефективність адаліумабу 40 мг 1 раз на 2 тижні/комбінованої терапії метотрексатом, монотерапії адаліумабом 40 мг 1 раз на 2 тижні та монотерапії метотрексатом для зменшення ознак та симптомів, та швидкості прогресування ураження суглобів при ревматоїдному артриті протягом 104 тижнів. Після закінчення перших 104 тижнів 497 пацієнтів були зараховані до додаткової відкритої фази, під час якої отримували адаліумаб 1 раз на 2 тижні строком до 10 років.

Первинною кінцевою точкою у дослідженнях застосування при РА I, II та III та вторинною кінцевою точкою у дослідженні застосування при РА IV була частка пацієнтів, які досягли відповіді ACR 20 на 24 або 26 тижні. Первинною кінцевою точкою у дослідженні застосування при РА V була частка пацієнтів, які досягли відповіді ACR 50 на 52 тижні. Дослідження застосування при РА III та V мали додаткову первинну кінцеву точку - затримку прогресування захворювання на 52 тижні (за результатами рентгенівських знімків). Дослідження застосування при РА III також мало первинну кінцеву точку - зміну якості життя.

Відповідь ACR

Частка пацієнтів, які отримували адаліумаб та досягли відповіді ACR 20, 50 та 70, була послідовною у дослідженнях застосування при I, II та III. Результати для режиму дозування 40 мг 1 раз на 2 тижні підсумовані у Таблиці 7.

Таблиця 7

Відповіді ACR у плацебо-контрольованих випробуваннях (відсоток пацієнтів)

Відповідь	Дослідження застосування при РА I а **		Дослідження застосування при РА II		Дослідження застосування при РА III а	
	плацебо/MTX <sup>c</sup> n = 60	адаліумаб <sup>b</sup> /MTX <sup>c</sup> n = 63	плацебо n = 110	адаліумаб <sup>b</sup> n = 113	плацебо/MTX <sup>c</sup> n = 200	адаліумаб <sup>b</sup> /MTX <sup>c</sup> n = 207
ACR 20						
6 місяців	13.3%	65.1%	19.1%	46.0%	29.5%	63.3%
12 місяців	N/O	N/O	N/O	N/O	24.0%	58.9%
ACR 50						
6 місяців	6.7%	52.4%	8.2%	22.1%	9.5%	39.1%
12 місяців	N/O	N/O	N/O	N/O	9.5%	41.5%
ACR 70						
6 місяців	3.3%	23.8%	1.8%	12.4%	2.5%	20.8%
12 місяців	N/O	N/O	N/O	N/O	4.5%	23.2%

а Дослідження застосування при РА I через 24 тижні, дослідження застосування при РА II через 26 тижнів та дослідження застосування при РА III через 24 і 52 тижні

б адаліумаб 40 мг 1 раз на 2 тижні

с MTX = метотрексат

\*\* p < 0.01, адаліумаб порівняно з плацебо

У дослідженнях застосування при РА I-IV усі окремі складові критеріїв відповіді ACR (кількість чутливих та набряклих суглобів, оцінка лікарем та пацієнтом активності захворювання та болю, показники індексу недіездатності (HAQ) та показники СРВ (мг/дл)) покращилися через 24 або 26 тижнів порівняно з плацебо. У дослідженні застосування при РА III ці покращення зберігалися протягом 52 тижнів.

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ З  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





Під час відкритої додаткової фази дослідження застосування при РА III у більшості пацієнтів з відповіддю ACR ця відповідь зберігалась під час спостереження протягом 10 років. З 207 пацієнтів, які були рандомізовані до групи адаліумабу 40 мг 1 раз на 2 тижні, 114 продовжували застосовувати адаліумаб 40 мг 1 раз на 2 тижні протягом 5 років. Серед них 86 пацієнтів (75,4%) мали відповіді ACR 20; 72 пацієнти (63,2%) мали відповіді ACR 50; і 41 пацієнт (36%) - відповіді ACR 70. З 207 пацієнтів 81 продовжував застосовувати адаліумаб 40 мг 1 раз на 2 тижні протягом 10 років. Серед них 64 пацієнти (79,0%) мали відповіді ACR 20; 56 (69,1%) мали відповіді ACR 50; а 43 пацієнти (53,1%) - відповіді ACR 70.

У дослідженні застосування при РА IV відповідь ACR 20 у пацієнтів, які отримували адаліумаб плюс стандартна терапія, була статистично достовірно кращою, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо плюс стандартна терапія ( $p < 0,001$ ).

У дослідженнях застосування при РА I-IV пацієнти, які отримували адаліумаб, досягли статистично значущих відповідей ACR 20 і 50 порівняно з плацебо вже через 1-2 тижні після початку лікування.

У дослідженні застосування при РА V у пацієнтів з раннім ревматоїдним артритом, які раніше не застосовували метотрексат, комбінована терапія адаліумабом та метотрексатом обумовила швидші та значно кращі відповіді ACR, ніж монотерапія метотрексатом та монотерапія адаліумабом на 52 тижні; відповіді зберігались на 104 тижні (див. Таблицю 8).

Таблиця 8

Відповіді ACR у дослідженні застосування при РА V (відсоток пацієнтів)

Відповідь	MTX n = 257	адаліумаб n = 274	адаліумаб/MTX X n = 268	p-значення <sup>a</sup>	p-значення <sup>b</sup>	p-значення <sup>c</sup>
<b>ACR 20</b>						
тиждень 52	62.6%	54.4%	72.8%	0.013	< 0.001	0.043
тиждень 104	56.0%	49.3%	69.4%	0.002	< 0.001	0.140
<b>ACR 50</b>						
тиждень 52	45.9%	41.2%	61.6%	< 0.001	< 0.001	0.317
тиждень 104	42.8%	36.9%	59.0%	< 0.001	< 0.001	0.162
<b>ACR 70</b>						
тиждень 52	27.2%	25.9%	45.5%	< 0.001	< 0.001	0.656
тиждень 104	28.4%	28.1%	46.6%	< 0.001	< 0.001	0.864

a p-значення отримане на підставі попарного порівняння монотерапії метотрексатом та комбінованої терапії адаліумабом/метотрексатом з використанням U-критерію Манна-Уїтні.

b p-значення отримане на підставі попарного порівняння монотерапії адаліумабом та комбінованої терапії адаліумабом/метотрексатом з використанням U-критерію Манна-Уїтні

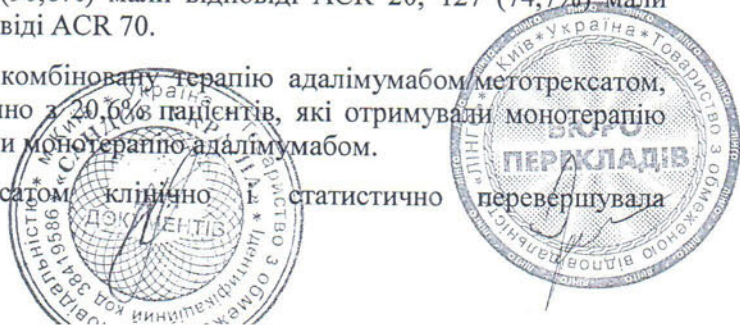
c p-значення отримане на підставі попарного порівняння монотерапії адаліумабом та монотерапії метотрексатом з використанням U-критерію Манна-Уїтні

Під час відкритої додаткової фази дослідження застосування при РА V частота відповіді ACR зберігалась під час спостереження тривалістю до 10 років. З 542 пацієнтів, рандомізованих до групи адаліумабу 40 мг 1 раз на 2 тижні, 170 продовжували застосовувати адаліумаб 40 мг 1 раз на 2 тижні протягом 10 років. З них 154 пацієнтів (90,6%) мали відповіді ACR 20; 127 (74,7%) мали відповіді ACR 50 та 102 пацієнтів (60,0%) - відповіді ACR 70.

На 52 тижні 42,9% пацієнтів, які отримували комбіновану терапію адаліумабом/метотрексатом, досягли клінічної ремісії (DAS28 < 2,6) порівняно з 20,6% пацієнтів, які отримували монотерапію метотрексатом, та 23,4% пацієнтів, які отримували монотерапію адаліумабом.

Комбінована терапія адаліумабом/метотрексатом клінічно і статистично перевершувала

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ З  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





монотерапію метотрексатом ( $p < 0,001$ ) та адаліумабом ( $p < 0,001$ ) з точки зору досягнення ремісії у пацієнтів з нещодавно діагностованим помірним або тяжким ревматоїдним артритом. Відповіді у двох групах монотерапії були подібними ( $p = 0,447$ ).

Із 342 пацієнтів, початково рандомізованих до групи монотерапії адаліумабом або комбінованої терапії адаліумабом/метотрексатом, які перейшли до відкритої додаткової фази дослідження, 171 завершили 10-річний період лікування адаліумабом. З них 109 пацієнтів (63,7%) мали ремісію через 10 років.

Рентгенографічна відповідь

У дослідженні застосування при РА III, де пацієнти в групі адаліумабу мали середню тривалість ревматоїдного артриту приблизно 11 років, структурні ушкодження суглобів оцінювали рентгенографічно і виражали як зміну загального показника за модифікованою шкалою Шарпа (TSS) та його компонентів, показника ерозії та звуження суглобового простору. Пацієнти, які отримували адаліумаб/метотрексат, продемонстрували значно меншу рентгенографічну прогресію, ніж пацієнти, які отримували тільки метотрексат, через 6 та 12 місяців (див. Таблицю 9).

Під час відкритої додаткової фази дослідження застосування при РА III зменшення швидкості прогресування структурних ушкоджень зберігалась протягом 8 та 10 років у підгрупі пацієнтів. Через 8 років 81 з 207 пацієнтів, які спочатку отримували адаліумаб 40 мг 1 раз на 2 тижні, пройшли рентгенографічне обстеження. Серед них у 48 пацієнтів не було прогресування структурних ушкоджень, що визначалось як зміна mTSS на 0,5 або менше від вихідного рівня. Через 10 років 79 з 207 пацієнтів, які спочатку отримували адаліумаб 40 мг 1 раз на 2 тижні, пройшли рентгенографічне обстеження. Серед них у 40 пацієнтів не було прогресування структурних ушкоджень, що визначалось як зміна mTSS на 0,5 або менше.

**Таблиця 9**

**Середні радіографічні зміни через 12 місяців у дослідженні застосування при РА III**

	плацебо/MTX X a	адаліумаб/MTX 40 мг через тиждень	плацебо/MTX- адаліумаб/MTX (95% довірчий інтервал b)	p-значення
загальний показник за шкалою Шарпа	2.7	0.1	2.6 (1.4, 3.8)	< 0.001 c
показник ерозії	1.6	0.0	1.6 (0.9, 2.2)	< 0.001
показник ЗСП d	1.0	0.1	0.9 (0.3, 1.4)	0.002

<sup>a</sup> метотрексат

<sup>b</sup> 95% довірчі інтервали для відмінностей у показниках змін між метотрексатом та адаліумабом

<sup>c</sup> на основі рангового аналізу

<sup>d</sup> звуження суглобового простору

У дослідженні застосування при РА V структурні ушкодження суглобів оцінювали рентгенографічно і виражали як зміну загального показника за модифікованою шкалою Шарпа (див. Таблицю 10).

**Таблиця 10**

**Середні радіографічні зміни на 52 тижні у дослідженні застосування при РА V**

	MTX n = 257 (95% довірчий інтервал)	адаліумаб n = 274 (95% довірчий інтервал)	адаліумаб/MTX n=268 (95% довірчий інтервал)	p-значення <sup>a</sup>	p-значення <sup>b</sup>	p-значення <sup>c</sup>

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ З  
РЕССТРАТТ





загальний показник за шкалою Шарпа	5.7 (4.2-7.3)	3.0 (1.7-4.3)	1.3 (0.5-2.1)	< 0.001	0.0020	< 0.001
показник ерозії	3.7 (2.7-4.7)	1.7 (1.0-2.4)	0.8 (0.4-1.2)	< 0.001	0.0082	< 0.001
показник ЗСП <sup>a</sup>	2.0 (1.2-2.8)	1.3 (0.5-2.1)	0.5 (0-1.0)	< 0.001	0.0037	0.151

<sup>a</sup> р-значення отримане на підставі попарного порівняння монотерапії метотрексатом і комбінованої терапії адалімумабом/метотрексатом з використанням U-критерію Манна-Уїтні.

<sup>b</sup> р-значення отримане на підставі попарного порівняння монотерапії адалімумабом і комбінованої терапії адалімумабом/метотрексатом з використанням U-критерію Манна-Уїтні

<sup>c</sup> р-значення отримане на підставі попарного порівняння монотерапії адалімумабом і монотерапії метотрексатом з використанням U-критерію Манна-Уїтні

Через 52 тижні та 104 тижні лікування частка пацієнтів без прогресування (зміна від вихідного рівня загального показника за модифікованою шкалою Шарпа  $\leq 0,5$ ) була значно вищою при комбінованій терапії адалімумабом/метотрексатом (63,8% і 61,2% відповідно) порівняно з монотерапією метотрексатом (37,4% і 33,5% відповідно,  $p < 0,001$ ) і монотерапією адалімумабом (50,7%,  $p < 0,002$  і 44,5%,  $p < 0,001$  відповідно).

Під час відкритої додаткової фази дослідження застосування при РА V середня зміна загального показника за модифікованою шкалою Шарпа від вихідного рівня через 10 років становила 10,8, 9,2 та 3,9 у пацієнтів, початково рандомізованих до групи монотерапії метотрексатом, монотерапії адалімумабом та комбінованої терапії адалімумабом/метотрексатом, відповідно. Відповідні частки пацієнтів без рентгенографічного прогресування становили 31,3%, 23,7% та 36,7%.

Якість життя та фізична функція

Пов'язану зі станом здоров'я якість життя та фізичну функцію оцінювали за допомогою індексу недієздатності Анкети для оцінки стану здоров'я (HAQ) в рамках чотирьох оригінальних достатньо укомплектованих та добре контрольованих випробуваннях, які були попередньо визначеною первинною кінцевою точкою на 52 тижні у дослідженні застосування при РА III. Усі дози/режими застосування адалімумабу у всіх чотирьох випробуваннях продемонстрували статистично достовірне покращення індексу недієздатності HAQ від вихідного рівня до 6 місяця порівняно з плацебо, та у дослідженні застосування при РА III те саме спостерігалось на 52 тижні. Результати короткого опитування щодо стану здоров'я (SF 36) для всіх доз/режимів застосування адалімумабу у всіх чотирьох випробуваннях підтверджують ці висновки зі статистично значущими показниками узагальнених фізичних компонентів (ПФК), а також статистично значущими оцінками болю та життєвої активності для режиму 40 мг 1 раз на 2 тижні дози. Статистично значуще зменшення втомі, що визначалось на підставі функціональної оцінки показників терапії хронічного захворювання (FASIT), було виявлено у всіх трьох дослідженнях, в яких оцінювали цей параметр (дослідження застосування при РА I, III, IV).

У дослідженні застосування при РА III у більшості суб'єктів, які досягли покращення фізичної функції та продовжували лікування, покращення зберігалось через тиждень 520 (120 місяців) відкритого лікування. Покращення якості життя оцінювалось до 156 тижня (36 місяців) і зберігалось протягом цього часу.

У дослідженні застосування при РА V покращення показника недієздатності HAQ та фізичного компоненту SF 36 було більшим ( $p < 0,001$ ) при проведенні комбінованої терапії адалімумабом/метотрексатом порівняно з монотерапією метотрексатом та монотерапією адалімумабом на 52 тижні, що зберігалось до 104 тижня. Серед 250 суб'єктів, які завершили відкриту додаткову фазу дослідження, покращення фізичної функції зберігалось протягом 10 років лікування.

Ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА)

Поліарткулярний ювенільний ідіопатичний артрит (пЮІА)

Безпеку та ефективність адалімумабу оцінювали у двох дослідженнях (дослідження застосування при пЮІА I та II) у дітей з активним поліарткулярним ювенільним ідіопатичним артритом, які мали різні типи розвитку ЮІА (найчастіше поліартрит з негативним або позитивним ревматоїдним фактором та розширений олігоартрит).

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ 3





Дослідження застосування при пЮІА I

Безпеку та ефективність адаліумабу оцінювали у багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому дослідженні в паралельних групах за участю 171 дитини (4-17 років) з поліарткулярним ЮІА. У відкритій початковій фазі (ВПФ) пацієнти були стратифіковані на дві групи: лікування МТХ (метотрексатом) або відсутності лікування МТХ. Пацієнти у групі відсутності лікування МТХ або раніше не отримували МТХ, або припинили його застосування принаймні за 2 тижні до введення досліджуваного препарату. Пацієнти продовжували отримувати стабільні дози НПЗЗ та або преднізолону ( $\leq 0,2$  мг/кг/д або максимум 10 мг/д). На фазі ВПФ всі пацієнти отримували 24 мг/м<sup>2</sup> або максимум адаліумаб 40 мг 1 раз на 2 тижні протягом 16 тижнів. Розподіл пацієнтів за віком та мінімальною, медіанною та максимальною дозами, отриманими під час фази ВПФ, представлено у Таблиці 11.

Таблиця 11

Розподіл пацієнтів за віком та дозою адаліумабу під час фази ВПФ

Вікова група	Кількість пацієнтів на вихідному рівні n (%)	Мінімальна, медіанна та максимальна доза
4 - 7 років	31 (18.1)	10, 20 і 25 мг
8 - 12 років	71 (41.5)	20, 25 і 40 мг
13 - 17 років	69 (40.4)	25, 40 і 40 мг

Пацієнти, які продемонстрували педіатричну відповідь ACR 30 на 16 тижні, були кандидатами на рандомізацію до подвійної сліпої (ПС) фази та отримували або адаліумаб 24 мг/м<sup>2</sup>, максимум 40 мг, або плацебо 1 раз на 2 тижні протягом додаткових 32 тижнів або до загострення захворювання. Критерії загострення захворювання визначались як погіршення на  $\geq 30\%$  від вихідного рівня  $\geq 3$  із 6 основних критеріїв педіатричної відповіді ACR,  $\geq 2$  активних суглобів та покращення на  $> 30\%$  не більше ніж 1 із 6 критеріїв. Через 32 тижнів або при загостренні захворювання пацієнти були кандидатами на зарахування до відкритої додаткової фази (Таблиця 12).

Таблиця 12

Педіатричні відповіді ACR у дослідженні застосування при ЮІА

Група	МТХ		Без МТХ	
Фаза				
ВПФ, 16 тижнів				
педіатрична відповідь ACR 30 (n/N)	94.1% (80/85)		74.4% (64/86)	
Результати ефективності				
подвійна сліпа, 32 тижнів	адаліумаб/МТХ (N = 38)	плацебо/МТХ (N = 37)	адаліумаб (N = 30)	плацебо (N = 28)
загострення захворювання наприкінці 32 тижнів <sup>a</sup> (n/N)	36.8% (14/38)	64.9% (24/37) <sup>b</sup>	43.3% (13/30)	71.4% (20/28) <sup>c</sup>
медіана часу до загострення захворювання	>32 тижнів	20 тижнів	>32 тижнів	14 тижнів

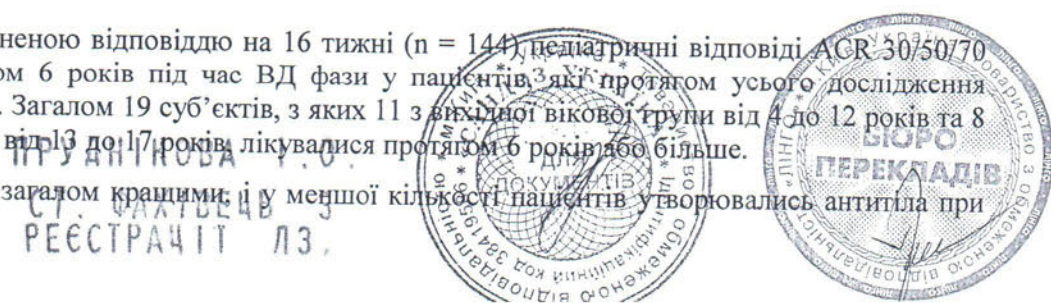
<sup>a</sup> Педіатричні відповіді ACR 30/50/70 на 48 тижні суттєво перевищували показники у пацієнтів в групі плацебо.

<sup>b</sup> p = 0.015

<sup>c</sup> p = 0.031

Серед суб'єктів з досягнутою відповіддю на 16 тижні (n = 144) педіатричні відповіді ACR 30/50/70/90 зберігалися протягом 6 років під час ВД фази у пацієнтів, які протягом усього дослідження отримували адаліумаб. Загалом 19 суб'єктів, з яких 11 з вихідної вікової групи від 4 до 12 років та 8 з вихідної вікової групи від 13 до 17 років, лікувалися протягом 6 років або більше.

Загальні відповіді були загалом кращими, і у меншій кількості пацієнтів утворювались антитіла при





комбінованому лікуванні адаліумабом та МТХ порівняно з монотерапією адаліумабом. Беручи до уваги ці результати, Хайрімос рекомендується використовувати в поєднанні з МТХ та для монотерапії у пацієнтів, яким не підходить застосування МТХ (див. розділ 4.2).

Дослідження застосування при пЮІА II

Безпеку та ефективність адаліумабу оцінювали у відкритому багатоцентровому дослідженні за участю 32 дітей (віком від 2 до 4 років або від 4 років і старше вагою <15 кг) з помірним або тяжким поліартікулярним ЮІА. Пацієнти отримували адаліумаб до 24 мг/м2 площі поверхні тіла (ППТ), максимум до 20 мг 1 раз на 2 тижні у вигляді одноразової підшкірної ін'єкції протягом принаймні 24 тижнів. Під час дослідження більшість досліджуваних одночасно отримували МТХ, а менша кількість учасників - кортикостероїди або НПЗЗ.

На 12 та 24 тижні педіатрична відповідь PedACR30 становила 93,5% та 90,0% відповідно, використовуючи підхід даних спостережень. Частки суб'єктів з PedACR50/70 /90 на 12 та 24 тижні становили 90,3%/61,3%/38,7% та 83,3%/73,3%/36,7%, відповідно. Серед суб'єктів з досягнутою відповіддю (педіатрична відповідь ACR 30) на 24 тижні (n = 27 з 30 пацієнтів) вона зберігалась протягом 60 тижнів під час ВД фази у пацієнтів, які отримували адаліумаб протягом цього періоду часу. Загалом 20 суб'єктів лікувалися протягом 60 тижнів або довше.

Ентезит-асоційований артрит

Безпеку та ефективність адаліумабу оцінювали у багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому дослідженні за участю 46 педіатричних пацієнтів (від 6 до 17 років) з помірним ентезит-асоційованим артритом. Пацієнти були рандомізовані до групи або адаліумабу 24 мг/м2 площі поверхні тіла (ППТ), максимум до 40 мг, або плацебо 1 раз на 2 тижні протягом 12 тижнів. Після подвійного сліпого періоду проводився відкритий період (ВП), під час якого пацієнти отримували адаліумаб 24 мг/м2 ППТ, максимум до 40 мг, 1 раз на 2 тижні підшкірно протягом ще 192 тижнів. Первинною кінцевою точкою був відсоток зміни кількості активних суглобів з артритом від вихідного рівня до 12 тижня (набряк не внаслідок деформації або суглоби з втратою руху плюс біль та/або чутливість), що досягалось зі зниженням у середньому на -62,6% (середній відсоток зміни -88,9%) у пацієнтів у групі адаліумабу порівняно з -11,6% (середній відсоток зміни -50,0%) у пацієнтів у групі плацебо. Покращення кількості активних суглобів з артритом зберігалось протягом ВП до 156 тижня у 26 з 31 (84%) пацієнтів у групі адаліумабу, які продовжили дослідження. Незважаючи на відсутність статистичної значущості, більшість пацієнтів продемонстрували клінічне покращення вторинних кінцевих точок, таких як кількість ділянок з ентезитом, кількість чутливих суглобів (КЧС), кількість набряклих суглобів (КНС), педіатрична відповідь ACR 50 та педіатрична відповідь ACR 70.

Аксіальний спондилоартрит

Анкілозуючий спондиліт (АС)

Адаліумаб 40 мг 1 раз на 2 тижні оцінювали у 393 пацієнтів під час двох рандомізованих 24-тижневих подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень у пацієнтів з активним анкілозуючим спондилітом (середній вихідний показник активності захворювання [Батський індекс активності захворювання при анкілозуючому спондиліті (BASDAI)] становив 6,3 у всіх групах), які недостатньо реагували на традиційну терапію. 79 (20,1%) пацієнтів одночасно лікувалися протиревматичними препаратами, що модифікують захворювання, а 37 (9,4%) - глюкокортикоїдами. Після подвійного сліпого періоду проводився відкритий період, під час якого пацієнти отримували адаліумаб 40 мг 1 раз на 2 тижні підшкірно протягом ще 28 тижнів. Суб'єкти (n = 215, 54,7%), які не досягли відповіді ASAS 20 на 12, 16 або 20 тижні, відкрито отримували адаліумаб 40 мг 1 раз на 2 тижні підшкірно і згодом розглядалися як пацієнти без відповіді під час подвійного сліпого статистичного аналізу.

У більш масштабному дослідженні застосування при АС I за участю 315 пацієнтів результати показали статистично значуще покращення ознак та симптомів анкілозуючого спондиліту у пацієнтів, які отримували адаліумаб, порівняно з плацебо. Значний відгук був вперше відзначений на 2 тижні і зберігався протягом 24 тижнів (Таблиця 13).

Таблиця 13

Ефективність під час плацебо-контрольованого дослідження застосування при АС I: зменшення ознак та симптомів

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ 3





Відповідь	плацебо N=107	адаліумаб N=208
ASAS <sup>a</sup> 20		
тиждень 2	16%	42%***
тиждень 12	21%	58%***
тиждень 24	19%	51%***
ASAS 50		
тиждень 2	3%	16%***
тиждень 12	10%	38%***
тиждень 24	11%	35%***
ASAS 70		
тиждень 2	0%	7%**
тиждень 12	5%	23%***
тиждень 24	8%	24%***
BASDAI <sup>b</sup> 50		
тиждень 2	4%	20%***
тиждень 12	16%	45%***
тиждень 24	15%	42%***

\*\*\*, \*\* статистична значущість при  $p < 0.001$ ,  $< 0.01$  для всіх порівнянь між адаліумабом та плацебо через 2, 12 і 24 тижні

<sup>a</sup> оцінки при анкілозуючому спондиліті

<sup>b</sup> Батський індекс активності захворювання при анкілозуючому спондиліті

У пацієнтів, які отримували адаліумаб спостерігалось значно більше покращення на 12 тижні, яке зберігалось до 24 тижня 24 як за SF36, так і за Опитувальником для оцінки якості життя при анкілозуючому спондиліті (ASQoL).

Подібні тенденції (не всі статистично значущі) спостерігалися у меншому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні застосування при АС за участю 82 дорослих пацієнтів з активним анкілозуючим спондилітом.

Аксіальний спондилоартрит без рентгенологічного підтвердження АС

Безпеку та ефективність адаліумабу оцінювали під час двох рандомізованих подвійно сліпих плацебо-контрольованих досліджень у пацієнтів з нерентгенографічним аксіальним спондилоартритом (нрАС). Під час дослідження застосування при нрАС I оцінювали пацієнтів з активним нрАС. Дослідження застосування при нрАС II - це дослідження відміни лікування у пацієнтів з активним нрАС, які досягли ремісії під час відкритого лікування адаліумабом.

Дослідження застосування при нрАС I

Під час рандомізованого 12-тижневого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження застосування при нрАС I адаліумаб 40 мг 1 раз на 2 тижні оцінювали у 185 пацієнтів з активним нрАС (середній вихідний показник активності захворювання [Батський індекс активності захворювання при анкілозуючому спондиліті (BASDAI)] становив 6,4 у пацієнтів в групі адаліумабу і 6,5 у пацієнтів в групі плацебо), які недостатньо реагували або мали непереносимість  $\geq 1$  НПЗЗ, або мали протипоказання до НПЗЗ.

33 (18%) пацієнти одночасно отримували протиревматичні препарати, що модифікують захворювання, а 146 (79%) – НПЗЗ на вихідному рівні. Після подвійного сліпого періоду проводився відкритий період, під час якого пацієнти отримували адаліумаб 40 мг 1 раз на 2 тижні підшкірно протягом ще 144 тижнів. Результати на 12 тижні продемонстрували статистично значуще покращення ознак та симптомів активного нрАС у пацієнтів, які отримували адаліумаб порівняно з плацебо (Таблиця 14).

Таблиця 14

Ефективність під час плацебо-контрольованого дослідження застосування при нрАС I

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ 3  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ





Відповідь на 12 тижні (подвійне сліпе лікування)	плацебо N=94	адаліумаб N=91
ASAS <sup>a</sup> 40	15%	36%***
ASAS 20	31%	52%**
ASAS 5/6	6%	31%***
ASAS часткова ремісія	5%	16%*
BASDAI <sup>b</sup> 50	15%	35%**
ASDAS <sup>c,d,e</sup>	-0.3	-1.0***
ASDAS неактивне захворювання	4%	24%***
вчСРБ <sup>d,f,g</sup>	-0.3	-4.7***
SPARCC <sup>h</sup> MPT крижово-клубових суглобів <sup>d,i</sup>	-0.6	-3.2**
SPARCC MPT хребта <sup>d,j</sup>	-0.2	-1.8**

- <sup>a</sup> оцінка Міжнародного товариства з вивчення спондилоартриту
  - <sup>b</sup> Батський індекс активності захворювання при анкілозуючому спондиліті
  - <sup>c</sup> показник активності захворювання при анкілозуючому спондиліті
  - <sup>d</sup> середня зміна від вихідного рівня
  - <sup>e</sup> n=91 плацебо та n=87 адаліумаб
  - <sup>f</sup> високочутливий С-реактивний білок (мг/г)
  - <sup>g</sup> n=73 плацебо і n=70 адаліумаб
  - <sup>h</sup> Консорціум з дослідження спондилоартриту Канади
  - <sup>i</sup> n=84 плацебо і адаліумаб
  - <sup>j</sup> n=82 плацебо і n=85 адаліумаб
- \*\*\*, \*\*, \* статистична значущість при  $p < 0.001$ ,  $< 0.01$  і  $< 0.05$ , відповідно, для всіх порівнянь між адаліумабом та плацебо.

Під час відкритої додаткової фази, покращення ознак та симптомів зберігалось під час лікування адаліумабом до 156 тижня.

#### Зменшення запалення

Значне покращення ознак запалення, що оцінювалось за рівнем вчСРБ і МРТ крижово-клубових суглобів та хребта, зберігалось у пацієнтів, які отримували адаліумаб, до 156 і 104 тижня, відповідно.

#### Якість життя та фізична функція

Пов'язану зі станом здоров'я якість життя та фізичну функцію оцінювали за допомогою опитувальників HAQ-S та SF-36. Адаліумаб обумовив статистично вище покращення загального балу HAQ-S та показників фізичних компонентів SF-36 (ПФК) від вихідного рівня до 12 тижня порівняно з плацебо. Покращення пов'язаної зі станом здоров'я якості життя та фізичної функції зберігалось під час періоду відкритого лікування до 156 тижня.

#### Дослідження застосування при нрАС II

673 пацієнтів з активним нрАС (середній вихідний показник активності захворювання [BASDAI] становив 7,0), які недостатньо реагували  $\geq 2$  НПЗЗ або мали непереносимість чи протипоказання до НПЗЗ, зарахувало до відкритого періоду дослідження застосування при нрАС II, під час якого вони отримували адаліумаб 40 мг 1 раз на 2 тижні протягом 28 тижнів. Ці пацієнти також мали об'єктивні ознаки запалення крижово-клубових суглобів або хребта на МРТ або підвищені рівні вчСРБ. Пацієнти, які досягли стійкої ремісії протягом принаймні 12 тижнів (N = 305) (ASDAS  $< 1,3$  на 16, 20, 24 і 28 тижні) протягом відкритого періоду, потім були рандомізовані до групи продовження лікування адаліумабом 40 мг 1 раз на 2 тижні (N = 152) або плацебо (N = 153) протягом додаткових 40 тижнів під час подвійного сліпого плацебо-контрольованого періоду (загальна тривалість дослідження 68 тижнів). Пацієнтам, у яких розвинулись загострення під час подвійного сліпого періоду, дозволялось проведення рятувальної терапії адаліумабом 40 мг 1 раз на 2 тижні протягом принаймні 12 тижнів.

Первинною кінцевою точкою ефективності була частка пацієнтів без загострення до 68 тижня дослідження. Загострення визначали як ASDAS  $\geq 2,1$  під час 2 послідовних відвідувань в інтервалом в 4 тижні. Більша частина пацієнтів, які отримували адаліумаб, не мали загострення протягом

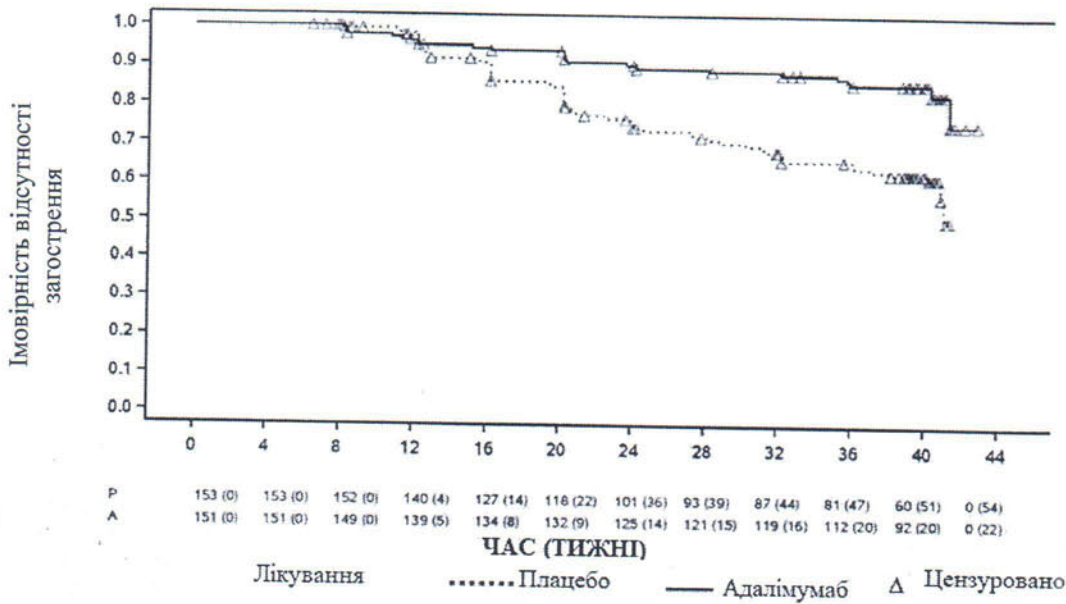
ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ З  
РЕСТАВРАЦІЇ ЛЗ.





подвійного сліпого періоду, порівняно з тими, хто отримував плацебо (70,4% проти 47,1%,  $p < 0,001$ ) (Рис. 1).

**Рис. 1: Криві Каплана-Мейера, що підсумовують час до загострення під час дослідження застосування при нрАС II**



Примітка: P = Плацебо (Кількість в групі ризику (загострення)); A = Адалімумаб (Кількість в групі ризику (загострення)).

Серед 68 пацієнтів, у яких відбулося загострення у групі, якій призначили припинення лікування, 65 завершили 12 тижнів рятувальної терапії адалімумабом, з них у 37 (56,9%) відновилася ремісія (ASDAS <1,3) через 12 тижнів повторного відкритого лікування.

До 68 тижня у пацієнтів, які отримували безперервне лікування адалімумабом, було виявлено статистично значуще покращення ознак та симптомів активного нрАС порівняно з пацієнтами, яким було призначене припинення лікування протягом подвійного сліпого періоду дослідження (Таблиця 15).

**Таблиця 15**

**Ефективність під час плацебо-контрольованого періоду дослідження застосування при нрАС II**

Відповідь на 48 тижні (подвійне сліпе лікування)	плацебо N=153	адалімумаб N=152
ASAS <sup>a,b</sup> 20	47.1%	70.4%***
ASAS <sup>ab</sup> 40	45.8%	65.8%,***
ASAS <sup>a</sup> часткова ремісія	26.8%	42.1%>**
ASDAS <sup>c</sup> неактивне захворювання	33.3%	57.2%***
часткове загострення <sup>d</sup>	64.1%	40.8%,***

<sup>a</sup> оцінка Міжнародного товариства з вивчення спондилоартриту

<sup>b</sup> вихідний рівень визначається як відкритий вихідний рівень, коли пацієнти мають активне захворювання.

<sup>c</sup> Показник активності захворювання при анкілозуючому спондиліті

<sup>d</sup> часткове загострення визначається як ASDAS  $\geq 1.3$ , але <2.1 на 2 послідовних візитах

\*\*\*, \*\* статистична значущість при  $p < 0.001$  та < 0.01, відповідно, для всіх порівнянь між адалімумабом та плацебо.

Псоріатичний артрит

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ З  
РЕЄСТРАЦІЇ №





досліджували у пацієнтів з помірним або тяжким активним псоріатичним артритом під час двох плацебо-контрольованих досліджень застосування при ПсА I та II. У дослідження застосування при ПсА I тривалістю 24 тижні було зараховано 313 дорослих пацієнтів, які недостатньо реагували на лікування нестероїдними протизапальними лікарськими засобами, з них приблизно 50% отримували метотрексат. У дослідження застосування при ПсА II тривалістю 12 тижні було зараховано 100 пацієнтів, які недостатньо реагували терапією ППМЗ. Після завершення обох досліджень 383 пацієнти взяли участь у відкритому додатковому дослідженні, під час якого отримували адаліумаб 40 мг 1 раз на 2 тижні.

Даних щодо ефективності адаліумабу у пацієнтів з псоріатичною артропатією, подібною до анкілозуючого спондиліту, недостатньо через невеликі розміри цієї популяції.

Таблиця 16

Відповідь ACR під час плацебо-контрольованих досліджень застосування при псоріатичному артриті (відсоток пацієнтів)

Відповідь	Дослідження застосування при ПсА I		Дослідження застосування при ПсА II	
	плацебо N=162	адаліумаб N=151	плацебо N=49	адаліумаб N=51
ACR 20				
12 тиждень	14%	58%***	16%	39%*
24 тиждень	15%	57%***	Н/З	Н/З
ACR 50				
12 тиждень	4%	36%***	2%	25%***
24 тиждень	6%	39%***	Н/З	Н/З
ACR 70				
12 тиждень	1%	20%***	0%	14%
24 тиждень	1%	23%***	Н/З	Н/З

\*\*\*  $p < 0.001$  для всіх порівнянь між адаліумабом та плацебо

\*  $p < 0.05$  для всіх порівнянь між адаліумабом та плацебо

Н/З: не застосовно

Відповіді ACR під час дослідження застосування при ПсА I були подібними, незалежно від супутньої терапії метотрексатом. Відповіді ACR зберігались під час відкритої додаткової фази дослідження протягом до 136 тижнів.

Радіографічні зміни оцінювали під час досліджень застосування при псоріатичному артриті. Рентгенограми рук, зап'ясть та стопи отримували на вихідному рівні та на 24 тижні під час подвійного сліпого періоду, коли пацієнти отримували адаліумаб або плацебо, а також на 48 тижні, коли всі пацієнти відкрито отримували адаліумаб. Був використаний загальний показник за модифікованою шкалою Шарпа (mTSS), який включав дистальні міжфалангові суглоби (тобто не був ідентичним TSS, що використовується при ревматоїдному артриті).

Лікування адаліумабом зменшувало швидкість прогресування периферичного ушкодження суглобів порівняно з лікуванням плацебо, що оцінювалось за зміною mTSS від вихідного рівня (середнє значення  $\pm$  СВ)  $0,8 \pm 2,5$  у групі плацебо (на 24 тижні) порівняно з  $0,0 \pm 1,9$ ; ( $p < 0,001$ ) у групі адаліумабу (на 48 тижні).

Серед пацієнтів, які отримували адаліумаб і не мали радіографічного прогресування від вихідного рівня до 48 тижня ( $n = 102$ ), у 84% його відсутність зберігалась протягом 144 тижнів лікування. Пацієнти, які отримували адаліумаб, продемонстрували статистично значуще покращення фізичної функції, яке оцінювали за HAQ та коротким опитуванням щодо стану здоров'я (SF 36) порівняно з плацебо на 24 тижні. Покращення фізичної функції зберігалось під час відкритої фази до 136 тижня.

#### Псоріаз

Безпеку та ефективність адаліумабу вивчали у дорослих пацієнтів з хронічним бляшковим псоріазом (ураження  $\geq 10\%$  ППТ та індекс площі та тяжкості псоріазу (PASI)  $\geq 12$  або  $\geq 10$ ), які були кандидатами на системну терапію або фототерапію під час рандомізованих подвійних сліпих досліджень. 73% пацієнтів, зарахованих до дослідження застосування при псоріазі I та II, проходили

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ 3





попередню системну терапію або фототерапію. Безпеку та ефективність адаліумабу також вивчали у дорослих пацієнтів з помірним та тяжким хронічним бляшковим псоріазом із супутнім псоріазом рук та/або ніг, які були кандидатами на системну терапію під час рандомізованого подвійного сліпого дослідження (Дослідження застосування при псоріазі ІІІ).

В ході дослідження застосування при псоріазі І (REVEAL) оцінювали 1212 пацієнтів протягом 3 періодів лікування. Під час періоду А пацієнти отримували плацебо або адаліумаб у початковій дозі 80 мг, потім 40 мг 1 раз на 2 тижні, починаючи через 1 тиждень після початкової дози. Через 16 тижнів терапії пацієнти, які досягли принаймні відповіді PASI 75 (покращення показника PASI принаймні на 75% від вихідного рівня), перейшли на період В і отримували відкриту терапію адаліумабом 40 мг 1 раз на 2 тижні. Пацієнти, в яких зберігалась відповідь PASI  $\geq 75$  на 33 тижні та які спочатку були рандомізовані до групи активної терапії під час періоду А, були повторно рандомізовані до періоду С і отримували адаліумаб 40 мг 1 раз на 2 тижні або плацебо протягом ще 19 тижнів. У всіх групах лікування середній вихідний показник PASI становив 18,9, а вихідний бал Глобальної оцінки стану захворювання лікарем (PGA) коливався від "помірного" (53% суб'єктів) до "тяжкого" (41%) або "дуже тяжкого" (6%).

В ході дослідження застосування при псоріазі ІІ (CHAMPION) порівнювали ефективність та безпеку адаліумабу із метотрексатом та плацебо у 271 пацієнта. Пацієнти отримували плацебо, початкову дозу MTX 7,5 мг, далі збільшені дози до 12 тижня (максимальна доза 25 мг або початкова доза адаліумабу 80 мг), а потім 40 мг 1 раз на 2 тижні (починаючи через 1 тиждень після початкової дози) протягом 16 тижнів. Дані про порівняння адаліумабу та MTX після 16 тижнів терапії відсутні. Пацієнтам, які отримували MTX та досягли відповіді  $\geq$ PASI 50 до 8 та/або 12 тижня, дозу далі не збільшували. У всіх групах лікування середній вихідний показник PASI становив 19,7, а вихідний бал PGA коливався від "легкого" (< 1%) до "помірного" (48%), "тяжкого" (46%) або "дуже тяжкого" (6%).

Пацієнти, які взяли участь у всіх дослідженнях застосування при псоріазі фази 2 та 3, могли перейти до відкритого додаткового періоду, під час якого адаліумаб застосовували ще 108 тижнів.

Під час досліджень застосування при псоріазі І та ІІ первинною кінцевою точкою була частка пацієнтів, які досягли відповіді PASI 75 від вихідного рівня на 16 тижні (див. Таблиці 17 і 18).

Таблиця 17

Дослідження застосування при псоріазі І (REVEAL) – ефективність через 16 тижнів

	плацебо N = 398 n (%)	адаліумаб 40 мг 1 раз на 2 тижні N = 814 n (%)
$\geq$ PASI 75 <sup>a</sup>	26 (6.5)	578 (70.9) <sup>b</sup>
PASI 100	3 (0.8)	163 (20.0) <sup>b</sup>
PGA: чиста шкіра/ мінімальне ураження	17 (4.3)	506 (62.2) <sup>b</sup>

<sup>a</sup> відсоток пацієнтів які досягли відповіді PASI75, розраховували як скориговану по центру частоту

<sup>b</sup> p<0.001, адаліумаб порівняно з плацебо

Таблиця 18

Дослідження застосування при псоріазі ІІ (CHAMPION) – ефективність через 16 тижнів

	плацебо N = 53 n (%)	MTX N = 110 n (%)	адаліумаб 40 мг 1 раз на 2 тижні N=108 n (%)
$\geq$ PASI 75	10 (18.9)	39 (35.5)	86 (79.6) <sup>a b</sup>
PASI 100	1 (1.9)	8 (7.3)	18 (16.7) <sup>a b</sup>
PGA: чиста шкіра/ мінімальне ураження	6 (11.3)	33 (30.0)	79 (73.1) <sup>a b</sup>

<sup>a</sup> p<0.001, адаліумаб порівняно з плацебо

<sup>b</sup> p<0.001, адаліумаб порівняно з метотрексатом

<sup>c</sup> p<0.01, адаліумаб порівняно з плацебо

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ З  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





<sup>d</sup> p<0.05, адаліумаб порівняно з метотрексатом

В ході дослідження застосування при псоріазі I у 28% пацієнтів, які досягли відповіді PASI 75 та були повторно рандомізовані до групи плацебо на 33 тижні порівняно з 5%, які продовжували отримувати адаліумаб, p < 0.001, відзначалась "втрата достатньої відповіді" (показник PASI після 33 тижні та на 52 тижні або раніше, що обумовило відповідь < PASI 50 відносно вихідного рівня, з підвищенням показника PASI мінімум на 6 балів порівняно з 33 тижнем). Серед пацієнтів, які втратили достатню відповідь після повторної рандомізації до групи плацебо та потім брали участь у відкритому додатковому періоді, 38% (25/66) та 55% (36/66) досягли відповіді PASI 75 через 12 та 24 тижні повторного лікування відповідно.

В цілому 233 пацієнтів, які досягли відповіді PASI 75 на 16 та 33 тижні, отримували безперервну терапію адаліумабом протягом 52 тижнів під час дослідження застосування при псоріазі I та продовжували отримувати його під час відкритої додаткової фази. Показники PASI 75 та явної або мінімальної відповіді за PGA у цих пацієнтів становили 74,7% та 59,0% відповідно після додаткових 108 тижнів відкритої терапії (загалом 160 тижнів). Під час аналізу, в якому всі пацієнти, які припинили дослідження внаслідок побічних явищ або недостатності ефективності, або яким було збільшено дозу, вважалися суб'єктами з відсутністю відповіді, показники PASI 75 та явної або мінімальної відповіді за PGA у цих пацієнтів становили 69,6% і 55,7%, відповідно після додаткових 108 тижнів відкритої терапії (загалом 160 тижнів).

Всього 347 стабільних пацієнтів з досягнутою відповіддю взяли участь в оцінці відміни та повторного лікування під час відкритого додаткового дослідження. Під час періоду припинення лікування симптоми псоріазу поверталися з плином часу із середнім часом до рецидиву (зниження до «помірного» або гіршого показника PGA) приблизно 5 місяців. Жоден із цих пацієнтів не відчував синдрому відміни під час періоду припинення. В цілому у 76,5% (218 /285) пацієнтів, які розпочали повторне лікування, відзначалась явна або мінімальна відповідь за PGA після 16 тижнів повторного лікування, незалежно від наявності рецидиву під час припинення (69,1% [123 /178] і 88,8% [95 /107], серед пацієнтів з наявністю/відсутністю рецидиву під час періоду відміни, відповідно). Під час повторного лікування профіль безпеки був подібний періоду до відміни. Значні покращення на 16 тижні від вихідного рівня порівняно з плацебо (дослідження I та II) та MTX (дослідження II) були продемонстровані з точки зору DLQI (Індекс якості життя пацієнтів з дерматологічними захворюваннями). У дослідженні I покращення підсумкових оцінок фізичного та психічного компонентів SF-36 також було значним у порівнянні з плацебо.

