|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|   | «Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылаукомитеті» РММ төрағасының 2021 ж. «\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_бұйрығымен**БЕКІТІЛГЕН** |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

**Дәрілік препаратты медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулық (Қосымша парақ)**

**▼** Дәрілік препаратқа қосымша мониторинг жүргізіледі, ол қауіпсіздігі жөніндегі жаңа ақпаратты жылдам анықтауға ықпал етеді. Бұл қауіпсіздігі жөніндегі жаңа ақпаратты қысқа мерзім ішінде анықтауға мүмкіндік береді. Біз денсаулық сақтау жүйесінің қызметкерлерінен күдік тудырған кез келген жағымсыз реакциялар туралы хабарлап отыруын өтінеміз.

**Саудалық атауы**

СинноРА

**Халықаралық патенттелмеген атауы**

Адалимумаб

**Дәрілік түрі, дозасы**

Инъекцияға арналған ерітінді 40 мг/0.8 мл

**Фармакотерапиялық тобы**

Антинеопластикалық және иммуномодуляциялайтын препараттар. Иммунодепрессанттар. Альфа ісіктерінің некроз факторы тежегіштері. Адалимумаб.

АТХ коды L04АВ04

**Қолданылуы**

*Ревматоидтық артрит*

СинноРА препараты (метотрексатпен біріктірілімде) келесілер:

- метотрексатты қоса алғанда, аурудың ағымын модификациялайтын ревматизмге қарсы препараттарға тиісінше жауап болмаған кезде, ересек пациенттердегі ревматоидтық артриттің орташа және жоғары дәрежелі белсенділігін емдеу үшін;

- алдын ала метотрексатпен ем қабылдамаған ересектердегі ауыр түрдегі белсенді және үдемелі ревматоидтық артритті емдеу үшін қолданылады.

СинноРА препаратын метотрексат жағымсыз болған немесе метотрексатты қолданып емдеуді жалғастыруға мүмкіндік болмаған жағдайда монотерапия режимінде қолдануға болады.

СинноРА препараты буындардың зақымдануының үдеуі жиілігінің төмендегенін көрсетті, ол рентгенография арқылы расталды, және метотрексатпен біріктіріп қолданғанда функционалдық статустың жақсарғанын көрсетті.

*Псориаздық артрит (ПсА)*

СинноРА препараты псориаздық артриті бар ересек пациенттердегі белсенді артрит белгілері мен симптомдарын азайту үшін; шеткері буындар зақымдануларының рентгенографиялық жолмен өлшенген үдеуін баяулату үшін, аурудың симметриялық полиартикулярлық түрі бар пациенттерде және функционалдық жай-күйді жақсарту үшін қолданылады.

СинноРА препаратын бөлек немесе метотрексатпен немесе биологиялық емес басқа препараттармен (DMARD) бірге қолдануға болады.

*Аксиальді спондилоартрит*

Шорбуынданатын спондилит (ШС)

СинноРА препараты шорбуынданатын белсенді спондилиті бар ересек пациенттерде аурудың белгілері мен симптомдарын азайту үшін қолданылады.

Рентгенографиялық емес аксиальді спондилоартрит (аксиальді спондилоартрит, рентгенографиялық жолмен расталмаған ШС)

СинноРА препараты белсенді рентгенографиялық емес аксиальді спондилоартриті бар ересек пациенттерде ревматизмге қарсы препараттарға тиісінше жауап болмаған жағдайда, аурудың белгілері мен симптомдарын азайту үшін қолданылады.

Егер сізде аталған дәрілерге реакция жеткіліксіз болса, сіздің ауруыңыздың белгілері мен симптомдарын азайту үшін сізге СинноРА беріледі.

*Крон ауруы (КА)*

СинноРА препараты белсенділігі орташа немесе жоғары дәрежедегі Крон ауруы бар ересек пациенттерде дәстүрлі ем тиімсіз болған жағдайда, сондай-ақ, инфликсимабты қолдануға клиникалық жауабы болмаған немесе соңғысы жағымсыз болған пациенттерде аурудың белгілері мен симптомдарын азайту, клиникалық ремиссиясын индукциялау және демеп тұру үшін қолданылады.