У відкритому додатковому дослідженні серед пацієнтів, яким дозу було збільшено з 40 мг 1 раз на 2 тижні до 40 мг на тиждень через відповідь PASI нижче 50%, 26,4% (92 /349) та 37,8% (132 /349) досягли відповіді PASI 75 на 12 та 24 тижні, відповідно.

Під час дослідження застосування при псоріазі III (REACH) порівнювали ефективність та безпеку адаліумабу та плацебо у 72 пацієнтів з помірним та тяжким хронічним бляшковим псоріазом та псоріазом рук та/або ніг. Пацієнти отримували початкову дозу адаліумабу 80 мг, потім 40 мг 1 раз на 2 тижні (починаючи через 1 тиждень після початкової дози) або плацебо протягом 16 тижнів. На 16 тижні статистично достовірно більша частка пацієнтів, які отримували адаліумаб, досягли показника PGA «чистої» або «майже чистої» шкіри рук та/або ніг порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо (30,6% проти 4,3%, відповідно [P = 0,014]).

Під час дослідження застосування при псоріазі IV порівнювали ефективність та безпеку адаліумабу та плацебо у 217 дорослих пацієнтів із середнім та тяжким псоріазом нігтів. Пацієнти отримували початкову дозу адаліумабу 80 мг, потім 40 мг 1 раз на 2 тижні (починаючи через 1 тиждень після початкової дози) або плацебо протягом 26 тижнів, потім відкрите лікування адаліумабом протягом додаткових 26 тижнів. Оцінки псоріазу нігтів включали Модифікований індекс тяжкості псоріазу нігтів (mNAPSI), Глобальну оцінку лікарем псоріазу нігтів (PGA-F) та Індекс серйозності псоріазу нігтів (NAPSI) (див. Таблицю 19). Адаліумаб продемонстрував користь при лікуванні пацієнтів з псоріазом нігтів з різним ступенем ураження шкіри (ППТ ≥ 10% (60% пацієнтів) та ППТ <10% та ≥ 5% (40% пацієнтів)).

Таблиця 19

Дослідження застосування при псоріазі IV – ефективність через 16, 26 та 52 тижнів

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ З  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





Кінцева точка	тиждень 1,6 плацебо-контрольоване лікування		тиждень 26, плацебо-контрольоване лікування		тиждень 52, відкрите лікування
	плацебо N = 108	адалімумаб 40 мг 1 раз на 2 тижні N = 109	плацебо N = 108	адалімумаб 40 мг 1 раз на 2 тижні N = 109	адалімумаб 40 мг 1 раз на 2 тижні N = 80
≥ mNAPSI 75 (%)	2.9	26.0 <sup>a</sup>	3.4	46.6 <sup>a</sup>	65.0
PGA-F: чиста шкіра/ мінімальне ураження та покращення ≥ 2 ступеню	2.9	29.7 <sup>a</sup>	6.9	48.9 <sup>a</sup>	61.3
відсоток зміни загального показника NAPSI (%)	-7.8	-44.2 <sup>a</sup>	-11.5	-56.2 <sup>a</sup>	-72.2

<sup>a</sup> p < 0.001, адалімумаб порівняно з плацебо

Пацієнти, які отримували адалімумаб, продемонстрували статистично значущі покращення на 26 тижні порівняно з плацебо з точки зору DLQI.

*Бляшковий псоріаз у дітей*

Ефективність адалімумабу оцінювали у рандомізованому подвійному сліпому контрольованому дослідженні за участю 114 дітей віком від 4 років з тяжким хронічним бляшковим псоріазом (що визначалось як PGA ≥ 4 або залучення > 20% ППТ, або залучення > 10% ППТ з дуже щільними ураженнями, або PASI ≥ 20 чи ≥ 10 з клінічно значущими ураженнями обличчя, статевих органів або рук/ ніг), які недостатньо реагували на місцеву терапію та геліо- або фототерапію.

Пацієнти отримували адалімумаб 0,8 мг/кг 1 раз на 2 тижні (до 40 мг), 0,4 мг/кг 1 раз на 2 тижні (до 20 мг) або метотрексат 0,1-0,4 мг/кг на тиждень (до 25 мг). На 16 тижні у більшій кількості пацієнтів, рандомізованих до групи адалімумабу 0,8 мг/кг, спостерігались позитивні відповіді з точки зору ефективності (наприклад, PASI 75), ніж у пацієнтів, рандомізованих до групи 0,4 мг/кг 1 раз на 2 тижні або MTX (Таблиця 20).

**Таблиця 20**

**Бляшковий псоріаз у дітей – ефективність через 16 тижнів**

	MTX <sup>a</sup> N = 37	адалімумаб 0.8 мг/кг 1 раз на 2 тижні
PASI 75 <sup>b</sup>	12 (32.4%)	22 (57.9%)
PGA: чиста шкіра/ мінімальне ураження <sup>c</sup>	15 (40.5%)	23 (60.5%)

<sup>a</sup> MTX = метотрексат

<sup>b</sup> p = 0.027, адалімумаб 0.8 мг/кг порівняно з MTX

<sup>c</sup> p = 0.083, адалімумаб 0.8 мг/кг порівняно з MTX

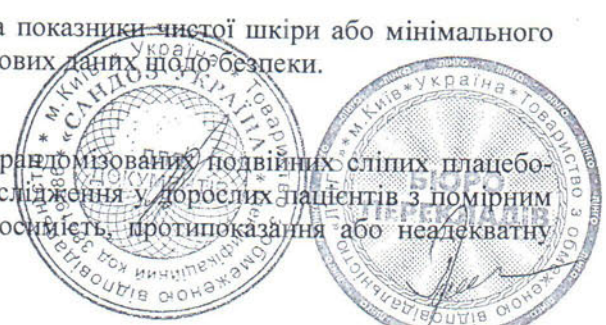
Для пацієнтів, які досягли PASI 75 та критерію чистої шкіри або мінімального ураження за PGA, лікування припинили на строк до 36 тижнів із моніторингом на предмет втрати контролю стану захворювання (тобто погіршення PGA принаймні на 2 ступені). Потім пацієнти знову отримували адалімумаб 0,8 мг/кг 1 раз на 2 тижні протягом додаткових 16 тижнів, та показники відповіді, які спостерігалися під час повторного лікування, були подібними до попереднього подвійного сліпого періоду: відповідь PASI - 75-78,9% (15 з 19 суб'єктів) та показники чистої шкіри або мінімального ураження за PGA - 52,6% (10 з 19 суб'єктів).

Під час відкритої фази дослідження відповідь PASI 75 та показники чистої шкіри або мінімального ураження за PGA зберігались протягом ще 52 тижнів без нових даних щодо безпеки.

*Гнійний гідраденіт*

Безпеку та ефективність адалімумабу оцінювали під час рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження та відкритого додаткового дослідження у дорослих пацієнтів з помірним та тяжким гнійним гідраденітом (ГГ), які мали непереносність, протипоказання або неадекватну

СТ. ФАХІВЕЦЬ 3  
РЕЄСТРАЦІЯ ЛЗ





відповідь на 3-місячну системну антибіотикотерапію. Пацієнти під час досліджень застосування при ГГ I та II мали хворобу Херлі II або III ступеню з принаймні 3 абсцесами або запальними вузлами.

В ході дослідження застосування при ГГ I (PIONEER I) оцінювали стан 307 пацієнтів в рамках 2 періодів лікування. Під час періоду А пацієнти отримували плацебо або адалімумаб у початковій дозі 160 мг на 0 тижні, 80 мг на 2 тижні та 40 мг 1 раз на тиждень починаючи з 4 і до 11 тижня. Під час дослідження заборонялось одночасне використання антибіотиків. Після 12 тижнів терапії пацієнтів, які отримували адалімумаб у періоді А, повторно рандомізували на період В до 1 із 3 груп лікування (адалімумаб 40 мг 1 раз на тиждень, адалімумаб 40 мг 1 раз на 2 тижні або плацебо з 12 по 35 тиждень). Пацієнти, рандомізовані до групи плацебо у періоді А, отримували адалімумаб 40 мг 1 раз на тиждень у періоді В.

В ході дослідження застосування при ГГ II (PIONEER II) оцінювали стан 326 пацієнтів в рамках 2 періодів лікування. Під час періоду А пацієнти отримували плацебо або адалімумаб у початковій дозі 160 мг на 0 тижні, 80 мг на 2 тижні та 40 мг 1 раз на тиждень починаючи з 4 і до 11 тижня. Під час дослідження 19,3% пацієнтів продовжували базову пероральну антибіотикотерапію. Після 12 тижнів терапії пацієнтів, які отримували адалімумаб у періоді А, повторно рандомізували на період В до 1 із 3 груп лікування (адалімумаб 40 мг 1 раз на тиждень, адалімумаб 40 мг 1 раз на 2 тижні або плацебо з 12 по 35 тиждень). Пацієнти, рандомізовані до групи плацебо у періоді А, отримували плацебо також у періоді В.

Пацієнти, які завершили дослідження застосування при ГГ I та II, могли взяти участь у додатковому відкритому дослідженні, де адалімумаб 40 мг застосовували 1 раз на тиждень. Середня експозиція у всій популяції адалімумабу становила 762 дні. Під час всіх трьох дослідженнях пацієнтам щодня проводили місцеві промивання антисептичними засобами.

Клінічна відповідь

Зменшення запальних уражень та запобігання погіршенню абсцесів та дренажних свищів оцінювали за допомогою Шкали клінічної відповіді при гнійному гідраденіті (HiSCR; зменшення загального абсцесу та кількості запальних вузликів мінімум на 50% без збільшення кількості абсцесів та дренажних свищів відносно вихідного рівня). Зменшення місцевого болю у зв'язку з ГГ оцінювали за допомогою числової шкали оцінки у пацієнтів, які брали участь у дослідженні з початковою вихідною оцінкою 3 або вище за 11-бальною шкалою.

На 12 тижні значно вища частка пацієнтів, які отримували адалімумаб порівняно з плацебо, досягла HiSCR. На 12 тижні значно вища частка пацієнтів у дослідженні застосування при ГГ II досягла клінічно значущого зменшення місцевого болю у зв'язку з ГГ (див. Таблицю 21). Пацієнти, які отримували адалімумаб, мали значно зменшений ризик загострення захворювання протягом перших 12 тижнів лікування.

Таблиця 21

Ефективність через 12 тижнів - дослідження застосування при ГГ I та II

	Дослідження застосування при ГГ I		Дослідження застосування при ГГ II	
	плацебо	адалімумаб 40 мг 1 раз на	плацебо	адалімумаб 40 мг 1 раз на тиждень
клінічна відповідь при гнійному гідраденіті (HiSCR) <sup>a</sup>	N = 154 40 (26.0%)	N = 153 64 (41.8%)*	N = 163 45 (27.6%)	N = 163 96 (58.9%)*
зменшення місцевого болю на ≥30% <sup>b</sup>	N = 109 27 (24.8%)	N = 122 34 (27.9%)	N = 111 23 (20.7%)	N = 105 48 (45.7%)*

\*  $p < 0.05$ ,

\*\*\*  $p < 0.001$ , адалімумаб порівняно з плацебо

<sup>a</sup> серед усіх рандомізованих пацієнтів.

<sup>b</sup> серед пацієнтів з вихідною оцінкою місцевого болю у зв'язку з ГГ на основі числової шкали оцінки від 0 до 10, де 0 = відсутність шкірного болю, 10 = шкідливий біль настільки сильний, наскільки можна уявити.

Лікування адалімумабом 40 мг 1 раз на тиждень значно знизило ризик погіршення абсцесів та

ПРОДУКЦІЯ І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ 3  
РЕЄСТРАЦІЯ ЛЗ.





дренуючих свищів. Приблизно вдвічі більша кількість пацієнтів у групі плацебо під час перших 12 тижнів досліджень застосування при ГГ I та II порівняно з групою адалімумабу зазнала погіршення абсцесів (23,0% проти 11,4%, відповідно) та дренуючих свищів (30,0% проти 13,9%, відповідно).

Більше покращення на 12 тижні відносно вихідного рівня порівняно з плацебо було продемонстроване з точки зору пов'язаної зі станом здоров'я шкіри якості життя, яку оцінювали на підставі Індексу якості життя пацієнтів з дерматологічними захворюваннями (DLQI; дослідження застосування при ГГ I та II), загальної задоволеності пацієнтів медикаментозним лікуванням, яку оцінювали за Опитувальником щодо задоволеності (медикаментозним) лікуванням (TSQM; дослідження застосування при ГГ I та II), та фізичного здоров'я, яку оцінювали на підставі підсумкової оцінки фізичного компонента SF-36 (дослідження застосування при ГГ I).

У пацієнтів з принаймні частковою відповіддю на адалімумаб 40 мг 1 раз на тиждень на 12 тижні оцінка HiSCR на 36 тижні була вищою у пацієнтів, які продовжили щотижневе застосування адалімумабу порівняно з тими, яким частоту дози знизили до 1 разу на 2 тижні або припили лікування (див. Таблицю 22).

Таблиця 22

Частка пацієнтів<sup>a</sup>, які досягли HiSCR<sup>b</sup> на 24 та 36 тижні після зміни режиму лікування з щотижневого застосування адалімумабу на 12 тижні

	плацебо (припинення лікування) N = 73	адалімумаб 40 мг 1 раз на 2 тижні N = 70	адалімумаб 40 мг 1 раз на тиждень N = 70
тиждень 24	24 (32.9%)	36 (51.4%)	40 (57.1%)
тиждень 36	22 (30.1%)	28 (40.0%)	39 (55.7%)

<sup>a</sup> пацієнти з принаймні частковою відповіддю на адалімумаб 40 мг 1 раз на тиждень після 12 тижнів лікування.

Пацієнти, які відповідали встановленим протоколом критеріям втрати відповіді або відсутності покращення, повинні були припинити участь у дослідженні і вважалися суб'єктами з відсутністю відповіді.

Серед пацієнтів з принаймні частковою відповіддю на 12 тижні, які отримували безперервну щотижневу терапію адалімумабом, оцінка на 48 тижні становила 64,3%, а на 96 тижні – 65,1%. Більш тривале лікування адалімумабом 40 мг 1 раз на тиждень протягом 96 тижнів не обумовило нових даних щодо безпеки.

Серед пацієнтів, яким лікування адалімумабом було припинене на 12 тижні під час дослідження застосування при ГГ I та II, оцінка HiSCR через 12 тижнів після повторного призначення адалімумабу 40 мг 1 раз на тиждень повернулась до рівнів, подібних до тих, що спостерігалися до відміни препарату (56,0%).

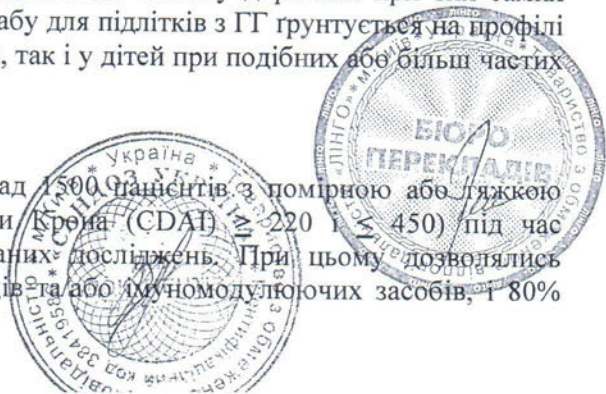
*Гнійний гідраденіт у підлітків*

Клінічних випробувань адалімумабу у підлітків з ГГ не проводилось. Ефективність адалімумабу для лікування підлітків з ГГ прогнозується на основі продемонстрованої ефективності та співвідношення експозиція-відповідь у дорослих пацієнтів з ГГ та ймовірності того, що перебіг захворювання, патофізіологія та ефекти препарату будуть істотно подібними до таких у дорослих при тих самих рівнях експозиції. Безпека рекомендованої дози адалімумабу для підлітків з ГГ ґрунтується на профілі безпеки перехресних показань адалімумабу як у дорослих, так і у дітей при подібних або більш частих дозах (див. розділ 5.2).

*Хвороба Крона*

Безпеку та ефективність адалімумабу оцінювали у понад 1500 пацієнтів з помірною або тяжкою активною хворобою Крона (Індекс активності хвороби Крона (CDAI) > 220 і < 450) під час рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень. При цьому дозволялись супутні стабільні дози ам'юносаліцилатів, кортикостероїдів та або імуномодулюючих засобів, і 80%

СТ. ФАХІВЕЦЬ 3  
РЕЄСТРАЦІЯ ЛЗ.





пацієнтів продовжували отримувати принаймні один з цих препаратів.

Індукцію клінічної ремісії (визначену як CDAI <150) оцінювали під час двох досліджень: дослідження застосування при ХК I (CLASSIC I) та дослідження застосування при ХК II (GAIN). Під час дослідження застосування при ХК I 299 пацієнтів, які раніше не отримували антагоністи ФНП, були рандомізовані до однієї з чотирьох груп лікування: плацебо на 0 та 2 тижнях, адаліумабу 160 мг на 0 тижні та 80 мг на 2 тижні, 80 мг на 0 тижні та 40 мг на 2 тижні, а також 40 мг на 0 тижні та 20 мг на 2 тижні. Під час дослідження застосування при ХК II 325 пацієнтів з відсутністю відповіді або непереносимістю інфліксимабу рандомізували до групи або адаліумабу 160 мг на 0 тижні та 80 мг на 2 тижні, або плацебо на 0 та 2 тижнях. Суб'єкти з початковою відсутністю відповіді були виключені з досліджень і далі не оцінювались.

Збереження клінічної ремісії оцінювали під час дослідження застосування при ХК III (CHARM). Під час дослідження застосування при ХК III 854 пацієнти відкрито отримували 80 мг на 0 тижні та 40 мг на 2 тижні. На 4 тижні пацієнтів рандомізували до групи адаліумабу 40 мг 1 раз на 2 тижні, 40 мг 1 раз на тиждень або плацебо. Загальна тривалість дослідження складала 56 тижнів. Пацієнтів з клінічною відповіддю (зниження CDAI  $\geq$  70) на 4 тижні стратифікували та аналізували окремо від тих, що не мали клінічної відповіді на 4 тижні. Зниження дози кортикостероїдів дозволялось після 8 тижня.

Індукція ремісії та показники відповіді під час дослідження застосування при ХК I та II представлені у Таблиці 23.

**Таблиця 23**  
Індукцію клінічної ремісії та відповіді (відсоток пацієнтів)

	Дослідження застосування при ХК I: пацієнти, які раніше не отримували інфліксимаб			Дослідження застосування при ХК II: пацієнти, які раніше отримували інфліксимаб	
	плацебо N = 74	адаліумаб 80/40 мг N = 75	адаліумаб 160/80 мг N = 76	плацебо N=166	адаліумаб 160/80 мг N = 159
тиждень 4					
клінічна ремісія	12%	24%	36%*	7%	21%*
клінічна відповідь (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Всі р-значення відображають попарні порівняння відсотків у групі адаліумабу порівняно з плацебо

\* p < 0.001

\*\* p < 0.01

Подібні показники ремісії спостерігалися для режимів індукції 160 /80 мг та 80 /40 мг до 8 тижня. Побічні ефекти частіше відзначалися у групі 160 /80 мг.

Під час дослідження застосування при ХК III на 4 тижні 58% (499/854) пацієнтів мали клінічну відповідь та оцінювались під час первинного аналізу. Серед пацієнтів з клінічною відповіддю на 4 тижні 48% раніше отримували інші антагоністи ФНП. Збереження ремісії та показники відповіді представлені у Таблиці 24. Результати клінічної ремісії залишалися відносно постійними, незалежно від попереднього застосування антагоністів ФНП. Частота госпіталізацій та операцій з приводу захворювання були статистично достовірно нижчою при лікуванні адаліумабом порівняно з плацебо на 56 тижні.

**Таблиця 24**  
Збереження клінічної ремісії та відповіді (відсоток пацієнтів)

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ З  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





68

	плацебо	адалімумаб 40 мг 1 раз на 2 тижні	адалімумаб 40 мг 1 раз на тиждень
<b>тиждень 26</b>	<b>N = 170</b>	<b>N = 172</b>	<b>N = 157</b>
клінічна ремісія	17%	40%*	47%*
клінічна відповідь (CR-100)	27%	52%*	52%*
ремісія без застосування стероїдів протягом $\geq 90$ днів <sup>a</sup>	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
<b>тиждень 56</b>	<b>N = 170</b>	<b>N = 172</b>	<b>N = 157</b>
клінічна ремісія	12%	36%*	41%*
клінічна відповідь (CR-100)	17%	41%*	48%*
ремісія без застосування стероїдів протягом $\geq 90$ днів <sup>a</sup>	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

\*  $p < 0.001$  для адалімумабу порівняно з плацебо (попарні порівняння відсотків)

\*\*  $p < 0.02$  для адалімумабу порівняно з плацебо (попарні порівняння відсотків)

<sup>a</sup> з тих, які отримували кортикостероїди на вихідному рівні.

Серед пацієнтів без відповіді на 4 тижні 43% з тих, які отримували підтримувальне лікування адалімумабом, досягли її до 12 тижня порівняно з 30% пацієнтів у групі плацебо. Ці результати свідчать про те, що деяким пацієнтам, які не мають відповіді на лікування до 4 тижня, може бути корисним продовження підтримуючої терапії до 12 тижня. Продовження терапії після 12 тижнів не обумовило значно вищої частоти відповідей (див. розділ 4.2).

За 117 з 276 пацієнтів після дослідження застосування при ХК I та 272 з 777 пацієнтів після досліджень застосування при ХК II та III спостерігали протягом принаймні 3 років відкритої терапії адалімумабом. У 88 та 189 пацієнтів відповідно зберігалась клінічна ремісія. Клінічна відповідь (CR-100) зберігалась у 102 та 233 пацієнтів відповідно.

#### Якість життя

Під час досліджень застосування при ХК I та II статистично значуще покращення загального балу за Опитувальником для оцінки специфічного запального захворювання кишечника (IBDQ) було досягнуто на 4 тижні у пацієнтів, рандомізованих до груп адалімумабу 80 /40 мг та 160 /80 мг порівняно з плацебо, і спостерігалось на 26 та 56 тижнях під час дослідження застосування при ХК III, а також серед груп лікування адалімумабом порівняно з плацебо.

#### Хвороба Крона у дітей

Адалімумаб оцінювали під час багатоцентрового рандомізованого подвійного сліпого клінічного випробування, призначеного для оцінки ефективності та безпеки індукційного та підтримуючого лікування дозами, що залежать від маси тіла ( $< 40$  кг або  $\geq 40$  кг) у 192 пацієнтів віком від 6 до 17 років (включно) з помірною та тяжкою хворобою Крона (ХК), яку визначали як  $> 30$  балів за Індексом активності хвороби Крони у дітей (PCDAI). Суб'єкти повинні були відповідати критерію неефективності традиційної терапії (включаючи кортикостероїд та/або імуномодулятор) ХК. Суб'єкти також могли раніше втратити відповідь або мати непереносимість інфліксимабу.

Усі суб'єкти отримували відкриту індукційну терапію у дозі залежно від вихідної маси тіла: 160 мг на 0 тижні і 80 мг на 2 тижні для суб'єктів  $\geq 40$  кг та 80 мг і 40 мг, відповідно, для суб'єктів  $< 40$  кг.

На 4 тижні суб'єкти були рандомізовані 1: 1, виходячи з їх маси тіла на той час, на до груп підтримувальної низької дози або стандартної дози, як показано в Таблиці 25.

Таблиця 25

#### Підтримувальний режим лікування

маса тіла	низька доза	стандартна доза
$< 40$ кг	10 мг 1 раз на 2 тижні	20 мг 1 раз на 2 тижні
$\geq 40$ кг	20 мг 1 раз на 2 тижні	40 мг 1 раз на 2 тижні

СТ. ФАХІВЕЦЬ 3  
РЕЄСТРАЦІЯ ЛЗ.





Результати ефективності

Первинною кінцевою точкою дослідження була клінічна ремісія на 26 тижні, яку визначали як показник PCDAI  $\leq 10$ .

Клінічна ремісія та клінічна відповідь (визначені як зменшення показника PCDAI принаймні на 15 балів від вихідного рівня) представлені у Таблиці 26. Показники припинення застосування кортикостероїдів або імуномодуляторів представлені у Таблиці 27.

**Таблиця 26**  
**Дослідження застосування при ХК у дітей**  
**Клінічна ремісія та відповідь згідно з PCDAI**

	стандартна доза 40/20 мг 1 раз на 2 тижні N = 93	низька доза 20/10 мг 1 раз на 2 тижні N = 95	р-значення*
<b>тиждень 26</b>			
клінічна ремісія	38.7%	28.4%	0.075
клінічна відповідь	59.1%	48.4%	0.073
<b>тиждень 52</b>			
клінічна ремісія	33.3%	23.2%	0.100
клінічна відповідь	41.9%	28.4%	0.038

\* р-значення для порівняння стандартної дози із низькою.

**Таблиця 27**  
**Дослідження застосування при ХК у дітей**

**Припинення застосування кортикостероїдів або імуномодуляторів та ремісія свищів**

	стандартна доза 40/20 мг 1 раз на 2 тижні	низька доза 20/10 мг 1 раз на 2 тижні	р-значення <sup>1</sup>
<b>припинення застосування кортикостероїдів</b>	N = 33	N = 38	
тиждень 26	84.8%	65.8%	0.066
тиждень 52	69.7%	60.5%	0.420
<b>припинення застосування імуномодуляторів<sup>2</sup></b>	N = 60	N = 57	
тиждень 52	30.0%	29.8%	0.983
<b>ремісія свищів<sup>3</sup></b>	N = 15	N = 21	
тиждень 26	46.7%	38.1%	0.608
тиждень 52	40.0%	23.8%	0.303

<sup>1</sup> р-значення для порівняння стандартної дози із низькою.

<sup>2</sup> імуносупресивну терапію можна було припинити лише на 26 тижні або пізніше на розсуд дослідника, якщо суб'єкт відповідав критерію клінічної відповіді

<sup>3</sup> визначається як закриття всіх свищів, які були дренажними на вихідному рівні під час принаймні 2 послідовних візитів після вихідного рівня.

Статистично значуще збільшення (покращення) від вихідного рівня до 26 та 52 тижня щодо індексу маси тіла та швидкості росту спостерігалось для обох груп лікування.

Статистично та клінічно значущі покращення від вихідного рівня також спостерігались в обох групах лікування щодо параметрів якості життя (включаючи IMPACT III)

Сто пацієнтів (n = 100) з дослідження застосування при ХК дітей продовжили відкрите довгострокове додаткове дослідження. Через 5 років терапії адалимумабом 74.0% (37/50) з 50

СТ. ФАХІВЕЦЬ 3  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





пацієнтів, які залишилися у дослідженні, продовжували мати клінічну ремісію, а 92,0% (46/50) пацієнтів продовжували мати клінічну відповідь згідно з PCDAI.

*Виразковий коліт*

Безпеку та ефективність застосування багаторазових доз адаліумабу оцінювали у дорослих пацієнтів з помірно тяжким виразковим колітом (показник Майо від 6 до 12 з ендоскопічним субпоказником від 2 до 3) під час рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень.

Під час дослідження застосування при ВК I 390 пацієнтів, які раніше не отримували антагоністи ФНП, рандомізували до групи або плацебо на 0 та 2 тижнях, адаліумабу 160 мг на 0 тижні, потім 80 мг на 2 тижні, або адаліумабу 80 мг на 0 тижні, потім 40 мг на 2 тижні. Після 2 тижня пацієнти в обох групах адаліумабу отримували 40 мг 1 раз на 2 тижні. Клінічну ремісію (що визначалась як показник Майо  $\leq 2$  без жодного субпоказника  $> 1$ ) оцінювали на 8 тижні.

Під час дослідження застосування при ВК II 248 пацієнтів отримували адаліумаб 160 мг на 0 тижні, 80 мг на 2 тижні та 40 мг 1 раз на 2 тижні після цього, а 246 пацієнтів отримували плацебо. Клінічні результати оцінювали на предмет індукції ремісії на 8 тижні та збереження ремісії на 52 тижні.

Статистично вищі частки пацієнтів, які починали лікування в групі адаліумабу 160/80 мг, досягли клінічної ремісії порівняно з плацебо на 8 тижні під час дослідження застосування при ВК I (18% проти 9% відповідно,  $p = 0,031$ ) та дослідження застосування при ВК II (17% проти 9% відповідно,  $p = 0,019$ ). Під час дослідження застосування при ВК II серед пацієнтів в групі адаліумабу, які мали ремісію на 8 тижні, у 21/41 (51%) вона зберігалась на 52 тижні.

Результати щодо загальної популяції дослідження застосування при ВК II представлені у Таблиці 28.

**Таблиця 28**

**Відповідь, ремісія та загоєння слизових оболонок під час дослідження застосування при ВК II (відсоток пацієнтів)**

	плацебо	адаліумаб 40 мг 1 раз на 2 тижні
тиждень 52	<b>N = 246</b>	<b>N = 248</b>
клінічна відповідь	18%	30%*
клінічна ремісія	9%	17%*
загоєння слизових оболонок	15%	25%*
ремісія без застосування стероїдів протягом $\geq 90$ днів <sup>a</sup>	6%	13%*
	<b>(N = 140)</b>	<b>(N = 150)</b>
тиждень 8 і 52		
стійка відповідь	12%	24%**
стійка ремісія	4%	8%*
стійке загоєння слизових оболонок	11%	19%*

Клінічна ремісія визначається як показник Майо  $\leq 2$  без жодного субпоказника  $> 1$ ;

Клінічна відповідь визначається як зменшення від вихідного рівня показника Майо  $\geq 3$  балів та  $\geq 30\%$  плюс зменшення субпоказника ректальної кровотечі [СРК]  $\geq 1$ , або абсолютний СРК 0 або 1;

\*  $p < 0.05$  для адаліумабу порівняно з плацебо (попарні порівняння пропорцій)

\*\*  $p < 0.001$  для адаліумабу порівняно з плацебо (попарні порівняння пропорцій)

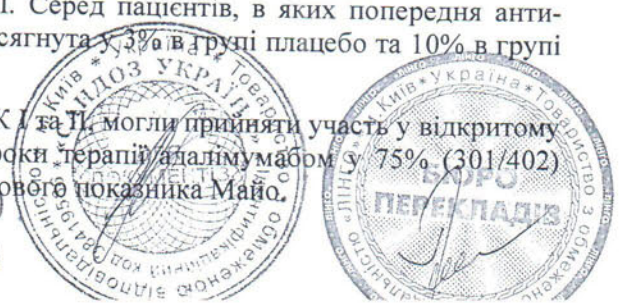
<sup>a</sup> з тих, які отримували кортикостероїди на вихідному рівні.

Серед пацієнтів з відповіддю на 8 тижні у 47% відзначалась відповідь, у 29% - ремісія, у 41% - загоєння слизових оболонок та у 20% - ремісія без застосування стероїдів протягом  $\geq 90$  днів на 52 тижні.

Приблизно у 40% пацієнтів під час дослідження застосування при ВК II попередня анти-ФНП терапія інфліксимабом була невдалою. Ефективність адаліумабу у цих пацієнтів була знижена порівняно з пацієнтами, які раніше не отримували антагоністи ФНП. Серед пацієнтів, в яких попередня анти-ФНП терапія була невдалою, ремісія на 52 тижні була досягнута у 3% в групі плацебо та 10% в групі адаліумабу.

Пацієнти, які завершили дослідження застосування при ВК I та II, могли прийняти участь у відкритому додатковому довгостроковому дослідженні III. Через 3 роки терапії адаліумабом у 75% (301/402) пацієнтів зберігалась клінічна ремісія відповідно до часткового показника Майо.

ПРУДНІКОВА Т.О  
СТ. ФАХІВЕЦЬ З  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ





Частота госпіталізації

Протягом 52 тижнів досліджень застосування при ВК I та II нижча частота госпіталізацій з усіх причин та госпіталізацій, пов'язаних із ХК, спостерігалась у групі адаліумабу порівняно з плацебо. Кількість госпіталізацій з усіх причин у групі лікування адаліумабом становила 0,18 на пацієнто-рік проти 0,26 на пацієнто-рік у групі плацебо, а відповідні показники для госпіталізацій, пов'язаних із ХК, склали 0,12 на пацієнто-рік проти 0,22 на пацієнто-рік.

Якість життя

Під час дослідження застосування при ВК II лікування адаліумабом обумовило покращення показників за Опитувальником для оцінки специфічного запального захворювання кишечника (IBDQ).

Увєїт

Безпеку та ефективність адаліумабу оцінювали у дорослих пацієнтів з неінфекційним проміжним, заднім та панувейтом, за винятком пацієнтів з ізольованим переднім увейтом, під час двох рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень (I та II). Пацієнти отримували плацебо або адаліумаб у початковій дозі 80 мг, потім 40 мг 1 раз на 2 тижні, починаючи з через один тиждень після початкової дози. Дозволялось одночасне застосування стабільних доз одного небіологічного імуносупресанта.

Під час дослідження застосування при УВ I оцінювали стан 217 пацієнтів з активним увейтом, незважаючи на лікування кортикостероїдами (пероральний преднізон у дозі від 10 до 60 мг/д). Усі пацієнти отримували 2-тижневу стандартизовану дозу преднізону 60 мг/д при зарахуванні у дослідження з обов'язковим зниженням дози та подальшою повною відміною кортикостероїдів до 15 тижня.

Під час дослідження застосування при УВ II оцінювали стан 226 пацієнтів з неактивним увейтом, які потребували хронічного лікування кортикостероїдами (пероральний преднізон від 10 до 35 мг/день) на вихідному рівні для контролю їх захворювання з обов'язковим зниженням дози та подальшою повною відміною кортикостероїдів до 19 тижня.

Первинною кінцевою точкою ефективності в обох дослідженнях був «час до неефективності лікування». Неефективність лікування визначали як багатокомпонентний наслідок на основі запальних хоріоретинальних та/або запальних судинних уражень сітківки, оцінки клітин передньої камери (ПК), ступеня помутніння склоподібного тіла (ПСТ) та найкращої скоригованої гостроти зору (НСГЗ).

Пацієнти, які завершили дослідження застосування при УВ I та II, могли прийняти участь у неконтрольованому додатковому довгостроковому дослідженні первинною тривалістю 78 тижнів. Пацієнтам дозволялось отримувати досліджуваний препарат після 78 тижня, поки вони не отримали доступ до адаліумабу.

Клінічна відповідь

Результати обох досліджень продемонстрували статистично значуще зниження ризику неефективності лікування у пацієнтів, які отримували адаліумаб, порівняно з плацебо (див. Таблицю 29). Обидва дослідження продемонстрували ранній та стійкий вплив адаліумабу на показники неефективності лікування порівняно з плацебо (див. Рис. 2).

Таблиця 29

Час до неефективності лікування у дослідженнях застосування при УВ I та II

Аналіз	N	неефективність N (%)	медіана часу до неефективності (місяців)	ВР <sup>a</sup>	95% ДІ для ВР <sup>a</sup>	p-значення <sup>b</sup>
--------	---	----------------------	--	-----------------	----------------------------	-------------------------

час до неефективності лікування станом на або після 6 тижня у дослідженні застосування при УВ I

первинний аналіз (вибірка призначеного лікування)  
плацебо

ПРУДНІКОВА І.О.  
107 84 (78,5)  
СТ. ФАХІВЕЦЬ 3  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.

3.0





72

адалімумаб	110	60 (54.5)	5.6	0.50	0.36, 0.70	< 0.001
<b>час до неефективності лікування станом на або після 2 тижня у дослідженні застосування при УВ II</b>						
первинний аналіз (вибірка призначеного лікування)						
плацебо	111	61 (55.0)	8.3	--	--	--
адалімумаб	115	45 (39.1)	N/O <sup>c</sup>	0.57	0.39, 0.84	0.004

Примітка: неефективність лікування станом на або після 6 тижня (дослідження застосування при УВ I) або станом на або після 2 тижня (дослідження застосування при УВ II) вважалась подією. Випадки виходу з дослідження з іншим причин, крім неефективності лікування, цензурувались на момент виходу.

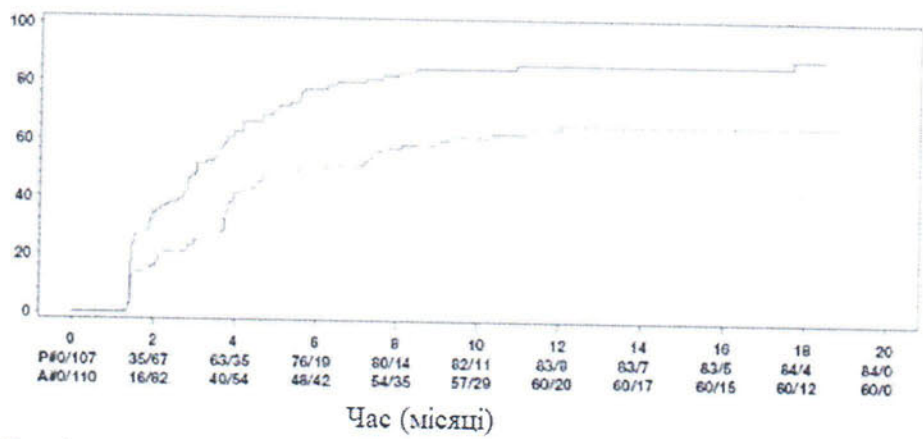
<sup>a</sup> ВР адалімумабу проти плацебо за методом пропорційної регресії ризиків з лікуванням в якості фактору.

<sup>b</sup> 2-стороннє р-значення за логранговим критерієм.

<sup>c</sup> N/O = не підлягає оцінці. Менше половини суб'єктів в групі ризику мали подію.

**Рис. 2: Криві Каплана-Мейера, що підсумовують час до неефективності лікування станом на або після 6 тижня (дослідження застосування при УВ I) або 2 тижня (дослідження застосування при УВ II)**

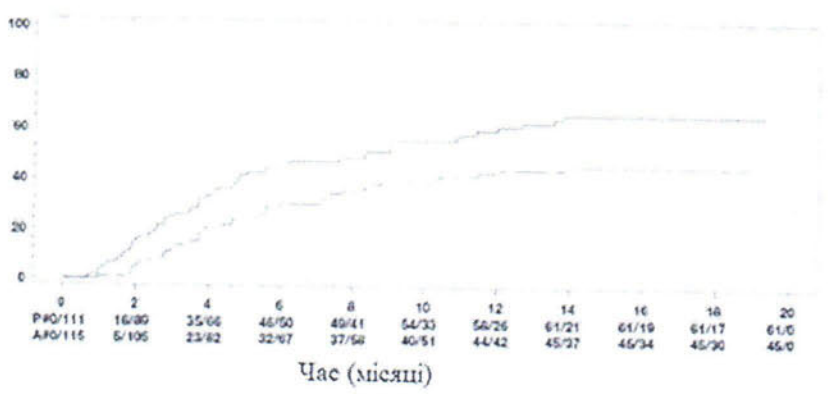
Показник неефективності лікування (%)



Дослідження застосування при УВ I

Лікування — Плацебо ..... Адалімумаб

Показник неефективності лікування (%)



Дослідження застосування при УВ II

Лікування — Плацебо ..... Адалімумаб

Примітка: P# = плацебо (кількість подій/кількість в групі ризику); A# = Адалімумаб (кількість подій/кількість в групі ризику).

Під час дослідження застосування при УВ I статистично значущі відмінності на користь адалімумабу порівняно з плацебо спостерігалися щодо кожного компонента неефективності лікування. Під час

ПРИВАТНИЙ  
СТ. ФАХІВЕЦЬ З  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





дослідження застосування при УВ II статистично значущі відмінності спостерігалися лише щодо гостроти зору, але інші компоненти були чисельно на користь адаліумабу.

73

З 424 суб'єктів, зарахованих до додаткової неконтрольованої довгострокової фази досліджень застосування при УВ I та II, 60 не відповідали критеріям (наприклад, через відхилення або через ускладнення, спричинені діабетичною ретинопатією, через операцію з видалення катаракти або вітректомію) і були виключені з первинного аналізу ефективності. З решти 364 пацієнтів 269 (74%) пройшли 78-тижневе відкрите лікування адаліумабом. Виходячи з підходу спостережень за даними, 216 (80,3%) мали ремісію (відсутність активних запальних уражень, оцінка клітин ПК  $\leq 0,5+$ , ПСТ  $\leq 0,5+$ ) із супутньою дозою стероїдів  $\leq 7,5$  мг/д, 178 (66,2%) - без стероїдів. НСГЗ покращилась або зберігалась (погіршення на  $< 5$  літер) у 88,6% очей на 78 тижні. Дані за 78 тижнів загалом узгоджувались з цими результатами, але кількість зарахованих суб'єктів зменшилася після цього часу. В цілому серед пацієнтів, які вийшли з дослідження, 18% припинили лікування через побічні явища та 8% - через недостатню відповідь на лікування адаліумабом.

#### Якість життя

Повідомлені пацієнтами наслідки щодо функцій, пов'язаних із зором, оцінювались під час обох клінічних досліджень за допомогою NEI VFQ-25. Адаліумаб характеризувався чисельно більшою користю за більшістю субпоказників зі статистично значущими середніми відмінностями за параметрами загального зору, очного болю, зору на малі дистанції, психічного здоров'я та загального балу під час дослідження застосування при УВ I, а також за параметрами загального зору та психічного здоров'я під час дослідження застосування при УВ II. Ефекти, пов'язані з зором, не були чисельно на користь адаліумабу за параметром кольорового зору під час дослідження застосування при УВ I та за параметром кольорового зору, периферійного зору та зору на малі дистанції під час дослідження застосування при УВ II.

#### Ув'іт у дітей

Безпеку та ефективність адаліумабу оцінювали у рандомізованому контрольованому подвійному сліпому дослідженні за участю 90 пацієнтів віком від 2 до  $< 18$  років з активним неінфекційним переднім ув'ітом, асоційованим з ЮІА, які не реагували на лікування метотрексатом протягом принаймні 12 тижнів. Пацієнти отримували або плацебо, або адаліумаб 20 мг (при масі тіла  $< 30$  кг), або адаліумаб 40 мг (при масі тіла  $\geq 30$  кг) 1 раз на 2 тижні в поєднанні з їх базовою дозою метотрексату.

Первинною кінцевою точкою був "час до неефективності лікування". Критеріями, що визначали неефективність лікування, були погіршення або тривала відсутність покращення запалення очей, часткове покращення з розвитком стійких супутніх захворювань очей або погіршення супутніх захворювань очей, заборона застосування супутніх ліків та припинення лікування на тривалий період часу.

#### Клінічна відповідь

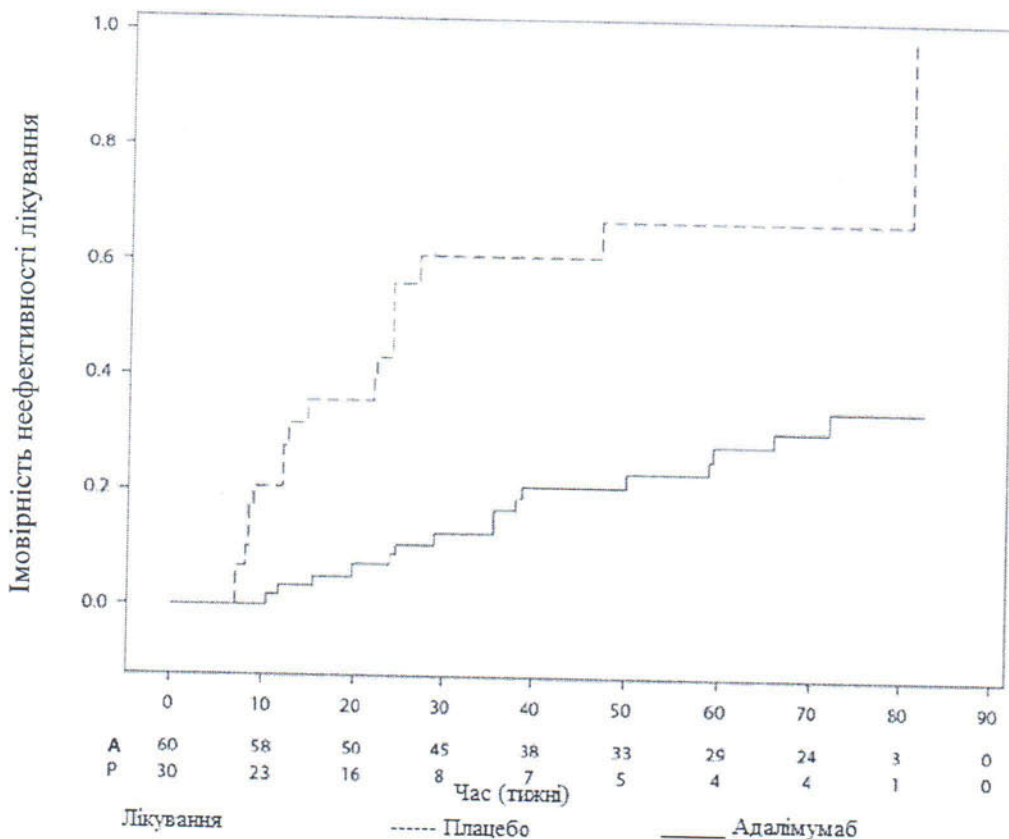
Адаліумаб значно затримував час до неефективності лікування порівняно з плацебо (див. Рис. 3,  $P < 0,0001$  за логранговим критерієм). Медіана часу до неефективності лікування становила 24,1 тижні для пацієнтів в групі плацебо та не підлягала оцінці в групі адаліумабу, оскільки спостерігалась у менше ніж половини цих суб'єктів. Адаліумаб значно зменшував ризик неефективності лікування на 75% порівняно з плацебо, як демонструється відношенням ризиків ( $BP = 0,25$  [95% ДІ: 0,12, 0,49]).

**Рис. 3: Криві Каплана-Мейера, що підсумовують час до неефективності лікування у дослідженні застосування при УВ у дітей**

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ З  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.







Імуногенність

Під час лікування адалімумабом можуть утворюватись антитіла до цього лікарського засобу.

Утворення антитіл до адалімумабу асоціюється зі збільшенням кліренсу та зниженням ефективності адалімумабу. Явної кореляції між наявністю антитіл до адалімумабу та виникненням побічних явищ не встановлено.

Діти

Європейське агентство з лікарських засобів відстрочило зобов'язання щодо надання результатів досліджень еталонного лікарського засобу, що містить адалімумаб, в одній чи кількох підгрупах дітей при лікуванні виразковий коліт (інформацію про застосування у дітей див. у розділі 4.2).

**5.2 Фармакокінетика**

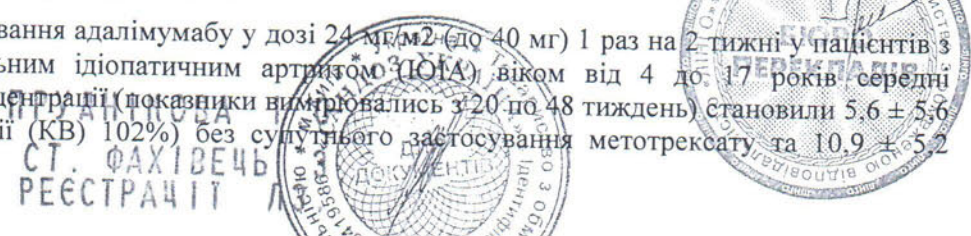
Абсорбція та розподіл

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

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

Після підшкірного застосування адалімумабу у дозі 40 мг 1 раз на 2 тижні у пацієнтів з ревматоїдним артритом (РА) середні мінімальні рівноважні концентрації становили від 5 мкг/мл (без супутнього застосування метотрексату) до 8-9 мкг/мл (з метотрексатом) відповідно. Концентрації адалімумабу в сироватці крові у рівноважному стані зростали майже пропорційно до підшкірно введених доз 20, 40 та 80 мг 1 раз на 2 тижні або 1 раз на тиждень.

Після підшкірного застосування адалімумабу у дозі 24 мг/м<sup>2</sup> (до 40 мг) 1 раз на 2 тижні у пацієнтів з поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом (ЮІА) віком від 4 до 17 років середні мінімальні рівноважні концентрації (показники вимірювались з 20 по 48 тижень) становили 5,6 ± 5,6 мкг/мл (коефіцієнт варіації (КВ) 102%) без супутнього застосування метотрексату та 10,9 ± 5,2





мкг/мл (КВ 47,7%) з метотрексатом.

У дітей з поліартикулярним ЮІА віком 2-4 роки та у дітей віком від 4 років, маса тіла яких менше 15 кг середнє мінімальне значення рівноважних концентрацій становило  $6,0 \pm 6,1$  мкг/мл (КВ 101%) без супутнього застосування метотрексату та  $7,9 \pm 5,6$  мкг/мл (КВ 71,2%) з метотрексатом.

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

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

Після підшкірного застосування адаліумабу у дозі 0,8 мг/кг (до максимум 40 мг) 1 раз на 2 тижні у дітей із хронічним бляшковим псоріазом середні ( $\pm$ СВ) мінімальні рівноважні концентрації становили приблизно  $7,4 \pm 5,8$  мкг/мл (КВ 79%).

Після підшкірного застосування адаліумабу 40 мг 1 раз на 2 тижні у дорослих з нерадіографічним аксіальним спондилоартритом середня ( $\pm$ СВ) мінімальна рівноважна концентрація на 68 тижні становила  $8,0 \pm 4,6$  мкг/мл.

У пацієнтів з гнійним гідраденітом після введення адаліумабу у дозі 160 мг на 0 тижні з наступним введенням 80 мг на 2 тижні мінімальні концентрації у сироватці крові становили приблизно від 7 до 8 мкг/мл на 2 та 4 тижні. Середня мінімальна рівноважна концентрація з 12 до 36 тижня становила приблизно від 8 до 10 мкг/мл під час введення адаліумабу у дозі 40 мг 1 раз на тиждень.

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

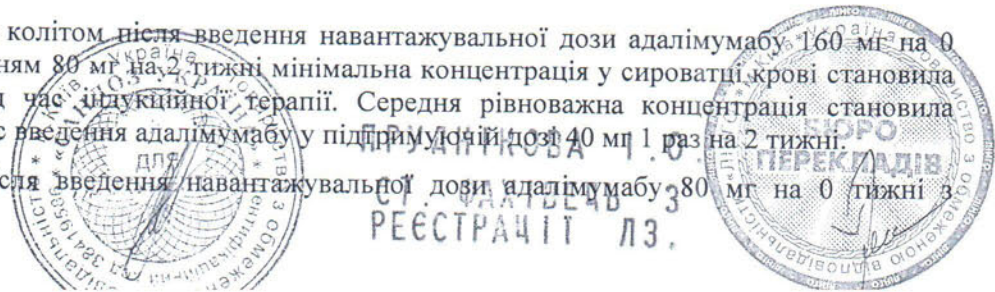
У пацієнтів з хворобою Крона після введення навантажувальної дози адаліумабу 80 мг на 0 тижні з наступним введенням 40 мг на 2 тижні мінімальна концентрація у сироватці крові становила приблизно 5,5 мкг/мл під час індукційної терапії. Після введення навантажувальної дози адаліумабу 160 мг на 0 тижні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

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

У пацієнтів, які продовжили рандомізовану терапію, середні ( $\pm$  СВ) мінімальні концентрації адаліумабу на 52 тижні становили  $9,5 \pm 5,6$  мкг/мл для групи стандартної дози та  $3,5 \pm 2,2$  мкг/мл для групи низької дози. Середні мінімальні концентрації зберігались у пацієнтів, які продовжували лікування адаліумабом 1 раз на 2 тижні протягом 52 тижнів. У пацієнтів, яким збільшили дозу від 1 разу на 2 тижні до щотижневого режиму, середня ( $\pm$  СВ) сироваткова концентрація адаліумабу на 52 тижні становила  $15,3 \pm 11,4$  мкг/мл (40 / 20 мг 1 раз на тиждень) та  $6,7 \pm 3,5$  мкг/мл (20 / 10 мг 1 раз на тиждень).

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

У пацієнтів з увеїтом після введення навантажувальної дози адаліумабу 80 мг на 0 тижні з





наступним введенням 40 мг 1 раз на 2 тижні, починаючи з 1 тижня, середня рівноважна концентрація становила приблизно від 8 до 10 мкг/мл.

Вплив адаліумабу на дітей з увеїтом прогнозували за допомогою фармакокінетичного моделювання та симуляції на основі фармакокінетики при інших показаннях у дітей (псоріаз у дітей, ювенільний ідіопатичний артрит, хвороба Крона у дітей та ентезит-асоційований артрит). Клінічних даних про вплив навантажувальної дози адаліумабу на стан дітей віком до 6 років немає. Прогнозується, що за відсутності метотрексату навантажувальна доза може призвести до підвищення системного впливу.

Фармакокінетичне та фармакокінетичне/фармакодинамічне моделювання та симуляція прогнозували порівнянню експозицію та ефективність адаліумабу у пацієнтів, які отримували 80 мг 1 раз на 2 тижні порівняно з 40 мг 1 раз на тиждень (включаючи дорослих пацієнтів з РА, ГГ, ВК, ХК або ПС, підлітків з ГГ та дітей з ХК масою тіла  $\geq 40$  кг).

Співвідношення експозиція-відповідь у дітей

На основі даних клінічних випробувань у пацієнтів з ЮІА (пЮІА та ЕРА) було встановлено співвідношення експозиція-відповідь між концентраціями у плазмі крові та відповіддю PedACR 50. Явна концентрація адаліумабу в плазмі, що забезпечує половину максимальної ймовірності відповіді PedACR 50 (EC50), становила 3 мкг/мл (95% ДІ: 1-6 мкг/мл).

Співвідношення експозиція-відповідь між концентрацією адаліумабу та ефективністю у дітей з тяжким хронічним бляшковим псоріазом було встановлено для PASI 75 та критерія чистої шкіри або мінімального ураження за PGA відповідно. Показники PASI 75 і критерію чистої шкіри або мінімального ураження за PGA збільшувалися при збільшенні концентрації адаліумабу, обидва з подібною явною EC50 приблизно 4,5 мкг/мл (95% ДІ 0,4-47,6 та 1,9-10,5, відповідно).

Виведення

Популяційний фармакокінетичний аналіз даних щодо понад 1300 пацієнтів з РА виявив тенденцію до підвищення явного кліренсу адаліумабу при збільшенні маси тіла. Після коригування на різницю у вазі стать та вік мали мінімальний вплив на кліренс адаліумабу. Рівні вільного адаліумабу (не зв'язаного з антитілами до адаліумабу (АА) у сироватці крові були нижчими у пацієнтів з вимірюваними АА.

Печінкова або ниркова недостатність

Адаліумаб не вивчався у пацієнтів з печінковою або нирковою недостатністю.

**5.3 Доклінічні дані з безпеки**

Неклінічні дані не виявили особливої небезпеки для людини на основі досліджень токсичності одноразової дози, токсичності повторних доз та генотоксичності.

Дослідження токсичності для ембріофетального/перинатального розвитку було проведено у яванських маках у дозі 0, 30 та 100 мг/кг (9-17 мавп/група) і не виявило жодних доказів шкоди для плода при введенні адаліумабу. Дослідження канцерогенності та стандартна оцінка фертильності та постнатальної токсичності адаліумабу не проводились з через відсутність відповідних моделей для антитіл з обмеженою перехресною реактивністю до ФНП гризунів та розвитку нейтралізуючих антитіл у гризунів.

**6. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ДАНІ**

**6.1 Перелік допоміжних речовин**

- Кислота адипінова
- Кислота лимонна, моногідрат
- Натрію хлорид
- Маніт
- Полісорбат 80
- Кислота хлористоводнева (для коригування рН)
- Натрію гідроксид (для коригування рН)
- Вода для ін'єкцій

**6.2 Несумісність**

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ З  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





Через відсутність досліджень сумісності цей лікарський засіб не слід змішувати з іншими препаратами.

**6.3 Термін придатності**

30 місяців.

**6.4 Спеціальні запобіжні заходи при зберіганні**

Зберігати в холодильнику (2°C-8°C). Не заморожувати. Зберігати попередньо наповнений шприц/шприц-ручку у зовнішній коробці для захисту від впливу світла.

Один попередньо наповнений шприц/шприц-ручку з препаратом Хайрімоз можна зберігатися при температурі до максимум 25 °C протягом 21 дня. Попередньо наповнений шприц /шприц-ручку слід зберігати у місці, захищеному від впливу світла та викинути, якщо препарат не використаний протягом 21 дня.

**6.5 Вид та вміст контейнеру**

Хайрімоз, 20 мг, розчин для ін'єкцій у попередньо наповненому шприці

Хайрімоз поставляється в одноразовому прозорому скляному шприці I типу з гумовою пробкою та голкою з нержавіючої сталі з автоматичним захистом голки з фланцем, гумовим ковпачком для голки та пластиковим плунжером, що містить 0,4 мл розчину.

Упаковка з 2 попередньо наповнених шприців у блістері.

Хайрімоз, 40 мг, розчин для ін'єкцій у попередньо наповненому шприці

Хайрімоз поставляється в одноразовому прозорому скляному шприці I типу з гумовою пробкою та голкою з нержавіючої сталі з автоматичним захистом голки з фланцем, гумовим ковпачком для голки та пластиковим плунжером, що містить 0,8 мл розчину.

Упаковка з 1 та 2 попередньо наповнених шприців у блістері.

Групова упаковка, що містить 6 (3 пачки по 2) попередньо наповнених шприців у блістері.

Хайрімоз, 40 мг, розчин для ін'єкцій у попередньо наповненому шприці-ручці SensoReady

Хайрімоз поставляється в одноразовому попередньо наповненому шприці у формі трикутної ручки з прозорим вікном та етикеткою (SensoReady). Шприц всередині ручки виготовлений зі скла I типу з голкою з нержавіючої сталі, внутрішнім гумовим ковпачком для голки та гумовою пробкою, та містить 0,8 мл розчину.

Упаковка з 1 та 2 попередньо наповнених шприців-ручок у блістері.

Групова упаковка, що містить 6 (3 пачки по 2) шприців-ручок.

Не всі варіанти упаковки можуть бути представлені на ринку.

**6.6 Спеціальні запобіжні заходи при утилізації**

Будь-який невикористаний лікарський засіб чи відходи повинні бути утилізовані відповідно до місцевих вимог.

Повні вказівки щодо застосування наведені у розділі 7 Інструкції для застосування.

**7. ВЛАСНИК РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ**

Сандоз ГмбХ (Sandoz GmbH)  
Біохеміштр. 10  
6250 Кундль  
Австрія  
(Biochemiestr. 10  
6250 Kundl  
Austria)

**8. НОМЕР(И) РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ**

Хайрімоз, 20 мг, розчин для ін'єкцій у попередньо наповненому шприці з ковпачком для голки

EU/1/18/1286/007

СТ. ФАХІВЕЦЬ З РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





78

Хайрімос, 40 мг, розчин для ін'єкцій у попередньо наповненому шприці з ковпачком для голки

EU/1/18/1286/001

EU/1/18/1286/002

EU/1/18/1286/003

Хайрімос, 40 мг, розчин для ін'єкцій у попередньо наповненому шприці-ручці

EU/1/18/1286/004

EU/1/18/1286/005

EU/1/18/1286/006

#### 9. ДАТА ПЕРШОЇ РЕЄСТРАЦІЇ/ПЕРЕРЕЄСТРАЦІЇ

Дата першої реєстрації: 26 липня 2018 року.

#### 10. ДАТА ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ

Детальна інформація про цей лікарський засіб представлена на веб-сайті Європейського агентства з лікарських засобів: <http://www.ema.europa.eu>.



Цей документ є точною копією перекладу  
оригінального документа про перекладів  
\*\*\*  
This above is a true translation of the  
original document, issued by the  
Translation Agency



ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. САХІВЕЦЬ 3  
10.01.17 №3.



**Хайрімос 20 мг**  
розчин для ін'єкцій у попередньо наповненому шприці  
адалімумаб

79  
САНДОЗ  
Підрозділ Новартіс

**Інструкція для медичного застосування: інформація для пацієнта**

**Хайрімос 20 мг**  
розчин для ін'єкцій у попередньо наповненому шприці  
адалімумаб

САНДОЗ  
Підрозділ Новартіс

▼Цей лікарський засіб підлягає додатковому моніторингу. Це дасть можливість швидко виявити нову інформацію щодо безпеки. Просимо повідомляти про будь-які побічні реакції. Див. процедуру повідомлення про побічні реакції у розділі 4.

**Уважно прочитайте цю інструкцію, перш ніж приступити до застосування цього препарату, оскільки вона містить важливу для вас інформацію.**

- Зберігайте цю інструкцію. Вам може знадобитись перечитати її.
- Ваш лікар також надасть вам карту повідомлення для пацієнта, яка містить важливу інформацію щодо безпеки, про яку ви повинні знати, перш ніж використовувати Хайрімос, та під час лікування цим препаратом. Зберігайте цю карту під час лікування та протягом 4 місяців після останнього введення препарату Хайрімос вашій дитині.
- У разі будь-яких питань зверніться до лікаря або фармацевта.
- Цей препарат призначений тільки вашій дитині. Не передавайте його іншим особам. Це може зашкодити їм, навіть якщо їхні симптоми подібні до вашої дитини.
- Якщо у вашої дитини виникають будь-які побічні реакції, зверніться до лікаря або фармацевта. Це включає всі можливі побічні реакції, не перераховані у цій інструкції (див. розділ 4).

**Зміст інструкції**

1. Що таке Хайрімос і для чого він застосовується
2. Що слід знати, перш ніж застосовувати Хайрімос
3. Як слід використовувати Хайрімос
4. Можливі побічні реакції
5. Як слід зберігати Хайрімос
6. Вміст упаковки та інша інформація
7. Інструкції щодо застосування

**1. Що таке Хайрімос і для чого він застосовується**

Хайрімос містить діючу речовину адалімумаб, сполуку, що діє на імунну (захисну) систему організму.

Хайрімос призначений для лікування наступних запальних захворювань:

- поліарткулярний ювенільний ідіопатичний артрит,
- ентезит-асоційований артрит,
- бляшковий псоріаз у дітей,
- хвороба Крона у дітей,
- неінфекційний увеїт у дітей.

Діюча речовина Хайрімос - адалімумаб - є моноклональним антитілом. Моноклональні антитіла - це білки, які прикріплюються до конкретної мішені в організмі.

Мішенню адалімумабу є інший білок, що називається фактором некрозу пухлини (ФНП-а), який присутній на підвищених рівнях при перелічених вище запальних захворюваннях. За зв'язування з ФНП-а, Хайрімос блокує його дію та зменшує запалення при цих захворюваннях.



ПРУДНІКОВА Т.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ З  
БЕЗСТРАШІТ ЛЗ.



Поліартікулярний ювенільний ідіопатичний артрит та ентезит-асоційований артрит

Поліартікулярний ювенільний ідіопатичний артрит та ентезит-асоційований артрит - це запальні захворювання суглобів, які зазвичай виникають у дитячому віці.

Хайрімос використовується для лікування поліартікулярного ювенільного ідіопатичного артриту у дітей та підлітків віком від 2 до 17 років, а також ентезит-асоційованого артриту у дітей та підлітків віком від 6 до 17 років. Пацієнтам спершу призначають інші лікарські засоби, що модифікують захворювання, такі як метотрексат. Якщо ці ліки є недостатньо ефективними, пацієнтам призначають Хайрімос для лікування поліартікулярного ювенільного ідіопатичного артриту або ентезит-асоційованого артриту.

Бляшковий псоріаз у дітей

Бляшковий псоріаз - це запальний стан шкіри, що спричиняє червоні лускаті ділянки шкіри, вкриті сріблястими лусочками. Бляшковий псоріаз також може уражати нігті, внаслідок чого вони руйнуються, потовщуються та відриваються від нігтьового ложа, що може бути болючим. Вважається, що псоріаз викликається розладами імунної системи організму, що призводить до надмірного утворення клітин шкіри.

Хайрімос використовується для лікування важкого бляшкового псоріазу у дітей та підлітків віком від 4 до 17 років, для яких місцеві лікарські засоби та лікування УФ-світлом є недостатньо ефективними або невідповідними.

Хвороба Крона у дітей

Хвороба Крона - це запальне захворювання кишечника.

Хайрімос використовується для лікування хвороби Крона у дорослих та дітей віком від 6 до 17 років.

Якщо ваша дитина хворіє на хворобу Крона, їй спершу призначають інші лікарські засоби. Якщо ці ліки є недостатньо ефективними, вашій дитині призначають Хайрімос для полегшення ознак та симптомів захворювання.

Неінфекційний увеїт у дітей

Неінфекційний увеїт - це запальне захворювання, що уражає певні частини ока. Запалення призводить до погіршення зору та/або появи "артефактів" в оці (чорні точки або тонкі лінії, які рухаються в полі зору). Хайрімос зменшує це запалення.

Хайрімос використовується для лікування дітей віком від 2 років з хронічним неінфекційним увеїтом, в яких запалення уражає передню частину ока.

Якщо ваша дитина хворіє на неінфекційний увеїт, їй спершу призначають інші лікарські засоби. Якщо ці ліки є недостатньо ефективними, вашій дитині призначають Хайрімос для полегшення ознак та симптомів захворювання.

**2. Що слід знати, перш ніж застосовувати Хайрімос**

**Не використовуйте Хайрімос:**

- якщо у вашої дитини є алергія на адалімумаб або будь-який інший компонент цього лікарського засобу (див. розділ 6).
- якщо у вашої дитини є серйозна інфекція, включаючи туберкульоз, сепсис (отруєння крові) або інші опортуністичні інфекції (незвичайні інфекції, пов'язані з ослабленою імунною системою). Обов'язково повідомте свого лікаря, якщо у вашої дитини з'являються симптоми інфекції, наприклад, лихоманка, рани, відчуття втоми, стоматологічні проблеми (див. розділ "Застереження та запобіжні заходи").
- якщо у вашої дитини помірна або тяжка серцева недостатність. Обов'язково повідомте свого лікаря, якщо у вашої дитини раніше були або зараз виникли серйозні захворювання серця (див. розділ "Застереження та запобіжні заходи").

**Застереження та запобіжні заходи**

Проконсультуйтеся з лікарем або фармацевтом, перш ніж застосовувати Хайрімос.

Алергічні реакції

• Якщо у вашої дитини виникають алергічні реакції з такими симптомами, як відчуття стисненості в грудях, хрипи, запаморочення, набряки або висипання, припиніть застосування препарату Хайрімос та негайно зверніться до лікаря, оскільки в окремих випадках ці реакції можуть бути небезпечними для життя.

Інфекції

• Якщо у вашої дитини є інфекція, включаючи довгострокову або локалізовану інфекцію (наприклад, виразка у ногах), проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж застосовувати Хайрімос.



СТ. ФАХІВЕЦЬ З РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.



81

зверніться до лікаря.

• Інфекції можуть легше виникати під час застосування препарату Хайрімос. Цей ризик може збільшитись при погіршенні функції легень. Ці інфекції можуть бути більш серйозними та включати туберкульоз, інфекції, викликані вірусами, грибами, паразитами або бактеріями, або іншими незвичайними інфекційними організмами, й сепсис (отруєння крові). У рідкісних випадках ці інфекції можуть бути небезпечними для життя. Обов'язково повідомте свого лікаря, якщо у вашої дитини з'являються такі симптоми, як лихоманка, рани, відчуття втоми або стоматологічні проблеми. Ваш лікар може рекомендувати тимчасово припинити застосування препарату Хайрімос.

Туберкульоз (ТБ)

• Оскільки при застосуванні адалімумабом спостерігались випадки туберкульозу, ваш лікар перевірить наявність у вашої дитини ознак та симптомів туберкульозу перед початком застосування препарату Хайрімос. Це буде включати ретельну медичну оцінку, включаючи медичний анамнез та скринінгові тести (наприклад, рентген грудної клітки та туберкулінову пробу). Проведення та результати цих тестів мають бути записані у медичній картці вашої дитини.

Обов'язково повідомте свого лікаря, якщо у вашої дитини коли-небудь був туберкульоз або якщо вона контактувала з людиною, у якої був туберкульоз. Туберкульоз може розвинутись під час лікування, навіть якщо дитині проводилась його профілактика. Якщо під час або після лікування з'являються симптоми туберкульозу (постійний кашель, втрата ваги, млявість, легка лихоманка) або іншої інфекції, негайно зверніться до лікаря.

Туристичні/рецидивуючі інфекції

• Повідомте свого лікаря, якщо ваша дитина жила або подорожувала в регіонах, де поширені грибкові інфекції, такі як гістоплазмоз, кокцидіоїдомікоз або бластомікоз.

• Повідомте свого лікаря, якщо у вашої дитини були рецидивуючі інфекції або інші стани, що підвищують ризик інфекцій.

Вірус гепатиту В

• Повідомте свого лікаря, якщо ваша дитина є носієм вірусу гепатиту В (ВГВ), якщо у неї є активна інфекція ВГВ або імовірність зараження ВГВ. Ваш лікар повинен провести аналізи на ВГВ. Адалімумаб може реактивувати інфекцію ВГВ у носіїв цього вірусу. У деяких рідкісних випадках, особливо якщо ваша дитина приймає інші препарати, які пригнічують імунну систему, реактивація інфекції ВГВ може бути небезпечною для життя.

Хірургічні втручання або стоматологічні процедури

• Якщо вашій дитині призначене хірургічне втручання або стоматологічні процедури, повідомте свого лікаря, що вона отримує Хайрімос. Ваш лікар може рекомендувати тимчасово припинити застосування препарату Хайрімос.

Демієлінізуюче захворювання

• Якщо у вашої дитини є або розвивається демієлінізуюче захворювання (стан, що впливає на ізолюючий шар навколо нервів, наприклад, розсіяний склероз), ваш лікар вирішить, чи слід припинити або ж продовжувати застосування препарату Хайрімос. Негайно повідомте свого лікаря, якщо у вашої дитини виникають такі симптоми, як зміна зору, слабкість у руках або ногах, оніміння чи поколювання у будь-якій частині тіла.

Щеплення

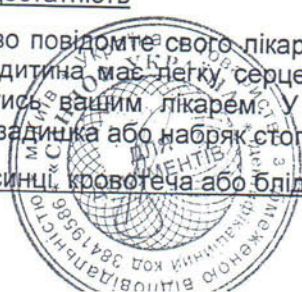
• Деякі вакцини містять живі, але ослаблені форми хвороботворних бактерій або вірусів і не повинні вводитись під час лікування препаратом Хайрімос, якщо вони викликають інфекції. Перш ніж проводити будь-яке щеплення, проконсультуйтеся з лікарем. Рекомендується провести дітям всі заплановані щеплення згідно з віком до початку лікування препаратом Хайрімос.

• Якщо ваша дочка отримує Хайрімос під час вагітності, її дитина може піддаватися підвищеному ризику інфікування протягом приблизно 5 місяців після останньої дози, отриманої під час вагітності. Обов'язково повідомте лікаря вашої дитини та інших медичних працівників про застосування нею препарату Хайрімос під час вагітності, для того щоб вони могли визначити придатний час для щеплення.

Серцева недостатність

• Обов'язково повідомте свого лікаря, якщо ваша дитина мала або має серйозний стан з боку серця. Якщо ваша дитина має легку серцеву недостатність та отримує Хайрімос, її стан повинен ретельно контролюватись вашим лікарем. У разі нових симптомів або загострення серцевої недостатності (наприклад, задихка або набряк стопи) негайно зверніться до лікаря.

Лихоманка, синці, кровотеча або блідість



ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ З  
РЕЄСТРАЦІЇ №





• У деяких пацієнтів організм може не виробляти достатню кількість клітин крові, які борються з інфекціями або допомагають зупинити кровотечу. Якщо у вашої дитини виникає стійка лихоманка, синці, сильна кровотеча або блідість, негайно зверніться до лікаря. Ваш лікар може вирішити припинити застосування препарату Хайрїмоз.

Рак

• У дуже рідкісних випадках у дітей та дорослих, які отримували адалімумаб або інші блокатори ФНП-а, виникали певні види раку. Особи з більш серйозним та тривалим ревматоїдним артритом можуть бути схильні до більш високого ризику лімфоми та лейкемії (види раку, що впливають клітини крові та кістковий мозок). При застосуванні препарату Хайрїмоз ризик лімфоми, лейкемії або інших видів раку може підвищуватись. У рідкісних випадках у пацієнтів, що отримували адалімумаб, спостерігався специфічний та важкий тип лімфоми. Деякі з цих пацієнтів також отримували азатиоприн або меркаптопурин. Повідомте свого лікаря, якщо ваша дитина отримує азатиоприн або меркаптопурин одночасно з препаратом Хайрїмоз.

• Крім того, у пацієнтів, які отримували адалімумаб, спостерігались випадки немеланомного раку шкіри. Обов'язково повідомте свого лікаря, якщо під час або після лікування у вашої дитини виникають нові пошкоджені ділянки шкіри або зовнішній вигляд існуючих станів шкіри змінюється.

• У пацієнтів зі специфічним порушенням з боку легенів, що називається хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ), які отримували інші блокатори ФНП-а, виникали інші види раку, крім лімфоми. Якщо ваша дитина страждає на ХОЗЛ або багато палить, проконсультуйтеся із лікарем щодо доцільності лікування блокатором ФНП-а.

Аутоімунні розлади

• У рідкісних випадках при застосуванні препарату Хайрїмоз може виникати вовчаковий синдром. Повідомте свого лікаря, якщо у вашої дитини виникають такі симптоми, як стійкі висипання невідомого походження, лихоманка, біль у суглобах або втома.

**Діти та підлітки**

• Хайрїмоз не призначений для застосування у дітей з поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом віком менш ніж 2 роки.

• Хайрїмоз не призначений для застосування у дітей з дитячим бляшковим псоріазом або дитячим виразковим колітом віком менш ніж 4 роки.

• Хайрїмоз не призначений для застосування у дітей з дитячою хворобою Крона віком менш ніж 6 років.

• Попередньо наповнені шприці з дозою 40 мг не слід застосовувати, якщо призначена менша доза препарату.

**Взаємодія з іншими препаратами**

Повідомте свого лікаря або фармацевта, якщо ваша дитина приймає, недавно приймала або могла приймати будь-які інші лікарські засоби.

Хайрїмоз може застосовуватись разом з основними лікарськими засобами (такими як метотрексат, сульфасалазин, гідроксихлорохін, лефлуномід та ін'єкційні препарати золота), кортикостероїдами або знеболювальними препаратами, включаючи нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ).

Хайрїмоз не слід застосовувати одночасно з лікарськими засобами, що містять діючі речовини анакінра або абатацепт через підвищений ризик серйозної інфекції. Поєднання адалімумабу, а також інших антагоністів ФНП та анакінри або абатацепту не рекомендується через можливий підвищений ризик інфекцій, включаючи серйозні, та інших потенційних фармакологічних взаємодій. У разі будь-яких питань зверніться до лікаря.

**Вагітність та годування груддю**

• Вашій дочці слід підібрати відповідний метод контрацепції, щоб запобігти вагітності, і використовувати контрацепцію протягом принаймні 5 місяців з дати прийому останньої дози препарату Хайрїмоз.

• Якщо ваша дочка вважає, що може бути вагітною, або планує завагітніти, проконсультуйтеся з лікарем або фармацевтом, перш ніж застосовувати цей препарат.

• Хайрїмоз слід застосовувати під час вагітності лише у разі крайньої необхідності.

• За даними дослідження на вагітних, діти матерів, які отримували адалімумаб під час вагітності, не мали більш високого ризику вроджених вад розвитку.

• Хайрїмоз можна застосовувати в період годування груддю.

• Якщо ваша дочка отримувала Хайрїмоз під час вагітності, її дитина може бути схильна до підвищеного ризику інфекцій.

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ 3  
РЕЄСТРАЦІЯ ЛЗ.





- 83
- Обов'язково повідомте лікаря вашої дитини та інших медичних працівників про застосування препарату Хайрімос під час вагітності, для того щоб вони могли визначити придатний час для щеплення (додаткову інформацію див. у розділі "Щеплення").

### Керування та робота з механізмами

Хайрімос може мати незначний вплив на вашу здатність керувати автомобілем або працювати з механізмами. Після застосування препарату Хайрімос може виникати відчуття обертання простору (запаморочення) та порушення зору.

### Вміст натрію

Цей препарат містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на дозу 0,4 мл, тобто вважається таким, що "не містить натрію".

### 3. Як слід використовувати Хайрімос

Завжди використовуйте цей препарат у точній відповідності до інструкцій лікаря або фармацевта. Якщо ви не впевнені, проконсультуйтеся з лікарем або фармацевтом.

Хайрімос вводиться під шкіру (підшкірна ін'єкція). Препарат представлений у формі шприца-ручки 40 мг та попередньо наповненого шприца 20 мг і 40 мг для введення пацієнту повної дози 20 мг або 40 мг.

Поліартикулярний ювенільний ідіопатичний артрит		
Вік і маса тіла	Доза та частота застосування	Примітка
Діти, підлітки та дорослі віком від 2 років і масою тіла від 30 кг	40 мг 1 раз на 2 тижні	Не застосовно
Діти, підлітки та дорослі віком від 2 років і масою тіла від 10 кг до <30 кг	20 мг 1 раз на 2 тижні	Не застосовно

Ентезит-асоційований артрит		
Вік і маса тіла	Доза та частота застосування	Примітка
Діти, підлітки та дорослі віком від 6 років і масою тіла від 30 кг	40 мг 1 раз на 2 тижні	Не застосовно
Діти, підлітки та дорослі віком від 6 років і масою тіла від 15 кг до <30 кг	20 мг 1 раз на 2 тижні	Не застосовно

Бляшковий псоріаз у дітей		
Вік і маса тіла	Доза та частота застосування	Примітка
Діти та підлітки віком від 4 до 17 років і масою тіла від 30 кг	Початкова доза - 40 мг, потім 40 мг наступного тижня.  Після цього звичайна доза становить 40 мг 1 раз на 2 тижні.	Не застосовно

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ 3  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





Бляшковий псоріаз у дітей		
Вік і маса тіла	Доза та частота застосування	Примітка
Діти та підлітки віком від 4 до 17 років і масою тіла від 15 кг до <30 кг	Початкова доза - 20 мг, потім 20 мг наступного тижня.  Після цього звичайна доза становить 20 мг 1 раз на 2 тижні.	Не застосовно

Хвороба Крона у дітей		
Вік і маса тіла	Доза та частота застосування	Примітка
Діти та підлітки віком від 6 до 17 років і масою тіла від 40 кг	Початкова доза - 80 мг (2 ін'єкції по 40 мг в один день), потім - 40 мг 1 раз на 2 тижні, починаючи через два тижні.  У разі необхідності більш швидкої реакції на лікування лікар може призначити початкову дозу 160 мг (4 ін'єкції по 40 мг в один день або 2 ін'єкції по 40 мг на день протягом 2 днів поспіль), потім 80 мг (2 ін'єкції по 40 мг в один день) через два тижні.  Після цього звичайна доза становить 40 мг 1 раз на 2 тижні.	Якщо ця доза виявиться неефективною, лікар може збільшити дозу до 40 мг щотижня або 80 мг 1 раз на 2 тижні.

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ З  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





Діти та підлітки віком від 6 до 17 років і масою тіла менше 40 кг	<p>Початкова доза 40 мг, потім 20 мг 1 раз на 2 тижні, починаючи через два тижні.</p> <p>У разі необхідності більш швидкої реакції на лікування лікар може призначити початкову дозу 80 мг (2 ін'єкції по 40 мг в один день), потім 40 мг через два тижні.</p> <p>Після цього звичайна доза становить 20 мг 1 раз на 2 тижні.</p>	Якщо ця доза виявиться неефективною, лікар може збільшити частоту введення до 20 мг 1 раз на тиждень.
---	---	---

Неінфекційний увеїт у дітей		
Вік і маса тіла	Доза та частота застосування	Примітка
Діти та підлітки віком від 2 років і масою тіла від 30 кг	40 мг 1 раз на 2 тижні разом з метотрексатом	Лікар може також призначити початкову дозу 80 мг за 1 тиждень до звичайної дози.
Діти та підлітки віком від 2 років і масою тіла менше 30 кг	20 мг 1 раз на 2 тижні разом з метотрексатом	Лікар може також призначити початкову дозу 40 мг за 1 тиждень до звичайної дози.

**Спосіб застосування**

Хайрімос вводиться під шкіру (підшкірна ін'єкція).

Детальні інструкції про спосіб введення препарату Хайрімос представлені у розділі 7 "Інструкції щодо застосування".

**Перевищення дози**

Якщо ви випадково ввели більшу дозу препарату Хайрімос, ніж потрібно, проконсультуйтеся з лікарем або фармацевтом. Обов'язково візьміть з собою зовнішню упаковку препарату, навіть якщо вона пуста.

**Пропуск дози**

Якщо ви забули зробити ін'єкцію, введіть Хайрімос, як тільки згадаєте. Потім продовжуйте застосування у звичайному режимі відповідно до інструкцій.

**Припинення застосування**

Рішення щодо припинення застосування препарату Хайрімос слід обговорити з лікарем. Після припинення лікування симптоми захворювання можуть відновитись.

У разі будь-яких питань зверніться до лікаря або фармацевта.

**4. Можливі побічні реакції**

ПРУДНІКОВА І.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ З  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





Як і всі лікарські засоби, цей препарат може викликати побічні реакції, хоча вони виникають не у всіх. Більшість побічних реакцій є легкими або помірними. Однак деякі з них можуть бути серйозними та вимагати лікування. Побічні реакції можуть виникати протягом 4 місяців або більше після останньої ін'єкції препарату Хайрімос.

**Негайно зверніться до лікаря**, якщо ви помітили будь-які з наступних ознак алергічної реакції або серцевої недостатності:

- значні висипання, кропив'янка;
- набряк обличчя, рук або ніг;
- утруднення дихання, ковтання;
- задишка при навантаженні або у положенні лежачи, набряк ніг.

**Негайно повідомте свого лікаря**, якщо ви помітили будь-що з переліченого:

- ознаки та симптоми інфекції, такі як лихоманка, відчуття нездужання, рани, стоматологічні проблеми, печіння при сечовипусканні, відчуття слабкості або втоми, кашель;
- симптоми нервових порушень, таких як поколювання, оніміння, двоїння в очах або слабкість в ногах;
- ознаки раку шкіри, такі як пухир або відкрита рана, що не загоюється;
- ознаки та симптоми, що свідчать про порушення з боку крові, такі як стійка лихоманка, синці, кровотеча, блідість.

При застосуванні адаліумабу спостерігались наступні побічні реакції:

**Дуже часто** (у більш ніж 1 з 10 осіб)

- реакції у місці введення (включаючи біль, набряк, почервоніння або свербіж);
- інфекції дихальних шляхів (включаючи застуду, нежить, гайморит, пневмонію);
- головний біль;
- біль у животі;
- нудота та блювання;
- висип;
- біль у м'язах.

**Часто** (до 1 з 10 осіб)

- серйозні інфекції (включаючи отруєння крові та грип);
- кишкові інфекції (включаючи гастроентерит);
- шкірні інфекції (включаючи целюліт та інфекції, спричинені Herpes Zoster);
- вушні інфекції;
- інфекції ротової порожнини (включаючи інфекції зубів та герпес);
- інфекції репродуктивних органів;
- інфекції сечовивідних шляхів;
- грибові інфекції;
- Інфекції суглобів;
- доброякісні пухлини;
- рак шкіри;
- алергічні реакції (включаючи сезонну алергію);
- зневоднення;
- перепади настрою (включаючи депресію);
- тривога;
- порушення сну;
- розлади відчуття, такі як поколювання або оніміння;
- мігрень;

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ З  
РЕЄСТРАЦІЇ





87

- симптоми компресії нервових корінців (включаючи біль у попереку та ногах);
- порушення зору;
- запалення очей;
- запалення повік та набряк очей;
- запаморочення (відчуття обертання простору);
- прискорене серцебиття;
- високий кров'яний тиск;
- припливи;
- гематома (твердий набряк з кров'ю, що згорнулась);
- кашель;
- астма;
- задишка;
- шлунково-кишкова кровотеча;
- диспепсія (розлад шлунку, здуття живота, печія);
- кислотний рефлюкс;
- синдром сухого ока (включаючи сухість в очах та роті);
- свербіж;
- сверблячий висип;
- синці;
- запалення шкіри (наприклад, екзема);
- ламкість нігтів на руках та ногах;
- підвищене потовиділення;
- випадіння волосся;
- рецидив або загострення псоріазу;
- спазми м'язів;
- кров у сечі;
- порушення з боку нирок;
- біль у грудях;
- набряк (накопичення рідини в організмі, що викликає набрякання ураженої тканини);
- лихоманка;
- зниження рівня тромбоцитів у крові, що підвищує ризик виникнення кровотечі або синців;
- порушення загоєння ран.

#### **Нечасто (до 1 зі 100 осіб)**

- незвичайні інфекції (включаючи туберкульоз та інші інфекції), які виникають при зниженні стійкості до захворювань;
- неврологічні інфекції (включаючи вірусний менінгіт);
- інфекції ока;
- бактеріальні інфекції;
- дивертикуліт (запалення та інфекція товстої кишки);
- рак, включаючи той, що впливає на лімфатичну систему (лімфому), та меланому (вид раку шкіри);
- імунні порушення, які можуть впливати на легені, шкіру та лімфатичні вузли (найчастіше стан, що називається "саркоїдоз");
- васкуліт (запалення судин);
- тремор;

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ З  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





- нейропатія (нервовий розлад);
- інсульт;
- двоїння в очах;
- втрата слуху, шум у вухах;
- відчуття нерівномірного серцебиття;
- порушення з боку серця, що можуть викликати задишку або набряк щиколотки;
- серцевий напад;
- утворення мішечка у стінці великої артерії, запалення та згустки у венах; закупорка кровоносної судини;
- захворювання легенів, що викликають задишку (включаючи запалення);
- легенева емболія (закупорка легеневої артерії);
- плевральний випіт (аномальне накопичення рідини у плевральному просторі);
- запалення підшлункової залози, що викликає сильний біль у животі та спині;
- утруднене ковтання;
- набряк обличчя;
- запалення жовчного міхура, камені у жовчному міхурі;
- ожиріння печінки (накопичення жиру в клітинах печінки);
- нічна пітливість;
- рубцювання;
- аномальні ушкодження м'язів;
- системний червоний вовчак (імунний розлад, що включає запалення шкіри, серця, легенів, суглобів та інших систем органів);
- порушення сну;
- імпотенція;
- запалення.

#### Рідко (до 1 з 1000 осіб)

- лейкемія (рак крові та кісткового мозку);
- тяжка алергічна реакція з шоком;
- розсіяний склероз;
- нервові розлади (такі як запалення зорового нерву в оці, синдром Гійєна-Барре, стан, що може викликати м'язову слабкість, аномальні відчуття, поколювання в руках та верхній частині тіла);
- зупинка серця;
- легеневий фіброз (рубцювання легенів);
- перфорація кишечника (отвір у стінці кишки);
- гепатит (запалення печінки);
- реактивація інфекції гепатиту В;
- аутоімунний гепатит (запалення печінки, викликане імунною системою організму);
- шкірний васкуліт (запалення кровоносних судин шкіри);
- синдром Стівенса-Джонсона (небезпечна для життя реакція з грипоподібними симптомами та висипами з пухирцями);
- набряк обличчя, викликаний алергічними реакціями;
- мультиформна еритема (запальний висип на шкірі);
- вовчакоподібний синдром;
- набряк Квінке (локалізований набряк шкіри);
- ліхеноїдна шкірна реакція (висипання рожево-фіолетового кольору)

СТ. ФАХІВЕЦЬ З  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ





89

**Невідомо** (частота не може бути оцінена з наявних даних)

- Т-клітинна лімфома печінки та селезінки (рідкісний вид раку крові, що часто є летальним);
- саркома Меркеля (вид раку шкіри);
- саркома Капоші (рідка форма раку, асоційована з вірусом герпесу людини. Саркома Капоші зазвичай проявляється у вигляді висипань фіолетового кольору).
- печінкова недостатність;
- погіршення стану, що називається "дерматоміозит" (шкірний висип з м'язовою слабкістю);
- збільшення ваги (переважно у пацієнтів з надмірною вагою на вихідному рівні).

Деякі побічні ефекти, що спостерігаються при застосуванні адалімумабу, можуть не мати симптомів та можуть бути виявлені тільки шляхом аналізу крові. Вони включають наступне:

**Дуже часто** (у більш ніж 1 з 10 осіб)

- знижений рівень лейкоцитів;
- знижений рівень еритроцитів;
- підвищений рівень ліпідів у крові;
- підвищений рівень печінкових ферментів.

**Часто** (до 1 з 10 осіб)

- підвищений рівень лейкоцитів;
- знижений рівень тромбоцитів;
- підвищений рівень сечової кислоти у крові;
- аномальний рівень натрію;
- знижений рівень кальцію;
- знижений рівень фосфату;
- підвищений рівень цукру в крові;
- підвищений рівень лактатдегідрогенази;
- аутоантитіла у крові;
- гіпокаліємія (знижений рівень калію в крові).

**Нечасто** (до 1 зі 100 осіб)

- підвищений рівень білірубину (аналіз крові печінки).

**Рідко** (до 1 з 1000 осіб)

- знижений рівень лейкоцитів, еритроцитів та тромбоцитів.

### Повідомлення про побічні реакції

У разі появи будь-яких побічних ефектів зверніться до лікаря або фармацевта. Це включає будь-які можливі побічні реакції, не перелічені в цій інструкції. Повідомляючи про побічні реакції, ви можете допомогти в отриманні більшої інформації про безпеку цього лікарського засобу.

Управління з питань охорони здоров'я Італії

Веб-сайт: <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

### 5. Як слід зберігати Хайрімос

Препарат слід зберігати в недоступному для дітей місці.

Не використовуйте цей препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на етикетці/блістері/картонній коробці після слів "Строк придатності". Строк придатності означає останній день зазначеного місяця.

Зберігати в холодильнику (2 °C - 8 °C). Не заморожувати. Не струшувати. Зберігати попередньо наповнені шприци у зовнішній упаковці для захисту від світла.



ПРУДІТКОВА Т.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ З  
РЕЄСТРАЦІЇ №



### Альтернативні умови зберігання:

При необхідності (наприклад, під час подорожі) Хайрімос можна зберігати при кімнатній температурі (до 25 °С) протягом максимум 21 днів за умови захисту від світла. Після виймання з холодильника для зберігання при кімнатній температурі попередньо наповнений шприц необхідно використати **протягом 21 днів або викинути**, навіть якщо пізніше ви поклали його у холодильник. Обов'язково запишіть дату, коли ви вийняли попередньо заповнений шприц з холодильника, а також дату, після якої його слід викинути.

Не утилізуйте будь-які ліки через стічні води або з побутовими відходами. Запитайте у фармацевта, як слід утилізувати ліки, які ви більше не використовуєте. Ці заходи допоможуть захистити навколишнє середовище.

## **6. Вміст упаковки та інша інформація**

### **Склад препарату Хайрімос**

- Діючою речовиною препарату є адаліумаб. Кожен попередньо наповнений шприц містить 20 мг адаліумабу в 0,4 мл розчину.
- Іншими компонентами є кислота адипінова, кислота лимонна, моногідрат, натрію хлорид, маніт, полісорбат 80, кислота хлористоводнева, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

### **Зовнішній вигляд препарату та вміст упаковки**

Хайрімос 20 мг, розчин для ін'єкцій у попередньо наповненому шприці, являє собою прозорий або злегка опалесцентний безбарвний або злегка жовтуватий розчин (0,4 мл).

Хайрімос постачається у одноразовому скляному шприці I типу з голкою з нержавіючої сталі, з запобіжником з упором для пальців, гумовим ковпачком та пластиковим штоком поршня, що містить 0,4 мл розчину.

Картонна коробка містить 2 попередньо наповнених шприци з препаратом Хайрімос.

Не всі варіанти упаковки можуть бути представлені на ринку.

Хайрімос представлений у формі попередньо наповненого шприца та попередньо наповненого шприца-ручки (SensoReady).

### **Власник реєстраційного посвідчення**

Підприємство: Sandoz GmbH  
Адреса: Biochemiestr. 10  
A-6250 Kundl  
Austria

### **Виробник лікарського засобу**

Підприємство: Sandoz GmbH Schaffhausen  
Адреса: Biochemiestr. 10  
A-6336 Langkampfen  
Austria

Для отримання додаткової інформації про цей лікарський засіб зверніться до місцевого представника власника реєстраційного посвідчення:

### **Італія:**

Підприємство: Sandoz S.p.A.  
Тел. +39 02 96541

**Дата останнього перегляду інструкції: 03/2021.**

### **Інші джерела інформації**

Детальна інформація про цей лікарський засіб представлена на веб-сайті Європейського агентства лікарських засобів: <http://www.ema.europa.eu/>

## **7. Інструкції щодо застосування**

Щоб уникнути можливих інфекцій та забезпечити правильне застосування препарату, важливо дотримуватися наступних інструкцій.

Обов'язково прочитайте та дотримуйтеся цих інструкцій щодо застосування перш ніж вводити

ПРАВДНИКОВА 1.0.  
СТ. ЗАХИЩЕНІЙ З  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





Хайрімос. Ваш лікар повинен показати вам, як правильно підготувати та вводити Хайрімос за допомогою попередньо наповненого шприца, перш ніж ви будете використовувати його самостійно. У разі будь-яких питань зверніться до лікаря.

91

### Одноразовий попередньо наповнений шприц з препаратом Хайрімос, з запобіжником та упором для пальців

Ковпачок голки    Запобіжник    Віконце перегляду. Маркування та термін придатності    Фланець для пальця    Крильця запобіжника для голки    Поршень    Голівка поршня

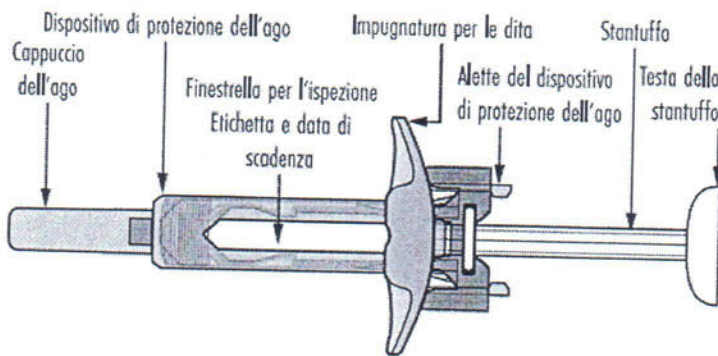


Рис. А: Попередньо наповнений шприц з препаратом Хайрімос, з запобіжником та упором для пальців

#### Обов'язково дотримуйтесь наступних інструкцій:

- **Не відкривайте** зовнішню упаковку, доки не будете готові до використання шприца.
- **Не використовуйте** шприц, якщо пломби блістера порушені, оскільки це може бути небезпечним для використання.
- **Ніколи не залишайте** шприц без нагляду, де інші особи можуть мати до нього доступ.
- **Не струшуйте** шприц.
- Якщо ви впустили шприц, **не використовуйте** його у разі пошкодження або від'єднання ковпачка.
- **Не знімайте** ковпачок, доки не будете готові до ін'єкції.
- **Не торкайтесь** крилець запобіжника до використання. В іншому випадку запобіжник може активуватись передчасно. **Не знімайте** упор для пальців до ін'єкції.
- Вводьте Хайрімос через 15-30 хвилин після виймання з холодильника для більш комфортного введення.
- Негайно викиньте шприц після використання. **Не використовуйте шприц повторно.** Див. розділ 4. "Утилізація використаних шприців" у кінці цих Інструкцій щодо застосування.