*Ойық жаралы колит (ОК)*

СинноРА препараты кортикостероидтармен және/немесе 6-меркаптопуринмен немесе азатиопринмен емдеуді қоса, дәстүрлі емге клиникалық жауап болмаған, немесе жақпаушылық құбылыстары анықталған, немесе әуел бастан қарсы көрсетілімді болған ересек пациенттерде белсенділігі орташа және жоғары дәрежедегі ойық жаралы колитті емдеу үшін қолданылады.

*Түйіндақты псориаз (ТП)*

СинноРА препараты жүйелі ем немесе фототерапия ұсынылған ересек пациенттердегі орташа және ауыр созылмалы түйіндақты псориазды емдеу үшін қолданылады.

СинноРА препараты жүйелі ем ұсынылған ересек пациенттерде тырнақтардың орташа және ауыр псориазын емдеуге арналған.

Педиатрияда

*Ювенильді ревматоидтық артрит (ЮРА)*

Полиартикулярлық ювенильді идиопатиялық артрит

СинноРА препараты белсенділігі орташа және жоғары дәрежелі полиартикулярлық артриті бар, 2 жастан бастап және одан үлкен балаларда аурудың белгілері мен симптомдарын азайту үшін қолданылады.

СинноРА препаратын метотрексатпен бірге немесе монотерапия түрінде қолдануға болады.

*Энтезитпен байланысты артрит*

СинноРА препараты 6 жасқа толған және одан үлкен, дәстүрлі емге тиісінше жауап болмаған немесе оның жақпаушылығы анықталған пациенттерде энтезитпен байланысты белсенді артритті емдеуге арналған.

*Крон ауруы (КА)*

СинноРА препараты 6 жасқа толған және одан үлкен, белсенділігі жоғары Крон ауруы бар балаларда дәстүрлі ем тиімсіз болған жағдайда, аурудың белгілері мен симптомдарын азайту үшін, клиникалық ремиссиясын индукциялау және демеу үшін қолданылады.

*Созылмалы түйіндақты псориаз*

СинноРА препараты 4 жастан бастап балалар мен жасөспірімдерде жергілікті емге немесе фототерапияға жауап талапқа сай болмаған жағдайда, сондай-ақ, жергілікті ем немесе фототерапия қарсы көрсетілімді болған пациенттерде созылмалы түйіндақты псориазды (ауыр дәрежелі) емдеуге арналған.

**Қолдануды бастағанға дейін қажетті мәліметтер тізбесі**

***Қолдануға болмайтын жағдайлар***

- адалимумабқа немесе препараттың қандай-да бір басқа компонентіне жоғары сезімталдық;

- белсенді туберкулез немесе сепсис және оппортунистік инфекциялар сияқты басқа ауыр инфекциялар;

- жүректің ауырлығы орташа және ауыр жеткіліксіздігі (NYHA бойынша III/IV класы).

***Қолдану кезінде қажетті сақтық шаралары***

Биологиялық препараттардың қолданылуын бақылауды жақсарту үшін, енгізілген препараттың саудалық атауын, серия нөмірін нақты анықтап алу қажет.