#### Як слід зберігати Хайрімос?

- Зберігайте зовнішню упаковку в холодильнику при температурі від 2°C до 8°C.
- При необхідності (наприклад, під час подорожі) Хайрімос можна зберігати при кімнатній температурі (до 25 °C) протягом максимум 21 днів за умови захисту від світла. Після виймання з холодильника для зберігання при кімнатній температурі попередньо наповнений шприц необхідно використати **протягом 21 днів або викинути**, навіть якщо пізніше ви поклали його у холодильник. **Обов'язково запишіть дату, коли ви вийняли попередньо заповнений шприц з холодильника, а також дату, після якої його слід викинути.**
- Зберігайте попередньо наповнені шприци у зовнішній упаковці для захисту від світла.
- Не зберігайте шприци в умовах сильного нагрівання або холоду.
- Не заморожуйте шприци.

Зберігайте Хайрімос та всі інші ліки в недосяжному для дітей місці.

Що потрібно для ін'єкції?

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ З  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





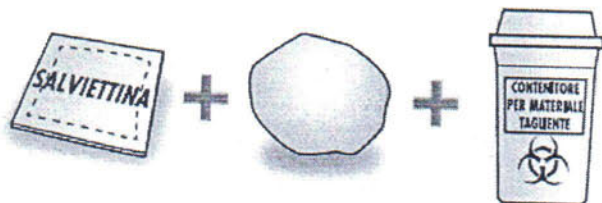
Проводьте всі процедури на чистій пласкій поверхні.

Картонна коробка містить:

- Попередньо наповнений шприц(и) з препаратом Хайрімоз (див. Рис. А). Кожен шприц містить 20 мг/0,8 мл препарату.

Картонна коробка не включає (див. Рис. 8):

- Проспиртований тампон
- Вату або бинт
- Контейнер для утилізації гострих предметів



Тампон                      Гострі предмети

Рис. В: Предмети, не включені в упаковку

Див. розділ 4. "Утилізація використаних шприців" у кінці цих Інструкцій щодо застосування.

**Перед ін'єкцією:**

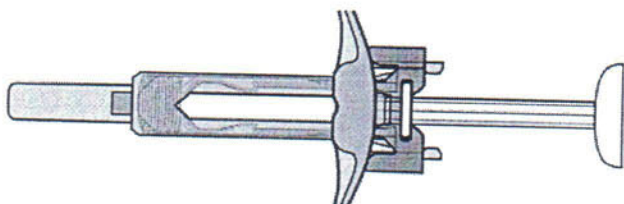


Рис. С: запобіжник не активований - шприц готовий до використання

У цій конфігурації запобіжник **НЕ АКТИВОВАНИЙ**.

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

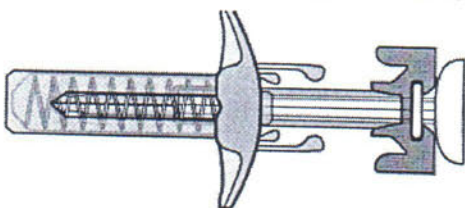


Рис. D: запобіжник активований – не використовувати!

У цій конфігурації запобіжник **АКТИВОВАНИЙ**.

**НЕ ВИКОРИСТОВУЙТЕ** шприц (див. Рис. D).

**Підготовка шприця**

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

- Вийміть шприц з блістера.

- Подивіться в віконце. Розчин повинен бути безбарвним або злегка жовтуватим, а також прозорим або злегка опалесцентним. Не використовуйте препарат, якщо спостерігаються частинки та/або знебарвлення. Якщо вас турбує зовнішній вигляд розчину, зверніться за допомогою до фармацевта.

- Не використовуйте шприц, якщо він пошкоджений або запобіжник активований. Поверніть шприц та зовнішню упаковку до аптеки.

- Перевірте термін придатності (EXP) на шприці. Не використовуйте шприц, якщо термін придатності закінчився.

Зверніться до фармацевта, якщо будь-яка з вищезазначених умов не виконана.



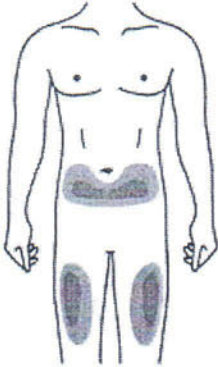
ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЦЬ  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





### 1. Вибір місця ін'єкції:

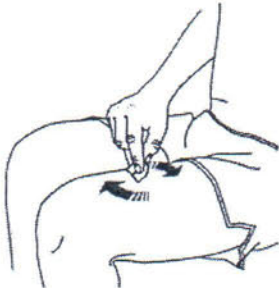
- Рекомендованим місцем ін'єкції є передня частина стегон. Також препарат можна вводити у нижню частину живота, але у радіусі не менше ніж 5 см навколо пупка (див. *Рис. Е*).
- Щоразу обирайте інше місце ін'єкції.
- Не вводьте препарат у зони, де шкіра є чутливою, має синці, почервоніння, лущення або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



*Рис. Е: Вибір місця ін'єкції*

### 2. Очищення місця ін'єкції:

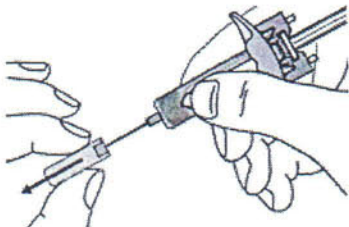
- Добре вимийте руки водою з милом.
- Круговими рухами протріть місце ін'єкції спиртовим тампоном. Дайте висохнути (див. *Рис. F*).
- Не торкайтеся очищеної ділянки перед ін'єкцією.



*Рис. F: Очищення місця ін'єкції*

### 3. Процедура ін'єкції

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



*Рис. G: Зняття ковпачка*

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

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ З  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





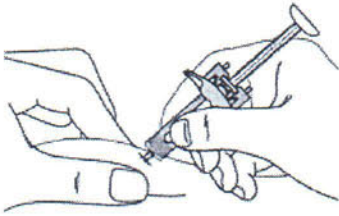


Рис. Н: Введення голки

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

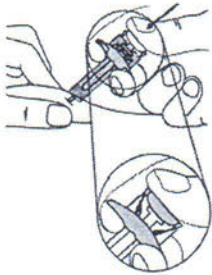


Рис. І: Утримування шприца

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

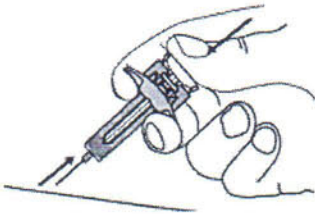


Рис. J: Виймання голки

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

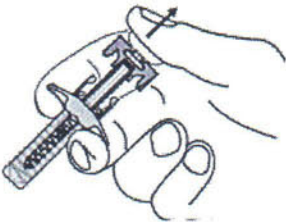


Рис. К: Вивільнення поршня

#### 4. Утилізація використаних шприців

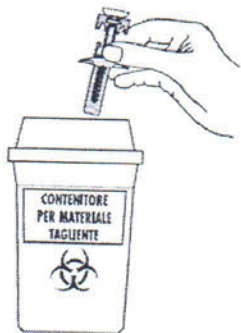
- Викиньте використаний шприц у контейнер для гострих предметів (стійкий до прокол контейнер з можливістю закриття). З метою здоров'я та безпеки (вашої та інших осіб) голки та використані шприци ніколи не слід використовувати повторно.
- Не утилізуйте будь-які ліки через стічні води або з побутовими відходами. Запитайте у фармацевта, як слід утилізувати ліки, які ви більше не використовуєте. Ці заходи допоможуть захистити навколишнє середовище. Невикористаний продукт або відходи слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ З  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





95



Гострі предмети

У разі будь-яких питань зверніться до лікаря, фармацевта або медсестри, підготовлених до застосування препарату Хайрімоз.

№ проекту: 44089881

Код Laetus: вказується постачальником

№ матеріалу: вказується постачальником



... рішення перекладу.  
... перекладів  
\*\*\*  
The above is a true translation of the  
... and document. Each of the  
... translation agency

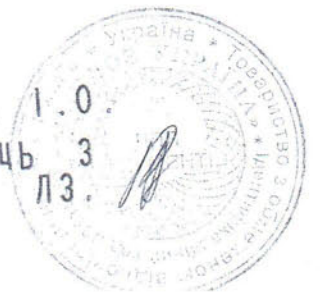
ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ З  
РЕСТРАКЦІЇ ЛЗ



UA/19181/01/01 1

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

ПРУДНІКОВА 1.0  
СТ. ФАХІВЕЦЬ 3  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Hyrimoz 20 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita  
adalimumab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

**Legga attentamente questo foglio prima che suo/a figlio/a usi questo medicinale perché contiene importanti informazioni.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe avere bisogno di leggerlo di nuovo.
- Il medico le consegnerà una Scheda Promemoria per il Paziente, che contiene importanti informazioni sulla sicurezza, che ha bisogno di sapere prima che suo/a figlio/a inizi a usare Hyrimoz e durante il trattamento con Hyrimoz. Conservi questa Scheda Promemoria per il Paziente con sé o suo/a figlio/a durante il trattamento e per 4 mesi dopo l'ultima iniezione di Hyrimoz praticata a suo/a figlio/a.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per suo/a figlio/a. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali a quelli di suo/a figlio/a, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se suo/a figlio/a manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

**Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è Hyrimoz e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che suo/a figlio/a usi Hyrimoz
3. Come usare Hyrimoz
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Hyrimoz
6. Contenuto della confezione e altre informazioni
7. Istruzioni per l'uso

**1. Cos'è Hyrimoz e a cosa serve**

Hyrimoz contiene il principio attivo adalimumab, un medicinale che agisce sul sistema immunitario (di difesa) dell'organismo.

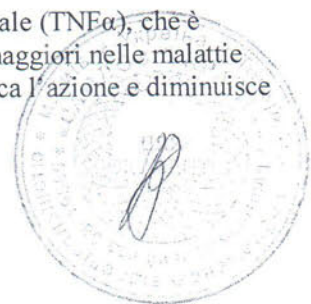
Hyrimoz è indicato per il trattamento delle malattie infiammatorie di seguito elencate:

- artrite idiopatica giovanile poliarticolare,
- artrite associata ad entesite,
- psoriasi a placche pediatrica,
- malattia di Crohn pediatrica,
- uveite non infettiva pediatrica.

Il principio attivo contenuto in Hyrimoz, adalimumab, è un anticorpo monoclonale umano. Gli anticorpi monoclonali sono proteine che si legano ad un bersaglio specifico.

Il bersaglio di adalimumab è una proteina denominata fattore di necrosi tumorale (TNF $\alpha$ ), che è coinvolto nel sistema immunitario (di difesa) ed è presente a concentrazioni maggiori nelle malattie infiammatorie elencate sopra. Attraverso il legame al TNF $\alpha$ , Hyrimoz ne blocca l'azione e diminuisce il processo infiammatorio in queste malattie.

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ 3  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





### Artrite idiopatica giovanile poliarticolare e artrite associata ad entesite

L'artrite idiopatica giovanile poliarticolare e l'artrite associata ad entesite sono malattie infiammatorie delle articolazioni, che in genere si manifestano per la prima volta durante l'infanzia.

Hyrimoz è usato per trattare l'artrite idiopatica giovanile poliarticolare nei bambini e negli adolescenti di età dai 2 ai 17 anni e l'artrite associata ad entesite nei bambini e negli adolescenti di 6-17 anni di età. Alla diagnosi possono essere somministrati altri farmaci modificanti la malattia, come il metotressato. Se questi farmaci non agiscono in modo soddisfacente, ai pazienti sarà somministrato Hyrimoz per il trattamento dell'artrite idiopatica giovanile poliarticolare o dell'artrite associata ad entesite.

### Psoriasi a placche pediatrica

La psoriasi a placche è una condizione infiammatoria della pelle che causa chiazze rossastre, squamose e indurite di pelle ricoperta da squame argentee. La psoriasi a placche può anche colpire le unghie, provocandone la rottura, l'ispessimento e il sollevamento dal letto dell'unghia, che può essere doloroso. Si ritiene che la psoriasi sia causata da un problema del sistema immunitario del corpo che conduce a un aumento della produzione di cellule cutanee.

Hyrimoz è utilizzato per trattare la psoriasi a placche grave in bambini e adolescenti dai 4 ai 17 anni nei quali i farmaci applicati alla pelle e il trattamento con raggi UV non abbiano funzionato in modo ottimale o non siano indicate.

### Malattia di Crohn pediatrica

La malattia di Crohn è un'infezione dell'intestino.

Hyrimoz è usato per trattare la Malattia di Crohn da moderata a grave nei bambini e negli adolescenti di età dai 6 ai 17 anni.

A suo/a figlio/a potrebbero venire prima somministrati altri farmaci. Se questi farmaci non agiscono in modo soddisfacente, a suo/a figlio/a verrà somministrato Hyrimoz per ridurre la sintomatologia tipica della sua malattia.

### Uveite non infettiva pediatrica

L'uveite non infettiva è una malattia infiammatoria che colpisce alcune parti dell'occhio. L'infezione porta a una diminuzione della visione e/o alla presenza di corpi mobili nell'occhio (punti neri o linee sottili che si muovono attraverso il campo visivo). Hyrimoz agisce riducendo questa infiammazione.

Hyrimoz è impiegato per il trattamento di bambini dai 2 anni di età con uveite cronica non infettiva con infiammazione che interessa la parte anteriore dell'occhio.

A suo/a figlio/a potrebbero venire prima somministrati altri farmaci. Se questi farmaci non agiscono in modo soddisfacente, a suo/a figlio/a verrà somministrato Hyrimoz per ridurre la sintomatologia tipica della sua malattia.

## **2. Cosa deve sapere prima che suo/a figlio/a usi Hyrimoz**

### **Non usi Hyrimoz**

- Se suo/a figlio/a è allergico ad adalimumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- In presenza di un'infezione grave, compresa tubercolosi, sepsi (avvelenamento del sangue) o





altre infezioni opportunistiche (infezioni insolite associate a un sistema immunitario indebolito). È importante comunicare al medico se suo/a figlio/a ha segni o sintomi di infezione, come per es. febbre, ferite, sensazione di stanchezza, problemi dentali (vedere “Avvertenze e precauzioni”).

- In presenza di insufficienza cardiaca moderata o grave. È importante riferire al medico se c'è stata o è presente una condizione cardiaca grave (vedere “Avvertenze e precauzioni”).

**Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare Hyrimoz

Reazione allergica

- In caso di reazioni allergiche con sintomi quali senso d'oppressione toracica, respiro sibilante, capogiro, gonfiore o eruzione cutanea, non si somministri più Hyrimoz e contatti il medico immediatamente considerato che, in rari casi, queste reazioni possono essere pericolose per la vita.

Infezione

- In caso d'infezione, comprese infezioni a lungo termine o localizzate (per esempio, ulcere alle gambe) consulti il medico prima di iniziare il trattamento con Hyrimoz. Se ha dubbi, contatti il medico.
- È possibile contrarre più facilmente infezioni durante il trattamento con Hyrimoz. Questo rischio può aumentare se la funzione polmonare di suo/a figlio/a è ridotta. Queste infezioni possono essere gravi ed includere tubercolosi, infezioni causate da virus, funghi, parassiti o batteri, o altri organismi infettivi insoliti e sepsi (setticemia).
- In rari casi, queste infezioni possono essere rischiose per la vita del paziente. È importante comunicare al medico la presenza di sintomi quali febbre, ferite, sensazione di stanchezza o problemi dentali. Il medico potrebbe consigliare di sospendere temporaneamente Hyrimoz.

Tubercolosi (TB)

- Poiché si sono verificati dei casi di tubercolosi in pazienti sottoposti a trattamento con adalimumab, il medico dovrà controllare se suo/a figlio/a presenta segni o sintomi tipici della tubercolosi prima di iniziare la terapia con Hyrimoz. Questo comporterà la raccolta di una valutazione medica dettagliata che includa l'anamnesi di suo/a figlio/a ed esami clinici (per es. una radiografia del torace e il test alla tubercolina). L'esecuzione e i risultati di tali esami devono essere registrati nella Scheda Promemoria per il Paziente di suo/a figlio/a. È molto importante comunicare al medico se suo/a figlio/a ha mai avuto la tubercolosi, o se ha avuto contatti ravvicinati con malati di tubercolosi. La tubercolosi si può manifestare durante la terapia nonostante suo/a figlio/a abbia ricevuto un trattamento preventivo per la tubercolosi. Contatti immediatamente il medico se durante o dopo la terapia compaiono sintomi di tubercolosi (tosse persistente, perdita di peso, svogliatezza, febbre moderata) o di altre infezioni.

Viaggi/infezione ricorrente

- Informi il medico se suo/a figlio/a ha risieduto o ha viaggiato in regioni dove le infezioni fungine, come l'istoplasmosi, la coccidioidomicosi o la blastomicosi, sono comuni.
- Informi il medico se suo/a figlio/a ha avuto infezioni recidivanti o se presenta condizioni che aumentano il rischio di infezione.

ПРУДНИКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ 3  
РЕЄСТРАЦІЯ ЛЗ.









6

linfoma e leucemia (tumori che colpiscono le cellule del sangue e il midollo osseo). Se suo/a figlio/a assume Hyrimoz, il rischio di contrarre linfomi, leucemia o altri tumori può aumentare. In rare circostanze, nei pazienti sottoposti a terapia con adalimumab, è stato osservato un tipo specifico e grave di linfoma. Alcuni di questi pazienti erano anche in terapia con i farmaci azatioprina o mercaptopurina. Avvisi il medico se suo/a figlio/a sta assumendo azatioprina o mercaptopurina con Hyrimoz.

- Nei pazienti che assumono adalimumab, sono stati osservati casi di carcinoma cutaneo non melanotico. Se dovessero comparire aree di pelle danneggiata nel corso del trattamento o successivamente ad esso o se l'aspetto dei segni o delle aree danneggiate si dovesse modificare, lo riferisca al medico.
- Ci sono stati casi di neoplasie, oltre al linfoma, in pazienti con uno specifico tipo di malattia del polmone chiamata malattia polmonare cronica ostruttiva (COPD) trattati con un altro anti-TNF $\alpha$ . Se suo/a figlio/a soffre di COPD, o fuma molto, deve discutere con il medico se è appropriato il trattamento con un anti-TNF $\alpha$ .

#### Malattie autoimmuni

- Raramente, il trattamento con Hyrimoz può portare alla manifestazione di una sindrome come il lupus. Informi il medico qualora si manifestino sintomi come eruzione cutanea persistente di natura inspiegabile, febbre, dolore alle articolazioni o affaticamento.

#### **Bambini e adolescenti**

- Non dare Hyrimoz a bambini con artrite idiopatica giovanile poliarticolare di età inferiore ai 2 anni.
- Non dare Hyrimoz a bambini con psoriasi a placche pediatrica o colite ulcerosa pediatrica di età inferiore ai 4 anni.
- Non dare Hyrimoz a bambini con malattia di Crohn pediatrica di età inferiore ai 6 anni.
- Non usare la siringa preriempita da 40 mg se sono consigliate dosi inferiori a 40 mg.

#### **Altri medicinali e Hyrimoz**

Informi il medico o il farmacista se suo/a figlio/a sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Hyrimoz può essere assunto sia con il metotressato che con altri farmaci antireumatici modificanti la malattia (sulfasalazina, idrossiclorochina, leflunomide e sali d'oro per via parenterale), corticosteroidi o analgesici, compresi i farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS).

Hyrimoz non deve essere preso in concomitanza con medicinali contenenti i principi attivi anakinra o abatacept a causa del rischio aumentato di avere infezioni gravi. L'associazione di adalimumab e di altri anti-TNF e anakinra o abatacept non è raccomandata a causa del possibile aumento del rischio di infezioni, comprese gravi infezioni e altre possibili interazioni farmacologiche. Se ha dubbi, si rivolga al medico.

#### **Gravidanza e allattamento**

- Sua figlia deve considerare l'utilizzo di un'adeguata misura contraccettiva per prevenire una gravidanza e continuarne l'utilizzo per almeno 5 mesi dopo l'ultima terapia con Hyrimoz
- Se è in corso una gravidanza, se sua figlia sospetta o sta pianificando una gravidanza chiedi consiglio al suo medico circa l'assunzione di questo medicinale.
- Hyrimoz deve essere usato durante la gravidanza solo se necessario.
- Secondo uno studio sulla gravidanza, non è stato riscontrato un rischio maggiore di difetti alla nascita quando la madre aveva ricevuto adalimumab durante la gravidanza, rispetto a madri che

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ 3  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





- avevano la stessa patologia ma che non avevano ricevuto adalimumab.
- Hyrimoz può essere usato durante l'allattamento con latte materno.
- Se sua figlia assume Hyrimoz durante la gravidanza, il bambino potrebbe avere un maggior rischio di contrarre un'infezione.
- È importante che lei riferisca al pediatra di sua figlia o ad altro operatore sanitario del suo utilizzo di Hyrimoz durante la gravidanza, prima che il bambino riceva qualsiasi tipo di vaccinazione (per maggiori informazioni sui vaccini consulti la sezione "Avvertenze e precauzioni").

**Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Hyrimoz può influenzare, benché solo in maniera modesta, la capacità di guidare, andare in bicicletta o utilizzare macchinari. In seguito all'assunzione di Hyrimoz, si possono avere disturbi della vista e la sensazione che l'ambiente in cui ci si trova ruoti (vertigini).

**Hyrimoz contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per 0,4 mL di dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

**3. Come usare Hyrimoz**

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi, consulti il medico o il farmacista.

Hyrimoz è disponibile in penne da 40 mg e siringhe preriempite da 20 mg e da 40 mg per la somministrazione ai pazienti di una dose completa di 20 mg o 40 mg.

<b>Artrite idiopatica giovanile poliarticolare</b>		
<b>Età e peso corporeo</b>	<b>Dose e frequenza di assunzione</b>	<b>Note</b>
Bambini, adolescenti e adulti a partire da 2 anni di età e con peso uguale o superiore a 30 kg	40 mg a settimane alterne	Non applicabile
Bambini, adolescenti e adulti a partire da 2 anni di età e con peso da 10 kg a meno di 30 kg	20 mg a settimane alterne	Non applicabile

<b>Artrite associata ad entesite</b>		
<b>Età e peso corporeo</b>	<b>Dose e frequenza di assunzione</b>	<b>Note</b>
Bambini, adolescenti e adulti a partire da 6 anni di età e con peso uguale o superiore a 30 kg	40 mg a settimane alterne	Non applicabile
Bambini, adolescenti e adulti a partire da 6 anni di età e con peso da 15 kg a meno di 30 kg	20 mg a settimane alterne	Non applicabile

ПРУДНИКОВА І.О.  
СТ. МАХІВЕЦЬ 3  
РЕЄСТРАЦІЯ ЛЗ.





8

Psoriasi a placche pediatrica		
Età e peso corporeo	Dose e frequenza di assunzione	Note
Bambini e adolescenti di età compresa tra 4 e 17 anni e con peso uguale o superiore a 30 kg	Dose iniziale di 40 mg, seguita da 40 mg la settimana seguente.  Successivamente, la dose abituale è di 40 mg a settimane alterne.	Non applicabile
Bambini e adolescenti di età compresa tra 4 e 17 anni e con peso da 15 kg a meno di 30 kg	Dose iniziale di 20 mg, seguita da 20 mg la settimana seguente.  Successivamente, la dose abituale è di 20 mg a settimane alterne.	Non applicabile

Malattia di Crohn pediatrica		
Età e peso corporeo	Dose e frequenza di assunzione	Note
Bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni e con peso uguale o superiore a 40 kg	Dose iniziale di 80 mg (tramite due iniezioni da 40 mg in un giorno), seguita da 40 mg a settimane alterne a partire da due settimane dopo.  Se è necessario indurre una risposta più rapida, il medico può prescrivere una dose iniziale di 160 mg (tramite quattro iniezioni da 40 mg in un giorno o due iniezioni da 40 mg al giorno per due giorni consecutivi), seguita da 80 mg (tramite due iniezioni da 40 mg in un giorno) dopo due settimane. Successivamente, la dose abituale è di 40 mg a settimane alterne.	Se questa dose non agisce in modo soddisfacente, il medico di suo/a figlio/a può aumentare il dosaggio a 40 mg ogni settimana o 80 mg a settimane alterne.
Bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni e con peso inferiore a 40 kg	Dose iniziale di 40 mg, seguita da 20 mg a settimane alterne a partire da due settimane dopo.  Se è necessario indurre una risposta più rapida, il medico può prescrivere una dose iniziale di 80 mg (tramite due iniezioni da 40 mg in un giorno), seguita da 40 mg dopo due settimane. Successivamente, la dose abituale è di 20 mg a settimane alterne.	Se questa dose non agisce in modo soddisfacente, il medico di suo/a figlio/a può aumentare la frequenza della dose a 20 mg ogni settimana.

ПРОДАНИКОВА И.О.  
СТ. ФАХИВЕЧЬ 3  
РЕЕСТРАЦІІ ЛЗ.





Uveite non infettiva pediatrica		
Età e peso corporeo	Dose e frequenza di assunzione	Note
Bambini e adolescenti a partire da 2 anni di età e con peso uguale o superiore a 30 kg	40 mg a settimane alterne con metotressato	Il medico potrebbe prescrivere anche una dose iniziale da 80 mg che può essere somministrata una settimana prima dell'inizio della dose abituale.
Bambini e adolescenti a partire da 2 anni di età e con peso inferiore a 30 kg	20 mg a settimane alterne con metotressato	Il medico potrebbe prescrivere anche una dose iniziale da 40 mg che può essere somministrata una settimana prima dell'inizio della dose abituale.

#### Modo e via di somministrazione

Hyrimoz è somministrato per iniezione sotto la cute (per iniezione sottocutanea).

Istruzioni dettagliate su come iniettare Hyrimoz sono riportate nel paragrafo 7, "Istruzioni per l'uso".

#### Se usa più Hyrimoz di quanto deve

Se accidentalmente inietta Hyrimoz più frequentemente di quanto deve, contatti il medico o il farmacista spiegando che suo/a figlio/a ha ricevuto più farmaco di quanto doveva. Conservi sempre la scatola del farmaco, anche se vuota.

#### Se dimentica di usare Hyrimoz

Se dimentica di fare a suo/a figlio/a un'iniezione, deve iniettare la dose successiva di Hyrimoz non appena se ne ricorda. Dopodiché riprenda la dose di suo/a figlio/a regolarmente secondo lo schema posologico stabilito.

#### Se interrompe il trattamento con Hyrimoz

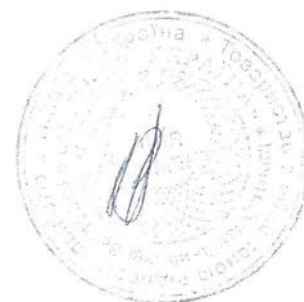
La decisione di interrompere l'uso di Hyrimoz deve essere discussa con il medico di suo/a figlio/a. I sintomi possono ritornare dopo l'interruzione del trattamento.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

#### 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. La maggior parte degli effetti indesiderati si presenta in forma da lieve a moderata. Tuttavia, alcuni possono essere gravi e richiedere trattamento. Effetti indesiderati possono manifestarsi fino a 4 mesi o più dall'ultima iniezione di Hyrimoz.

ПРУДНИКОВА<sup>93</sup> 1.0.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ 3  
СТРАНИЦІ 13.





Si rivolga **urgentemente a un medico** se nota uno qualsiasi dei seguenti segni di reazione allergica o insufficienza cardiaca

- eruzione cutanea grave, orticaria;
- gonfiore del viso, delle mani, dei piedi;
- difficoltà a respirare, difficoltà a deglutire;
- respiro corto sotto sforzo o in posizione sdraiata o piedi gonfi.

**Informi appena possibile il medico** se nota una qualsiasi delle seguenti reazioni

- segni e sintomi di infezione come febbre, sensazione di malessere, ferite, problemi dentali, bruciore nell'urinare, stanchezza o debolezza o tosse;
- sintomi di problemi ai nervi, come formicolio, torpore, sdoppiamento della vista o debolezza delle braccia o gambe;
- segni di tumore della pelle come gonfiore o piaga aperta che non guarisce;
- segni e sintomi che suggeriscono la comparsa di disturbi a carico del sistema emopoietico, come la presenza di febbre persistente, lividi, emorragie, pallore.

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati con Hyrimoz:

**Molto comuni** (possono manifestarsi in più di 1 persona su 10)

- reazioni nella sede d'iniezione (tra cui dolore, edema, arrossamento o prurito);
- infezioni delle vie respiratorie (tra cui raffreddore, rinorrea, sinusite e polmonite);
- cefalea;
- dolore addominale (alla pancia);
- nausea e vomito;
- eruzione cutanea;
- dolore ai muscoli.

**Comuni** (possono manifestarsi fino a 1 persona su 10)

- infezioni gravi (tra cui setticemia ed influenza);
- infezioni intestinali (tra cui gastroenterite);
- infezioni della pelle (tra cui cellulite e infezione da Herpes Zoster);
- infezioni dell'orecchio;
- infezioni della bocca (tra cui infezioni dei denti ed herpes simplex);
- infezioni dell'apparato riproduttivo;
- infezioni delle vie urinarie;
- infezioni da miceti;
- infezioni a carico delle articolazioni;
- tumori benigni;
- tumore della pelle;
- reazioni allergiche (tra cui allergia stagionale);
- disidratazione;
- cambiamenti d'umore (tra cui depressione);
- ansia;
- disturbi del sonno;
- disturbi della sensibilità come formicolii, sensazione di fitte o intorpidimento;
- emicrania;
- sintomi di compressione di radice nervosa (tra cui dolore lombare e dolore alle gambe);
- disturbi visivi;
- infiammazione degli occhi;
- infiammazione delle palpebre e tumefazione degli occhi;
- vertigini (sensazione di stanza che ruota);
- sensazione di battito cardiaco accelerato;
- pressione del sangue elevata;

ПРУДНИКОВА І.О.  
СТ.<sup>94</sup> ФАХІВЕЦЬ 3  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





11

- vampate;
- ematoma (gonfiore solido con sangue coagulato);
- tosse;
- asma;
- fiato corto;
- sanguinamento gastrointestinale;
- dispepsia (indigestione, gonfiore, bruciore di stomaco);
- disturbo da reflusso acido;
- sindrome secca (tra cui secchezza degli occhi e della bocca);
- prurito;
- eruzione cutanea pruriginosa;
- contusione;
- infiammazione della pelle (come eczema);
- rottura delle unghie delle dita della mano e del piede;
- aumento della sudorazione;
- perdita di capelli;
- insorgenza o peggioramento della psoriasi;
- spasmi muscolari;
- sangue nelle urine;
- problemi renali;
- dolore toracico;
- edema (accumulo di liquidi nell'organismo, che causa gonfiore del tessuto colpito);
- febbre;
- riduzione delle piastrine nel sangue che aumenta il rischio di emorragia o di contusioni;
- difficoltà di cicatrizzazione.

**Non comuni** (possono manifestarsi fino a 1 persona su 100)

- infezioni insolite (che includono la tubercolosi ed altre infezioni) che si verificano quando si riducono le difese immunitarie;
- infezioni neurologiche (tra cui la meningite virale);
- infezioni degli occhi;
- infezioni batteriche;
- diverticolite (infiammazione e infezione dell'intestino crasso);
- tumori, che includono tumori del sistema linfatico (linfoma) e melanoma (tipo di tumore della pelle);
- disordini del sistema immunitario che possono colpire polmoni, cute e linfonodi (più comunemente una condizione detta sarcoidosi);
- vasculite (infiammazione dei vasi sanguigni);
- tremore;
- neuropatia (danno ai nervi);
- ictus;
- perdita dell'udito, ronzio;
- sensazione di battito cardiaco irregolare come palpitazioni;
- problemi al cuore che possono causare fiato corto o gonfiore a livello delle caviglie;
- infarto acuto del miocardio;
- formazione di una sacca nella parete di un'arteria principale, infiammazione e coagulo in una vena, ostruzione di un vaso sanguigno;
- malattia polmonare che provoca fiato corto (inclusa infiammazione);
- embolia polmonare (occlusione di una arteria polmonare);
- versamento pleurico (anomala raccolta di liquido nello spazio pleurico);
- infiammazione del pancreas che causa forti dolori all'addome ed alla schiena;
- difficoltà nella deglutizione;
- edema facciale (gonfiore);

ПРУДНИКОВА І.О.  
СТ.<sup>95</sup> ФАХІВЕЦЬ 3  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





12

- infiammazione della cistifellea, calcoli alla cistifellea;
- fegato grasso (accumulo di grassi nelle cellule del fegato);
- sudorazione notturna;
- cicatrice;
- anormale catabolismo muscolare;
- lupus eritematoso sistemico (disordine del sistema immunitario, tra cui infiammazione della pelle, del cuore, del polmone, delle articolazioni e di altri organi);
- sonno interrotto;
- impotenza;
- infiammazioni.

**Rari** (possono manifestarsi fino a 1 persona su 1.000)

- leucemia (un tumore che colpisce il sangue e il midollo osseo);
- reazione allergica grave con shock;
- sclerosi multipla;
- disturbi neurologici (come infiammazione del nervo ottico nell'occhio e sindrome di Guillain-Barré, una condizione che può causare debolezza muscolare, sensazioni anomale, formicolio alle braccia ed alla parte superiore del corpo);
- arresto cardiaco;
- fibrosi polmonare (cicatrici del polmone);
- perforazione intestinale (foro nella parete dell'intestino);
- epatite (infiammazione del fegato);
- riattivazione dell'infezione dell'epatite B;
- epatite autoimmune (infiammazione del fegato causata dal proprio sistema immunitario);
- vasculite cutanea (infiammazione dei vasi sanguigni della pelle);
- sindrome di Stevens-Johnson (reazione che mette in pericolo di vita con sintomi simil-influenzali ed eruzione cutanea con vescicole);
- edema facciale (gonfiore) associato a reazioni allergiche;
- eritema multiforme (rash cutaneo infiammatorio);
- sindrome simile al lupus;
- angioedema (gonfiore localizzato della pelle);
- reazione cutanea lichenoide (eruzione cutanea rosso-violacea pruriginosa).

**Non nota** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- linfoma epato-splenico a cellule T (un raro tumore del sangue che spesso risulta fatale);
- carcinoma a cellule di Merkel (un tipo di cancro della pelle);
- insufficienza epatica;
- peggioramento di una condizione chiamata dermatomiosite (che si manifesta come eruzione cutanea accompagnata da debolezza muscolare).

Alcuni degli effetti indesiderati osservati con adalimumab possono essere asintomatici e possono essere individuati solo attraverso gli esami del sangue. Questi includono:

**Molto comuni** (possono manifestarsi in più di 1 persona su 10)

- bassa conta dei globuli bianchi;
- bassa conta dei globuli rossi;
- aumento dei lipidi nel sangue;
- aumento degli enzimi epatici.

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ 3  
РЕЄСТРАЦІЯ





**Comuni** (possono manifestarsi fino a 1 persona su 10)

- aumento della conta dei globuli bianchi;
- riduzione della conta delle piastrine;
- aumento dell'acido urico nel sangue;
- alterazione del sodio nel sangue;
- riduzione del calcio nel sangue;
- riduzione del fosforo nel sangue;
- aumento dello zucchero nel sangue;
- aumento della lattatodeidrogenasi nel sangue;
- presenza di autoanticorpi nel sangue;
- riduzione del potassio nel sangue.

**Non comuni** (possono manifestarsi fino a 1 persona su 100)

- livelli elevati di bilirubina nel sangue (esame epatico del sangue).

**Rari** (possono manifestarsi fino a 1 persona su 1.000)

- bassa conta dei globuli bianchi, dei globuli rossi e delle piastrine.

**Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se suo/a figlio/a manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

**5. Come conservare Hyrimoz**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta/blister/scatola dopo la scritta Scad.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare. Non agitare.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Condizioni di conservazione alternative:

Quando necessario (per esempio quando viaggia), Hyrimoz può essere conservato a temperatura ambiente (fino a 25°C) per un periodo massimo di 21 giorni – assicurarsi di proteggere il medicinale dalla luce. Una volta che viene rimossa dal frigorifero per essere conservata a temperatura ambiente, la siringa preriempita **deve essere usata entro 21 giorni o buttata via**, anche se successivamente viene posta di nuovo nel frigorifero. Deve registrare la data in cui la siringa preriempita viene tolta dal frigorifero la prima volta e la data dopo la quale la siringa deve essere buttata via.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

ПРУДНИКОВА 1.0  
СТ. ФАХІВЕЦЬ 3  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





14

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene Hyrimoz

- Il principio attivo è adalimumab. Ogni siringa preriempita contiene 20 mg di adalimumab in 0,4 mL di soluzione.
- Gli eccipienti sono acido adipico, acido citrico monoidrato, sodio cloruro, mannitolo, polisorbato 80, acido cloridrico, sodio idrossido e acqua per preparazioni iniettabili.

### Descrizione dell'aspetto di Hyrimoz e contenuto della confezione

Hyrimoz 20 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita per uso pediatrico è fornito in 0,4 mL di soluzione da limpida a leggermente opalescente, da incolore a leggermente giallognola.

Hyrimoz è fornito in una siringa monouso di vetro tipo I trasparente con ago in acciaio inossidabile e dispositivo di sicurezza per l'ago con impugnatura per le dita, cappuccio di gomma dell'ago e stantuffo di plastica, contenente 0,4 mL di soluzione.

La confezione contiene 2 siringhe preriempite di Hyrimoz.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.  
Hyrimoz è disponibile in siringa preriempita e in penna preriempita (SensoReady).

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6250 Kundl  
Austria

### Produttore

Sandoz GmbH Schaffnau  
Biochemiestr. 10  
6336 Langkampfen  
Austria

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

### Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## 7. Istruzioni per l'uso

Per evitare possibili infezioni e per assicurarsi di usare il medicinale correttamente, è importante che lei segua queste istruzioni.

Si accerti di leggere, comprendere e seguire queste Istruzioni per l'uso prima di iniettare Hyrimoz. L'operatore sanitario deve mostrarle come preparare e iniettare correttamente Hyrimoz utilizzando la siringa preriempita prima che lei usi il medicinale per la prima volta. Se ha dubbi, si rivolga all'operatore sanitario.

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ 3  
РЕЄСТРАЦІЯ ЛЗ.





Siringa preriempita monouso di Hyrimoz con dispositivo di sicurezza per l'ago e impugnatura aggiuntiva per dita

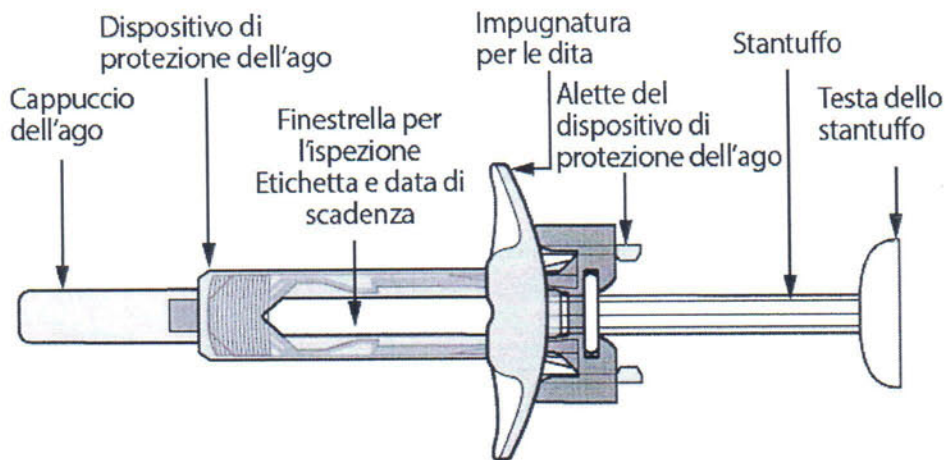


Figura A: siringa preriempita di Hyrimoz con dispositivo di sicurezza per l'ago e impugnatura aggiuntiva per le dita

È importante che lei:

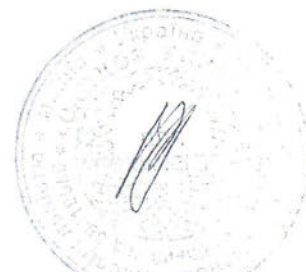
- **non apra** la scatola esterna finché non è pronto a usare la siringa;
- **non usi** la siringa se i sigilli del blister sono rotti, perché l'uso potrebbe non essere sicuro;
- **non lasci mai** la siringa incustodita dove può essere manomessa da altre persone;
- **non agiti** la siringa;
- se fa cadere la siringa, **non la usi** se sembra danneggiata o se è caduta dopo che aveva tolto il cappuccio dell'ago;
- **non tolga** il cappuccio dell'ago fino al momento dell'iniezione;
- faccia attenzione a **non toccare** le alette del dispositivo di sicurezza per l'ago prima dell'uso. In tal caso, il dispositivo di sicurezza per l'ago potrebbe essere attivato troppo presto. **Non tolga** l'impugnatura per le dita prima dell'iniezione;
- inietti Hyrimoz 15–30 minuti dopo averlo estratto dal frigorifero, per un'iniezione più confortevole;
- getti via la siringa usata subito dopo l'uso. **Non riutilizzi la siringa.** Vedere "4. Smaltimento delle siringhe usate" alla fine di queste Istruzioni per l'uso.

Come deve conservare Hyrimoz?

- Conservi la confezione esterna delle siringhe in frigorifero, a una temperatura compresa tra 2° e 8°C.
- Quando necessario (per esempio quando viaggia), Hyrimoz può essere conservato a temperatura ambiente (fino a 25°C) per un periodo massimo di 21 giorni – si assicuri di proteggere il medicinale dalla luce. Una volta che viene rimossa dal frigorifero per essere conservata a temperatura ambiente, la siringa preriempita **deve essere usata entro 21 giorni o buttata via**, anche se successivamente viene posta di nuovo nel frigorifero. Deve registrare la data in cui la siringa preriempita viene tolta dal frigorifero la prima volta e la data dopo la quale deve essere buttata via.
- Conservi le siringhe nella confezione originale finché non è pronto a usarle, per proteggere il medicinale dalla luce.
- Non conservi le siringhe a temperature estremamente calde o fredde.
- Non congeli le siringhe.

Tenga Hyrimoz e tutti i medicinali fuori dalla portata dei bambini.

ПРУДИКОВА 1.0.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ 3  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





## Cosa serve per l'iniezione?

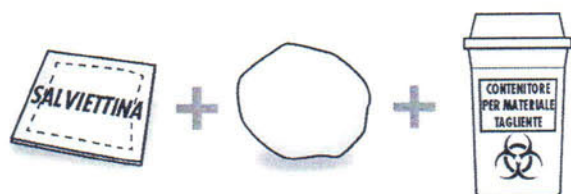
Ponga i seguenti articoli su una superficie piana pulita.

La confezione contiene:

- Siringa/ghette preriempita/e di Hyrimoz (vedere *Figura A*). Ogni siringa contiene 20 mg/0,4 mL di Hyrimoz.

La confezione non contiene (vedere *Figura B*):

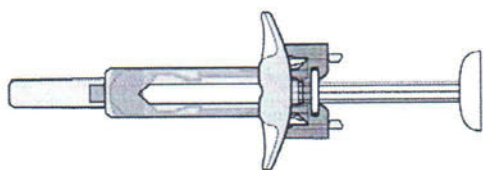
- Tampone imbevuto di alcool.
- Batuffolo di cotone o garza.
- Contenitore per lo smaltimento degli materiali taglienti.



*Figura B: articoli non inclusi nella confezione*

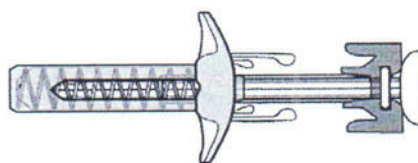
Vedere “4. Smaltimento delle siringhe usate” alla fine di queste Istruzioni per l’uso.

## Prima dell’iniezione



*Figura C: il dispositivo di sicurezza per l’ago non è attivato – la siringa è pronta all’uso*

- In questa configurazione, il dispositivo di sicurezza per l’ago **NON È ATTIVATO**.
- La siringa è pronta all’uso (vedere *Figura C*).



*Figura D: il dispositivo di sicurezza per l’ago è attivato – non usare*

- In questa configurazione, il dispositivo di sicurezza per l’ago è **ATTIVATO**.
- **NON USARE** la siringa (vedere *Figura D*).

## Preparazione della siringa

- Per un’iniezione più confortevole, estraiga dal frigorifero il blister contenente la siringa e lo lasci chiuso sulla superficie di lavoro per circa 15–30 minuti affinché raggiunga la temperatura ambiente.
- Tolga la siringa dal blister.
- Guardi attraverso la finestrella. La soluzione deve essere da incolore a leggermente giallognola e da limpida a leggermente opalescente. Non usi la siringa se nota particelle e/o alterazioni del colore. Se ha dubbi sull’aspetto della soluzione, si rivolga al farmacista per assistenza.
- Non usi la siringa se è rotta o se il dispositivo di sicurezza per l’ago è attivato. Restituisca la siringa e la confezione alla farmacia.
- Controlli la data di scadenza (Scad.) della siringa. Non usi la siringa se è stata superata la data di scadenza.

Si rivolga al farmacista se la siringa non supera uno qualsiasi dei controlli riportati sopra.

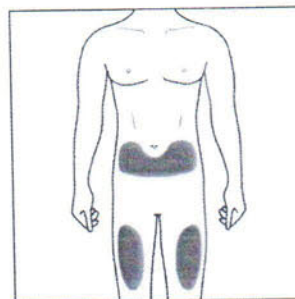
ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ 3  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





**1. Scelta della sede di iniezione:**

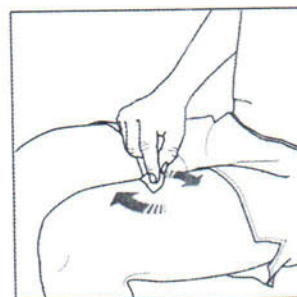
- La sede di iniezione raccomandata è la parte anteriore delle cosce. Si può usare anche la parte inferiore dello stomaco, ma non l'area di 5 cm attorno all'ombelico (vedere *Figura E*).
- Scegli una sede diversa ogni volta che pratica un'iniezione.
- Non inietti il medicinale in aree in cui la pelle è dolorante, presenta lividi, è arrossata, desquamata o indurita. Eviti le aree con cicatrici o smagliature. Se soffre di psoriasi, NON inietti il medicinale direttamente nelle aree con le placche della psoriasi.



*Figura E: come scegliere la sede di iniezione*

**2. Pulizia della sede di iniezione:**

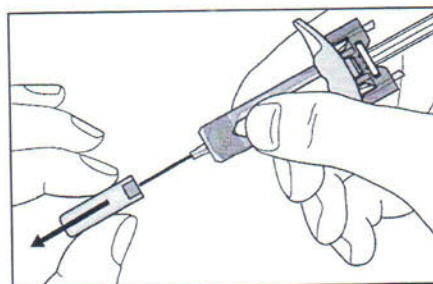
- Si lavi accuratamente le mani con acqua e sapone.
- Applicando un movimento circolare, pulisca la sede di iniezione con un tampone imbevuto di alcool. Lasci asciugare prima di praticare l'iniezione (vedere *Figura F*).
- Non tocchi l'area pulita prima dell'iniezione.



*Figura F: come pulire la sede di iniezione*

**3. Somministrazione dell'iniezione:**

- Tiri con attenzione il cappuccio dell'ago per toglierlo dalla siringa (vedere *Figura G*).
- Getti via il cappuccio dell'ago.
- Potrebbe vedere una goccia di liquido all'estremità dell'ago. È normale.



*Figura G: come tirare il cappuccio dell'ago*

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ 101 3  
РЕЄСТРАЦІЯ ЛЗ.





- Crei con delicatezza una piega della pelle nella sede di iniezione (vedere Figura H).
- Inserisca l'ago nella pelle come mostrato.
- Spinga tutto l'ago nella pelle per accertarsi che venga somministrato tutto il medicinale.

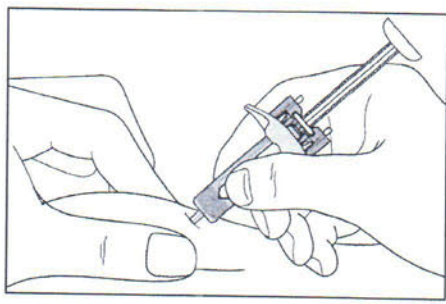


Figura H: come inserire l'ago

- Tenga la siringa come mostrato (vedere Figura I).
- Prema lentamente lo stantuffo fino all'arresto in modo che la testa dello stantuffo si trovi completamente tra le alette del dispositivo di sicurezza per l'ago.
- Mentre tiene la siringa in posizione, tenga lo stantuffo premuto completamente per 5 secondi.

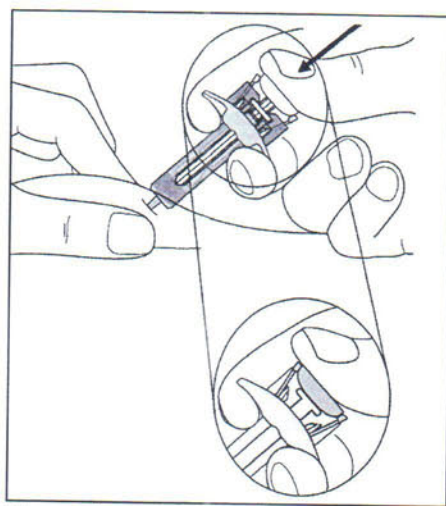


Figura I: come tenere la siringa

- **Tenga lo stantuffo completamente premuto** mentre estrae con attenzione l'ago dalla sede di iniezione, quindi lasci la pelle (vedere Figura J).

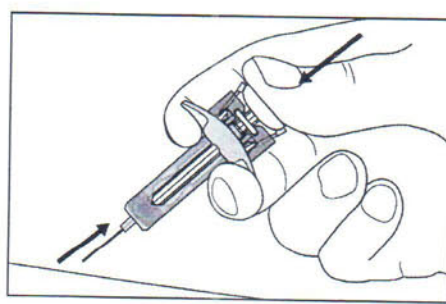


Figura J: come estrarre l'ago

- Rilasci lentamente lo stantuffo e lasci che il dispositivo di sicurezza per l'ago copra automaticamente l'ago esposto (vedere Figura K).
- Potrebbe notare una piccola quantità di sangue nella sede di iniezione. Può premere un batuffolo di cotone o una garza sulla sede di iniezione e tenere premuto per 10 secondi. Non sfregghi la sede di iniezione. Se necessario, può coprire la sede di iniezione con una piccola medicazione adesiva.

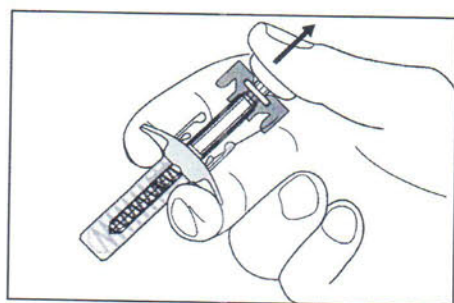


Figura K: come rilasciare lentamente lo stantuffo

ПРУДНИКОВА І.О.  
 СТ. ФАХІВЕЦЬ 3  
 РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





#### 4. Smaltimento delle siringhe usate:

- Smaltisca la siringa usata in un contenitore per lo smaltimento degli materiali taglienti (contenitore richiudibile, resistente alle perforazioni). Per la sua sicurezza e salute e quella delle altre persone, gli aghi e le siringhe usati non devono essere mai riutilizzati.
- Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chieda al medico o al farmacista come eliminare i medicinali che non usa più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.



Se ha dubbi, si rivolga a un medico, un farmacista o un infermiere che abbia familiarità con Hyrimoz.

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ 3  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





UA/19181/01/01, 78

КОПІЯ ЗГІДНО З  
ОРИГІНАЛОМ

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ З  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





179

КОПІЯ ЗГІДНО  
ОРИГІНАЛОМ

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Hyrimoz 20 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Hyrimoz 40 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Hyrimoz 40 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Hyrimoz 20 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ciascuna siringa preriempita monodose da 0,4 mL contiene 20 mg di adalimumab.

Hyrimoz 40 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ciascuna siringa preriempita monodose da 0,8 mL contiene 40 mg di adalimumab.

Hyrimoz 40 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Ciascuna penna preriempita monodose da 0,8 mL contiene 40 mg di adalimumab.

Adalimumab è un anticorpo monoclonale umano ricombinante prodotto in cellule ovariche di criceto cinese (Chinese Hamster Ovary).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile. (iniettabile)

Soluzione da limpida a leggermente opalescente, da incolore a leggermente giallognola.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Artrite reumatoide

Hyrimoz, in combinazione con metotressato, è indicato per:

- il trattamento di pazienti adulti affetti da artrite reumatoide attiva di grado da moderato a severo quando la risposta ai farmaci anti-reumatici modificanti la malattia (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs – DMARD), compreso il metotressato, risulta inadeguata.
- il trattamento dell'artrite reumatoide grave, attiva e progressiva in adulti non precedentemente trattati con metotressato.

2 ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ 3  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





Hyrimoz può essere somministrato come monoterapia in caso di intolleranza al metotressato o quando il trattamento continuato con metotressato non è appropriato.

Adalimumab, in combinazione con metotressato, inibisce la progressione del danno strutturale, valutata radiograficamente, e migliora la funzionalità fisica, in questa popolazione di pazienti.

### Artrite idiopatica giovanile

#### *Artrite idiopatica giovanile poliarticolare*

Hyrimoz in combinazione con metotressato è indicato per il trattamento dell'artrite idiopatica giovanile poliarticolare attiva, nei pazienti dai 2 anni di età, che hanno avuto una risposta inadeguata ad uno o più farmaci anti-reumatici modificanti la malattia (DMARD). Hyrimoz può essere somministrato come monoterapia in caso di intolleranza al metotressato o quando il trattamento continuato con metotressato non è appropriato (per l'efficacia in monoterapia vedere paragrafo 5.1). Adalimumab non è stato studiato in pazienti di età inferiore a 2 anni.

#### *Artrite associata ad entesite*

Hyrimoz è indicato per il trattamento delle forme attive di artrite associata a entesite, nei pazienti dai 6 anni di età, che hanno avuto una risposta inadeguata o che sono intolleranti alla terapia convenzionale (vedere paragrafo 5.1).

### Spondiloartrite assiale

#### *Spondilite anchilosante (SA)*

Hyrimoz è indicato per il trattamento dei pazienti adulti affetti da spondilite anchilosante attiva grave in cui la risposta alla terapia convenzionale non è risultata adeguata.

#### *Spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di SA*

Hyrimoz è indicato per il trattamento dei pazienti adulti affetti da spondiloartrite assiale grave senza evidenza radiografica di SA ma con segni oggettivi di infiammazione rilevati da elevati livelli di Proteina C Reattiva e/o RMN, che hanno avuto una risposta inadeguata a, o sono intolleranti a farmaci antinfiammatori non steroidei.

### Artrite psoriasica

Hyrimoz è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica attiva e progressiva in soggetti adulti quando la risposta a precedenti trattamenti con farmaci anti-reumatici modificanti la malattia (Disease Modifying Anti-rheumatic Drugs – DMARD) è stata inadeguata.

È stato dimostrato che adalimumab riduce la percentuale di progressione del danno articolare periferico associato rilevato attraverso radiografie in pazienti affetti da sottogruppi poliarticolari simmetrici della malattia (vedere paragrafo 5.1) e migliora la funzionalità fisica.

### Psoriasi

Hyrimoz è indicato per il trattamento della psoriasi cronica a placche di grado da moderato a severo, in pazienti adulti candidati alla terapia sistemica.

#### Psoriasi a placche pediatrica

Hyrimoz è indicato per il trattamento della psoriasi cronica a placche grave in bambini e adolescenti dai 4 anni di età che abbiano avuto una risposta inadeguata, o siano candidati inappropriati alla terapia topica e alle fototerapie.

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ 3<sup>3</sup>  
РЕЄСТРАЦІЯ ЛЗ,





187

КОPIЯ ЗГІАНО З  
ОРИГІНАЛОМ

### Idrosadenite Suppurativa (HS)

Hyrimoz è indicato per il trattamento dell'Idrosadenite Suppurativa (acne inversa) attiva di grado da moderato a severo in adulti e adolescenti dai 12 anni di età con una risposta inadeguata alla terapia sistemica convenzionale per l'HS(vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

### Malattia di Crohn

Hyrimoz è indicato nel trattamento della malattia di Crohn attiva di grado da moderato a severo in pazienti adulti che non hanno risposto ad un ciclo terapeutico completo ed adeguato a base di corticosteroidi e/o di un immunosoppressore, o nei pazienti intolleranti a tali terapie o che presentino controindicazioni mediche ad esse.

### Malattia di Crohn in pazienti pediatrici

Hyrimoz è indicato nel trattamento della malattia di Crohn attiva di grado da moderato a severo nei pazienti pediatrici (dai 6 anni di età) che hanno avuto una risposta inadeguata alla terapia convenzionale, inclusa la terapia nutrizionale primaria e a una terapia a base di un corticosteroide e/o ad un immunomodulatore, o che sono intolleranti o hanno controindicazioni a tali terapie.

### Colite Ulcerosa

Hyrimoz è indicato nel trattamento della colite ulcerosa attiva di grado da moderato a severo in pazienti adulti che hanno manifestato una risposta inadeguata alla terapia convenzionale inclusi i corticosteroidi e la 6-mercaptopurina (6-MP) o l'azatioprina (AZA) o che sono intolleranti o presentano controindicazioni a tali terapie.

### Uveite

Hyrimoz è indicato per il trattamento dell'uveite non-infettiva intermedia, posteriore e panuveite in pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata ai corticosteroidi, in pazienti che necessitano di farmaci risparmiatori di corticosteroidi o nei quali il trattamento con corticosteroidi è inappropriato.

### Uveite pediatrica

Hyrimoz è indicato per il trattamento dell'uveite anteriore pediatrica cronica non infettiva nei pazienti dai 2 anni di età che hanno avuto una risposta inadeguata o sono intolleranti alla terapia convenzionale o per i quali la terapia convenzionale non è appropriata.

## **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

La terapia con Hyrimoz deve essere iniziata e monitorata da medici specialisti con esperienza nella diagnosi e nel trattamento delle patologie per cui Hyrimoz è indicato. Gli oculisti sono invitati a consultare uno specialista appropriato prima di iniziare il trattamento con Hyrimoz (vedere paragrafo 4.4). Ai pazienti trattati con Hyrimoz deve essere consegnata una Scheda Promemoria per il Paziente.

Dopo adeguate istruzioni sulla tecnica di iniezione di Hyrimoz, i pazienti possono eseguire da soli l'iniezione, se il medico lo ritiene opportuno, e con controlli medici periodici, secondo necessità.

Durante il trattamento con Hyrimoz, le altre terapie concomitanti (per esempio, i corticosteroidi e/o gli agenti immunomodulatori) devono essere ottimizzate.

### Posologia

*Artrite reumatoide*

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ З  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





La dose di Hyrimoz indicata per i pazienti adulti con artrite reumatoide è di 40 mg di adalimumab in un'unica somministrazione ogni due settimane per via sottocutanea. Il metotressato deve essere continuato durante il trattamento con Hyrimoz.

Glucocorticoidi, salicilati, farmaci anti-infiammatori non-steroidi o analgesici possono essere continuati in corso di terapia con Hyrimoz. Per quanto riguarda la combinazione con altri DMARD diversi dal metotressato vedere paragrafi 4.4 e 5.1.

Alcuni pazienti che in monoterapia mostrano una riduzione nella risposta a 40 mg di Hyrimoz a settimane alterne possono beneficiare di un aumento del dosaggio a 40 mg di adalimumab ogni settimana o 80 mg a settimane alterne.

I dati disponibili suggeriscono che la risposta clinica viene di solito ottenuta entro 12 settimane di trattamento. In un paziente che non risponde entro questo periodo di tempo, la continuazione della terapia deve essere riconsiderata.

#### Sospensione della dose

Ci potrebbe essere necessità di interruzione della somministrazione, per esempio prima di un intervento chirurgico o in caso di grave infezione.

I dati disponibili suggeriscono che la re-introduzione di adalimumab, dopo sospensione di 70 giorni o più, determina una risposta clinica della stessa importanza e con un profilo di sicurezza simile rispetto a prima della sospensione del dosaggio.

#### *Spondilite anchilosante, spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di SA e artrite psoriasica*

La dose raccomandata di Hyrimoz per i pazienti affetti da spondilite anchilosante, spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di SA e per i pazienti con artrite psoriasica è di 40 mg di adalimumab somministrati ogni due settimane in dose singola per via sottocutanea.

I dati disponibili suggeriscono che la risposta clinica viene solitamente ottenuta entro 12 settimane dall'inizio del trattamento. In un paziente che non risponde entro questo periodo di tempo, la continuazione della terapia deve essere riconsiderata.

#### *Psoriasi*

La dose raccomandata di Hyrimoz per i pazienti adulti è costituita da una dose iniziale pari a 80 mg, somministrati per via sottocutanea, seguita da una dose pari a 40 mg, per via sottocutanea, somministrati a settimane alterne, ad iniziare dalla settimana successiva all'assunzione della dose iniziale.

Sarebbe opportuno valutare attentamente se sia il caso di proseguire la terapia oltre le 16 settimane qualora i pazienti non abbiano sviluppato una risposta soddisfacente entro tale periodo.

Dopo 16 settimane, i pazienti con una risposta inadeguata a 40 mg di Hyrimoz a settimane alterne possono beneficiare di un incremento della frequenza del dosaggio a 40 mg ogni settimana o 80 mg a settimane alterne. Devono essere attentamente riconsiderati i benefici e i rischi della terapia settimanale continuativa con 40 mg o 80 mg a settimane alterne in pazienti con una risposta inadeguata dopo l'aumento del dosaggio (vedere paragrafo 5.1). Se si ottiene una risposta adeguata con 40 mg ogni settimana o 80 mg a settimane alterne, il dosaggio può essere successivamente ridotto a 40 mg a settimane alterne.

#### *Idrosadenite Suppurativa*

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ З  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





182

La dose raccomandata di Hyrimoz per i pazienti adulti con idrosadenite suppurativa (HS) è inizialmente di 160 mg al giorno 1 (somministrata in quattro iniezioni da 40 mg in un giorno o in due iniezioni da 40 mg al giorno per due giorni consecutivi), seguita da 80 mg due settimane dopo (giorno 15), somministrati in due iniezioni da 40 mg in un giorno. Due settimane dopo (giorno 29) continuare con una dose di 40 mg a settimana o 80 mg a settimane alterne (somministrata in due iniezioni da 40 mg in un giorno). Se necessario, è possibile continuare la terapia antibiotica durante il trattamento con Hyrimoz. Durante il trattamento con Hyrimoz si raccomanda ai pazienti di usare tutti i giorni una soluzione di lavaggio antisettica sulle lesioni correlate all'idrosadenite suppurativa (HS).

КОПІЯ ЗГІАНО  
ОРИГІНАЛОМ

La prosecuzione della terapia oltre 12 settimane di trattamento deve essere valutata attentamente se i pazienti non sono migliorati in tale periodo.

Laddove fosse necessario interrompere il trattamento, è possibile riprendere la terapia con Hyrimoz 40 mg ogni settimana o 80 mg a settimane alterne (vedere paragrafo 5.1).

La valutazione dei benefici e dei rischi del trattamento continuato a lungo termine deve essere effettuata periodicamente (vedere paragrafo 5.1).

#### Malattia di Crohn

La dose di Hyrimoz indicata in caso di terapia di induzione è pari a 80 mg alla settimana 0 per i pazienti adulti affetti da malattia di Crohn attiva di grado da moderato a severo, seguita da una dose di 40 mg alla settimana 2. Nel caso in cui sia necessario indurre una risposta più rapida alla terapia, può essere somministrata una dose pari a 160 mg alla settimana 0 (somministrata in quattro iniezioni da 40 mg al giorno per due giorni consecutivi), seguita da 80 mg alla settimana 2, (somministrata in due iniezioni da 40 mg in un giorno), tenendo presente che il rischio di eventi avversi risulta maggiore durante l'induzione.

Dopo il trattamento di induzione, la dose indicata è pari a 40 mg a settimane alterne, somministrata per via sottocutanea. In alternativa, nel caso in cui un paziente abbia interrotto il trattamento con Hyrimoz e qualora dovesse ricorrere la sintomatologia tipica della malattia, la terapia con Hyrimoz può essere somministrata nuovamente. Esistono pochi dati sulla risomministrazione di Hyrimoz qualora sia trascorso un periodo di 8 settimane dalla somministrazione della dose precedente.

Nel corso della terapia di mantenimento, il dosaggio di corticosteroidi può essere gradatamente ridotto in base alle linee guida elaborate per la gestione clinica della malattia.

Alcuni pazienti che mostrano una riduzione nella risposta a 40 mg di Hyrimoz a settimane alterne alla terapia possono trarre giovamento da un aumento del dosaggio della somministrazione a 40 mg di Hyrimoz ogni settimana o 80 mg a settimane alterne.

I pazienti che non hanno manifestato una risposta adeguata alla terapia entro la quarta settimana potrebbero trarre giovamento dall'istituzione di una terapia di mantenimento continuata fino alla dodicesima settimana. Nei pazienti in cui la risposta alla terapia risulti inadeguata entro questo periodo di tempo, deve essere attentamente valutata la necessità di istituire una terapia continuata.

#### Colite Ulcerosa

Il regime posologico di induzione raccomandato per Hyrimoz per pazienti adulti affetti da colite ulcerosa di grado da moderato a severo è di 160 mg alla settimana 0 (somministrati in quattro iniezioni da 40 mg in un giorno o come due iniezioni da 40 mg al giorno, per due giorni consecutivi) e 80 mg alla settimana 2 (somministrati praticando due iniezioni da 40 mg in un giorno). Dopo il trattamento di induzione, la dose raccomandata è di 40 mg a settimane alterne per via sottocutanea.

Durante il trattamento di mantenimento, i corticosteroidi possono essere ridotti progressivamente in accordo alle linee guida di pratica clinica.

6  
ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ 3  
РЕЄСТРАЦІЯ





Alcuni pazienti che mostrano una riduzione nella risposta a 40 mg di Hyrimoz a settimane alterne possono beneficiare di un aumento del dosaggio a 40 mg di Hyrimoz ogni settimana o 80 mg a settimane alterne. КОПІЯ ЗГІДНО  
ОРИГІНАЛОМ

I dati disponibili suggeriscono che la risposta clinica si raggiunge di solito entro le 2-8 settimane di trattamento. La terapia con Hyrimoz non deve essere continuata in pazienti che non hanno risposto durante questo periodo di tempo.

#### *Uveite*

La dose raccomandata di Hyrimoz per i pazienti adulti affetti da uveite è una dose iniziale di 80 mg, seguita da 40 mg somministrati a settimane alterne a partire da una settimana dopo la dose iniziale. Vi è un'esperienza limitata nell'inizio del trattamento con Hyrimoz in monoterapia. Il trattamento con adalimumab può essere iniziato in combinazione con corticosteroidi e/o con altri agenti immunomodulatori non biologici. I corticosteroidi concomitanti possono essere ridotti in accordo con la pratica clinica a partire da due settimane dopo l'inizio del trattamento con Hyrimoz.

Si raccomanda che i benefici e i rischi del trattamento continuato a lungo termine siano valutati su base annua (vedere paragrafo 5.1).

#### Popolazioni speciali

##### *Anziani*

Non sono richieste modifiche del dosaggio.

##### *Insufficienza epatica e/o renale*

Adalimumab non è stato studiato in queste popolazioni di pazienti. Non possono essere fornite raccomandazioni posologiche.

##### *Popolazione pediatrica*

##### Artrite idiopatica giovanile

Artrite idiopatica giovanile poliarticolare da 2 anni d'età

La dose raccomandata di Hyrimoz per pazienti con artrite idiopatica giovanile poliarticolare da 2 anni di età è basata sul peso corporeo (tabella 1). Hyrimoz è somministrato a settimane alterne attraverso iniezione sottocutanea.

**Tabella 1. Dose di Hyrimoz per pazienti con artrite idiopatica giovanile poliarticolare**

Peso del paziente	Schema posologico
10 kg fino a < 30 kg	20 mg a settimane alterne
≥ 30 kg	40 mg a settimane alterne

I dati disponibili suggeriscono che la risposta clinica viene di solito ottenuta entro 12 settimane di trattamento. In un paziente che non risponde entro questo periodo di tempo, la continuazione della terapia deve essere riconsiderata.

Non c'è un uso rilevante di adalimumab nei pazienti di età inferiore ai 2 anni per questa indicazione.

Artrite associata ad entesite

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ 3  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





La dose raccomandata di Hyrimoz nei pazienti con artrite associata ad entesite, dai 6 anni in poi, è basata sul peso corporeo (tabella 2). Hyrimoz è somministrato a settimane alterne attraverso iniezione sottocutanea.

КОПІЯ ЗГІАННО  
ОРИГІНАЛО

**Tabella 2. Dose di Hyrimoz per pazienti con artrite associata ad entesite**

Peso del paziente	Schema posologico
15 kg fino a < 30 kg	20 mg a settimane alterne
≥ 30 kg	40 mg a settimane alterne

Adalimumab non è stato studiato nei pazienti di età inferiore ai 6 anni con artrite associata ad entesite.

Psoriasi a placche pediatrica

La dose raccomandata di Hyrimoz per pazienti con psoriasi a placche dai 4 ai 17 anni di età è basata sul peso corporeo (tabella 3). Hyrimoz è somministrato attraverso iniezione sottocutanea.

**Tabella 3. Dose di Hyrimoz per pazienti pediatrici con psoriasi a placche**

Peso del paziente	Schema posologico
15 kg fino a < 30 kg	Dose iniziale di 20 mg, seguita da 20 mg somministrati a settimane alterne iniziando una settimana dopo la dose iniziale
≥ 30 kg	Dose iniziale di 40 mg, seguita da 40 mg somministrati a settimane alterne iniziando una settimana dopo la dose iniziale

Il proseguimento della terapia oltre le 16 settimane dovrebbe essere attentamente valutato in pazienti che non rispondono entro questo periodo di tempo.

Laddove sia indicato il ri-trattamento con adalimumab, occorre seguire le indicazioni sopra riportate riguardo la dose e la durata del trattamento.

La sicurezza di adalimumab nei pazienti pediatrici con psoriasi a placche è stata valutata per un periodo medio di 13 mesi.

Non c'è un uso rilevante di adalimumab nei bambini di età inferiore ai 4 anni per questa indicazione.

Idrosadenite suppurativa negli adolescenti (dai 12 anni d'età, di almeno 30 kg di peso)

Non ci sono studi clinici con adalimumab in pazienti adolescenti con HS. La posologia di adalimumab in questi pazienti è stata determinata sulla base di modelli e simulazione farmacocinetica (vedere paragrafo 5.2).

La dose raccomandata di Hyrimoz è di 80 mg alla settimana 0 seguiti da 40 mg a settimane alterne a partire dalla settimana 1 per via sottocutanea.

In pazienti adolescenti con una risposta inadeguata a 40 mg a settimane alterne di Hyrimoz, può essere preso in considerazione un incremento del dosaggio a 40 mg ogni settimana o 80 mg a settimane alterne.

Se necessario, è possibile continuare la terapia antibiotica durante il trattamento con Hyrimoz. Durante il trattamento con Hyrimoz si raccomanda ai pazienti di usare tutti i giorni una soluzione di lavaggio antisettica sulle lesioni correlate all'HS.

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ 3  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





La prosecuzione della terapia oltre 12 settimane di trattamento deve essere valutata attentamente se i pazienti non sono migliorati in tale periodo.

КОПІЯ ЗГІДНО З  
ОРИГІНАЛОМ

Laddove fosse necessario interrompere il trattamento, è possibile riprendere la terapia con Hyrimoz.

La valutazione dei benefici e dei rischi del trattamento continuato a lungo termine deve essere effettuata periodicamente (vedere i dati relativi agli adulti nel paragrafo 5.1).

Non c'è un uso rilevante di adalimumab nei bambini di età inferiore ai 12 anni in questa indicazione.

#### Malattia di Crohn in pazienti pediatrici

La dose raccomandata di Hyrimoz per pazienti con malattia di Crohn di età compresa tra 6 e 17 anni è basata sul peso corporeo (tabella 4). Hyrimoz è somministrato attraverso iniezione sottocutanea.

**Tabella 4. Dose di Hyrimoz per pazienti pediatrici con malattia di Crohn**

Peso del paziente	Dose di induzione	Dose di mantenimento a partire dalla settimana 4
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>40 mg alla settimana 0 e 20 mg alla settimana 2</li> </ul> <p>Nel caso sia necessaria una risposta più rapida alla terapia, con la consapevolezza che il rischio di eventi avversi possa aumentare con l'utilizzo della dose di induzione più alta, può essere somministrata la seguente dose:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>80 mg alla settimana 0 e 40 mg alla settimana 2</li> </ul>	20 mg a settimane alterne
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>80 mg alla settimana 0 e 40 mg alla settimana 2</li> </ul> <p>Nel caso sia necessaria una risposta più rapida alla terapia, con la consapevolezza che il rischio di eventi avversi possa aumentare con l'utilizzo della dose di induzione più alta, può essere somministrata la seguente dose:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>160 mg alla settimana 0 e 80 mg alla settimana 2</li> </ul>	40 mg a settimane alterne

Pazienti che manifestano una risposta insufficiente possono beneficiare di un incremento del dosaggio:

- < 40 kg: 20 mg ogni settimana
- ≥ 40 kg: 40 mg ogni settimana o 80 mg a settimane alterne

La continuazione della terapia deve essere attentamente considerata in un soggetto che non risponde alla settimana 12.

Non c'è un uso rilevante di adalimumab nei bambini di età inferiore ai 6 anni per questa indicazione.

#### Uveite pediatrica

La dose raccomandata di Hyrimoz nei pazienti pediatrici con uveite dai 2 anni di età è basata sul peso corporeo (tabella 5). Hyrimoz è somministrato attraverso iniezione sottocutanea.

Nell'uveite pediatrica, non c'è esperienza nel trattamento con adalimumab senza terapia concomitante con metotressato.

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ З  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





Tabella 5. Dose di Hyrimoz per pazienti pediatrici con uveite

КОПІЯ ЗГІДНО З  
ОРИГІНАЛОМ

Peso del paziente	Schema posologico
< 30 kg	20 mg a settimane alterne in associazione con metotressato
≥ 30 kg	40 mg a settimane alterne in associazione con metotressato

Quando si inizia la terapia con Hyrimoz, è possibile somministrare una dose di carico da 40 mg per i pazienti con peso < 30 kg o 80 mg per i pazienti con peso ≥ 30 kg una settimana prima dell'inizio della terapia di mantenimento. Non sono disponibili dati clinici sull'uso della dose di carico di adalimumab nei bambini di età < 6 anni (vedere paragrafo 5.2).

Non c'è un uso rilevante di Hyrimoz nei bambini di età inferiore ai 2 anni per questa indicazione.

Si raccomanda che i benefici e i rischi del trattamento continuato a lungo termine siano valutati su base annua (vedere paragrafo 5.1).

#### Colite ulcerosa pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di adalimumab nei bambini di età 4-17 anni non è stata ancora stabilita. Non sono disponibili dati.

Non c'è un uso rilevante di adalimumab nei bambini di età inferiore ai 4 anni per questa indicazione.

#### Artrite psoriasica e spondiloartrite assiale inclusa la spondilite anchilosante

Non c'è un uso rilevante di adalimumab nella popolazione pediatrica per le indicazioni di spondilite anchilosante e artrite psoriasica.

#### Modo di somministrazione

Hyrimoz è somministrato per iniezione sottocutanea.

Istruzioni complete per l'uso sono fornite nel foglio illustrativo.

Adalimumab è disponibile in altri dosaggi e presentazioni.

#### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Tubercolosi attiva o altre gravi infezioni come sepsi e infezioni opportunistiche (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza cardiaca da moderata a grave (classe III/IV NYHA) (vedere paragrafo 4.4).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

##### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ З  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





Infezioni

I pazienti in trattamento con antagonisti del TNF sono più suscettibili alle infezioni gravi. Una funzione polmonare compromessa può aumentare il rischio di sviluppare infezioni. I pazienti devono pertanto essere attentamente esaminati per la valutazione di infezioni, compresa la tubercolosi, prima, durante e dopo il trattamento con Hyrimoz. Poiché l'eliminazione di adalimumab può richiedere fino a quattro mesi, il controllo deve essere continuato durante tale periodo.

La terapia con Hyrimoz non va iniziata in pazienti con infezioni attive, incluse le infezioni croniche o localizzate, fino a che queste non siano sotto controllo. In pazienti che sono stati esposti alla tubercolosi ed in pazienti che hanno viaggiato in aree ad alto rischio di tubercolosi o di micosi endemiche, quali istoplasmosi, coccidioomicosi o blastomicosi, il rischio ed i benefici del trattamento con Hyrimoz devono essere considerati prima di iniziare la terapia (vedere *Altre infezioni opportunistiche*).

I pazienti che sviluppano una nuova infezione durante la terapia con Hyrimoz devono essere attentamente seguiti ed essere sottoposti ad una completa valutazione diagnostica. In caso di insorgenza di una nuova infezione grave o di sepsi, la somministrazione di Hyrimoz deve essere interrotta e deve essere istituita una idonea terapia antimicrobica o antifungina fino a quando l'infezione non sia sotto controllo. I medici devono porre cautela nell'usare Hyrimoz in pazienti con storia di infezioni recidivanti o con patologie concomitanti che possano predisporre i pazienti alle infezioni, incluso l'uso concomitante di farmaci immunosoppressivi.

*Gravi infezioni*

Sono stati riportati casi di infezioni gravi, inclusa sepsi, causata da batteri, micobatteri, funghi invasivi, parassiti, virus o altre infezioni opportunistiche, quali listeriosi, legionellosi e pneumocistosi in pazienti trattati con adalimumab.

Altre infezioni gravi osservate nel corso di studi clinici includono polmonite, pielonefrite, artrite settica e setticemia. Sono stati riportati casi di ospedalizzazione o di eventi fatali associati alle infezioni.

*Tubercolosi*

È stata riportata tubercolosi, inclusa riattivazione e nuova manifestazione di tubercolosi, in pazienti che utilizzano adalimumab. Sono stati riportati casi di tubercolosi polmonare ed extra-polmonare (ovvero disseminata).

Prima di iniziare la terapia con Hyrimoz, tutti i pazienti devono essere esaminati per valutare la presenza di tubercolosi attiva e inattiva ("latente"). Tale valutazione deve includere un'anamnesi clinica dettagliata dei pazienti con una storia pregressa di tubercolosi o eventuali contatti con persone affette da tubercolosi attiva, e con precedenti e/o concomitanti terapie immunosoppressive. Devono essere eseguiti appropriati esami di screening (ovvero il test cutaneo alla tubercolina e la radiografia toracica) in tutti i pazienti (possono essere seguite le linee guida locali). Si raccomanda che l'esecuzione e i risultati di tali test vengano registrati nella Scheda Promemoria per il Paziente. I medici devono porre attenzione al rischio di falsi negativi al test cutaneo alla tubercolina, soprattutto in pazienti gravemente ammalati o immunocompromessi.

Se si diagnostica una tubercolosi attiva, la terapia con Hyrimoz non deve essere iniziata (vedere paragrafo 4.3).

In tutte le situazioni di seguito descritte è opportuno effettuare un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio della terapia a base di Hyrimoz.

Se si sospetta una tubercolosi latente, è consigliabile consultare un medico specializzato nel trattamento della tubercolosi.

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ 3  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





In caso di diagnosi positiva di tubercolosi latente, prima di iniziare la terapia con Hyrimoz deve essere istituito il trattamento di profilassi anti-tubercolare in accordo alle raccomandazioni locali.

КОПІЯ ЗГІДНО  
ОРИГІНАЛОМ

L'istituzione di un trattamento di profilassi anti-tubercolare deve essere presa in considerazione anche prima di iniziare il trattamento a base di Hyrimoz in pazienti con diversi o significativi fattori di rischio per la tubercolosi nonostante un test negativo per la tubercolosi e in quei pazienti che all'anamnesi presentano una storia personale di tubercolosi latente o attiva nei quali non sia possibile confermare se il ciclo di trattamento cui sono stati sottoposti sia risultato adeguato.

Nonostante il trattamento di profilassi per la tubercolosi, si sono verificati casi di riattivazione di tubercolosi in pazienti trattati con adalimumab. Nel corso del trattamento con adalimumab, alcuni pazienti trattati con successo per la tubercolosi attiva hanno manifestato nuovamente la comparsa di tubercolosi.

I pazienti devono essere avvisati di rivolgersi al medico se, durante o dopo la terapia con Hyrimoz, si manifestano segni/sintomi indicativi di possibile infezione tubercolare (per es. tosse persistente, deperimento, perdita di peso, febbre moderata, svogliatezza).

*Altre infezioni opportunistiche*

In pazienti che hanno assunto adalimumab sono stati osservati casi di infezioni opportunistiche, incluse infezioni fungine invasive. Queste infezioni non sono state correttamente diagnosticate in pazienti che assumevano antagonisti del TNF e ciò ha comportato un ritardo nel trattamento appropriato, talvolta con esito fatale.

In pazienti che sviluppano segni e sintomi quali febbre, malessere, perdita di peso, sudorazione, tosse, dispnea e/o infiltrato polmonare o altre malattie sistemiche gravi con o senza shock concomitante si deve sospettare un'infezione fungina invasiva e deve essere prontamente interrotta la somministrazione di Hyrimoz. La diagnosi e la somministrazione di terapia antifungina empirica in questi pazienti dovrebbero essere effettuate consultando un medico specializzato nella cura di pazienti con infezioni fungine invasive.

Riattivazione dell'Epatite B

In pazienti portatori cronici del virus dell'epatite B sottoposti a trattamento con antagonisti del TNF incluso adalimumab, si è verificata una riattivazione dell'epatite B (ad es. antigene di superficie positivo). Alcuni casi hanno avuto un esito fatale. Prima di iniziare il trattamento con Hyrimoz, i pazienti devono essere testati per l'infezione da virus dell'epatite B. Si raccomanda la consultazione di un medico con esperienza nel trattamento dell'epatite B per quei pazienti che risultano positivi al test per l'epatite B.

I portatori del virus dell'epatite B che necessitano di un trattamento con Hyrimoz devono essere attentamente monitorati allo scopo di rilevare la comparsa dei segni e sintomi dell'infezione attiva da virus dell'epatite B non solo nel corso di tutta la terapia, ma anche durante i mesi successivi alla sospensione della terapia. Non sono disponibili dati adeguati derivanti dal trattamento di pazienti portatori del virus dell'epatite B, sottoposti a terapia anti-virale al fine di evitare la riattivazione del virus dell'epatite B, in concomitanza con la terapia con antagonisti del TNF. Nei pazienti che sviluppano una riattivazione del virus dell'epatite B, la somministrazione di Hyrimoz deve essere interrotta e deve essere istituita un'efficace terapia anti-virale accompagnata da un adeguato trattamento di supporto.

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ З  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





Eventi neurologici

I farmaci anti-TNF, compreso adalimumab, sono stati correlati, in rari casi, con la nuova insorgenza o con l'esacerbazione di sintomi clinici e/o evidenze radiografiche di malattie demielinizzanti del sistema nervoso centrale, inclusa la sclerosi multipla, la neurite ottica e le malattie demielinizzanti periferiche, compresa la sindrome di Guillain-Barrè. Deve essere usata cautela nell'uso di Hyrimoz in quei pazienti con patologie demielinizzanti del sistema nervoso centrale o periferico pregresse o di recente insorgenza; l'interruzione di Hyrimoz deve essere presa in considerazione nel caso in cui si sviluppi una qualsiasi di queste patologie. Sussiste una nota associazione tra l'uveite intermedia e le patologie demielinizzanti del sistema nervoso centrale. La valutazione neurologica deve essere effettuata sui pazienti con uveite intermedia non infettiva prima di iniziare la terapia con Hyrimoz e a intervalli regolari durante il trattamento al fine di valutare le patologie demielinizzanti del sistema nervoso centrale pregresse o in fase di sviluppo.

Reazioni allergiche

Nel corso degli studi clinici, reazioni allergiche gravi associate con adalimumab sono state rare. Le reazioni allergiche non gravi associate con adalimumab durante gli studi clinici sono state non comuni. Sono state ricevute segnalazioni di reazioni allergiche gravi inclusa l'anafilassi a seguito della somministrazione di adalimumab. Se si verificano reazioni anafilattiche o altre gravi manifestazioni allergiche, la somministrazione di Hyrimoz deve essere immediatamente interrotta e deve essere iniziata una terapia appropriata.

Immunosoppressione

In uno studio su 64 pazienti con artrite reumatoide, sottoposti a trattamento con adalimumab, non è stata evidenziata alcuna inibizione dell'ipersensibilità ritardata, né riduzione dei livelli delle immunoglobuline o cambiamenti nel numero dei linfociti T, B, delle cellule NK, dei monociti/macrofagi e dei neutrofili.

Neoplasie e malattie linfoproliferative

Nelle sezioni controllate degli studi clinici con farmaci anti-TNF, sono stati osservati più casi di neoplasie, incluso linfoma, nei pazienti riceventi un anti-TNF rispetto al gruppo di controllo. Tuttavia, i casi sono stati rari. In studi postmarketing, sono stati riportati casi di leucemia in pazienti trattati con un antagonista-TNF. C'è un maggiore aumento del rischio di sviluppare linfomi e leucemia per i pazienti con artrite reumatoide gravemente attiva e di lunga durata, una patologia infiammatoria che complica la valutazione del rischio. Con le attuali conoscenze, non è possibile escludere lo sviluppo di linfomi, leucemia e altre neoplasie in pazienti trattati con farmaci anti-TNF.

Casi di tumori, alcuni fatali, sono stati riportati in bambini, adolescenti e adulti di giovane età (fino all'età di 22 anni) trattati con agenti antagonisti del TNF (inizio della terapia ≤ 18 anni), compreso l'adalimumab, negli studi postmarketing. Circa metà dei casi sono stati linfomi. Gli altri casi hanno rappresentato una molteplicità di differenti tumori e hanno incluso rari tumori solitamente associati con immunosoppressione. Non può essere escluso un rischio per lo sviluppo di tumori in bambini ed adolescenti trattati con antagonisti del TNF.

Nei pazienti trattati con adalimumab sono stati osservati rari casi postmarketing di linfoma epatosplenico a cellule T. Questo raro tipo di linfoma a cellule T ha un decorso clinico molto aggressivo ed è spesso fatale. Alcuni di questi casi di linfoma epatosplenico a cellule T si sono manifestati in giovani pazienti adulti trattati con adalimumab e sottoposti a terapia concomitante con azatioprina o 6-mercaptopurina, farmaci utilizzati per il trattamento delle malattie infiammatorie intestinali. Deve essere attentamente considerato il rischio potenziale derivante dalla combinazione di azatioprina o 6-mercaptopurina e Hyrimoz. Nei pazienti trattati con Hyrimoz non può essere escluso il rischio di sviluppo del linfoma epatosplenico a cellule T (vedere paragrafo 4.8).

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ З  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





Non sono stati condotti studi clinici su pazienti con anamnesi positiva per neoplasie o su pazienti nei quali il trattamento con adalimumab è continuato dopo lo sviluppo di neoplasia. Pertanto, il trattamento con Hyrimoz in questa tipologia di pazienti deve essere considerato con ulteriore cautela (vedere paragrafo 4.8).

Prima e durante il trattamento con Hyrimoz, tutti i pazienti, in particolare i soggetti che presentano una storia clinica da cui risultino massicce terapie immunosoppressive o soggetti affetti da psoriasi che presentano storia clinica di trattamento con PUVA, devono essere esaminati per valutare la presenza di un eventuale tumore della pelle non melanotico. Nei pazienti trattati con antagonisti del TNF, incluso adalimumab, sono stati anche riportati melanoma e carcinoma a cellule di Merkel (vedere paragrafo 4.8).

In uno studio clinico esplorativo sulla valutazione dell'uso di un altro agente antagonista del TNF, infliximab, in pazienti con malattia polmonare cronica ostruttiva (COPD) da moderata a grave, furono riportate, nei pazienti trattati con infliximab rispetto ai pazienti controllo, più neoplasie, soprattutto al polmone o alla testa ed al collo. Tutti i pazienti avevano una storia di grandi fumatori. Pertanto, deve essere usata cautela quando si utilizza qualsiasi antagonista-TNF in pazienti affetti da COPD, così come in pazienti con aumentato rischio di neoplasia dovuta al fumo eccessivo.

In base ai dati attuali non è noto se il trattamento con adalimumab influenzi il rischio di sviluppare displasia o cancro del colon. Tutti i pazienti affetti da colite ulcerosa che sono ad aumentato rischio di displasia o carcinoma del colon (per esempio, pazienti affetti da colite ulcerosa da lunga data o da colangite sclerosante primaria), o che hanno avuto una precedente anamnesi di displasia o di carcinoma al colon devono essere sottoposti a screening regolari per displasia prima della terapia e durante tutto il corso della malattia. Questa valutazione deve includere colonscopie e biopsie in base a raccomandazioni locali.

#### Reazioni a carico del sistema emopoietico

In seguito all'uso di farmaci anti-TNF, sono stati segnalati rari casi di pancitopenia, tra cui la comparsa di anemia aplastica. Nei pazienti sottoposti a trattamento con adalimumab, sono stati segnalati eventi avversi a carico del sistema emopoietico, tra cui citopenie significative dal punto di vista medico (per esempio, trombocitopenia, leucopenia). Durante il trattamento con Hyrimoz tutti i pazienti devono essere avvisati della necessità di consultare immediatamente un medico per ottenere adeguata assistenza nel caso in cui si manifestino segni e sintomi che suggeriscano la presenza di discrasia ematica (per esempio, febbre persistente, ecchimosi, emorragia, pallore). Nel caso di pazienti che presentino confermate significative alterazioni a carico del sistema emopoietico, si deve prendere in considerazione la necessità di interrompere la terapia a base di Hyrimoz.

#### Vaccinazioni

Risposte anticorpali simili al vaccino standard 23-valente pneumococcico ed al vaccino trivalente per il virus dell'influenza sono state osservate in uno studio condotto su 226 soggetti adulti affetti da artrite reumatoide che sono stati trattati con adalimumab o con placebo. Non ci sono dati disponibili sulla trasmissione secondaria di infezione da vaccini vivi in pazienti che stanno assumendo adalimumab.

Nei pazienti pediatrici, prima di iniziare la terapia a base di Hyrimoz si raccomanda, se possibile, di attuare il programma di vaccinazioni previsto, in ottemperanza alle linee guida in vigore sulle vaccinazioni.

Pazienti trattati con Hyrimoz possono ricevere vaccinazioni simultanee, ad eccezione dei vaccini vivi. La somministrazione di vaccini vivi (ad es. vaccino BCG) a bambini esposti ad adalimumab *nell'utero* non è raccomandata fino a 5 mesi dall'ultima somministrazione di adalimumab alla madre durante la gravidanza.

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ 3  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





Insufficienza cardiaca congestizia

КОПІЯ ЗГІАНО :

ОРИГІНАЛОМ

In uno studio clinico con un altro farmaco anti-TNF sono stati osservati il peggioramento dell'insufficienza cardiaca congestizia e l'aumento di mortalità ad essa correlata. Anche in pazienti trattati con adalimumab sono stati osservati casi di peggioramento di insufficienza cardiaca congestizia. Hyrimoz deve essere usato con cautela in pazienti con lieve insufficienza cardiaca (classe I/II NYHA). Hyrimoz è controindicato nell'insufficienza cardiaca moderata o severa (vedere paragrafo 4.3). Il trattamento con Hyrimoz deve essere interrotto nei pazienti che presentino peggioramento o insorgenza di nuovi sintomi dell'insufficienza cardiaca congestizia.

Processi autoimmuni

Il trattamento con Hyrimoz può indurre la formazione di anticorpi autoimmuni. Non è noto l'impatto del trattamento a lungo termine con adalimumab sullo sviluppo di malattie autoimmuni. Se un paziente sviluppa sintomi indicativi di sindrome lupus-like a seguito di trattamento con Hyrimoz e risulta positivo per gli anticorpi contro il DNA a doppia catena, non deve essere somministrato un ulteriore trattamento con Hyrimoz (vedere paragrafo 4.8).

Somministrazione concomitante di DMARD biologici o antagonisti del TNF

Nel corso di studi clinici condotti sulla terapia combinata con anakinra ed un altro farmaco anti-TNF, etanercept, sono state osservate infezioni gravi senza alcun beneficio clinico rispetto ad etanercept in monoterapia. Considerata la tipologia degli eventi avversi osservati con la combinazione di anakinra ed etanercept, potrebbero manifestarsi effetti indesiderati simili in seguito alla combinazione di anakinra ed un altro farmaco anti-TNF. Pertanto, la combinazione di adalimumab con anakinra non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

La somministrazione concomitante di adalimumab con altri DMARD biologici (per es. anakinra e abatacept) o altri antagonisti del TNF non è raccomandata sulla base di un possibile aumento del rischio di infezioni, incluse infezioni gravi e altre potenziali interazioni farmacologiche (vedere paragrafo 4.5).

Interventi chirurgici

Nei pazienti trattati con adalimumab c'è un'esperienza limitata, relativa alla sicurezza di procedure chirurgiche. Nel caso in cui si pianifichi un intervento chirurgico si deve considerare la lunga emivita di adalimumab. Un paziente che dovesse essere sottoposto ad intervento chirurgico, durante il trattamento con Hyrimoz, deve essere attentamente seguito per lo sviluppo di infezioni, nel qual caso andrebbero intraprese opportune azioni. C'è un'esperienza limitata per quanto riguarda la sicurezza in pazienti sottoposti ad interventi di artroplastica in corso di trattamento con adalimumab.

Ostruzione dell'intestino tenue

La mancata risposta al trattamento per la malattia di Crohn può indicare la presenza di stenosi rigida fibrotica che può richiedere un intervento chirurgico. I dati disponibili suggeriscono che adalimumab non peggiora o causa stenosi.

Anziani

La frequenza di infezioni gravi tra i pazienti di età superiore ai 65 anni (3,7%) trattati con adalimumab è stata superiore rispetto a quelli di età inferiore ai 65 anni (1,5%). Alcuni di questi hanno avuto un esito fatale. Particolare attenzione per quanto riguarda il rischio di infezione deve essere prestata nel trattamento dei pazienti anziani.

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ З  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





Popolazione pediatrica

Vedere Vaccinazioni sopra.

КОПІЯ ЗГІАНО  
ОРИГІНАЛОМ

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per 0,8 mL di dose, cioè è praticamente "senza sodio".

**4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

La terapia con adalimumab è stata studiata in monoterapia e in combinazione con metotressato in pazienti affetti da artrite reumatoide, artrite idiopatica giovanile poliarticolare e artrite psoriasica. Quando adalimumab è stato somministrato in combinazione con metotressato la formazione di anticorpi è stata inferiore rispetto alla monoterapia. La somministrazione di adalimumab senza il metotressato ha determinato un aumento della formazione di anticorpi, un aumento della clearance ed una riduzione dell'efficacia di adalimumab (vedere paragrafo 5.1).

La combinazione di adalimumab e anakinra non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4 "Somministrazione concomitante di DMARD biologici o antagonisti del TNF").