*Инфекциялар*

Күрделі инфекциялар: ІНФ блокаторларын қолданған пациенттерде бактериялық, микобактериялық, инвазивтік зеңдік (диссеминацияланған немесе экстрапульмональді гистоплазмоз, аспергиллез, кокцидоидомикоз), вирустық, паразиттік немесе басқа оппортунистік инфекциялар байқалды. СинноРА препаратын қоса, ІНФ антагонистерін қолданғанда, сепсистің, сирек жағдайда туберкулездің, кандидоздың, листериоздың, легионеллездің және пневмоцистік инфекцияның дамығаны туралы да хабарланған. Клиникалық зерттеулерде басқа да күрделі инфекциялар: пневмония, пиелонефрит, сепсистік артрит және септицемия байқалды. Инфекциялар дамыған (соның ішінде, өлімге соқтырған) пациенттердің ауруханаға түскені мәлімденді. Күрделі инфекциялардың көпшілігі иммуносупрессивтік дәрілерді қолдану мен негізгі ауру аясында дамыған. Созылмалы немесе орныққан инфекцияларды қоса, белсенді инфекция үдерісі бар пациенттерде СинноРА препаратын, инфекция бақылауға алынғанға дейін қолданбаған дұрыс. Туберкулезге шалдыққан пациентпен қарым-қатынаста болған немесе туберкулезге шалдығу деңгейі жоғары елдерден немесе микоз (гистоплазмоз, кокцидоидомикоз немесе бластомикоз) бойынша эндемиялық аймақтардан оралған пациенттерде СинноРА препаратын қолдануды бастағанға дейін пайдасы/қаупі арақатынасын бағалау керек. ІНФ басқа антагонистерін қолданғандағы сияқты, инфекциялардың (соның ішінде, туберкулездің)дамуы мүмкіндігін ескере отырып, пациенттерді СинноРА препаратымен емдеуге дейін, емдеу кезінде және емдеуден кейін мұқият қадағалау керек. СинноРА препаратымен емдеу кезінде жаңа инфекция дамыған пациенттерді тексерулерді толық көлемде жүргізу және мұқият қадағалау қажет. Ауыр инфекция немесе сепсис дамыған жағдайда, емдеу тоқтатылады және инфекция бақылауға алынғанға дейін сәйкесінше микробқа қарсы немесе зеңге қарсы препараттарды қолданады. СинноРА препаратын рекуррентті инфекциялары бар пациенттерде немесе инфекциялардың дамуына бейімділікті арттыратын преморбидтік жағдайларда ерекше сақтықпен қолдану керек.

*Туберкулез*

СинноРА препаратымен ем қабылдаған пациенттердегі өкпелік және өкпелік емес (яғни, диссеминацияланған туберкулезді) түрлерін қоса, туберкулездің қайта белсенділенгені және жаңа туберкулез инфекциясы туралы хабарланды. СинноРА препаратымен емделуді бастағанға дейін пациенттерде белсенді және белсенді емес («жасырын») туберкулездің бар-жоқтығы мұқият тексерілуі тиіс. Тексеру туберкулезі бар пациенттің анамнезін немесе белсенді туберкулезге шалдыққан адамдармен қарым-қатынаста болуы мүмкіндігін және бұрын жүргізілген немесе қатарлас иммуносупрессивтік ем туралы мәліметтерді егжей-тегжейлі бағалауды қамтуы тиіс. Емдеуді бастағанға дейін пациенттердің барлығына теріге туберкулин тестісін (Манту сынамасы) және кеуде қуысының рентгенографиясын жүргізу керек. Жасырын туберкулезге диагностика жүргізген кезде диаметрі 5 мм немесе одан үлкен тығызданған жердің (папула) пайда болуы (бұрын БЦЖ вакцинациясы жүргізілгеніне қарамастан) терідегі туберкулин тестісінің оң нәтижесі деп есептеледі. Туберкулезге шалдығу деңгейі жоғары елдерден оралған, немесе белсенді туберкулезі бар науқаспен тығыз қарым-қатынаста болған пациенттердегі анықталмаған жасырын туберкулез мүмкіндігін ескеру керек. Егер белсенді туберкулез диагнозы қойылса, СинноРА препаратымен емдеу жүргізілмеуі тиіс. Жасырын туберкулез жағдайында, СинноРА препаратымен емдеуді бастар алдында арнайы профилактикалық ем жүргізу керек. Туберкулез инфекциясы дамуының қауіп факторлары бар, бірақ, жасырын туберкулезге жүргізілген тестіден теріс нәтиже алынған пациенттерде және анамнезінде жасырын немесе белсенді туберкулез болған және сәйкесінше емделгенін растау мүмкін емес пациенттерде СинноРА препаратымен емдеуді бастар алдында туберкулезге қарсы ем қолдану қажеттілігін талқылау керек. Ондай пациенттерде туберкулезге қарсы емді бастау туралы шешімді фтизиатрмен кеңескеннен және жасырын туберкулездің даму қаупі мен туберкулезге қарсы емнің қауіпсіздігін бағалаудан кейін қабылдайды. Жасырын туберкулездің арнайы емі СинноРА препаратымен ем қабылдап жүрген пациенттерде туберкулездің қайта белсенділенуі қаупін азайтады. туберкулезге профилактикалық ем жүргізілгеніне қарамастан, СинноРА препаратымен ем қабылдаған пациенттерде қайта белсенділенген жағдайлары туындаған. Белсенді туберкулез жағдайлары СинноРА препаратын қабылдаған, жасырын туберкулез инфекциясына скринингілеу нәтижелері теріс пациенттерде де дамыған, ал кейбір пациенттерде белсенді туберкулезді емдеу сәтті жүргізілгеннен кейін, ІНФ блокаторларымен емдеу кезінде туберкулез дамыған. СинноРА препаратын қолдану кезінде пациенттерді белсенді туберкулездің белгілері мен симптомдарының пайда болуына қатысты, әсіресе, жасырын туберкулезге жүргізілген тестілерден жалған теріс нәтижелер алынуы мүмкіндігін ескере отырып (мысалы, ауыр науқастарда және иммуноскомпрометацияланған пациенттерде) тексеріп шығу керек.