La combinazione di adalimumab e abatacept non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4 "Somministrazione concomitante di DMARD biologici o antagonisti del TNF").

**4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono ricorrere a un adeguato metodo contraccettivo per prevenire una gravidanza e l'uso di tale metodo deve proseguire per almeno cinque mesi dopo l'ultimo trattamento con Hyrimoz.

Gravidanza

Un numero elevato (circa 2100) di gravidanze esposte ad adalimumab, raccolte in modo prospettico, che hanno portato a nati vivi con esiti noti e che includevano più di 1500 gravidanze esposte durante il primo trimestre, non ha indicato un aumento del tasso di malformazione nel neonato.

In un registro di coorte prospettico, sono state arruolate 257 donne con artrite reumatoide (AR) o malattia di Crohn (MC) trattate con adalimumab almeno durante il primo trimestre di gravidanza e 120 donne con AR o MC non trattate con adalimumab. L'endpoint primario è stato la prevalenza di gravi difetti alla nascita. Il tasso delle gravidanze che si sono concluse con la nascita di almeno un neonato vivo con un grave difetto alla nascita è stato 6/69 (8,7%) nelle donne con AR trattate con adalimumab e 5/74 (6,8%) nelle donne con AR non trattate (OR non aggiustato 1,31; 95% IC 0,38-4,52) e 16/152 (10,5%) nelle donne con MC trattate con adalimumab e 3/32 (9,4%) nelle donne con MC non trattate (OR non aggiustato 1,14, 95% IC 0,31-4,16). L'OR aggiustato (che considera le differenze rispetto al baseline) era 1,10 (95% IC 0,45-2,73) per AR e MC combinate. Tra le donne trattate con adalimumab e quelle non trattate non ci sono state evidenti differenze negli endpoint secondari come aborti spontanei, difetti minori alla nascita, parto pretermine, dimensione del neonato e infezioni gravi o opportunistiche e non sono stati riportati casi di nati morti o tumori maligni. L'interpretazione dei dati può essere influenzata dalle limitazioni metodologiche dello studio, compresi la piccola dimensione del campione e il disegno non randomizzato.

In uno studio di tossicologia dello sviluppo condotto su scimmie, non è stata riscontrata tossicità nella madre, né embriotossicità o teratogenicità. Non sono disponibili dati preclinici sulla tossicità postnatale di adalimumab (vedere paragrafo 5.3).

ПРУДНІКОВА І.О.<sup>16</sup>  
СТ. ФАХІВЕЦЬ 3  
РЕЄСТРАЦІЯ ЛЗ.





A causa dell'inibizione del TNF $\alpha$ , la somministrazione di adalimumab durante la gravidanza potrebbe interferire con la normale risposta immunitaria del neonato. Adalimumab deve essere utilizzato in gravidanza soltanto se strettamente necessario.

КОПІЯ ЗГІДНО  
ОРИГІНАЛОМ

Adalimumab può attraversare la placenta e raggiungere il siero dei bambini nati da madri trattate con adalimumab durante la gravidanza. Di conseguenza, questi bambini sono soggetti ad un maggior rischio di infezione. La somministrazione di vaccini vivi (ad es. vaccino BCG) a bambini esposti ad adalimumab *nell'utero* non è raccomandata fino a 5 mesi dall'ultima somministrazione di adalimumab alla madre durante la gravidanza.

#### Allattamento

Le limitate informazioni dalla letteratura pubblicata indicano che adalimumab è escreto nel latte materno in concentrazioni molto basse e che la concentrazione di adalimumab nel latte umano è pari allo 0,1% - 1% del livello sierico della madre. Somministrate per via orale, le immunoglobuline G sono sottoposte a proteolisi intestinale ed hanno una scarsa biodisponibilità. Non si ritiene che possa avere effetti su neonati/lattanti. Conseguentemente, Hyrimoz può essere utilizzato durante l'allattamento.

#### Fertilità

Non sono disponibili dati preclinici sugli effetti di adalimumab sulla fertilità.

#### **4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Hyrimoz altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Dopo la somministrazione di Hyrimoz si possono verificare vertigini e disturbi della vista (vedere paragrafo 4.8).

#### **4.8. Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Adalimumab è stato studiato in 9.506 pazienti nel corso di studi clinici principali controllati e in aperto per un periodo fino a 60 mesi o superiore. Tali studi sono stati effettuati su pazienti affetti da artrite reumatoide ad insorgenza precoce e di lunga durata, artrite idiopatica giovanile (artrite idiopatica giovanile poliarticolare e artrite associata ad entesite), così come su pazienti affetti da spondiloartrite assiale (spondilite anchilosante e spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di SA), artrite psoriasica, malattia di Crohn, colite ulcerosa, psoriasi, idrosadenite suppurativa e uveite. Gli studi registrativi controllati sono stati condotti su 6.089 pazienti sottoposti a trattamento con adalimumab e su 3.801 pazienti cui è stato somministrato placebo o un comparatore attivo durante il periodo di controllo.

La percentuale di pazienti che hanno interrotto il trattamento a causa di eventi avversi durante la fase in doppio cieco, controllata, degli studi registrativi è stata del 5,9% per i pazienti che hanno assunto adalimumab e del 5,4% per i pazienti trattati con il controllo.

Le reazioni avverse più comunemente riportate sono infezioni (quali rinofaringiti, infezione delle alte vie respiratorie e sinusite), reazioni al sito di somministrazione (eritema, prurito, emorragia, dolore o tumefazione), cefalea e dolore muscoloscheletrico.

Sono state riportate reazioni avverse gravi per adalimumab. I farmaci anti-TNF, come adalimumab, influenzano il sistema immunitario e il loro uso può influenzare le difese dell'organismo contro infezioni e cancro.

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ 3  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





A seguito della somministrazione di adalimumab, sono stati riportati anche casi di infezioni fatali (inclusi casi di sepsi, infezioni opportunistiche e TBC), riattivazione dell'infezione da HBV e vari tipi di tumori maligni (inclusi casi di leucemia, linfomi e linfoma epato-splenico a cellule T-HSTCL).

КОПІЯ ЗГІДНО  
ОРИГІНАЛОМ

Sono state inoltre riportate gravi reazioni ematologiche, neurologiche e autoimmuni. Queste ultime includono rari casi di pancitopenia, anemia aplastica, eventi di demielinizzazione centrale e periferica e casi di lupus, condizioni lupus-correlate e sindrome di Stevens-Johnson.

#### Popolazione pediatrica

In generale, gli eventi avversi nei pazienti pediatrici sono risultati simili a quelli riscontrati nei pazienti adulti sia in termini di frequenza che di tipologia.

#### Tabella dell'elenco delle reazioni avverse

La seguente lista di reazioni avverse è basata su esperienza proveniente da studi clinici ed esperienze post marketing riportati nella tabella 6 ed è classificata in base al sistema/organo (SOC) coinvolto e alla frequenza: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità. È stata inclusa la frequenza più elevata osservata tra le varie indicazioni.

Nella colonna Classificazione per sistemi ed organi compare un asterisco (\*) nel caso in cui siano presenti ulteriori informazioni contenute nei paragrafi 4.3, 4.4 e 4.8.

**Tabella 6**  
**Effetti indesiderati**

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Infezioni ed infestazioni*	Molto comune	Infezioni delle vie respiratorie (tra cui infezioni delle vie respiratorie superiori ed inferiori, polmonite, sinusite, faringite, rinofaringite e polmonite da herpes virus)

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ З  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
	Comune	Infezioni sistemiche (tra cui sepsi, candidosi ed influenza), infezioni intestinali (tra cui gastroenterite virale), infezioni della pelle e dei tessuti molli (tra cui paronichia, cellulite, impetigine, fascite necrotizzante ed herpes zoster), infezioni dell'orecchio, infezioni del cavo orale (tra cui herpes simplex, herpes orale ed infezioni dentali), infezioni dell'apparato riproduttivo (tra cui infezione vulvovaginale micotica), infezioni delle vie urinarie (tra cui pielonefriti), infezioni fungine, infezioni articolari
	Non comune	Infezioni neurologiche (tra cui meningite virale), infezioni opportunistiche e tubercolosi (tra cui coccidioidomicosi, istoplasmosi e infezioni da mycobacterium avium complex), infezioni batteriche, infezioni oculari, diverticolite <sup>1)</sup>
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)*	Comune	Tumore cutaneo escluso il melanoma (tra cui carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose),  neoplasia benigna,
	Non comune	Linfoma**, tumori solidi (tra cui carcinoma mammario, neoplasia polmonare e neoplasia tiroidea), melanoma**
	Raro	Leucemia <sup>1)</sup>
	Non nota	Linfoma epato-splenico a cellule T <sup>1)</sup> , Carcinoma a cellule di Merkel (carcinoma neuroendocrino della pelle) <sup>1)</sup>
Patologie del sistema emolinfopoietico*	Molto comune	Leucopenia (tra cui neutropenia e agranulocitosi), anemia
	Comune	Leucocitosi, trombocitopenia
	Non comune	Porpora trombocitopenica idiopatica
	Raro	Pancitopenia
Disturbi del sistema immunitario*	Comune	Ipersensibilità, allergie (tra cui allergia stagionale)
	Non comune	Sarcoidosi <sup>1)</sup> , vasculite
	Raro	Anafilassi <sup>1)</sup>

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ 3  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa	КОПІЯ ЗГІДНО 3 ОРИГІНАЛОМ
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Iperlipidemia	
	Comune	Ipokaliemia, iperuricemia, alterazione della sodiemia, ipocalcemia, iperlicemia, ipofosfatemia, disidratazione	
Disturbi psichiatrici	Comune	Disturbi dell'umore (tra cui depressione), ansia, insonnia	
Patologie del sistema nervoso*	Molto comune	Cefalea	
	Comune	Parestesia (tra cui ipoestesia), emicrania, compressione di radice nervosa	
	Non comune	Accidente cerebrovascolare <sup>1)</sup> , tremore, neuropatia	
	Raro	Sclerosi multipla, disturbi demielinizzanti (e.s. neurite ottica, sindrome di Guillain-Barré) <sup>1)</sup>	
Patologie dell'occhio	Comune	Disturbi visivi, congiuntiviti, blefarite, edema periorbitale	
	Non comune	Diplopia	
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Comune	Vertigini	
	Non comune	Perdita dell'udito, tinnito	
Patologie cardiache*	Comune	Tachicardia	
	Non comune	Infarto del miocardio <sup>1)</sup> , aritmia, insufficienza cardiaca congestizia	
	Raro	Arresto cardiaco	
Patologie vascolari	Comune	Iperensione, vampate, ematoma	
	Non Comune	Aneurisma dell'aorta, occlusione vascolare arteriosa, tromboflebite	

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ 203  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*	Comune	Asma, dispnea, tosse
	Non comune	Embolia polmonare <sup>1)</sup> , interstiziopatia polmonare, malattia polmonare cronica ostruttiva, polmonite, effusione pleurica <sup>1)</sup>
	Raro	Fibrosi polmonare <sup>1)</sup>
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Dolore addominale, nausea e vomito
	Comune	Emorragia gastrointestinale, dispepsia, malattia da reflusso gastroesofageo, sindrome secca
	Non comune	Pancreatite, disfagia edema facciale
	Raro	Perforazione intestinale <sup>1)</sup>
Patologie epatobiliari*	Molto comune	Aumento degli enzimi epatici
	Non comune	Colecistite e colelitiasi, steatosi epatica, aumento della bilirubina,
	Raro	Epatite, riattivazione epatite B <sup>1)</sup> , epatite autoimmune <sup>1)</sup>
	Non noto	Insufficienza epatica <sup>1)</sup>
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Rash (tra cui rash esfoliativo)
	Comune	Peggioramento o insorgenza di psoriasi (tra cui psoriasi pustolare palmoplantare) <sup>1)</sup> , orticaria, ecchimosi (tra cui porpora), dermatite (tra cui eczema), onicoclasia, iperidrosi, alopecia <sup>1)</sup> , prurito
	Non comune	Sudorazione notturna, cicatrice
	Raro	Eritema multiforme <sup>1)</sup> , sindrome di Stevens-Johnson <sup>1)</sup> , angioedema <sup>1)</sup> , vasculite cutanea <sup>1)</sup> , reazione cutanea lichenoidale <sup>1)</sup>

КОПІЯ ЗГІДНО З  
ОРИГІНАЛОМ

ПРУДНІКОВА Л. О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ З  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
	Non nota	Peggioramento dei sintomi di dermatomiosite <sup>1)</sup>
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	dolore muscoloscheletrico
	Comune	Spasmi muscolari (tra cui aumento della creatinfosfochinasi ematica)
	Non comune	Rabdomiolisi lupus eritematoso sistemico
	Raro	Sindrome simile al lupus <sup>1)</sup>
Patologie renali e urinarie	Comune	Insufficienza renale, ematuria
	Non comune	Nicturia
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comune	Disfunzione erettile
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*	Molto comune	Reazione al sito di iniezione (tra cui eritema al sito di iniezione)
	Comune	Dolore toracico, edema, piressia <sup>1)</sup>
	Non comune	Infiemmazione
Esami diagnostici*	Comune	Disturbi del sangue e della coagulazione (tra cui prolungamento del tempo di tromboplastina parziale attivata), positività ai test per autoanticorpi (tra cui anticorpi antiDNA a doppia catena), aumento della lattato deidrogenasi ematica
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Comune	Difficoltà di cicatrizzazione

\* sono presenti ulteriori informazioni contenute nei paragrafi 4.3, 4.4 e 4.8  
 \*\* tra cui studi di estensione in aperto  
 1) tra cui dati provenienti da segnalazioni spontanee

Idrosadenite Suppurativa

Il profilo di sicurezza di adalimumab utilizzato ogni settimana nei pazienti con Idrosadenite Suppurativa (HS) è simile al profilo di sicurezza noto di adalimumab.

Uveite

Il profilo di sicurezza nei pazienti affetti da uveite trattati con adalimumab a settimane alterne è coerente con il profilo di sicurezza noto di adalimumab.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

*Reazioni nel sito di iniezione*

Negli studi clinici registrativi controllati su adulti e bambini, il 12,9% dei pazienti trattati con

ПРУДНІКОВА 221.0.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ 3  
РЕЄСТРАЦІЯ ЛЗ.





adalimumab ha manifestato reazioni nel sito d'iniezione (eritema e/o prurito, emorragia, dolore o edema), contro il 7,2% dei pazienti trattati con placebo o con controllo attivo. Le reazioni nel sito d'iniezione non hanno richiesto generalmente la sospensione del farmaco. КОПІЯ ЗГІАНО З ОРИГІНАЛОМ

### *Infezioni*

Negli studi clinici registrativi controllati su adulti e bambini, il tasso d'infezione è stato di 1,51 per paziente/anno nel gruppo trattato con adalimumab e di 1,46 per paziente/anno nel gruppo trattato con placebo e con controllo attivo. Le infezioni sono state rappresentate principalmente da rinofaringiti, infezioni delle vie respiratorie superiori e sinusite. La maggior parte dei pazienti ha continuato ad assumere adalimumab dopo la remissione dell'infezione.

L'incidenza di infezioni gravi è stata di 0,04 per paziente/anno nel gruppo trattato con adalimumab e di 0,03 per paziente/anno in quello trattato con placebo e con controllo attivo.

Nel corso degli studi controllati e in aperto condotti con adalimumab su adulti e bambini, sono state segnalate infezioni di grave entità (anche infezioni fatali, verificatesi solo raramente), che hanno incluso segnalazioni di casi di tubercolosi (anche con localizzazioni miliari ed extra-polmonari) e infezioni opportunistiche invasive (per esempio, da istoplasmosi disseminata o extrapolmonare, blastomicosi, coccidioidomicosi, pneumocistosi, candidosi, aspergillosi e listeriosi). La maggior parte dei casi di tubercolosi si è verificata nel corso dei primi otto mesi dall'inizio della terapia e possono essere interpretati come una recrudescenza della malattia latente.

### *Neoplasie e malattie linfoproliferative*

Nel corso di studi eseguiti somministrando adalimumab ai pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile (artrite idiopatica giovanile poliarticolare e artrite associata ad entesite), non sono state osservate neoplasie maligne nei 249 pazienti pediatrici con un'esposizione di 655,6 anni/paziente. In aggiunta non sono state osservate neoplasie maligne nei 192 pazienti pediatrici con una esposizione di 498,1 anni/paziente durante studi eseguiti somministrando adalimumab ai pazienti pediatrici affetti da Malattia di Crohn. Nel corso di uno studio in cui è stato somministrato adalimumab a pazienti pediatrici con psoriasi cronica a placche, non è stata osservata alcuna neoplasia maligna in 77 pazienti con un'esposizione di 80,0 anni/paziente. Nel corso di uno studio in cui è stato somministrato adalimumab a pazienti pediatrici con uveite, non è stata osservata alcuna neoplasia maligna in 60 pazienti pediatrici con un'esposizione di 58,4 anni/paziente.

Nelle sezioni controllate di studi registrativi su adulti con adalimumab della durata di almeno 12 settimane in pazienti con artrite reumatoide attiva di grado da moderato a severo, spondilite anchilosante, spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di SA, artrite psoriasica, psoriasi, idrosadenite suppurativa, malattia di Crohn, colite ulcerosa e uveite, neoplasie, oltre a linfoma e carcinoma cutaneo non melanotico, sono stati osservati con un tasso (95% di intervallo di confidenza) di 6,8 (4,4; 10,5) per 1.000 anni/paziente fra 5.291 pazienti trattati con adalimumab verso un tasso di 6,3 (3,4; 11,8) per 1.000 anni/paziente su 3.444 pazienti controllo (la durata mediana del trattamento è stata 4,0 mesi per i pazienti trattati con adalimumab e 3,8 mesi per i pazienti controllo). Il tasso (95% di intervallo di confidenza) dei carcinomi cutanei non melanotici è stato di 8,8 (6,0; 13,0) per 1.000 anni/paziente nei pazienti trattati con adalimumab e 3,2 (1,3; 7,6) per 1.000 anni/paziente nei pazienti controllo. Di questi carcinomi cutanei, carcinomi a cellule squamose si sono verificati con tassi (95% di intervallo di confidenza) di 2,7 (1,4; 5,4) per 1.000 anni/paziente nei pazienti trattati con adalimumab e 0,6 (0,1; 4,5) per 1.000 anni/paziente nei pazienti controllo. Il tasso (95% di intervallo di confidenza) di linfomi è stato di 0,7 (0,2; 2,7) per 1.000 anni/paziente nei pazienti trattati con adalimumab e 0,6 (0,1; 4,5) per 1.000 anni/paziente nei pazienti controllo.

Quando vengono combinati parti di questi studi e studi di estensione in aperto sia in corso che completati con una durata media di circa 3,3 anni includendo 6.427 pazienti e più di 26.439 pazienti/anno di terapia, il tasso di neoplasie osservate, a parte linfoma e carcinoma cutaneo non melanotico, è di circa 8,5 per 1.000 anni/paziente. Il tasso osservato di carcinomi a cellule squamose è di circa 2,7 per 1.000 anni/paziente.





207

melanotico è di circa 9,6 per 1.000 anni/paziente e il tasso osservato di linfomi è di circa 1,3 per 1.000 anni/paziente.

КОПІЯ ЗГІДНО З  
ОРИГІНАЛОМ

In una esperienza post-marketing dal gennaio 2003 a dicembre 2010, principalmente in pazienti affetti da artrite reumatoide, il tasso riportato di neoplasie è di circa 2,7 per 1.000 anni trattamento/paziente. I tassi riportati rispettivamente per carcinomi cutanei non melanotici e linfomi sono di circa 0,2 e 0,3 per 1.000 anni trattamento/paziente (vedere paragrafo 4.4).

Nell'esperienza post-marketing sono stati segnalati rari casi di linfoma epatosplenico a cellule T nei pazienti trattati con adalimumab (vedere paragrafo 4.4).

*Autoanticorpi*

Nel corso di studi I-V condotti sull'artrite reumatoide, sono stati analizzati, in varie occasioni, i campioni sierici dei pazienti per la valutazione degli autoanticorpi. In questi studi, l'11,9% dei pazienti trattati con adalimumab e l'8,1% dei pazienti trattati con placebo e con controllo attivo, che presentavano valori negativi di anticorpi antinucleo all'arruolamento, ha presentato valori positivi alla ventiquattresima settimana. Due pazienti su 3.441 trattati con adalimumab nel corso di tutti gli studi condotti sull'artrite reumatoide e sull'artrite psoriasica hanno manifestato segni clinici che indicavano l'inizio di una sindrome simile al lupus. I pazienti sono migliorati dopo la sospensione della terapia. Nessun paziente ha sviluppato una nefrite da lupus o sintomi a carico del sistema nervoso centrale.

*Eventi epato-biliari*

Negli studi clinici controllati di Fase 3 di adalimumab in pazienti con artrite reumatoide e artrite psoriasica con una durata del periodo di controllo che va da 4 a 104 settimane, gli aumenti delle transaminasi ALT superiori o uguali a tre volte il limite superiore di normalità si sono verificati nel 3,7% dei pazienti trattati con adalimumab e nell'1,6% dei pazienti trattati con il controllo.

Negli studi clinici controllati di Fase 3 di adalimumab in pazienti con artrite idiopatica giovanile poliarticolare che avevano da 4 a 17 anni di età e in pazienti con artrite associata ad entesite, dai 6 ai 17 anni di età, gli aumenti delle transaminasi ALT superiori o uguali a tre volte il limite superiore di normalità ULN si sono verificati nel 6,1% dei pazienti trattati con adalimumab e nel 1,3% dei pazienti trattati con il farmaco di controllo. La maggior parte degli aumenti delle transaminasi ALT si sono verificati con l'uso concomitante di metotressato. Non si sono verificati aumenti delle transaminasi ALT superiore o uguale a tre volte il limite superiore di normalità nello studio clinico di Fase 3 con adalimumab in pazienti con artrite idiopatica giovanile poliarticolare di età compresa tra 2 e <4 anni.

Negli studi clinici controllati di Fase 3 di adalimumab in pazienti con malattia di Crohn e colite ulcerosa con un periodo di controllo che va da 4 a 52 settimane, gli aumenti delle transaminasi ALT superiori o uguali a tre volte il limite superiore di normalità si sono verificati nello 0,9% dei pazienti trattati con adalimumab e nello 0,9% dei pazienti trattati con il controllo.

Nello studio di fase 3 di adalimumab, in pazienti con malattia di Crohn in età pediatrica, che ha valutato la sicurezza e l'efficacia dei due regimi posologici aggiustati per il peso corporeo per la terapia di mantenimento che segue la terapia di induzione aggiustata per il peso fino a 52 settimane, sono stati trovati livelli di ALT superiore o uguale a tre volte il limite superiore di normalità nel 2,6% (5/192) dei pazienti di cui 4 ricevevano un trattamento concomitante con immunosoppressori basali.

Negli studi clinici controllati di Fase 3 di adalimumab in pazienti con Psoriasi a placche con una durata del periodo di controllo che va da 12 a 24 settimane, gli aumenti delle transaminasi ALT superiori o uguali a tre volte il limite superiore di normalità si sono verificati nell'1,8% dei pazienti trattati con adalimumab e nell'1,8% dei pazienti trattati con il controllo.

Nello studio di fase 3 di adalimumab in pazienti pediatrici con psoriasi a placche non si

ПРУДНИКОВА І.Ю.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ 3  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





202

КОПІЯ ЗГІДНО З  
ОРИГІНАЛОМ

alcun aumento dei livelli di ALT superiore o uguale a tre volte il limite superiore di normalità.

Negli studi clinici controllati di adalimumab (dosi iniziali di 160 mg alla settimana 0 e 80 mg alla settimana 2, seguiti da 40 mg ogni settimana a partire dalla settimana 4) in pazienti con Idrosadenite Suppurativa, con una durata del periodo di controllo tra 12 e 16 settimane, aumenti dei livelli di ALT superiori o uguali a tre volte il limite superiore di normalità si sono verificati nello 0,3% dei pazienti trattati con adalimumab e nello 0,6% dei pazienti trattati con il controllo.

Negli studi clinici controllati di adalimumab (dosi iniziali di 80 mg alla settimana 0 seguiti da 40 mg a settimane alterne a partire dalla settimana 1) in pazienti adulti con uveite fino a 80 settimane con un'esposizione mediana rispettivamente di 166,5 giorni nei pazienti trattati con adalimumab e di 105,0 giorni nei pazienti trattati con il controllo, aumenti dei livelli di ALT superiori o uguali a tre volte il limite superiore di normalità ULN si sono verificati nel 2,4% dei pazienti trattati con adalimumab e nel 2,4% dei pazienti trattati con il controllo.

Negli studi clinici, in tutte le indicazioni, i pazienti con livelli aumentati di transaminasi erano asintomatici e nella maggior parte dei casi gli innalzamenti erano transitori e si sono risolti nel corso del trattamento. Tuttavia, in pazienti trattati con adalimumab, sono stati riportati anche casi post-marketing di insufficienza epatica come pure di disordini epatici meno gravi che possono precedere l'insufficienza epatica, come l'epatite, inclusa l'epatite autoimmune.

#### Trattamento concomitante con azatioprina/6-mercaptopurina

Negli studi sulla malattia di Crohn negli adulti, con la combinazione di adalimumab e azatioprina/6-mercaptopurina sono state osservate incidenze più elevate di eventi avversi correlati a infezioni gravi e a tumori maligni rispetto a adalimumab da solo.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

### 4.9 Sovradosaggio

Non è stata osservata tossicità legata al dosaggio durante gli studi clinici. La dose più elevata valutata è stata quella costituita da dosi multiple di 10 mg/kg per via endovenosa; tale dose risulta equivalente a circa 15 volte la dose raccomandata.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Immunosoppressori, inibitori del Fattore di Necrosi Tumorale alfa (TNF- $\alpha$ ), codice ATC: L04AB04

Hyrimoz è un medicinale biosimilare. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ З  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





203

Meccanismo d'azione

Adalimumab si lega selettivamente al TNF e ne neutralizza la funzione biologica bloccando la sua interazione con i recettori del TNF di membrana cellulare, p55 e p75. Adalimumab modula anche le risposte biologiche che sono indotte o regolate dal TNF, inclusi i cambiamenti dei livelli delle molecole di adesione responsabili della migrazione dei leucociti (ELAM-1, VCAM-1 e ICAM-1 con un IC<sub>50</sub> di 0,1-0,2nM).

КОПІЯ ЗГІАНО  
ОРИГІНАЛОМ

Effetti farmacodinamici

Dopo trattamento con adalimumab, si è osservata una rapida diminuzione delle proteine di fase acuta, indici di infiammazione (proteina C reattiva -PCR, velocità di eritrosedimentazione -VES) e delle citochine sieriche (IL-6) nei pazienti con artrite reumatoide rispetto al valore basale. Anche i livelli sierici delle metalloproteinasi della matrice (MMP-1 e MMP-3), coinvolte nel rimodellamento tissutale responsabile della distruzione della cartilagine, erano diminuiti in seguito alla somministrazione di adalimumab. I pazienti trattati con adalimumab hanno generalmente mostrato un miglioramento dei segni emato-chimici dell'infiammazione cronica.

Dopo trattamento con adalimumab, in pazienti affetti da Artrite Idiopatica Giovanile Poliarticolare, da malattia di Crohn, colite ulcerosa e Idrosadenite Suppurativa è stata anche osservata una rapida diminuzione dei livelli di PCR (proteina C reattiva). Nei pazienti affetti dalla malattia di Crohn, è stata osservata una riduzione del numero di cellule che esprimono i marcatori infiammatori nel colon compresa una significativa riduzione dell'espressione del TNF $\alpha$ . Studi endoscopici della mucosa intestinale hanno evidenziato la guarigione mucosale nei pazienti trattati con adalimumab.

Efficacia e sicurezza clinica

*Artrite reumatoide*

Adalimumab è stato valutato su oltre 3.000 pazienti in tutti gli studi clinici sull'artrite reumatoide. L'efficacia e la sicurezza di adalimumab sono state valutate in cinque studi randomizzati, in doppio cieco e ben controllati. Alcuni pazienti sono stati sottoposti a trattamento per un periodo fino a 120 mesi.

Lo studio AR I è stato condotto su 271 pazienti di età  $\geq 18$  anni, affetti da artrite reumatoide attiva di grado da moderato a severo, refrattari ad almeno un farmaco DMARD incluso il metotressato a dosaggi compresi tra 12,5 e 25 mg (10 mg se intolleranti al metotressato) a settimana e la cui dose di metotressato è rimasta costante a 10-25 mg a settimana. adalimumab 20, 40 o 80 mg o placebo sono stati somministrati a settimane alterne per 24 settimane.

Nello studio AR II sono stati studiati 544 pazienti di età  $\geq 18$  anni, affetti da artrite reumatoide attiva di grado da moderato a severo, con insufficiente risposta ad almeno un farmaco DMARD. Sono state somministrate dosi di 20 o 40 mg di adalimumab attraverso iniezione sottocutanea ogni due settimane con placebo a settimane alterne, o ogni settimana per 26 settimane; il placebo è stato somministrato ogni settimana per la stessa durata. Non è stato consentito l'uso di altri DMARD.

Allo studio AR III hanno partecipato 619 pazienti, di età  $\geq 18$  anni, con artrite reumatoide attiva di grado da moderato a severo con inadeguata risposta alla terapia con metotressato a dosaggi compresi tra 12,5 e 25 mg, o intolleranti a 10 mg di metotressato ogni settimana. In questo studio sono stati costituiti 3 gruppi. Il primo ha ricevuto iniezioni di placebo ogni settimana per 52 settimane. Il secondo ha ricevuto 20 mg di adalimumab a settimana per 52 settimane, mentre il terzo ha ricevuto 40 mg di adalimumab ogni due settimane e iniezioni di placebo a settimane alterne. Al completamento delle prime 52 settimane, 457 pazienti sono stati arruolati in una fase di estensione in aperto in cui adalimumab/MTX è stato somministrato alla dose di 40 mg a settimane alterne fino a 10 anni.

Lo studio AR IV ha valutato in primo luogo la sicurezza di adalimumab in 636 pazienti

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЦЬ З  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ





reumatoide da attiva di grado da moderato a severo e con età  $\geq 18$  anni. La popolazione studiata era costituita sia da pazienti mai trattati con DMARD, sia da pazienti che avevano continuato la terapia anti-reumatica preesistente a condizione che questa fosse stabile da un minimo di 28 giorni. Queste terapie includono metotressato, leflunomide, idrossiclorochina, sulfasalazina e/o sali d'oro. I pazienti sono stati randomizzati per ricevere 40 mg di adalimumab o placebo ogni due settimane per 24 settimane.

КОПІЯ ЗГІДНО  
ОРИГІНАЛОМ

Lo studio AR V ha valutato 799 pazienti adulti mai trattati in precedenza con metotressato ed affetti da artrite reumatoide precoce attiva di grado moderato-grave (durata media della malattia inferiore a 9 mesi). Questo studio ha valutato l'efficacia di 40 mg di adalimumab somministrato a settimane alterne in terapia associata con il metotressato, di 40 mg di adalimumab somministrato in monoterapia a settimane alterne e di metotressato in monoterapia nella riduzione dei segni e sintomi di malattia e dell'indice di progressione del danno articolare causato dall'artrite reumatoide per 104 settimane. Al completamento delle prime 104 settimane, 497 pazienti sono stati arruolati in una fase di estensione in aperto in cui adalimumab è stato somministrato alla dose di 40 mg a settimane alterne fino a 10 anni.

L'obiettivo primario degli studi AR I, II, III, e secondario dello studio AR IV, era la valutazione della percentuale di pazienti che raggiungeva una risposta ACR 20 alla settimana 24 o 26. L'obiettivo primario dello studio AR V era la valutazione della percentuale di pazienti che raggiungeva una risposta ACR 50 alla settimana 52. Inoltre, gli studi AR III e V avevano l'obiettivo principale di dimostrare l'inibizione della progressione di malattia (attraverso gli esami radiografici) alla settimana 52. Lo studio AR III aveva anche l'obiettivo primario di dimostrare il miglioramento della qualità di vita.

### Risposta ACR

Le percentuali di pazienti trattati con adalimumab che hanno raggiunto risposte ACR 20, 50 e 70 erano sovrapponibili negli studi AR I, II e III. I risultati relativi al trattamento con 40 mg ogni due settimane sono riassunti nella tabella 7.

**Tabella 7**  
**Risposte ACR negli studi clinici controllati con placebo**  
**(percentuale di pazienti)**

risposta	studio AR I <sup>a**</sup>		studio AR II <sup>a**</sup>		studio AR III <sup>a**</sup>	
	placebo/ MTX <sup>c</sup> n=60	adalimumab <sup>b</sup> / MTX <sup>c</sup> n=63	placebo n=110	adalimumab <sup>b</sup> n=113	placebo/ MTX <sup>c</sup> n=200	adalimumab <sup>b</sup> / MTX <sup>c</sup> n=207
ACR 20						
6 mesi	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 mesi	ND	ND	ND	ND	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 mesi	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 mesi	ND	ND	ND	ND	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 mesi	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 mesi	ND	ND	ND	ND	4,5%	23,2%

<sup>a</sup> studio AR I a 24 settimane, studio AR II a 26 settimane, e studio AR III a 24 e 52 settimane

<sup>b</sup> 40 mg di adalimumab somministrato ogni due settimane

<sup>c</sup> MTX = metotressato

<sup>\*\*</sup>  $p < 0,01$ , adalimumab *versus* placebo

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ 3  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





205

Negli studi AR I-IV, tutti i parametri valutati per la definizione della risposta ACR (numero di articolazioni dolenti e tumefatte, valutazione dell'attività di malattia da parte del medico e del paziente, valutazione del dolore da parte del paziente, indice di disabilità - HAQ) e i valori di PCR (mg/dl) sono significativamente migliorati a 24 o 26 settimane rispetto al placebo. Nello studio AR III, tali miglioramenti si sono mantenuti nell'arco di 52 settimane.

КОПІЯ ЗГІДНО З  
ОРИГІНАЛОМ

Nella fase di estensione in aperto dello studio AR III, la maggior parte dei pazienti che hanno avuto una risposta ACR hanno mantenuto la risposta quando hanno continuato il trattamento per 10 anni. Su un totale di 207 pazienti che sono stati randomizzati a adalimumab 40 mg a settimane alterne, 114 hanno continuato il trattamento con adalimumab 40 mg a settimane alterne per 5 anni. Di questi, 86 pazienti (75,4%) hanno avuto risposte ACR 20; 72 pazienti (63,2%) hanno avuto risposte ACR 50; e 41 pazienti (36%) hanno avuto risposte ACR 70. Su un totale di 207 pazienti, 81 hanno continuato il trattamento con adalimumab 40 mg a settimane alterne per 10 anni. Di questi, 64 pazienti (79,0%) hanno avuto risposte ACR 20; 56 pazienti (69,1%) hanno avuto risposte ACR 50; e 43 pazienti (53,1%) hanno avuto risposte ACR 70.

Nello studio AR IV, la risposta ACR 20 di pazienti trattati con adalimumab, in combinazione con la terapia convenzionale, è stata significativamente migliore dal punto di vista statistico rispetto ai pazienti trattati con placebo associato a farmaci tradizionali ( $p < 0,001$ ).

Negli studi AR I-IV, i pazienti trattati con adalimumab hanno raggiunto risposte ACR 20 e 50 in percentuali significativamente superiori dal punto di vista statistico rispetto al placebo già entro 1-2 settimane dall'inizio del trattamento.

Nello studio AR V, nei pazienti affetti da artrite reumatoide precoce che non erano mai stati precedentemente trattati con metotressato, la terapia associata adalimumab/metotressato ha determinato risposte ACR più rapide e significativamente superiori rispetto alla monoterapia con metotressato ed alla monoterapia con adalimumab alla settimana 52 e tali risposte si sono mantenute nell'arco di 104 settimane (vedere tabella 8).

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ З  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





Tabella 8  
Risposte ACR nello studio AR V  
(percentuale di pazienti)

КОПІЯ ЗГІДНО З  
ОРИГІНАЛОМ

risposta	MTX n=257	adalimumab n=274	adalimumab/MTX n=268	valore p <sup>a</sup>	valore p <sup>b</sup>	valore p <sup>c</sup>
ACR 20						
settimana 52	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	<0,001	0,043
settimana 104	56,0%	49,3%	69,4%	0,002	<0,001	0,140
ACR 50						
settimana 52	45,9%	41,2%	61,6%	<0,001	<0,001	0,317
settimana 104	42,8%	36,9%	59,0%	<0,001	<0,001	0,162
ACR 70						
settimana 52	27,2%	25,9%	45,5%	<0,001	<0,001	0,656
settimana 104	28,4%	28,1%	46,6%	<0,001	<0,001	0,864
<sup>a</sup>	il valore p è stato ottenuto confrontando a due a due la terapia con metotressato e la terapia associata adalimumab/metotressato utilizzando il test U Mann-Whitney.					
<sup>b</sup>	il valore p è stato ottenuto confrontando a due a due la terapia con adalimumab e la terapia associata adalimumab/metotressato utilizzando il test U Mann-Whitney					
<sup>c</sup>	il valore p è stato ottenuto confrontando a due a due la terapia con adalimumab e la terapia con metotressato utilizzando il test U Mann-Whitney					

Nella fase di estensione in aperto dello studio AR V, il tasso di risposta ACR è stato mantenuto quando il trattamento è stato continuato fino a 10 anni. Dei 542 pazienti che erano stati randomizzati alla somministrazione di 40 mg di adalimumab a settimane alterne, 170 pazienti hanno continuato il trattamento con adalimumab 40 mg a settimane alterne per 10 anni. Di questi, 154 pazienti (90,6%) hanno avuto risposte ACR 20; 127 pazienti (74,7%) hanno avuto risposte ACR 50; e 102 pazienti (60,0%) hanno avuto risposte ACR 70.

Alla settimana 52, il 42,9% dei pazienti che era stato sottoposto a terapia associata con adalimumab/metotressato ha raggiunto remissione clinica (DAS28(PCR)<2,6) rispetto al 20,6% dei pazienti trattato con metotressato in monoterapia ed al 23,4% dei pazienti che avevano ricevuto adalimumab in monoterapia. La terapia associata adalimumab/metotressato si è rivelata superiore dal punto di vista clinico e statistico alle monoterapie con metotressato (p<0,001) e adalimumab (p<0,001) nel determinare una riduzione dell'attività di malattia in pazienti in cui era stata di recente diagnosticata artrite reumatoide di grado da moderato a severo. La risposta ottenuta nei due gruppi in monoterapia è stata simile (p=0,447).

Dei 342 pazienti che erano stati inizialmente randomizzati alla somministrazione di adalimumab in monoterapia o alla terapia associata adalimumab/metotressato e che erano stati arruolati nella fase di estensione in aperto dello studio, 171 hanno completato i 10 anni di trattamento con adalimumab. Di questi, è stato riportato che 109 pazienti (63,7%) erano in remissione a 10 anni.

#### Risposta radiologica

Nello studio AR III, in cui i pazienti trattati con adalimumab avevano una durata media di malattia di circa 11 anni, il danno strutturale è stato valutato radiograficamente ed espresso come variazione dell'Indice Totale di Sharp modificato (Total Sharp Score TSS) e dei relativi componenti, gli indici di erosione e di riduzione della rima articolare (Joint Space Narrowing, JSN). I pazienti trattati con adalimumab/MTX hanno mostrato una progressione radiologica significativamente inferiore ai pazienti che hanno ricevuto solo MTX, a 6 e 12 mesi (vedere tabella 9).

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ З  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





Nell'estensione in aperto dello studio AR III, la riduzione del tasso di progressione del danno strutturale si mantiene per 8 e 10 anni in un sottogruppo di pazienti. A 8 anni, 81 pazienti su 207 originariamente trattati con adalimumab 40 mg a settimane alterne sono stati valutati radiologicamente. Tra questi, 48 pazienti non hanno mostrato progressione del danno strutturale definita attraverso una modifica del mTSS di 0,5 o meno rispetto al valore basale. A 10 anni, 79 pazienti su 207 originariamente trattati con adalimumab 40 mg a settimane alterne sono stati valutati radiologicamente. Di questi, 40 pazienti non hanno dimostrato una progressione del danno strutturale definito da un cambiamento del mTSS di 0,5 o minore dal valore basale.

КОПІЯ ЗГІАНО З  
ОРИГІНАЛОМ

**Tabella 9**  
**Variazione radiografica media dopo 12 mesi nello studio AR III**

	placebo/ MTX <sup>a</sup>	adalimumab/MTX 40 mg a settimane alterne	placebo/MTX- adalimumab/MTX (intervallo di confidenza 95% <sup>b</sup> )	valore p
indice totale di Sharp	2,7	0,1	2,6 (1,4-3,8)	<0,001 <sup>c</sup>
indice di erosione	1,6	0,0	1,6 (0,9-2,2)	<0,001
indice JSN <sup>d</sup>	1,0	0,1	0,9 (0,3-1,4)	0,002

<sup>a</sup> metotressato

<sup>b</sup> intervallo di confidenza del 95% per le differenze nelle variazioni degli indici tra metotressato e adalimumab.

<sup>c</sup> basato sull'analisi a ranghi

<sup>d</sup> Joint Space Narrowing (riduzione della rima articolare)

Nello studio AR V, il danno articolare strutturale è stato valutato radiograficamente ed è espresso in termini di variazione dell'Indice Totale di Sharp modificato (vedere tabella 10).

**Tabella 10**  
**variazioni radiografiche medie alla settimana 52 nello studio AR V**

	MTX n = 257 (95% intervallo di confidenza)	adalimumab n = 274 (95% intervallo di confidenza)	adalimumab/MTX n = 268 (95% intervallo di confidenza)	valore p <sup>a</sup>	valore p <sup>b</sup>	valore p <sup>c</sup>
indice totale di Sharp	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	<0,001	0,0020	<0,001
indice di erosione	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	<0,001	0,0082	<0,001
JSN	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	<0,001	0,0037	0,151

<sup>a</sup> il valore p è stato ottenuto confrontando a due a due la terapia con metotressato e la terapia associata adalimumab/metotressato utilizzando il test U Mann-Whitney.

<sup>b</sup> il valore p è stato ottenuto confrontando a due a due la terapia con adalimumab e la terapia associata adalimumab/metotressato utilizzando il test U Mann-Whitney

<sup>c</sup> il valore p è stato ottenuto confrontando a due a due la terapia con adalimumab e la terapia con metotressato utilizzando il test U Mann-Whitney

Dopo 52 settimane e 104 settimane di trattamento, la percentuale di pazienti in cui non si è avuta progressione (variazione rispetto al valore basale dell'Indice Totale di Sharp modificato  $\leq 0,5$ ) è stata significativamente maggiore con la terapia associata adalimumab/metotressato (rispettivamente 63,8% e 61,2%) rispetto alla monoterapia con metotressato (rispettivamente 37,4% e 33,5%,  $p < 0,001$ ) ed alla monoterapia con adalimumab (rispettivamente 50,7%,  $p < 0,002$  e 44,5%,  $p < 0,001$ ).





Nella fase di estensione in aperto dello studio AR V, la variazione media rispetto al valore basale all'Anno 10 dell'Indice Totale di Sharp modificato è stata, rispettivamente, di 10,8; 9,2 e 3,9 nei pazienti che erano stati inizialmente randomizzati alla somministrazione di metotressato in monoterapia, di adalimumab in monoterapia e della terapia associata adalimumab/metotressato. Le corrispondenti percentuali di pazienti senza progressione radiologica sono state, rispettivamente, 31,3%, 23,7% e 36,7%.

Qualità della vita e funzionalità fisica

La qualità di vita e la funzionalità fisica sono state valutate con l'indice di disabilità ottenuto attraverso il questionario di valutazione dello stato di salute (Health Assessment Questionnaire - HAQ), in quattro studi originali, adeguati e ben controllati, ed è stato uno degli obiettivi primari dello studio AR III alla 52 settimana. Tutti gli schemi terapeutici con adalimumab nei quattro studi hanno evidenziato miglioramenti statisticamente significativi dell'indice di disabilità dell'HAQ tra il valore basale e il 6° mese rispetto al placebo e nello studio AR III il medesimo risultato è stato osservato alla settimana 52. L'analisi dello stato generale di salute, valutato attraverso lo Short Form Health Survey (SF-36) nei quattro studi, supporta queste conclusioni per tutti gli schemi di somministrazione di adalimumab con risultati statisticamente significativi per quanto riguarda gli indici di attività fisica, di dolore e dello stato di benessere, registrati con adalimumab 40 mg a settimane alterne. Una diminuzione statisticamente significativa del senso di affaticamento così come risulta dagli indici della valutazione funzionale relativa al trattamento della patologia cronica (FACIT) è stata riscontrata in tutti e tre gli studi in cui è stata valutata (studi AR I, III, IV).

Nello studio AR III, la maggioranza dei soggetti che hanno raggiunto il miglioramento della funzionalità fisica e che hanno continuato il trattamento hanno mantenuto il miglioramento per 520 settimane (120 mesi) di trattamento in aperto. Il miglioramento della qualità di vita è stato misurato fino alla settimana 156 (36 mesi) ed il miglioramento è stato mantenuto nel tempo.

Nello studio AR V, l'indice di disabilità valutato in base all'HAQ e la componente fisica dell'SF-36 hanno dimostrato un miglioramento superiore ( $p < 0,001$ ) quando è stata effettuata terapia associata adalimumab/metotressato rispetto alla monoterapia con metotressato ed a quella con adalimumab alla settimana 52, e questo miglioramento si è mantenuto nell'arco di 104 settimane. Nei 250 pazienti che hanno completato la fase di estensione in aperto dello studio, i miglioramenti nella funzionalità fisica sono stati mantenuti nell'arco dei 10 anni di trattamento.

Artrite idiopatica giovanile (JIA)

Artrite idiopatica giovanile poliarticolare (pJIA)

La sicurezza e l'efficacia di adalimumab sono state valutate in due studi (pJIA I e II) in bambini con artrite idiopatica giovanile poliarticolare attiva o a decorso poliarticolare, che avevano diversi tipi di insorgenza della JIA (più frequentemente poliartrite negativa o positiva al fattore reumatoide e oligoartrite estesa).

pJIA I

La sicurezza e l'efficacia di adalimumab sono state valutate in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio-cieco, a gruppi paralleli, in 171 bambini (di età compresa tra i 4 ed i 17 anni) affetti da artrite idiopatica giovanile poliarticolare (JIA). Nel corso della fase di ammissione in aperto (open-label lead in phase = OL LI), i pazienti sono stati stratificati in due gruppi, il gruppo trattato con MTX (metotressato) ed il gruppo non trattato con MTX. I pazienti ammessi nel braccio non trattato con MTX non erano stati mai trattati prima con MTX oppure avevano sospeso la sua assunzione almeno due settimane prima della somministrazione del farmaco in studio. Ai pazienti sono state somministrate dosi costanti di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e/o di prednisone ( $\leq 0,2$  mg/kg/die o un massimo di 10 mg/die). Nel corso della fase OL LI, a tutti i pazienti sono stati somministrati 24 mg/m<sup>2</sup> di adalimumab fino ad una dose massima pari a 40 mg, a settimane alterne.

ПРУДНІКОВА І.О.<sub>31</sub>  
СТ. ФАХІВЕЦЬ 3  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





per 16 settimane. La distribuzione dei pazienti per età e la dose minima, media e massima somministrata nel corso della fase OL LI sono riportate nella tabella 11.

КОПІЯ ЗГІДНО З  
ОРИГІНАЛОМ

**Tabella 11**  
distribuzione dei pazienti per età e dose di adalimumab somministrata nel corso della fase OL LI

gruppo d'età	numero di pazienti al basale n (%)	Dose minima, media e massima
Dai 4 ai 7 anni	31 (18,1)	10, 20 e 25 mg
Dagli 8 ai 12 anni	71 (41,5)	20, 25 e 40 mg
Dai 13 ai 17 anni	69 (40,4)	25, 40 e 40 mg

I pazienti che avevano dimostrato una risposta ACR30 pediatrica alla 16a settimana possedevano i requisiti necessari per essere ammessi alla randomizzazione della fase dello studio in doppio cieco (Double Blind = DB) ed hanno ricevuto 24 mg/m<sup>2</sup> di adalimumab fino ad un massimo di 40 mg o placebo a settimane alterne per un ulteriore periodo di 32 settimane oppure fino alla riacutizzazione della malattia. I criteri di definizione della riacutizzazione della malattia sono stati definiti in base ad un peggioramento maggiore o uguale al 30% ( $\geq 30\%$ ) rispetto al valore basale di 3 o più dei 6 criteri principali dell'“ACR Paediatric core”, alla presenza di 2 o più articolazioni attive, ed in base ad un miglioramento maggiore del 30% in non più di 1 dei 6 criteri suddetti. Dopo 32 settimane o nel momento in cui si è verificata la riacutizzazione della malattia, i pazienti sono stati ritenuti in possesso dei requisiti necessari per essere ammessi alla fase di estensione in aperto (tabella 12).

**Tabella 12**  
Risposta PedACR30 nel corso dello studio JIA

braccio	MTX		senza MTX	
fase				
OL-LI 16a settimana				
Risposta PedACR 30 (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Risultati di efficacia				
doppio cieco 32sima settimana	adalimumab/MTX (N = 38)	placebo/MTX (N = 37)	adalimumab (N = 30)	placebo (N = 28)
riacutizzazione della malattia alla fine della 32a settimana <sup>a</sup> (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) <sup>b</sup>	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) <sup>c</sup>
tempo medio della riacutizzazione della malattia	>32 settimane	20 settimane	>32 settimane	14 settimane

<sup>a</sup> Le risposte ped ACR 30/50/70 alla 48a settimana sono risultate significativamente maggiori rispetto a quelle ottenute nei pazienti trattati con placebo

<sup>b</sup> p = 0,015

<sup>c</sup> p = 0,031

Tra coloro che alla 16a settimana hanno risposto al trattamento (n=144), le risposte ped ACR 30/50/70/90 sono state mantenute per un massimo di sei anni durante la fase OLE nei pazienti a cui è stato somministrato adalimumab nel corso di tutto lo studio. Complessivamente, 19 soggetti, di cui 11 appartenenti al gruppo di base di età compresa tra 4 e 12 anni e 8 appartenenti al gruppo di base di età compresa tra 13 e 17 anni, sono stati trattati per 6 anni o più.

ПРУДНІКОВА І.О.<sup>32</sup>  
СТ. ФАХІВЕЦЬ 3  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





Le risposte complessive sono risultate generalmente migliori e pochi pazienti hanno sviluppato anticorpi quando sono stati trattati con la terapia combinata adalimumab e MTX rispetto al trattamento con adalimumab somministrato in monoterapia. Prendendo in considerazione tali risultati, l'uso di Hyrimoz è raccomandato in associazione al MTX ed in monoterapia nei pazienti per i quali l'uso di MTX sia sconsigliato (vedere paragrafo 4.2).

КОПІЯ ЗГІДНО  
ОРИГІНАЛОМ

pJIA II

La sicurezza e l'efficacia di adalimumab è stata valutata in uno studio multicentrico in aperto in 32 bambini (2-<4 anni di età o di 4 anni di peso < 15 kg) con artrite idiopatica giovanile poliarticolare da moderatamente a gravemente attiva. I pazienti hanno ricevuto 24 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea di adalimumab fino a un massimo di 20 mg a settimane alterne come singola dose per via sottocutanea per almeno 24 settimane. Durante lo studio la maggior parte dei soggetti faceva un uso concomitante di MTX, con alcuni soggetti che riportavano l'uso di corticosteroidi o antinfiammatori non steroidei (FANS).

Alla settimana 12 e alla settimana 24, la risposta PedACR30 era, rispettivamente, 93,5% e 90,0% usando l'approccio dei dati osservati. Le proporzioni dei soggetti con PedACR50/70/90 alla settimana 12 e alla settimana 24 erano, rispettivamente, 90,3%/61,3%/38,7% e 83,3%/73,3%/36,7%. Tra quelli che rispondevano (risposta ACR 30 pediatrica) alla settimana 24 (n=27 pazienti su 30), le risposte ACR 30 pediatriche erano mantenute fino a 60 settimane nei pazienti che ricevevano adalimumab nel corso di questo periodo nello studio di estensione della fase in aperto. In totale, 20 soggetti erano trattati per 60 settimane o oltre.

Artrite associata ad entesite

La sicurezza e l'efficacia di adalimumab sono state valutate in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco in 46 pazienti pediatriche (da 6 a 17 anni di età) con entesite associata ad artrite di grado moderato. I pazienti sono stati randomizzati per ricevere o 24 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea di adalimumab, fino ad un massimo di 40 mg, o placebo a settimane alterne per 12 settimane. Il periodo in doppio cieco è stato seguito da un periodo di studio in aperto, durante il quale i pazienti hanno ricevuto 24 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea di adalimumab, fino ad un massimo di 40 mg per via sottocutanea a settimane alterne, per altre 192 settimane. L'endpoint primario era la variazione percentuale nel numero di articolazioni con artrite attiva dal valore al basale a quello alla settimana 12 (gonfiore non dovuto a deformità o articolazioni con perdita di movimento più dolore e/o dolorabilità), ed è stato raggiunto con una diminuzione media percentuale del -62,6% (variazione mediana percentuale- 88,9%) nei pazienti del gruppo trattato con adalimumab rispetto al -11,6% (variazione mediana percentuale- 50,0%) nei pazienti del gruppo trattato con placebo. Il miglioramento nel numero di articolazioni attive con artrite è stato mantenuto durante il periodo in aperto dello studio fino alla settimana 156 per 26 dei 31 (84%) pazienti del gruppo trattato con adalimumab che sono rimasti nello studio. Nonostante non fosse statisticamente significativo, la maggior parte dei pazienti ha dimostrato un miglioramento clinico nell'endpoint secondario, come il numero di siti di entesite, la conta delle articolazioni dolenti (TJC), la conta delle articolazioni tumefatte (SJC), la risposta ACR 50 pediatrica e la risposta ACR 70 pediatrica.

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ 3  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





*Spondiloartrite assiale*

КОПІЯ ЗГІДНО З  
ОРИГІНАЛОМ

Spondilite anchilosante (SA)

È stata valutata la somministrazione di 40 mg di adalimumab assunti a settimane alterne da 393 pazienti nel corso di due studi randomizzati in doppio cieco controllati con placebo della durata di 24 settimane in soggetti affetti da spondilite anchilosante attiva (in cui il punteggio basale medio dell'attività della malattia [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] è risultato pari a 6,3 in tutti i gruppi analizzati) che hanno sviluppato una risposta inadeguata alla terapia convenzionale. Settantanove pazienti (20,1%) sono stati trattati con terapia concomitante con DMARD, e 37 pazienti (9,4%) con glucocorticoidi. Il periodo condotto in cieco è stato seguito da un periodo in aperto durante il quale i pazienti hanno ricevuto 40 mg di adalimumab a settimane alterne per via sottocutanea per un periodo di tempo aggiuntivo fino a 28 settimane. Ai soggetti (n=215, 54,7%) in cui non è stato possibile ottenere l'ASAS 20 alla settimana 12, o alla 16 o alla 20, sono stati somministrati per via sottocutanea 40 mg di adalimumab come terapia di salvataggio precoce in aperto a settimane alterne e sono stati conseguentemente trattati come soggetti non-responders nelle analisi statistiche condotte in doppio cieco.

In uno studio AS I più ampio in cui sono stati analizzati 315 pazienti, i risultati hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo dei segni e dei sintomi della spondilite anchilosante nei pazienti trattati con adalimumab rispetto ai pazienti trattati con placebo. La risposta significativa è stata per la prima volta osservata alla settimana 2 ed è stata mantenuta per un periodo di 24 settimane (tabella 13).

**Tabella 13**  
**Risposte di efficacia in uno studio controllato con placebo sulla spondilite anchilosante – Studio I**  
**Riduzione dei segni e dei sintomi**

risposta	placebo N=107	adalimumab N=208
ASAS <sup>a</sup> 20		
settimana 2	16%	42%***
settimana 12	21%	58%***
settimana 24	19%	51%***
ASAS 50		
settimana 2	3%	16%***
settimana 12	10%	38%***
settimana 24	11%	35%***
ASAS 70		
settimana 2	0%	7%**
settimana 12	5%	23%***
settimana 24	8%	24%***
BASDAI <sup>b</sup> 50		
settimana 2	4%	20%***
settimana 12	16%	45%***
settimana 24	15%	42%***

\*\*\*,\*\* statisticamente significativa a p<0,001, <0,01 per tutti i valori messi a confronto tra adalimumab e placebo alla settimana 2, 12 e 24

<sup>a</sup> valutazioni della spondilite anchilosante

<sup>b</sup> Bath ankylosing spondylitis disease activity index

I pazienti trattati con adalimumab hanno manifestato un miglioramento significativamente più elevato alla settimana 12 che è stato mantenuto per tutta la durata della terapia fino alla settimana 24 sia nell'SF36 che nel Questionario sulla Qualità della Vita della Spondilite Anchilosante.

ПРУДНИКОВА І.С.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ 3  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





Tendenze simili (non tutte statisticamente significative) sono state osservate in uno studio AS II più piccolo randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo condotto su 82 pazienti adulti affetti da spondilite anchilosante attiva.

КОПІЯ ЗГІДНО З  
ОРИГІНАЛОМ

Spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di SA

La sicurezza e l'efficacia di adalimumab sono state determinate in due studi randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo, in pazienti con spondiloartrite assiale non radiografica (*non-radiographic axial spondyloarthritis*, nr-axSpA). Nello studio nr-axSpA I sono stati valutati pazienti con nr-axSpA attiva. Lo studio nr-axSpA II era uno studio di interruzione del trattamento in pazienti con nr-axSpA attiva che avevano ottenuto la remissione durante il trattamento in aperto con adalimumab.

Studio nr-axSpA I

Nello studio nr-axSpA I, adalimumab, somministrato alla dose di 40 mg a settimane alterne, è stato valutato in 185 pazienti con nr-axSpA attiva (il valore medio basale dell'attività della malattia [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] è stato di 6,4 per i pazienti trattati con adalimumab e di 6,5 per quelli trattati con placebo) che hanno avuto una risposta inadeguata a, o una intolleranza a, uno o più FANS, o una controindicazione ai FANS.

Trentatre pazienti (18%) sono stati trattati contemporaneamente con farmaci anti-reumatici modificanti la malattia, e 146 pazienti (79%) con FANS al basale. Il periodo in doppio cieco è stato seguito da un periodo in aperto durante il quale i pazienti hanno ricevuto adalimumab 40 mg a settimane alterne per via sottocutanea per un periodo fino a 144 settimane. Nei pazienti trattati con adalimumab i risultati della settimana 12 hanno dimostrato un miglioramento statisticamente significativo dei segni e dei sintomi della nr-axSpA attiva non radiografica rispetto al placebo (tabella 14).

ПРУДНІКОВА І.О.<sup>35</sup>  
СТ. ФАХІВЕЦЬ З  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ





213

**Tabella 14**  
**Risposta di efficacia nello studio controllato con placebo nei casi di nr-axSpA**

КОПІЯ ЗГІДНО З  
 ОРІГІНАЛОМ

doppio cieco risposta alla settimana 12	placebo N=94	adalimumab N=91
ASAS <sup>a</sup> 40	15%	36%***
ASAS 20	31%	52%**
ASAS 5/6	6%	31%***
ASAS remissione parziale	5%	16%*
BASDAI <sup>b</sup> 50	15%	35%**
ASDAS <sup>c,d,e</sup>	-0,3	-1,0***
ASDAS malattia inattiva	4%	24%
hs-CRP <sup>d,f,g</sup>	-0,3	-4,7***
SPARCC <sup>h</sup> MRI articolazioni sacroiliache <sup>d,i</sup>	-0,6	-3,2**
SPARCC MRI Colonna vertebrale <sup>d,j</sup>	-0,2	-1,8**

- <sup>a</sup> valutazione della Società Internazionale per la Spondiloartrite (SpondyloArthritis International Society)
  - <sup>b</sup> indice dell'attività della spondilite anchilosante di Bath (*Bath ankylosing spondylitis disease activity index*)
  - <sup>c</sup> Punteggio di attività di malattia della spondilite anchilosante (*ankylosing spondylitis disease activity score*)
  - <sup>d</sup> deviazione media dal valore basale
  - <sup>e</sup> n=91 con placebo e n=87 con adalimumab
  - <sup>f</sup> high sensitivity C-Reactive Protein (mg/L)
  - <sup>g</sup> n=73 con placebo e n=7 con adalimumab
  - <sup>h</sup> Spondyloarthritis Research Consortium of Canada
  - <sup>i</sup> n=84 con placebo e adalimumab
  - <sup>j</sup> n=84 con placebo e n=85 con adalimumab
- \*\*\*, \*\*, \* statisticamente significativa a p<0,001, <0,01, e 0,05, per tutti i valori messi a confronto tra adalimumab e placebo.

Nell'estensione in aperto, il miglioramento dei segni e sintomi è stato mantenuto con la terapia con adalimumab fino alla settimana 156.

**Inibizione dell'inflammazione**

Un miglioramento significativo dei segni e sintomi dell'inflammazione, come mostrato dai livelli di hs- CRP e dai segni alla MRI sia per le articolazioni sacroiliache sia per la colonna vertebrale, è stato mantenuto rispettivamente fino alla settimana 156 e la settimana 104.

**Qualità della vita e funzionalità fisica**

La qualità di vita correlata allo stato di salute e la funzionalità fisica sono state valutate utilizzando i questionari HAQ-S e il SF-36. Adalimumab ha dimostrato, alla settimana 12, un miglioramento dal basale statisticamente significativo più grande rispetto al placebo nel punteggio dell'HAQ-S totale e nel Physical Component Score dell'SF-36. Un miglioramento della qualità di vita correlata alla salute e della funzionalità fisica è stato mantenuto durante l'estensione in aperto fino alla settimana 156.

**Studio nr-axSpA II**

Seicentoseventatré (673) pazienti con nr-axSpA attiva (attività media di malattia al basale [*mean baseline disease activity*, BASDAI] pari a 7,0) e risposta inadeguata a  $\geq 2$  FANS, oppure intolleranza o controindicazione ai FANS, sono stati arruolati nel periodo in aperto dello studio nr-axSpA II durante il quale hanno ricevuto adalimumab 40 mg a settimane alterne per 28 settimane.

36  
 ПРУДНІКОВА І.О.  
 СТ. ФАХІВЕЦЬ 3  
 РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ



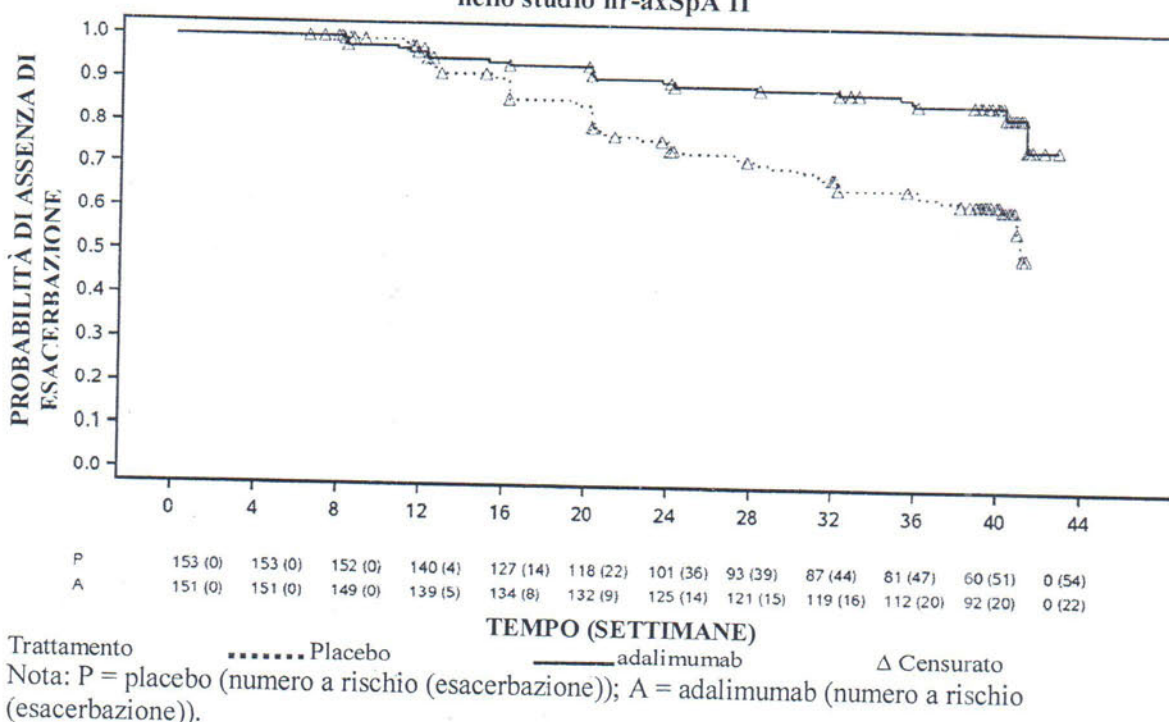


КОПІЯ ЗГІДНО З  
ОРИГІНАЛОМ

pazienti presentavano anche evidenza obiettiva di infiammazione alle articolazioni sacroiliache o alla colonna vertebrale alla RM o una hs-PCR elevata. I pazienti che avevano ottenuto una remissione duratura per almeno 12 settimane (N=305) (ASDAS < 1,3 alle settimane 16, 20, 24 e 28) durante il periodo in aperto sono stati quindi randomizzati a proseguire il trattamento con adalimumab 40 mg a settimane alterne (N=152) o a ricevere un placebo (N=153) per altre 40 settimane in uno studio in doppio cieco, controllato verso placebo (durata complessiva dello studio: 68 settimane). I soggetti che presentavano esacerbazioni durante il periodo in doppio cieco potevano ricorrere a adalimumab 40 mg a settimane alterne come terapia di salvataggio per almeno 12 settimane.

L'endpoint primario di efficacia era la percentuale di pazienti senza esacerbazioni alla settimana 68 dello studio. L'esacerbazione è stata definita come ASDAS ≥ 2,1 a due visite consecutive a distanza di quattro settimane. Una percentuale maggiore di pazienti che ricevevano adalimumab non ha presentato esacerbazioni di malattia durante il periodo in doppio cieco in confronto a quelli che ricevevano il placebo (70,4% vs. 47,1%, p<0,001) (Figura 1).

Figura 1: Curve di Kaplan-Meier che riassumono il tempo all'esacerbazione nello studio nr-axSpA II



Tra i 68 pazienti che presentavano esacerbazioni nel gruppo assegnato all'interruzione del trattamento, 65 hanno completato 12 settimane di terapia di salvataggio con adalimumab, e 37 di questi (56,9%) hanno raggiunto nuovamente la remissione (ASDAS < 1,3) 12 settimane dopo la ripresa del trattamento in aperto.

Alla settimana 68, i pazienti che ricevevano un trattamento continuo con adalimumab hanno presentato un miglioramento dei segni e sintomi di nr-axSpA attiva maggiore, in misura statisticamente significativa, in confronto ai pazienti assegnati all'interruzione del trattamento durante il periodo in doppio cieco dello studio (Tabella 15).

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ 3  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





Tabella 15  
Risposta di efficacia nel periodo controllato verso placebo dello studio nr-axSpA II

КОПІЯ ЗГІДНО З  
ОРИГІНАЛОМ

Doppio cieco Risposta alla settimana 68	placebo N=153	adalimumab N=152
ASAS <sup>a,b</sup> 20	47,1%	70,4%***
ASAS <sup>a,b</sup> 40	45,8%	65,8%***
ASAS <sup>a</sup> remissione parziale	26,8%	42,1%**
ASDAS <sup>c</sup> malattia inattiva	33,3%	57,2%***
Esacerbazione parziale <sup>d</sup>	64,1%	40,8%***

<sup>a</sup> Valutazione della Società Internazionale per la Spondiloartrite (*Assessment of SpondyloArthritis international Society*)

<sup>b</sup> Il basale è definito come basale in aperto quando i pazienti presentano malattia attiva.

<sup>c</sup> Punteggio di attività di malattia della spondilite anchilosante (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*)

<sup>d</sup> L'esacerbazione parziale è definita come ASDAS  $\geq 1,3$  ma  $< 2,1$  a 2 visite consecutive.

\*\*\*, \*\* Statisticamente significativo, rispettivamente, con  $p < 0,001$  e  $< 0,01$  per tutti i confronti tra adalimumab e placebo.

*Artrite psoriasica*

Adalimumab, somministrato alla dose di 40 mg a settimane alterne, è stato studiato in pazienti affetti da artrite psoriasica attiva di grado moderato-grave in due studi controllati con placebo, gli studi PsA I e II. Nel corso dello studio PsA I della durata di 24 settimane, sono stati trattati 313 pazienti adulti che avevano una risposta inadeguata alla terapia con farmaci antinfiammatori non steroidei e di questi, circa il 50% stava assumendo metotressato. Nel corso dello studio PsA II della durata di 12 settimane, sono stati trattati 100 pazienti che avevano una risposta inadeguata alla terapia con DMARD. A conclusione di entrambi gli studi, 383 pazienti sono stati arruolati in uno studio di estensione in aperto ed hanno ricevuto adalimumab 40 mg a settimane alterne.

A causa del numero limitato di pazienti studiati, non vi è sufficiente evidenza dell'efficacia di adalimumab in pazienti affetti da artrite psoriasica simil-spondilite anchilosante.

Tabella 16  
Risposte ACR in studi controllati con placebo nei casi di artrite psoriasica (percentuale di pazienti)

risposta	studio PsA I		studio PsA II	
	placebo N=162	adalimumab N=151	placebo N=49	adalimumab N=51
ACR 20				
settimana 12	14%	58%***	16%	39%*
settimana 24	15%	57%***	N/A	N/A
ACR 50				
settimana 12	4%	36%***	2%	25%***
settimana 24	6%	39%***	N/A	N/A
ACR 70				
settimana 12	1%	20%***	0%	14%*
settimana 24	1%	23%***	N/A	N/A

\*\*\*  $p < 0,001$  per tutti i confronti tra adalimumab e placebo

\*  $p < 0,05$  per tutti i confronti tra adalimumab e placebo

N/A non applicabile

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ З  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





Le risposte ACR nello studio PsA I sono state simili con e senza terapia concomitante con metotressato. Le risposte ACR nello studio di estensione in aperto sono state mantenute fino a 136 settimane.

Negli studi sull'artrite psoriasica sono state valutate le modifiche radiologiche. Sono state eseguite radiografie delle mani, dei polsi e dei piedi al basale ed alla settimana 24, durante la fase in doppio cieco quando i pazienti erano trattati con adalimumab o con placebo, ed alla settimana 48, quando tutti i pazienti erano trattati con adalimumab in aperto. È stato utilizzato l'Indice Totale di Sharp modificato (mTSS) che includeva le articolazioni distali interfalangee (cioè diverso dall'Indice Totale di Sharp utilizzato per l'artrite reumatoide).

Il trattamento con adalimumab, in confronto al trattamento con placebo, ha ridotto la percentuale di progressione del danno articolare periferico, come rilevato dalle variazioni dell'Indice Totale di Sharp modificato rispetto al basale (media ± DS) 0,8 ± 2,5 nel gruppo placebo (alla settimana 24) rispetto a 0,0 ± 1,9; (p<0,001) nel gruppo adalimumab (alla settimana 48).

Nei pazienti trattati con adalimumab senza progressione del danno radiologico dal basale alla settimana 48 (n=102), l'84% ha continuato a non mostrare alcuna progressione del danno radiologico nelle 144 settimane di trattamento.

I pazienti trattati con adalimumab hanno dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della funzionalità fisica alla settimana 24 rispetto ai pazienti trattati con placebo, come valutato dall'HAQ e dallo Short Form Health Survey (SF-36). Il miglioramento della funzionalità fisica è continuato fino alla settimana 136 nello studio di estensione in aperto.

*Psoriasi*

La sicurezza e l'efficacia di adalimumab sono state studiate nei pazienti adulti affetti da psoriasi cronica a placche (BSA ≥10% e Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ≥ 12 o ≥ 10), i quali erano candidati alla terapia sistemica o alla fototerapia, durante gli studi randomizzati in doppio cieco. Il 73% dei pazienti ammessi agli studi I e II sulla psoriasi erano stati precedentemente sottoposti a terapia sistemica o fototerapica. La sicurezza e l'efficacia di adalimumab sono state studiate anche nei pazienti adulti affetti da psoriasi cronica a placche da moderata a severa con concomitante psoriasi localizzata alla mano e/o al piede, i quali erano candidati alla terapia sistemica in uno studio randomizzato in doppio cieco (studio di fase III sulla psoriasi).

Lo studio I sulla psoriasi (REVEAL) ha valutato 1.212 pazienti entro tre periodi di trattamento. Nel corso del periodo A, ai pazienti è stato somministrato placebo o adalimumab ad una dose iniziale pari a 80 mg, seguita da una dose pari a 40 mg, a settimane alterne, somministrata ad iniziare dalla settimana successiva all'assunzione della dose iniziale. Dopo 16 settimane di terapia, i pazienti che hanno ottenuto almeno una risposta PASI 75 (in cui il punteggio PASI ha registrato un miglioramento pari ad almeno il 75% del valore al basale) sono stati ammessi al periodo B ed hanno ricevuto una dose di adalimumab pari a 40 mg, a settimane alterne, in aperto. I pazienti che hanno mantenuto una risposta ≥PASI 75 alla settimana 33 e che erano stati inizialmente randomizzati per la terapia attiva nel corso del periodo A sono stati nuovamente randomizzati nel periodo C a ricevere 40 mg di adalimumab, a settimane alterne, o placebo, per un ulteriore periodo di 19 settimane. In tutti i gruppi di trattamento, il punteggio PASI medio al basale è risultato pari a 18,9 ed il punteggio relativo al Physician's Global Assessment (PGA) è risultato di grado "moderato" nel 53% dei soggetti inclusi, "severo" nel 41% e "molto severo" nel 6%.

Lo studio II sulla psoriasi (CHAMPION) ha paragonato l'efficacia e la sicurezza di adalimumab rispetto al metotressato ed al placebo in 271 pazienti. Per un periodo di 16 settimane, i pazienti hanno ricevuto placebo, o metotressato con una dose iniziale pari a 7,5 mg successivamente elevata fino alla settimana 12 e con un massimo di 25 mg, o adalimumab alla dose iniziale di 80 mg seguita dalla dose di 40 mg somministrata a settimane alterne (a iniziare dalla settimana successiva all'assunzione della dose iniziale). Non sono disponibili dati che mettano a confronto adalimumab e metotressato oltre le 16 settimane di terapia. Nei pazienti trattati con metotressato che hanno raggiunto una risposta

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ 3  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





≥PASI 50 alla settimana 8 e/o alla settimana 12, non sono stati effettuati incrementi della dose. In tutti i gruppi di trattamento, il punteggio PASI al basale medio è risultato pari a 19,7 ed il punteggio PGA al basale è risultato da "lieve" (<1%) a "moderato" (48%) a "severo" (46%) a "molto severo" (6%).

I pazienti che hanno partecipato a tutti gli studi di Fase 2 e Fase 3 sulla psoriasi sono stati considerati idonei ad essere arruolati in uno studio di estensione in aperto, dove adalimumab è stato somministrato per un periodo aggiuntivo di almeno 108 settimane.

Negli studi I e II sulla psoriasi, l'endpoint primario è stato rappresentato dalla percentuale di pazienti che ha ottenuto una risposta PASI 75 rispetto al valore basale alla settimana 16 (vedere tabelle 17 e 18)

**Tabella 17**  
**Studio I sulla psoriasi (REVEAL)**  
**Risultati relativi all'efficacia alla settimana 16**

	placebo N = 398 n (%)	adalimumab 40 mg a settimane alterne N = 814 n (%)
≥ PASI 75 <sup>a</sup>	26 (6,5)	578 (70,9) <sup>b</sup>
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) <sup>b</sup>
PGA: guarigione/marcato miglioramento	17 (4,3)	506 (62,2) <sup>b</sup>

<sup>a</sup> la percentuale di pazienti che ha ottenuto una risposta PASI 75 è stata alcolata sotto forma di centre-adjusted rate  
<sup>b</sup> p<0,001, adalimumab vs. Placebo

**Tabella 18**  
**Studio II sulla psoriasi (CHAMPION)**  
**Risultati relativi all'efficacia alla settimana 16**

	placebo N = 53 n (%)	MTX N = 110 n (%)	adalimumab 40 mg a settimane alterne N=108 n (%)
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) <sup>a, b</sup>
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) <sup>c, d</sup>
PGA: guarigione/marcato miglioramento	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) <sup>a, b</sup>

<sup>a</sup> p<0,001 adalimumab vs. placebo  
<sup>b</sup> p<0,001 adalimumab vs. metotressato  
<sup>c</sup> p<0,01 adalimumab vs. placebo  
<sup>d</sup> p<0,05 adalimumab vs. Metotressato

Nel corso dello studio I sulla psoriasi, il 28% dei pazienti randomizzati a placebo alla settimana 33 dopo aver ottenuto una risposta PASI 75 rispetto al 5% di pazienti che ha proseguito la terapia con adalimumab, p<0,001, si è verificata una "perdita di risposta adeguata" (definita da un punteggio PASI che dopo la settimana 33 e prima della scadenza della settimana 52 sia risultato <PASI 50 rispetto al valore basale con un aumento minimo di 6 punti del punteggio PASI relativo alla settimana 33). Tra i pazienti in cui si è verificata la "perdita di risposta adeguata" dopo la

ПРУДНІКОВА І.О. 40  
СТ. ФАХІВЕЦЬ 3  
ІНСТРУКЦІЯ ЛЗ.





ri-randomizzazione per ricevere placebo, e che sono stati successivamente ammessi allo studio d'estensione in aperto, il 38% (25/66) ed il 55% (36/66) sono riusciti ad ottenere una risposta PASI 75 rispettivamente dopo 12 e 24 settimane di ri-trattamento.

Durante lo studio I sulla psoriasi, un totale di 233 pazienti tra coloro i quali avevano ottenuto una risposta PASI 75 alla sedicesima settimana e alla trentatreesima settimana e che avevano continuato la terapia con adalimumab fino alla cinquantaduesima settimana hanno continuato la somministrazione di adalimumab nello studio di estensione in aperto. In questi pazienti, le percentuali di risposta PASI 75 e PGA corrispondente a remissione totale della malattia o a persistenza di malattia minima sono state rispettivamente 69,6% e 55,7%, dopo un ulteriore periodo di 108 settimane di terapia somministrata in aperto (per un totale di terapia continuativa di 160 settimane).

Un totale di 347 pazienti, caratterizzati da una risposta stabile alla terapia, ha preso parte ad uno studio di estensione in aperto per la valutazione degli effetti della sospensione e della ripresa del trattamento. Durante il periodo di sospensione della terapia, i sintomi della psoriasi si sono ripresentati in maniera progressiva con un tempo medio di recidiva (progredendo fino ad uno stadio PGA "moderato" o peggiore) di circa 5 mesi. Nessuno di questi pazienti ha manifestato fenomeni di rebound durante il periodo di sospensione del trattamento. Complessivamente, il 76,5% dei pazienti (218/285) che erano entrati nella fase di ri-trattamento aveva ottenuto una risposta PGA corrispondente a remissione totale della malattia o a malattia minima dopo sedici settimane di terapia, indipendentemente dal fatto di aver avuto o meno riacutizzazione della malattia durante il periodo di sospensione dal farmaco (rispettivamente il 69,1% [123/178] e 88,8% [95/107] dei pazienti che avevano avuto o meno una riacutizzazione della malattia durante il periodo di sospensione). Durante la ripresa del trattamento è stato osservato un profilo di sicurezza del tutto simile a quello osservato durante il periodo precedente alla sospensione della terapia.

Miglioramenti significativi del DLQI (Dermatology Life Quality Index) sono stati dimostrati alla settimana 16 a partire dal valore basale rispetto al placebo (studi I e II) ed al metotressato (studio II). Nel corso dello studio I, anche i miglioramenti relativi ai punteggi complessivi delle componenti fisiche e mentali del SF-36 sono risultati significativi rispetto al placebo.

In uno studio d'estensione in aperto, tra i pazienti che a causa di risposta PASI inferiore al 50% avevano ricevuto incrementi della dose da 40 mg a settimane alterne alla dose di 40 mg ogni settimana, il 26,4% (92/349) e il 37,8% (132/349) ha ottenuto una risposta PASI 75 alla settimana 12 e 24, rispettivamente.

Lo studio di fase III sulla psoriasi (REACH) ha paragonato l'efficacia e la sicurezza di adalimumab rispetto al placebo in 72 pazienti affetti da psoriasi cronica a placche da moderata a severa e psoriasi localizzata alla mano e/o al piede. I pazienti hanno ricevuto una dose iniziale di 80 mg di adalimumab seguita dalla dose di 40 mg somministrata a settimane alterne (a iniziare dalla settimana successiva all'assunzione della dose iniziale) o placebo per 16 settimane. Alla settimana 16, una percentuale statisticamente maggiore di pazienti che aveva ricevuto adalimumab, ha ottenuto una risposta PGA corrispondente a remissione totale o pressoché totale della malattia alle mani e/o ai piedi rispetto ai pazienti che avevano ricevuto il placebo (rispettivamente 30,6% vs 4,3%, [P = 0,014]).

Lo studio IV sulla psoriasi ha paragonato l'efficacia e la sicurezza di adalimumab rispetto al placebo in 217 pazienti adulti affetti da psoriasi ungueale da moderata a severa. I pazienti hanno ricevuto una dose iniziale di 80 mg di adalimumab seguita da 40 mg a settimane alterne (a partire da una settimana dopo la dose iniziale) o di placebo per 26 settimane seguita da un trattamento in aperto con adalimumab per altre 26 settimane. Le valutazioni della psoriasi ungueale comprendevano il Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), il Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis (PGA-F) e il Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) (vedere tabella 19). Il trattamento con adalimumab ha dimostrato un beneficio terapeutico nei pazienti affetti da psoriasi ungueale con coinvolgimento cutaneo di grado variabile (BSA  $\geq 10\%$  (60% dei pazienti) e BSA  $< 10\%$  e  $\geq 5\%$  (40% dei pazienti)).

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ 3  
ГЕССІРАЦІТ АЗ.





**Tabella 19**  
**Risultati di efficacia dello studio Ps IV alle settimane 16, 26 e 52**

endpoint	settimana 16 controllato verso placebo		settimana 26 controllato verso placebo		settimana 52 In aperto
	placebo N=108	adalimumab 40 mg a settimane alterne N=109	placebo N=108	adalimumab 40 mg a settimane alterne N=109	adalimumab 40 mg a settimane alterne N=80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 <sup>a</sup>	3,4	46,6 <sup>a</sup>	65,0
PGA-F guarigione/marcato miglioramento e miglioramento di grado ≥2(%)	2,9	29,7 <sup>a</sup>	6,9	48,9 <sup>a</sup>	61,3
variazione percentuale nel punteggio NAPSI totale (%)	-7,8	-44,2 <sup>a</sup>	-11,5	-56,2 <sup>a</sup>	-72,2

<sup>a</sup> p<0,001, adalimumab vs. placebo

I pazienti trattati con adalimumab hanno mostrato miglioramenti statisticamente significativi alla settimana 26 rispetto al placebo nel DLQI.

#### *Psoriasi a placche pediatrica*

L'efficacia di adalimumab è stata valutata in uno studio randomizzato, controllato, in doppio cieco, su 114 pazienti pediatrici a partire dai 4 anni d'età con psoriasi cronica a placche grave (definita da un PGA ≥ 4 o BSA > 20% o BSA > 10% con lesioni molto spesse o PASI ≥ 20 o ≥ 10 con coinvolgimento facciale, genitale o di mani/piedi clinicamente rilevante) inadeguatamente controllata con la terapia topica e l'elioterapia o la fototerapia.

I pazienti hanno ricevuto adalimumab 0,8 mg/kg a settimane alterne (fino a 40 mg), 0,4 mg/kg a settimane alterne (fino a 20 mg), oppure metotressato 0,1 – 0,4 mg/kg una volta a settimana (fino a 25 mg). Alla settimana 16, un maggior numero di pazienti randomizzati ad adalimumab 0,8 mg/kg ha avuto risposte di efficacia positive (ad es., risposta PASI 75) rispetto a quelli randomizzati a 0,4 mg/kg a settimane alterne o a metotressato (tabella 20).

**Tabella 20**  
**Psoriasi a placche pediatrica: risultati relativi all'efficacia alla settimana 16**

	MTX <sup>a</sup> N=37	adalimumab 0,8 mg/kg a settimane alterne N=38
PASI 75 <sup>b</sup>	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: guarigione/marcato miglioramento <sup>c</sup>	15 (40,5%)	23 (60,5%)

<sup>a</sup> MTX = metotressato

<sup>b</sup> p=0,027, adalimumab 0,8 mg/kg vs. MTX

<sup>c</sup> p=0,083, adalimumab 0,8 mg/kg vs. MTX

ПРУДНІКОВА І.О.  
 СТ. ФАХІВЕЦЬ 3  
 РЕЄСТРАЦІЯ ЛЗ.





I pazienti che hanno ottenuto una risposta PASI 75 e un PGA corrispondente a remissione totale della malattia o a persistenza di malattia minima è stato interrotto il trattamento per un massimo di 36 settimane, e sono stati monitorati per la perdita del controllo della malattia (ovvero, un peggioramento della risposta PGA di almeno 2 gradi). I pazienti sono stati quindi ritrattati con adalimumab 0,8 mg/kg a settimane alterne per ulteriori 16 settimane, e le percentuali di risposta osservate durante il ritrattamento erano simili a quelle osservate durante il precedente periodo in doppio cieco: risposta PASI 75 del 78,9% (15 soggetti su 19) e PGA corrispondente a remissione totale della malattia o a persistenza di malattia minima del 52,6% (10 soggetti su 19).

КОПІЯ ЗГІДНО З  
ОРИГІНАЛОМ

Nel periodo in aperto dello studio, le risposte PASI 75 e PGA corrispondente a remissione totale della malattia o a persistenza di malattia minima sono state mantenute per ulteriori 52 settimane senza che siano emerse nuove problematiche di sicurezza.

### *Idrosadenite Suppurativa*

La sicurezza e l'efficacia di adalimumab sono state valutate in studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo e in uno studio di estensione in aperto, in pazienti adulti affetti da Idrosadenite Suppurativa (HS) di grado da moderato a severo, che erano intolleranti, presentavano una controindicazione o una risposta inadeguata ad almeno 3 mesi di terapia antibiotica sistemica. I pazienti in HS-I e HS-II avevano uno stadio Hurley II o III della malattia con almeno 3 ascessi o noduli infiammatori.

Lo Studio HS-I (PIONEER I) ha valutato 307 pazienti con 2 periodi di trattamento. Nel periodo A, i pazienti hanno ricevuto placebo o adalimumab ad una dose iniziale di 160 mg alla settimana 0, 80 mg alla settimana 2 e 40 mg ogni settimana a partire dalla settimana 4 fino alla settimana 11. Durante lo studio non era consentito l'uso concomitante di antibiotici. Dopo 12 settimane di trattamento, i pazienti che avevano ricevuto adalimumab nel periodo A sono stati randomizzati nel periodo B ad 1 dei 3 gruppi di trattamento (adalimumab 40 mg ogni settimana, adalimumab 40 mg a settimane alterne o placebo dalla settimana 12 alla settimana 35). I pazienti che erano stati randomizzati al placebo nel periodo A, sono stati assegnati a ricevere adalimumab 40 mg ogni settimana nel periodo B.

Lo Studio HS-II (PIONEER II) ha valutato 326 pazienti con 2 periodi di trattamento. Nel periodo A, i pazienti hanno ricevuto placebo o adalimumab ad una dose iniziale di 160 mg alla settimana 0 e 80 mg alla settimana 2 e 40 mg ogni settimana a partire dalla settimana 4 fino alla settimana 11. Durante lo studio il 19,3% dei pazienti ha continuato la terapia antibiotica orale che faceva all'inizio dello studio. Dopo 12 settimane di trattamento, i pazienti che avevano ricevuto adalimumab nel periodo A sono stati randomizzati nel periodo B ad 1 dei 3 gruppi di trattamento (adalimumab 40 mg ogni settimana, adalimumab 40 mg a settimane alterne o placebo dalla settimana 12 alla settimana 35). I pazienti che erano stati randomizzati al placebo nel periodo A, sono stati assegnati a ricevere placebo nel periodo B.

I pazienti che avevano preso parte agli Studi HS-I e HS-II erano idonei a partecipare ad uno studio di estensione in aperto in cui ogni settimana veniva somministrato adalimumab 40 mg. L'esposizione media in tutta la popolazione trattata con adalimumab è stata di 762 giorni. Durante tutti e 3 gli studi, i pazienti hanno usato tutti i giorni una soluzione di lavaggio antisettica topica.

### Risposta Clinica

La riduzione delle lesioni infiammatorie e la prevenzione del peggioramento degli ascessi e delle fistole drenanti sono state valutate utilizzando l'Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR; una riduzione di almeno il 50% nella conta totale di ascessi e noduli infiammatori senza aumento nella conta degli ascessi né di fistole drenanti rispetto al valore basale). La riduzione del dolore cutaneo riferito all'Idrosadenite Suppurativa (HS) è stata valutata utilizzando la Scala di Valutazione Numerica (Numeric Rating Scale) nei pazienti che erano entrati nello studio con un punteggio basale di almeno pari a 3 o superiore su una scala di 11 punti.

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ 3  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





Alla settimana 12, una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattati con adalimumab *verso* placebo ha raggiunto HiSCR. Alla settimana 12, una percentuale significativamente superiore di pazienti nello Studio HS-II ha mostrato una diminuzione clinicamente rilevante del dolore cutaneo riferito all'Idrosadenite Suppurativa (HS) (vedere tabella 21). I pazienti trattati con adalimumab presentavano un rischio significativamente ridotto di riacutizzazione della malattia durante le 12 settimane iniziali di trattamento.

КОПІЯ ЗГІДНО З  
ОРИГІНАЛОМ

**Tabella 21**  
**Risultati di efficacia a 12 settimane, studi HS I e II**

	studio HS I		studio HS II	
	placebo	adalimumab 40 mg a	placebo	adalimumab 40 mg a
hidradenitis suppurativa clinical response (HiSCR) <sup>a</sup>	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%) *	N = 163 45 (27,6%)	N = 163 96 (58,9%) ***
≥30% riduzione di dolore cutaneo <sup>b</sup>	N = 109 27 (24,8%)	N = 122 34 (27,9%)	N = 111 23 (20,7%)	N = 105 48 (45,7%) ***

\*  $p < 0,05$ ,

\*\*\*  $p < 0,001$ , adalimumab *versus* placebo

<sup>a</sup> tra tutti i pazienti randomizzati.

<sup>b</sup> tra i pazienti con una valutazione di dolore cutaneo legato all'Idrosadenite Suppurativa (HS)  $\geq 3$ , in base alla Scala di Valutazione Numerica 0 – 10; 0 = nessun dolore cutaneo, 10 = dolore cutaneo più forte che si possa immaginare.

Il trattamento con adalimumab 40 mg ogni settimana ha ridotto in maniera significativa il rischio di peggioramento di ascessi e fistole drenanti. Nelle prime 12 settimane degli Studi HS-I e HS-II, nel gruppo con placebo circa il doppio della percentuale dei pazienti ha avuto un peggioramento degli ascessi (23,0% vs 11,4%, rispettivamente) e delle fistole drenanti (30,0% vs 13,9%, rispettivamente) rispetto ai pazienti nel gruppo con adalimumab.

Miglioramenti maggiori della qualità della vita, definita come stato di salute generale correlato alla patologia cutanea e misurato attraverso il Dermatology Life Quality Index (DLQI; Studi HS-I e HS-II), sono stati dimostrati alla settimana 12 a partire dal valore basale rispetto al placebo, la soddisfazione globale dei pazienti in trattamento con il medicinale, misurata con il questionario Treatment Satisfaction Questionnaire - medication (TSQM; Studi HS-I e HS-II), e salute fisica misurata attraverso il Physical Component Summary Score del SF-36 (Studio HS-I).

Nei pazienti che alla settimana 12 avevano una risposta almeno parziale ad adalimumab 40 mg somministrato ogni settimana, la percentuale di HiSCR alla settimana 36 era superiore nei pazienti che avevano continuato adalimumab ogni settimana rispetto ai pazienti in cui la frequenza di somministrazione era stata ridotta a settimane alterne, o nei quali era stato sospeso il trattamento (vedere tabella 22).

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





Tabella 22

Percentuale di pazienti che hanno ottenuto HiSCRb alle settimane 24 e 36 dopo il riassegnamento del trattamento alla settimana 12 da adalimumab ogni settimana

	placebo (trattamento sospeso) N = 73	adalimumab 40 mg a settimane alterne N = 70	adalimumab 40 mg ogni settimana N = 70
settimana 24	24 (32,9%)	36 (51,4%)	40 (57,1%)
settimana 36	22 (30,1%)	28 (40,0%)	39 (55,7%)

- <sup>a</sup> pazienti con almeno una risposta parziale ad adalimumab 40 mg ogni settimana dopo 12 settimane di trattamento.
- <sup>b</sup> pazienti che rispettavano i criteri specificati nel protocollo per la perdita di risposta o per la mancanza di miglioramento ai quali è stato richiesto di interrompere gli studi ed erano stati considerati come non-responders.

Tra i pazienti con una risposta parziale alla settimana 12 e che hanno ricevuto una terapia settimanale senza interruzione con adalimumab, la percentuale di HiSCR alla settimana 48 era del 64,3% ed alla settimana 96 era del 65,1%. Nel trattamento a lungo termine con adalimumab 40 mg a settimana per 96 settimane non sono emerse nuove problematiche di sicurezza.

Tra i pazienti negli Studi HS-I e HS-II che avevano interrotto il trattamento con adalimumab alla settimana 12, la percentuale di HiSCR 12 settimane dopo la ripresa di adalimumab 40 mg ogni settimana, sono ritornati ai livelli simili a quelli osservati prima della sospensione (56,0%).

#### *Idrosadenite suppurativa negli adolescenti*

Non sono stati condotti studi clinici con adalimumab in pazienti adolescenti con HS. L'efficacia di adalimumab nel trattamento di pazienti adolescenti con HS è stata predetta in base all'efficacia dimostrata e alla relazione esposizione-risposta in pazienti adulti con HS ed alla plausibilità di un decorso di malattia, della patofisiologia e degli effetti del medicinale sono sostanzialmente simili a quelle degli adulti agli stessi livelli di esposizione. La sicurezza della dose raccomandata di adalimumab nella popolazione adolescente con HS si basa sul profilo di sicurezza cross-indicazione di adalimumab sia nei pazienti adulti che nei pazienti pediatrici a dosi simili o più frequenti (vedere paragrafo 5.2).

#### *Malattia di Crohn*

La sicurezza e l'efficacia di adalimumab sono state valutate in oltre 1.500 pazienti affetti da malattia di Crohn, da moderatamente a gravemente attiva (Crohn's Disease Activity Index = indice di attività della malattia di Crohn (CDAI)  $\geq 220$  e  $\leq 450$ ) in studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo. È stata consentita la somministrazione concomitante di dosi costanti di aminosalicilati, di corticosteroidi, e/o di agenti immunomodulatori ed il 80% dei pazienti ha continuato ad assumere almeno uno di questi farmaci.