Пациенттердің барлығына СинноРА препаратымен емдеу кезінде немесе емдеуден кейін туберкулезді еске салатын белгілер/симптомдар (мысалы, үздіксіз жөтел, дене салмағының азаюы, субфебрильді температура, апатия) пайда болған жағдайда, дәрігердің кеңесі қажеттілігі туралы ескертілуі тиіс.

*Басқа оппортунистік инфекциялар*

СинноРА препаратымен емдеу кезінде оппортунистік инфекциялардың, соның ішінде, инвазивтік зеңдік инфекциялардың дамығаны туралы хабарланды. Кейде ондай инфекциялардың диагнозы дер кезінде анықталмай, ол емнің кеш басталуына алып келген және кейде өлімге соқтырған. ІНФ блокаторларымен ем қабылдаған пациенттер гистоплазмоз, кокцидоидомикоз, бластомикоз, аспергиллез, кандидоз сияқты және басқа да ауыр зең инфекцияларының дамуына бейімірек келеді. Қызба, дімкәстану, дене салмағының азаюы, тершеңдік, жөтелу, ентігу және/немесе өкпедегі инфильтраттар немесе жүйелі ауыр аурудың (шокпен немесе онсыз) басқа белгілері дамыған жағдайда, пациенттердің барлығын дереу, оппортунистік инфекциялар қоздырғыштарының анықталуына қатысты тексеру керек.

Микоздар бойынша эндемиялық аймақтарда тұратын немесе жүрген пациенттерде жүйелі зең инфекцияларының сәйкесінше симптомдары пайда болған жағдайда, инвазивтік зең инфекцияларына күдіктену керек, өйткені, гистоплазмоздың немесе басқа инвазивтік зең инфекцияларының даму қаупі жоғары. Қоздырғышы анықталғанға дейін, сынама ретінде зеңге қарсы *ex juvantibus* ем жүргізу керек. Кейбір пациенттерде гистоплазмоз антигенін немесе антиденелерді анықтауға арналған тест нәтижелері тіпті, белсенді инфекция кезінде де теріс болуы мүмкін. Қажет болған жағдайда, ондай науқастарда зеңге қарсы емді қолдану туралы шешімді миколог дәрігермен кеңескеннен кейін, зең инфекциясының дамуы қаупін, сондай-ақ, зеңге қарсы емді қолданудың салдарынан келетін қауіпті ескере отырып қабылдау керек. Ауыр зең инфекциясы дамыған жағдайда, инфекция симптомдары жойылғанға дейін Альфа-ІНФ блокаторын қолдануды тоқтату ұсынылады.

*В гепатитінің қайта белсенділенуі*

В гепатиті вирусын (ВГВ) ұзақ уақыт тасымалдаушылар болып табылатын пациенттерде альфа-ІНФ блокаторларын қолдану аталған вирустың қайта белсенділенуімен байланыстырылады. Кей жағдайларда, ІНФ блокаторларымен емдеу аясында ВГВ қайта белсенділенуі өлімге соқтырған. Көпшілік жағдайларда, пациенттер иммундық жүйені бәсеңдететін басқа медициналық препараттарды да бір мезгілде қабылдаған, ол ВГВ қайта белсенділенуіне әсер етуі мүмкін болды. ІНФ блокаторларын қолдануды бастағанға дейін ВГВ бойынша қауіп тобындағы пациенттерді тексеруден өткізу керек. Альфа-ІНФ блокаторларын ВГВ тасымалдаушы пациенттерге сақ болып тағайындау, ал тағайындалған жағдайда – емдеу кезінде және емдеу тоқтатылғаннан кейін бірнеше ай бойы, ВГВ қайта белсенділенуі белгілері мен симптомдарының пайда болуын мұқият қадағалау керек. Тасымалдаушыларда ВГВ қайта белсенділенуінің профилактикасы үшін вирусқа қарсы препараттарды Альфа-ІНФ блокаторларымен бір мезгілде қолданудың тиімділігі мен қауіпсіздігіне қатысты деректер жоқ. ВГВ қайта белсенділенген жағдайда, СинноРА препаратымен емдеуді тоқтату және вирусқа қарсы тиімді емді және сәйкесінше демеуші емді тағайындау керек.

*Неврологиялық бұзылыстар*

Альфа-ІНФ блокаторларын, соның ішінде СинноРА препаратын да қолданғанда, орталық жүйке жүйесінің миелинсіздендіретін аурулары (жайылған склерозды, көру жүйкесінің невритін қоса) мен шеткері жүйке жүйесінің миелинсіздендіретін ауруларының (Гийен-Барре синдромын қоса) клиникалық симптомдары және/немесе рентгенологиялық белгілері пайда болған немесе өршіген бірен-саран жағдайлар туралы хабарланды. Орталық және шеткері жүйке жүйесінің миелинсіздендіретін бұзылулары бар пациенттерде СинноРА препаратын қолданудың пайдасы/қаупін мұқият бағалау ұсынылады. Аталған бұзылулардың кез келгені туындаған жағдайда, СинноРА препаратын қолдануды тоқтату туралы шешім қабылдау керек.

*Қатерлі жаңа түзілімдер*

Альфа-ІНФ блокаторларының бақыланатын клиникалық зерттеулерінде бақылау тобындағы пациенттер арасындағыға қарағанда, Альфа-ІНФ -блокаторын қабылдаған пациенттер арасында, қатерлі жаңа түзілімдердің дамығаны туралы жиірек хабарланды. Алайда, бақылау тобындағы пациенттер санының аздығы және зерттеулер ұзақтығының жеткіліксіздігі белгілі бір тұжырымдар жасауға мүмкіндік бермей отыр. Бұдан өзге, лимфоманың туындау қаупі бұрыннан бергі белсенділігі жоғары РА бар пациенттерде жоғарылай түседі, бұл қауіптің бағалануын қиындатып отыр. Адалимумабтың ұзаққа созылған ашық клиникалық зертттеулері барысында қатерлі жаңа түзілімдердің туындауының жалпы жиілігі жас шамасы, жыныс және нәсілдік параметрлері тура осындай жалпы популяция үшін күтуге болатын осындаймен ұқсас болды. Алайда, ІНФ антагонистерімен емделіп жүрген пациенттерде лимфомалардың немесе басқа қатерлі жаңа түзілімдердің дамуы қаупінің ықтималдығын жоққа шығаруға болмайды.

Альфа-ІНФ блокаторларымен ем қабылдаған балалар мен жасөспірімдер арасында өлімге соқтырған қатерлі жаңа түзілімдер дамыған бірен-саран жағдайлар туралы хабарлар болды. Аталған жағдайлардың шамамен жартысы – ходжкиндік және ходжкиндік емес лимфомаларды қоса, лимфомалар. Басқа жағдайлары қатерлі жаңа түзілімдердің алуан түрлері болып табылады, олардың арасында, әдетте, иммуносупрессиямен байланысты қатерлі жаңа түзілімдердің сирек жағдайлары туралы хабарланған. Қатерлі жаңа түзілімдер орташа алғанда, 30 ай емдеуден соң туындаған. Пациенттердің көпшілігі иммуносупрессанттарды бір мезгілде қабылдаған. Ол хабарламалар маркетингтен кейін қадағалау кезінде алынған және тізілімдер мен маркетингтен кейінгі есептерді қоса, әр түрлі дереккөздерден келіп түскен.