L'induzione della remissione clinica (definita come CDAI  $< 150$ ) è stata valutata in due studi, studio CD I (CLASSIC I) e studio CD II (GAIN). Nello studio CD I, 299 pazienti mai trattati con anti-TNF sono stati randomizzati ad uno dei quattro gruppi di trattamento; il gruppo trattato con placebo alla settimana 0 e 2, il gruppo trattato con 160 mg di adalimumab alla settimana 0 e con 80 mg alla settimana 2, il gruppo trattato con 80 mg alla settimana 0 e 40 mg alla settimana 2, ed il gruppo trattato con 40 mg alla settimana 0 e 20 mg alla settimana 2. Nello studio CD II, 325 dei pazienti che avevano perso la risposta o si sono rivelati intolleranti ad infliximab sono stati randomizzati per ricevere 160 mg di adalimumab alla settimana 0 ed 80 mg di adalimumab alla settimana 2 oppure placebo alla settimana 0 ed alla settimana 2. I non-responders primari sono stati esclusi dagli studi e, di conseguenza, questi pazienti non sono stati sottoposti ad ulteriori valutazioni.

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ 3  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





Il mantenimento della remissione clinica è stato valutato nello studio CD III (CHARM). Nello studio CD III, 854 pazienti hanno ricevuto in aperto 80 mg di adalimumab alla settimana 0 e 40 mg alla settimana 2. Alla settimana 4, i pazienti sono stati randomizzati per ricevere 40 mg a settimane alterne, 40 mg ogni settimana, oppure il placebo; la durata totale dello studio è stata pari a 56 settimane. I pazienti che hanno manifestato una risposta clinica adeguata (diminuzione dell'indice CDAI  $\geq 70$ ) alla settimana 4 sono stati stratificati ed analizzati separatamente da coloro che non hanno manifestato una risposta clinica adeguata alla settimana 4. È stata consentita una riduzione graduale della dose di corticosteroidi dopo la settimana 8.

КОПІЯ ЗГІДНО З  
ОРИГІНАЛОМ

Le percentuali relative all'induzione della remissione e della risposta clinica dello studio CD I e dello studio CD II sono riportate nella tabella 23.

**Tabella 23**  
**Induzione della remissione e della risposta clinica**  
(percentuale di pazienti)

	studio CD I: pazienti mai trattati con infliximab			studio CD II: pazienti precedentemente trattati con infliximab	
	placebo N = 74	adalimumab 80/40 mg N = 75	adalimumab 160/80 mg N = 76	placebo N=166	adalimumab 160/80 mg N = 159
settimana 4					
remissione clinica	12%	24%	36%*	7%	21%*
risposta clinica (CR- 100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Tutti i valori p rappresentano i confronti a coppie delle percentuali di adalimumab verso placebo

\* p<0,001

\*\* p<0,01

Percentuali di remissione simili sono state osservate nel gruppo trattato con la dose di induzione pari a 160/80 mg ed a 80/40 mg entro la settimana 8 e gli eventi avversi si sono manifestati più frequentemente nel gruppo trattato con il dosaggio pari a 160/80 mg.

Nello studio CD III, alla settimana 4, il 58% (499/854) dei pazienti ha manifestato una risposta clinica adeguata ed è stato valutato nell'analisi primaria. Tra i pazienti che hanno manifestato una risposta clinica adeguata alla settimana 4, il 48% era stato esposto precedentemente a terapia con altri farmaci antagonisti del TNF. Le percentuali relative al mantenimento della remissione e della risposta clinica sono riportate nella tabella 24. I risultati relativi alla remissione clinica sono rimasti relativamente costanti a prescindere dall'esposizione precedente a farmaci anti-TNF. Alla settimana 56 il ricovero ospedaliero correlato alla malattia e gli interventi chirurgici erano statisticamente significativamente ridotti con adalimumab rispetto al placebo.

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ З  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





Tabella 24  
Mantenimento della remissione e della risposta clinica (percentuale di pazienti)

КОПІЯ ЗГІДНО З  
ОРИГІНАЛОМ

	placebo	40 mg adalimumab a settimane alterne	40 mg adalimumab ogni settimana
<b>settimana 26</b>	<b>N = 170</b>	<b>N = 172</b>	<b>N = 157</b>
remissione clinica	17%	40%*	47%*
risposta clinica (CR-100)	27%	52%*	52%*
pazienti in remissione senza trattamento steroideo per $\geq 90$ giorni <sup>a</sup>	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
<b>settimana 56</b>	<b>N = 170</b>	<b>N = 172</b>	<b>N = 157</b>
remissione clinica	12%	36%*	41%*
risposta clinica (CR-100)	17%	41%*	48%*
pazienti in remissione senza trattamento steroideo per $\geq 90$ giorni <sup>a</sup>	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

\*  $p < 0,001$  per confronti a coppie delle percentuali adalimumab verso placebo  
 \*\*  $p < 0,02$  per confronti a coppie delle percentuali adalimumab verso placebo  
<sup>a</sup> di coloro che sono stati trattati con corticosteroidi al basale

Tra i pazienti che non hanno evidenziato una risposta adeguata alla settimana 4, il 43% dei pazienti trattati con terapia di mantenimento a base di adalimumab ha manifestato una risposta adeguata entro la settimana 12 rispetto al 30% dei pazienti trattati con placebo. Tali risultati suggeriscono che alcuni pazienti che non hanno manifestato una risposta adeguata alla settimana 4 traggono giovamento dalla terapia di mantenimento continuata fino alla settimana 12. La terapia proseguita oltre le 12 settimane non ha portato ad un numero significativamente più elevato di risposte (vedere paragrafo 4.2).

117/276 pazienti dallo studio CD I e 272/777 pazienti provenienti da studi CD II e III sono stati seguiti per almeno 3 anni di terapia con adalimumab in aperto. Rispettivamente 88 e 189 pazienti hanno continuato a mantenere la remissione clinica. La risposta clinica (CR-100) è stata mantenuta rispettivamente in 102 e 233 pazienti.

#### Qualità della vita

Negli studi CD I e CD II, alla settimana 4 era raggiunto un miglioramento statisticamente significativo del punteggio totale del questionario IBDQ (disease-specific inflammatory bowel disease questionnaire) nei pazienti randomizzati a adalimumab 80/40 mg e 160/80 mg rispetto al placebo ed era visto alle settimane 26 e 56 nello studio CD III come pure tra i gruppi trattati con adalimumab rispetto al gruppo trattato con placebo.

#### *Malattia di Crohn in pazienti pediatrici*

Adalimumab è stato testato in uno studio clinico multicentrico, randomizzato, in doppio cieco disegnato per valutare l'efficacia e la sicurezza del trattamento di induzione e di mantenimento con dosi dipendenti dal peso corporeo ( $< 40$  kg o  $\geq 40$  kg) in 192 soggetti pediatrici di età compresa tra 6 e 17 anni (inclusi), con la Malattia di Crohn (MC) di grado da moderato a severo definita da un punteggio dell'Indice di Attività della Malattia di Crohn Pediatrica (Paediatric Crohn's Disease Activity Index - PCDAI)  $> 30$ . I soggetti dovevano aver fallito la terapia convenzionale (incluso un corticosteroide e/o un immunomodulatore) per MC. I soggetti, inoltre, potevano aver precedentemente perso la risposta o essere stati intolleranti ad infliximab.

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ З  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





Tutti i soggetti hanno ricevuto una terapia di induzione in aperto con una dose basata sul loro peso corporeo al basale: 160 mg alla settimana 0 e 80 mg alla settimana 2 per i soggetti con peso  $\geq 40$  kg, e rispettivamente, 80 mg e 40 mg per i soggetti con peso  $< 40$  kg.

Alla settimana 4, in base al loro peso corporeo i soggetti sono stati randomizzati 1:1 o nel regime di mantenimento a Bassa Dose o in quello a Dose Standard, come mostrato nella tabella 25.

КОПІЯ ЗГІАНУ З  
ОРИГІНАЛОМ

**Tabella 25**  
**Regime di mantenimento**

peso del paziente	bassa dose	dose standard
< 40 kg	10 mg a settimane alterne	20 mg a settimane alterne
$\geq 40$ kg	20 mg a settimane alterne	40 mg a settimane alterne

Risultati di efficacia

L'endpoint primario dello studio è stato la remissione clinica alla settimana 26, definita da un punteggio PCDAI  $\leq 10$ .

Le percentuali di remissione clinica e di risposta clinica (definite come riduzione del punteggio PCDAI di almeno 15 punti dal basale) sono riportate nella tabella 26. Le percentuali di interruzione dei corticosteroidi o degli immunomodulatori sono riportate nella tabella 27.

**Tabella 26**  
**Studio della malattia di Crohn pediatrica PCDAI di remissione clinica e di risposta**

	dose standard 40/20 mg a settimane alterne N = 93	bassa dose 20/10 mg a settimane alterne N = 95	valore P *
<b>settimana 26</b>			
remissione clinica	38,7%	28,4%	0,075
risposta clinica	59,1%	48,4%	0,073
<b>settimana 52</b>			
remissione clinica	33,3%	23,2%	0,100
risposta clinica	41,9%	28,4%	0,038

\* confronto valore P per dose standard *versus* bassa dose.

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ З  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





КОПІЯ ЗГІДНО  
ОРИГІНАЛОМ

**Tabella 27**  
**Studio della malattia di Crohn pediatrica**  
**discontinuazione dei corticosteroidi o immunomodulatori e remissione della fistola**

	dose standard 40/20 mg a settimane alterne	dose bassa 20/10 mg a settimane alterne	valore P <sup>1</sup>
<b>corticosteroidi discontinuati</b>	<b>N = 33</b>	<b>N = 38</b>	
settimana 26	84,8%	65,8%	
settimana 52	69,7%	60,5%	0,066
<b>discontinuazione di Immunomodulatori<sup>2</sup></b>	<b>N = 60</b>	<b>N = 57</b>	0,420
settimana 52	30,0%	29,8%	0,983
<b>remissione della Fistola<sup>3</sup></b>	<b>N = 15</b>	<b>N = 21</b>	
settimana 26	46,7%	38,1%	0,608
settimana 52,	40,0%	23,8%	0,303

<sup>1</sup> confronto valore P per dose standard *versus* dose bassa.  
<sup>2</sup> la terapia immunosoppressiva può essere interrotta solo alla o dopo la settimana 26 a discrezione dello sperimentatore se il soggetto ha raggiunto il criterio della risposta clinica  
<sup>3</sup> definito come chiusura di tutte le fistole che si stavano esaurendo al basale per almeno 2 visite consecutive post-basale

Per entrambi i gruppi di trattamento sono stati osservati incrementi (miglioramenti) statisticamente significativi dell'Indice di Massa Corporea e della velocità di accrescimento staturale dal basale alla Settimana 26 e 52.

In entrambi i gruppi di trattamento sono stati inoltre osservati miglioramenti statisticamente e clinicamente significativi rispetto al basale dei parametri di qualità di vita (incluso IMPACT III).

Cento pazienti (n = 100) dello Studio della Malattia di Crohn Pediatrica hanno continuato in uno studio di estensione in aperto a lungo termine. Dopo 5 anni di trattamento con adalimumab, il 74,0% (37/50) dei 50 pazienti rimasti nello studio ha continuato ad essere in remissione clinica e il 92,0% (46/50) dei pazienti ha continuato ad avere la risposta clinica per PCDAI.

*Colite Ulcerosa*

La sicurezza e l'efficacia di dosi multiple di adalimumab sono state valutate in pazienti adulti affetti da colite ulcerosa attiva di grado da moderato a severo (punteggio Mayo da 6 a 12 con un sottopunteggio endoscopico da 2 a 3) in studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo.

Nello studio UC-I, 390 pazienti non precedentemente trattati con antagonisti del TNF sono stati randomizzati in modo da assumere placebo alla settimana 0 e 2, 160 mg di adalimumab alla settimana 0 seguiti da 80 mg alla settimana 2 oppure 80 mg alla settimana 0 seguiti da 40 mg alla settimana 2. Dopo la settimana 2, i pazienti arruolati in entrambi i bracci con adalimumab hanno assunto 40 mg a settimane alterne. La remissione clinica (definita come punteggio di Mayo ≤ 2 con nessun sotto punteggio > 1) è stata valutata alla settimana 8.

Nello studio UC-II, 248 pazienti hanno assunto 160 mg di adalimumab alla settimana 0, 80 mg alla settimana 2 e 40 mg a settimane alterne, e 246 pazienti hanno assunto placebo. L'induzione della remissione è stata valutata alla settimana 8 mentre il mantenimento della remissione alla settimana 52.

Nello studio UC-I (rispettivamente 18% vs 9%, p=0.031) e nello studio UC-II (rispettivamente 17% vs 9%, p=0.019) i pazienti indotti con 160/80 mg di adalimumab hanno raggiunto la remissione clinica rispetto al placebo alla settimana 8 in percentuali superiori in modo statisticamente significativo. Nello studio UC-II, tra i pazienti trattati con adalimumab in remissione alla settimana 8, 21/41 (51%) erano in remissione alla settimana 52.

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ 3  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





I risultati globali dello studio di popolazione UC-II sono mostrati nella tabella 28.

**Tabella 28**  
**Risposta, remissione e guarigione della mucosa nello studio UC-II**  
**(percentuale di pazienti)**

КОPIЯ ЗГЛЯНО  
 ОРІГІНАЛОМ

	placebo	adalimumab 40 mg a settimane alterne
settimana 52	N = 246	N = 248
risposta clinica	18%	30%*
remissione clinica	9%	17%*
guarigione della mucosa	15%	25%*
remissione libera da steroidi per un periodo $\geq 90$ giorni <sup>a</sup>	6%	13%
	(N = 140)	(N = 150)
settimana 8 e 52	12%	24%
risposta prolungata	4%	8%
remissione prolungata	11%	19%

La remissione clinica è definita da un punteggio di Mayo  $\leq 2$  con nessun sottopunteggio  $> 1$ ;  
 La risposta clinica è definita come una riduzione del punteggio Mayo  $\geq 3$  e del 30%, oltre ad una diminuzione del sottopunteggio sanguinamento rettale  $\geq 1$  o un sottopunteggio sanguinamento rettale di 0 o 1 in valore assoluto;

- \*  $p < 0,05$  per adalimumab vs. placebo alla comparazione appaiata
- \*\*  $p < 0,001$  per adalimumab vs. placebo alla comparazione appaiata
- <sup>a</sup> di coloro che hanno assunto corticosteroidi come trattamento di base.

Dei pazienti che hanno risposto alla settimana 8, il 47% mostrava una risposta clinica, il 29% era in remissione, il 41% ha manifestato guarigione della mucosa e il 20% era in remissione clinica senza uso di steroidi per un periodo  $\geq 90$  giorni alla settimana 52.

Circa il 40% di pazienti arruolati nello studio UC-II aveva fallito il precedente trattamento a base di anti-TNF con infliximab. L'efficacia di adalimumab in quei pazienti si è dimostrata ridotta in confronto a quanto mostrato in pazienti non precedentemente trattati con anti TNF.

Tra i pazienti che avevano fallito il precedente trattamento con anti TNF, il 3% del braccio placebo e il 10% del braccio adalimumab ha raggiunto la remissione alla settimana 52.

I pazienti arruolati negli studi UC-I e UC-II hanno avuto la possibilità di entrare in uno studio aperto a lungo termine esteso (UC-III). Dopo tre anni di terapia a base di adalimumab, il 75% (301/402) ha continuato ad essere in remissione clinica in accordo al punteggio Mayo parziale.

Tasso di ospedalizzazione

Durante le 52 settimane degli studi UC-I e UC-II, è stata osservata una diminuzione delle ospedalizzazioni per tutte le cause e delle ospedalizzazioni correlate alla colite ulcerosa nel gruppo trattato con adalimumab rispetto al gruppo trattato con placebo. Il numero delle ospedalizzazioni per tutte le cause era di 0,18 soggetti per anno nel gruppo di trattamento con adalimumab rispetto al gruppo in trattamento con placebo (0,26 soggetti per anno) ed i corrispondenti dati relativi alle ospedalizzazioni correlate alla colite ulcerosa erano di 0,12 soggetti per anno rispetto a 0,22 soggetti per anno.

Qualità della vita

Nello studio UC-II, il trattamento con adalimumab ha portato ad un miglioramento del punteggio del questionario disease-specific inflammatory bowel disease questionnaire (IBDQ).





*Uveite*КОПІЯ ЗГІДНО З  
ОРИГІНАЛОМ

La sicurezza e l'efficacia di adalimumab sono state valutate in pazienti adulti con uveite non-infettiva intermedia, posteriore e panuveite, escludendo i pazienti con uveite anteriore isolata, in due studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo (UV I e II). I pazienti hanno ricevuto placebo o adalimumab a una dose iniziale di 80 mg seguita da 40 mg a settimane alterne a partire da una settimana dopo la dose iniziale. Erano consentite dosi stabili concomitanti di un immunosoppressore non biologico.

Lo Studio UV I ha valutato 217 pazienti con uveite attiva nonostante il trattamento con corticosteroidi (prednisone orale a una dose di 10-60 mg/die). Tutti i pazienti hanno ricevuto una dose standardizzata di prednisone pari a 60 mg/die all'ingresso nello studio per 2 settimane seguita da un programma obbligatorio di riduzione del dosaggio, fino alla sospensione totale del corticosteroide alla settimana 15.

Lo Studio UV II ha valutato 226 pazienti con uveite inattiva che al basale necessitavano di trattamento cronico con corticosteroide (prednisone orale da 10 a 35 mg/die) per controllare la loro malattia. I pazienti sono stati sottoposti successivamente a un programma obbligatorio di riduzione del dosaggio, fino alla sospensione totale del corticosteroide alla settimana 19.

L'endpoint primario di efficacia in entrambi gli studi era il "tempo al fallimento del trattamento". Il fallimento del trattamento è stato definito attraverso un parametro a più componenti basato su lesioni vascolari infiammatorie corioretiniche e/o retiniche, numero di cellule in camera anteriore (anterior chamber, AC), grado di opacità del vitreo (vitreous haze, VH) e migliore acuità visiva corretta (best corrected visual acuity, BCVA).

I pazienti che hanno completato gli Studi UV I e UV II erano eleggibili per essere arruolati in uno studio di estensione a lungo termine non controllato della durata originariamente programmata di 78 settimane. I pazienti sono stati autorizzati a continuare il medicinale in studio oltre la settimana 78 fino a quando hanno avuto accesso ad adalimumab.

Risposta clinica

I risultati di entrambi gli studi hanno dimostrato la riduzione statisticamente significativa del rischio di fallimento del trattamento nei pazienti trattati con adalimumab rispetto ai pazienti trattati con placebo (vedere Tabella 29). Entrambi gli studi hanno dimostrato un effetto precoce e prolungato di adalimumab sul tasso di fallimento del trattamento rispetto al placebo (vedere Figura 1).

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ З  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





Tabella 29  
Tempo al fallimento del trattamento negli studi UV I e UV II

КОПІЯ ЗГІДНО З  
ОРИГІНАЛОМ

analisi trattamento	N	fallimento N (%)	mediana del tempo al fallimento (mesi)	HR <sup>a</sup>	IC al 95% per l'HR <sup>a</sup>	valore P <sup>b</sup>
<b>tempo al fallimento del trattamento alla o dopo la settimana 6 nello studio UV I</b>						
analisi primaria (ITT)						
placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36; 0,70	< 0,001
<b>tempo al fallimento del trattamento alla o dopo la settimana 2 nello studio UV II</b>						
analisi primaria (ITT)						
placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
adalimumab	115	45 (39,1)	NV <sup>c</sup>	0,57	0,39; 0,84	0,004

Nota: il fallimento del trattamento alla o dopo la settimana 6 (studio UV I) oppure alla o dopo la settimana 2 (studio UV II) è stato contato come evento. Gli abbandoni a causa di motivi diversi dal fallimento del trattamento sono stati censurati al momento dell'abbandono.

- <sup>a</sup> HR di adalimumab rispetto al placebo dalla regressione proporzionale dei rischi con il trattamento come fattore.
- <sup>b</sup> Valore *p* bilaterale dal test dei ranghi logaritmici.
- <sup>c</sup> NV = non valutabile. Meno della metà dei soggetti a rischio ha avuto un evento.

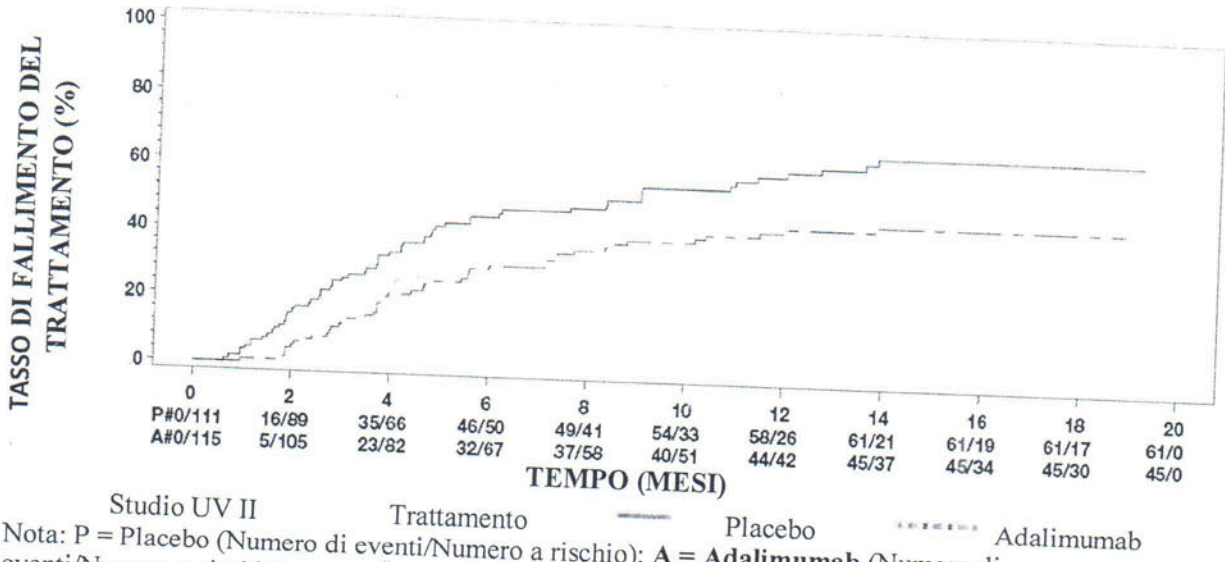
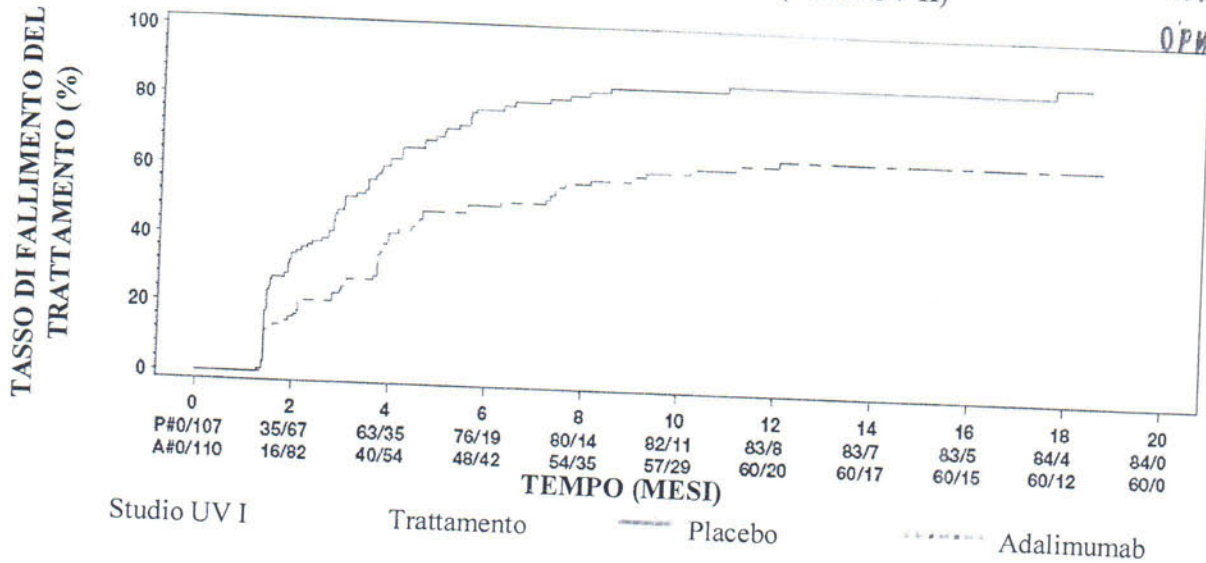
ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ З  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





Figura 2: curve di Kaplan-Meier del tempo al fallimento del trattamento alla o dopo la settimana 6 (studio UV I) o la settimana 2 (studio UV II)

КОПІЯ ЗГІДНО  
ОРИГІНАЛОМ



Nota: P = Placebo (Numero di eventi/Numero a rischio); A = Adalimumab (Numero di eventi/Numero a rischio).

Nello Studio UV I sono state osservate differenze statisticamente significative a favore di adalimumab rispetto al placebo per ogni componente del fallimento del trattamento. Nello Studio UV II sono state osservate differenze statisticamente significative solo per l'acuità visiva, mentre gli altri componenti erano numericamente a favore di adalimumab.

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ З  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





Dei 424 soggetti inclusi nell'estensione a lungo termine non controllata degli studi UV I ed UV II, 60 soggetti sono stati considerati non eleggibili (ad es. a causa di deviazioni o per complicazioni secondarie alla retinopatia diabetica, a causa di intervento chirurgico di cataratta o vitrectomia) e sono stati esclusi dall'analisi primaria di efficacia. Dei 364 pazienti rimanenti, 269 pazienti valutabili (74%) hanno raggiunto 78 settimane di trattamento in aperto con adalimumab. In base all'approccio utilizzato per l'osservazione dei dati, 216 (80,3%) sono stati in quiescenza (nessuna lesione infiammatoria attiva, grado di cellule AC  $\leq 0,5+$ , grado VH  $\leq 0,5+$ ) con una dose concomitante di steroidi  $\leq 7,5$  mg al giorno, e 178 (66,2%) sono stati in quiescenza senza trattamento steroideo. BCVA erano migliorati o mantenuti (deteriorazione < 5 lettere) nell'88,6% degli occhi alla settimana 78. I dati oltre la settimana 78 sono stati generalmente coerenti con questi risultati, ma il numero di soggetti arruolati è diminuito dopo questo periodo. Complessivamente, tra i pazienti che hanno interrotto lo studio, il 18% ha interrotto a causa di eventi avversi, e l'8% a causa di risposta insufficiente al trattamento con adalimumab.

Qualità della vita

Gli esiti riferiti dal paziente per quanto riguarda la funzione visiva sono stati misurati in entrambi gli studi clinici, utilizzando la scala NEI VFQ-25. Adalimumab è stato numericamente favorito per la maggior parte dei punteggi parziali con differenze medie statisticamente significative per la visione generale, il dolore oculare, la visione da vicino, la salute mentale e il punteggio totale nello Studio UV I e per la visione generale e la salute mentale nello studio UV II. Gli effetti legati alla visione non erano numericamente a favore di adalimumab per la visione del colore nello studio UV I e per la visione del colore, la visione periferica e la visione da vicino nello Studio UV II.

Uveite pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di adalimumab sono state valutate in uno studio randomizzato, controllato, in doppio cieco su 90 pazienti pediatrici dai 2 ai <18 anni di età con uveite anteriore non infettiva attiva associata ad artrite idiopatica giovanile (JIA) refrattari ad almeno 12 settimane di trattamento con metotressato. I pazienti hanno ricevuto placebo oppure 20 mg di adalimumab (se <30 kg) o 40 mg di adalimumab (se  $\geq 30$  kg) a settimane alterne in combinazione con la loro dose basale di metotressato.

L'endpoint primario di efficacia in entrambi gli studi era il "tempo al fallimento del trattamento". I criteri che definivano il fallimento del trattamento erano il peggioramento o l'assenza prolungata di un miglioramento dell'infiammazione oculare, il miglioramento parziale con sviluppo di comorbidità oculari prolungate o peggioramento delle comorbidità oculari esistenti, l'uso non consentito di medicinali concomitanti e la sospensione del trattamento per un periodo di tempo prolungato.

Risposta clinica

Adalimumab ha ritardato in misura significativa il tempo al fallimento del trattamento rispetto al placebo (vedere Figura 3,  $P < 0,0001$  dal test dei ranghi logaritmici). La mediana del tempo al fallimento del trattamento è stata di 24,1 settimane per i soggetti trattati con placebo, mentre la mediana del tempo al fallimento del trattamento è risultata non valutabile per i soggetti trattati con adalimumab in quanto meno di metà di questi soggetti è andata incontro a fallimento del trattamento. Adalimumab ha ridotto in maniera significativa il rischio di fallimento del trattamento nella misura del 75% rispetto al placebo, come evidenziato dal rapporto di rischio (HR = 0,25 [IC al 95%: 0,12; 0,49]).

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ 3  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.

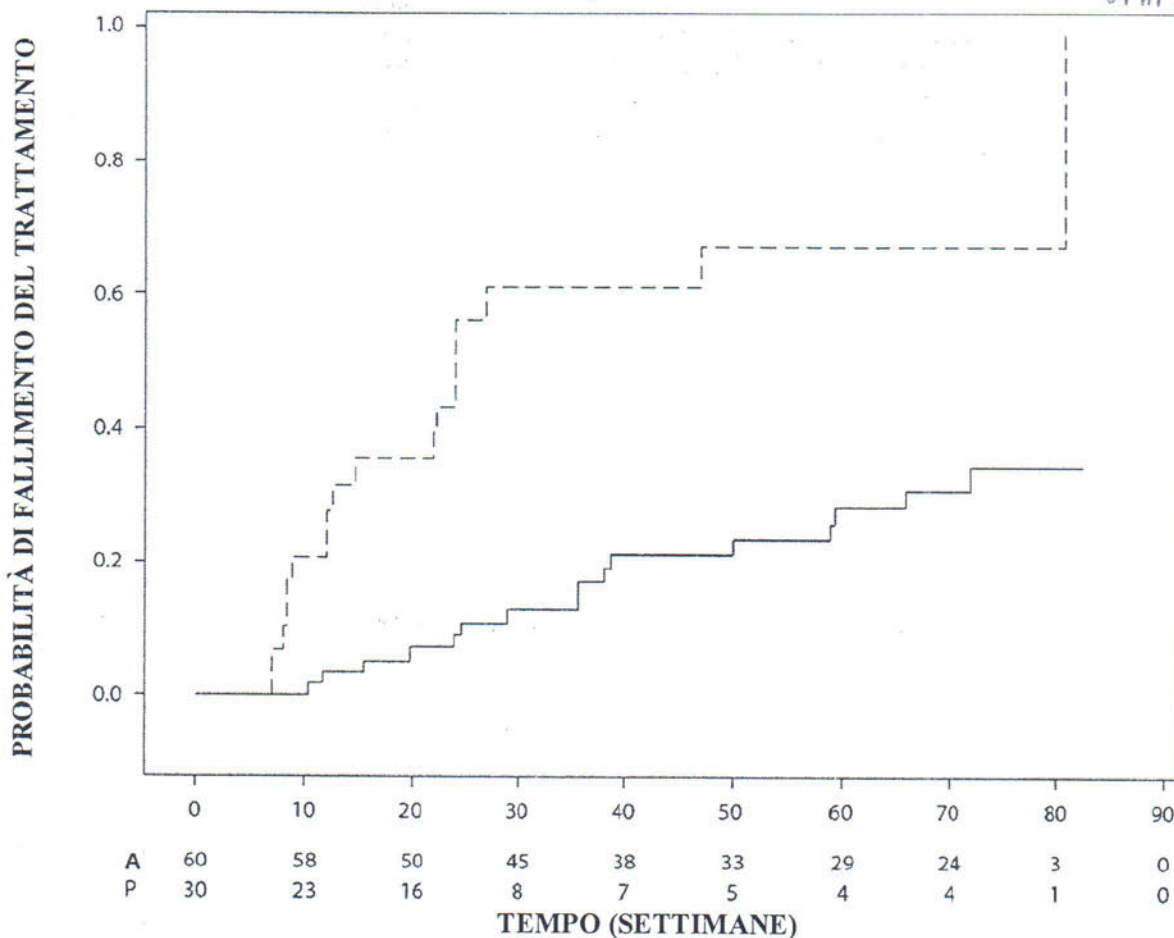




Figura 3: curve di Kaplan-Meier del tempo al fallimento del trattamento nello studio sull'uveite pediatrica

КОПІЯ ЗГІДНО З

ОРИГІНАЛОМ



TEMPO (SETTIMANE)

Trattamento ----- Placebo \_\_\_\_\_ Adalimumab

Nota: P = Placebo (Numero a rischio); A = Adalimumab (Numero a rischio).

### Immunogenicità

Durante il trattamento con adalimumab potrebbero formarsi anticorpi anti-adalimumab. La formazione di anticorpi anti-adalimumab è associata all'aumento della clearance ed alla riduzione dell'efficacia di adalimumab. Non esiste una correlazione evidente tra la presenza di anticorpi anti-adalimumab e l'insorgenza di eventi avversi.

### Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi condotti con il prodotto medicinale di riferimento adalimumab in uno o più sottogruppi di popolazione pediatrica nella colite ulcerosa (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ З  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento e distribuzione

Dopo la somministrazione sottocutanea di una singola dose di 40 mg, l'assorbimento e la distribuzione di adalimumab sono stati lenti, con picchi di concentrazione sierica raggiunti circa 5 giorni dopo la somministrazione. La biodisponibilità media assoluta di adalimumab rilevata nei tre studi dopo una dose sottocutanea unica di 40 mg è stata del 64%. Dopo dosi endovenose singole da 0,25 a 10 mg/kg, le concentrazioni sono state proporzionali alla dose. Dopo dosi di 0,5 mg/kg (-40 mg), la clearance è variata da 11 a 15 mL/ora, il volume di distribuzione (Vss) è variato dai 5 ai 6 litri, e l'emivita media della fase finale è stata di circa due settimane. Le concentrazioni di adalimumab nel liquido sinoviale in diversi pazienti affetti da artrite reumatoide sono variate del 31-96% rispetto a quelle sieriche.

In seguito a somministrazione sottocutanea di 40 mg di adalimumab ogni due settimane in pazienti adulti con artrite reumatoide (AR) le concentrazioni minime allo stato stazionario sono state in media di circa 5 µg/mL (senza terapia concomitante con metotressato) e 8-9 µg/mL (in combinazione con metotressato). I livelli sierici minimi di adalimumab allo stato stazionario a seguito di dosaggi sottocutanei da 20, 40 e 80 mg ogni 2 settimane o settimanalmente sono aumentati approssimativamente in maniera pressoché dose- dipendente.

In seguito alla somministrazione di 24 mg/m<sup>2</sup> di adalimumab (fino ad un massimo di 40 mg) per via sottocutanea a settimane alterne a pazienti di età dai 4 ai 17 anni affetti da artrite idiopatica giovanile poliarticolare (JIA), la concentrazione sierica minima media allo stato basale di adalimumab (valori misurati a partire dalla 20a fino alla 48a settimana) è stata pari a 5,6 ± 5,6 µg/mL (102% CV) con adalimumab senza l'uso concomitante di metotressato ed a 10,9 ± 5,2 µg/mL (47,7% CV) con metotressato somministrato in concomitanza.

Nei pazienti con JIA poliarticolare di età da 2 a <4 anni o di 4 anni e oltre di peso < 15 kg trattati con adalimumab 24 mg/m<sup>2</sup> il valore medio minimo allo stato stazionario della concentrazione sierica di adalimumab è stato di 6,0 ± 6,1 µg/mL (101% CV) con adalimumab senza l'uso concomitante di metotressato e di 7,9 ± 5,6 µg/mL (71,2% CV) in co-somministrazione con metotressato.

A seguito della somministrazione sottocutanea di 24 mg/m<sup>2</sup> (fino ad un massimo di 40 mg), a settimane alterne a pazienti di età compresa tra 6 e 17 anni con artrite associata ad entesite, il valore medio minimo delle concentrazioni sieriche di adalimumab allo stato stazionario (valori misurati alla settimana 24) sono stati di 8,8 ± 6,6 µg/mL per adalimumab senza l'uso concomitante di metotressato e di 11,8 ± 4,3 µg/mL in co-somministrazione con metotressato.

Nei pazienti adulti affetti da psoriasi la concentrazione minima allo stato stazionario è risultata essere in media di circa 5 µg/mL durante il trattamento con una dose di adalimumab pari a 40 mg, somministrata a settimane alterne, in monoterapia.

Dopo la somministrazione di 0,8 mg/kg (fino a un massimo di 40 mg) per via sottocutanea a settimane alterne nei pazienti pediatrici con psoriasi cronica a placche, le concentrazioni sieriche medie (±SD) dei livelli minimi di adalimumab allo stato stazionario erano circa 7,4 ± 5,8 µg/mL (79% CV).

Dopo somministrazione sottocutanea di 40 mg di adalimumab a settimane alterne in pazienti adulti con spondiloartrite assiale non radiografica, la concentrazione media (±DS) minima allo stato stazionario alla settimana 68 è stata di 8,0 ± 4,6 µg/mL.

Nei pazienti adulti con idrosadenite suppurativa, una dose pari a 160 mg di adalimumab alla settimana 0 seguita da 80 mg alla settimana 2 ha ottenuto concentrazioni sieriche minime di adalimumab di circa 7-8 µg/mL alla settimana 2 e alla settimana 4. Le concentrazioni medie allo stato stazionario alla settimana 12 fino alla settimana 36 erano circa 8-10 µg/mL durante il trattamento con adalimumab 40 mg a settimana.

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ З  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





КОPIЯ ЗГІДНО З  
ОРИГІНАЛОМ

L'esposizione ad adalimumab nei pazienti adolescenti con HS è stata predetta usando modelli e simulazione farmacocinetica di popolazione basati sulla farmacocinetica cross-indicazione in altri pazienti pediatrici (psoriasi pediatrica, artrite idiopatica giovanile, malattia di Crohn pediatrica e artrite associata ad entesite). Lo schema posologico raccomandato per gli adolescenti con HS è di 40 mg a settimane alterne. Dato che l'esposizione ad adalimumab potrebbe essere influenzata dalla massa corporea, gli adolescenti che hanno un peso corporeo maggiore e una risposta inadeguata possono beneficiare della dose raccomandata per gli adulti di 40 mg ogni settimana.

Nei pazienti con malattia di Crohn, la dose di carico con 80 mg di adalimumab alla settimana 0 seguita da 40 mg di adalimumab alla settimana 2 ha ottenuto concentrazioni sieriche minime di adalimumab di circa 5,5 µg/mL durante il periodo di induzione. Una dose di carico con 160 mg di adalimumab alla settimana 0 seguita da 80 mg di adalimumab alla settimana 2 ha ottenuto concentrazioni sieriche minime di adalimumab di circa 12 µg/mL durante il periodo di induzione. Sono stati osservati livelli medi allo stato stazionario di circa 7 µg/mL nei pazienti con malattia di Crohn che hanno ricevuto una dose di mantenimento di 40 mg di adalimumab ogni due settimane.

Nei pazienti pediatrici con MC di grado da moderato a severo, la dose di induzione di adalimumab in aperto era 160/80 mg o 80/40 mg alle settimane 0 e 2, rispettivamente, a seconda del cut-off del peso corporeo a 40 kg. Alla settimana 4, i pazienti erano randomizzati 1:1 sulla base del peso corporeo nei gruppi del trattamento di mantenimento o alla Dose Standard (40/20 mg a settimane alterne) o alla Dose Bassa (20/10 mg a settimane alterne). Le concentrazioni sieriche medie (±SD) dei livelli minimi di adalimumab raggiunte alla settimana 4 erano 15,7±6,6 µg/mL per i pazienti ≥ 40 kg (160/80 mg) e 10,6±6,1 µg/mL per i pazienti < 40 kg (80/40 mg).

Per i pazienti che rimanevano nella loro terapia randomizzata, le concentrazioni medie dei livelli minimi(±SD) di adalimumab alla settimana 52 erano 9,5±5,6 µg/mL per il gruppo a Dose Standard e 3,5±2,2 µg/mL per il gruppo a Bassa Dose. Le concentrazioni medie dei livelli minimi erano mantenute nei pazienti che continuavano a ricevere il trattamento di adalimumab a settimane alterne per 52 settimane. Per i pazienti che aumentavano la dose da un regime a settimane alterne a uno settimanale, le concentrazioni sieriche medie (±SD) di adalimumab alla settimana 52 erano 15,3±11,4µg/mL (40/20 mg, a settimana) and 6,7±3,5 µg/mL (20/10 mg, a settimana).

Nei pazienti affetti da colite ulcerosa, una dose di carico di 160 mg di adalimumab alla settimana 0 seguita da 80 mg di adalimumab alla settimana 2 ha ottenuto una concentrazione sierica minima di adalimumab di circa 12 µg/mL durante il periodo di induzione. Sono stati osservati livelli medi allo stato stazionario di circa 8 µg/mL nei pazienti con colite ulcerosa che hanno ricevuto una dose di mantenimento di 40 mg di adalimumab ogni due settimane.

Nei pazienti adulti affetti da uveite, una dose di carico di 80 mg di adalimumab alla settimana 0 seguita da 40 mg di adalimumab a settimane alterne a partire dalla settimana 1 ha determinato concentrazioni medie allo stato stazionario di circa 8-10 µg/mL.

L'esposizione ad adalimumab nei pazienti pediatrici con uveite è stata predetta usando modelli e simulazione farmacocinetica di popolazione basati sulla farmacocinetica cross-indicazione in altri pazienti pediatrici (psoriasi pediatrica, artrite idiopatica giovanile, malattia di Crohn pediatrica e artrite associata ad entesite). Non sono disponibili dati sull'esposizione clinica relativi all'uso di una dose di carico nei bambini di età inferiore ai 6 anni. Le esposizioni previste indicano che in assenza di metotressato una dose di carico potrebbe causare un aumento iniziale dell'esposizione sistemica.

Dal modello e dalla simulazione farmacocinetica e farmacocinetica/ farmacodinamica di popolazione è stato previsto che l'esposizione e l'efficacia di adalimumab sono paragonabili in pazienti trattati con 80 mg a settimane alterne e in quelli trattati con 40 mg ogni settimana (compresi i pazienti adulti con AR, HS, CU, MC o Ps, pazienti con HS negli adolescenti e nei pazienti pediatrici ≥ 40 kg con MC).

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ 3  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





235

## Relazione esposizione-risposta nella popolazione pediatrica

Sulla base dei risultati degli studi clinici in pazienti con JIA (pJIA e ERA), è stato stabilito una relazione esposizione-risposta tra le concentrazioni plasmatiche e la risposta PedACR 50. La concentrazione plasmatica apparente di adalimumab che produce metà della massima probabilità di risposta PedACR 50 (EC50) è stata 3 µg/mL (95% IC: 1-6 µg/mL).

КОПІЯ ЗГІДНО  
ОРИГІНАЛОМ

Le relazioni esposizione-risposta tra la concentrazione di adalimumab e l'efficacia in pazienti pediatrici affetti da psoriasi cronica a placche di grado severo sono state stabilite per PASI 75 e PGA corrispondente a remissione totale della malattia o a persistenza di malattia minima rispettivamente. PASI 75 e PGA corrispondente a remissione totale della malattia o a persistenza di malattia minima sono aumentati all'aumentare delle concentrazioni di adalimumab, entrambi con una simile EC50 apparente di circa 4,5 µg/mL (95% IC 0,4-47,6 e 1,9-10,5, rispettivamente).

### Eliminazione

Le analisi di farmacocinetica di popolazione, su un campione di più di 1.300 pazienti con AR, hanno evidenziato una tendenza ad un apparente aumento della clearance di adalimumab con l'aumentare del peso corporeo. Dopo correzione per le differenze di peso corporeo, sesso ed età sono risultati avere un effetto minimo sulla clearance di adalimumab. I livelli sierici di adalimumab libero (non legato agli anticorpi anti-adalimumab – AAA) sono stati più bassi nei pazienti con titoli misurabili di AAA.

### Insufficienza epatica o renale

Adalimumab non è stato studiato in pazienti con insufficienza renale o epatica.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per gli esseri umani in base a studi di tossicità sulle dosi singole e multiple e di genotossicità.

È stato condotto uno studio sulla tossicità nello sviluppo embrio-fetale/sviluppo perinatale in scimmie cinomologhe con dosaggi di 0, 30 e 100 mg/kg (9-17 scimmie/gruppo); tale studio non ha evidenziato danni fetali provocati da adalimumab. Sia le prove di cancerogenesi che le valutazioni standard sulla fertilità e sulla tossicità postnatale non sono state condotte a causa di mancanza di modelli appropriati per un anticorpo con limitata reattività crociata per il TNF nei roditori e lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti nei roditori.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Acido adipico  
Acido citrico monoidrato  
Sodio cloruro  
Mannitolo  
Polisorbato 80  
Acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH)  
Sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH)  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ З  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





**6.3 Periodo di validità**

30 mesi

КОПІЯ ЗГІДНО З  
ОРИГІНАЛОМ

**6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2°C–8°C). Non congelare. Tenere la siringa preriempita/penna preriempita nell’imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce. Non agitare.

Una singola siringa preriempita/penna preriempita di Hyrimoz può essere conservata a temperature fino a un massimo di 25°C per un periodo di non oltre 21 giorni. La siringa preriempita/penna preriempita deve essere protetta dalla luce e gettata se non usata durante il periodo dei 21 giorni.

**6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Hyrimoz 20 mg soluzione iniettabile in una siringa preriempita monouso

Hyrimoz è fornito in una siringa monouso di vetro tipo I trasparente con un tappo di gomma e un ago in acciaio inossidabile con un dispositivo automatico di sicurezza per l’ago con impugnatura per le dita, cappuccio di gomma dell’ago e stantuffo di plastica, contenente 0,4 mL di soluzione.

Confezioni da 2 siringhe preriempite in un blister

Hyrimoz 40 mg soluzione iniettabile in una siringa preriempita monouso

Hyrimoz è fornito in una siringa monouso di vetro tipo I trasparente con un tappo di gomma e un ago in acciaio inossidabile con un dispositivo automatico di sicurezza per l’ago con impugnatura per le dita, cappuccio di gomma dell’ago e stantuffo di plastica, contenente 0,8 mL di soluzione.

Confezioni da 1 e 2 siringhe preriempite in un blister

Confezione multipla contenente 6 (3 confezioni da 2) siringhe preriempite in un blister

Hyrimoz 40 mg soluzione iniettabile in una penna preriempita monouso SensoReady

Hyrimoz è fornito in una siringa monouso preriempita assemblata in una penna di forma triangolare con finestrella trasparente ed etichetta (penna SensoReady). La siringa all’interno della penna è di vetro tipo I con un ago in acciaio inossidabile, un cappuccio di gomma interno dell’ago e un tappo di gomma, contenente 0,8 mL di soluzione.

Confezioni da 1 e 2 penne preriempite

Confezione multipla contenente 6 (3 confezioni da 2) penne preriempite

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Istruzioni complete per l’uso sono riportate nel foglio illustrativo, paragrafo 7, “Istruzioni per l’uso”.

**7. TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6250 Kundl  
Austria

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ З  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.





237

**8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Hyrimoz 20 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita con ago di sicurezza  
EU/1/18/1286/007

КОПІЯ ЗГІАНО З  
ОРИГІНАЛОМ

Hyrimoz 40 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita con ago di sicurezza  
EU/1/18/1286/001  
EU/1/18/1286/002  
EU/1/18/1286/003

Hyrimoz 40 mg soluzione iniettabile in penna pre-riempita  
EU/1/18/1286/004  
EU/1/18/1286/005  
EU/1/18/1286/006

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 26 luglio 2018

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell' Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

ПРУДНІКОВА І.О.  
СТ. ФАХІВЕЦЬ З  
РЕЄСТРАЦІЇ ЛЗ.