Маркетингтен кейінгі тәжірибеде аса сирек жағдайда, адалимумабты қолданған пациенттерде гепатолиенальді Т-жасушалы лимфома (лимфоманың аса ауыр ағымымен сипатталатын және әдетте, фатальді болып табылатын сирек типі) дамығаны туралы хабарланды. Ол пациенттердің көпшілігі бұрын ішектің қабыну ауруларын емдеу үшін азатиопринмен немесе 6-меркаптопуринмен біріктірілген инфликсимабпен ем қабылдаған. Азатиопринді немесе 6-меркаптопуринді СинноРА препаратымен бір мезгілде қолданудың ықтимал қаупі мұқият бағалануы тиіс. Гепатолиенальді Т-жасушалы лимфома дамуы мен адалимумабты қолдану арасындағы себеп-салдарлық байланыс анықталмаған күйі қалып отыр.

Анамнезінде қатерлі жаңа түзілімдер болған пациенттерде СинноРА препаратының қолданылуын немесе қатерлі жаңа түзілім дамыған пациенттерде емдеудің жалғастырылуын зерттеулер жүргізілген жоқ. Мұны СинноРА препаратын ондай науқастарда қолдану туралы шешім қабылдаған кезде ескеру керек. Пациенттердің барлығында, әсіресе, анамнезінде қарқынды иммуносупрессивтік ем болған, немесе псориазы бар, PUVA-жүргізілген пациенттерде СинноРА препаратын қолданғанға дейін және қолдану кезінде терінің меланомалық емес обырының бар-жоқтығын анықтау керек.

Маркетингтен кейінгі тәжірибеде Альфа-ІНФ блокаторларын ревматоидтық артрит кезінде, сондай-ақ, басқа көрсетілімдер кезінде қабылдаумен байланысты жедел және созылмалы лейкемия жағдайлары туралы хабарланды. Ревматоидтық артриті бар пациенттер тіпті, Альфа-ІНФ -блокаторларымен емделмеген жағдайда да, лейкемияның даму қаупі жалпы популяцияға қарағанда жоғары (екі есе дерлік) топта болуы мүмкін.

Қазіргі сәтте дисплазияның немесе ішек обырының дамуы қаупіне адалимумабтың ықпал ететін-етпейтіндігі белгісіз. Ойық жаралы колиті бар, дисплазияның немесе ішек обырының даму қаупі жоғары топқа жататын (мысалы, ұзаққа созылған ойық жаралы колиті немесе бастапқы склероздайтын холангиті бар пациенттер), немесе анамнезінде дисплазия немесе ішек обыры болған пациенттердің барлығы, емделуді бастар алдында немесе ауруының барлық кезеңі бойына дисплазияның бар-жоқтығына қатысты жүйелі түрде тексеруден өтіп тұруы тиіс. Тексеру колоноскопия мен биопсияны қамтуы тиіс.

*Аллергия*

Клиникалық зерттеулер кезінде адалимумабты қолданумен байланысты ауыр аллергиялық реакциялар сирек туындады. СинноРА препаратын енгізгеннен кейін, анафилаксияны қоса, ауыр аллергических реакциялар туралы хабарланды. Анафилаксиялық реакция немесе басқа ауыр аллергиялық реакция туындаған жағдайда, СинноРА препаратын қолдануды дереу тоқтату және сәйкесінше емдеуді бастау қажет.

*Гематологиялық бұзылыстар*

Сирек жағдайда, ІНФ блокаторларын қолданғанда, панцитопения, аплазиялық анемия дамығаны туралы мәлімденді. СинноРА препаратын қолданғанда клиникалық тұрғыдан маңызы бар цитопения (тромбоцитопения, лейкопения) дамығаны туралы хабарланды (себеп-салдарлық байланыстылығы анықталмаған). Пациенттердің барлығына СинноРА препаратын қолдану аясында қан ауруларына тән белгілер немесе симптомдар (мысалы, тұрақты түрде ыстық көтерілуі, қанталаулар, қан кету, тері мен шырышты қабықтардың бозаруы) пайда болған жағдайда, дереу дәрігердің кеңесі қажеттілігі туралы ескертілуі тиіс. Қан тарапынан ауыр ауытқулар бары расталған жағдайда, пациенттерде СинноРА препаратын қолдануды тоқтату қажеттілігін қарастыру керек.

*Биологиялық DMARDs немесе ІНФ антагонистерімен бір мезгілде қолдану*

Клиникалық сынақтар кезінде анакинра мен этанерцептті қатарлас қолданғанда ауыр инфекциялар байқалды, этанерцептпен монотерапиямен салыстырғанда, оның емдік айырмашылықтары болмады. Этанерцептпен және анакинрамен біріктіріп емдеу кезінде байқалған жағымсыз құбылыстардың сипатына байланысты, ондай уыттылығы анакинра мен альфа-ІНФ басқа блокаторын біріктірген кезде де дамуы мүмкін. Сондықтан, СинноРА препараты мен анакинраның біріктірілімі ұсынылмайды.

Инфекциялар қаупінің жоғарылауы мүмкіндігін және басқа ықтимал фармакологиялық өзара әрекеттесулерін негізге ала отырып, адалимумабты басқа биологиялық DMARDs (мысалы, анакинра және абатацепт) немесе Альфа-ІНФ басқа антагонистерімен бір мезгілде қолдану ұсынылмайды.

*Иммуносупрессия*

Адалимумабтың клиникалық зерттеулері кезінде РА бар 64 пациентте баяу типті аса жоғары сезімталдық бәсеңдеген, иммуноглобулиндер деңгейлері төмендеген жағдайлар немесе эффекторлық Т- және В-жасушалардың сондай-ақ, NK-жасушалардың|, моноциттердің/макрофагтардың және нейтрофилдердің сандық өзгерістері байқалмаған.

*Вакцинация*

Пациенттерге СинноРА препаратын қолдану кезінде тірі вакциналарды қолдануды қоспағанда, вакцинация жүргізуге болады. СинноРА препаратын қабылдаған пациенттерде инфекцияның тірі вакциналармен салдарлы берілуіне қатысты деректер жоқ.

ЮРА бар пациенттер үшін, СинноРА препаратымен емдеуді бастағанға дейін мүмкіндігінше, барлық қажетті екпелерді күнтізбеге сәйкес жүргізу керек.

Адалимумабтың әсеріне құрсақ ішінде ұшыраған сәбилерге тірі вакциналарды анасының жүктілігі кезіндегі адалимумабтың соңғы инъекциясынан кейін 5 ай бойы қолдану ұсынылмайды.

*Жүректің созылмалы жеткіліксіздігі (ЖСЖ)*

Жүректің созылмалы жеткіліксіздігі бар пациенттерде СинноРА препаратының қолданылуы зерттелмеген, алайда, альфа-ІНФ басқа блокаторымен жүргізілген клиникалық зерттеулерде ЖСЖ ағымының ушығуы мен алғаш пайда болған ЖСЖ қоса, ЖСЖ-мен байланысты жағымсыз құбылыстардың жиілігі жоғарылағаны туралы хабарланды. СинноРА препаратымен емделіп жүрген пациенттерде ЖСЖ үдеген жағдайлар туралы да хабарланды. Жүрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде СинноРА препаратын, олардың жағдайын мұқият бақылай отырып сақтықпен қолдану керек.

*Аутоиммундық үдерістер*

СинноРА препаратымен емдеу аутоантиденелердің пайда болуына әкеп соқтыруы мүмкін. Аутоиммундық аурулардың дамуына СинноРА препаратын ұзақ уақыт қолданудың ықпалы белгісіз. Жегі тәрізді синдромды еске салатын симптомдар туындаған жағдайда, СинноРА препаратымен емдеуді тоқтату қажет.

*Емдеуді тоқтата тұру*

Қолда бар деректер СинноРА препаратын жетпіс күндік немесе одан ұзақ үзілістен кейін қайта қолдану, тура емдеу тоқтатылғанға дейінгі клиникалық жауап пен қауіпсіздік бейінінің қайта жаңғыруына алып келетінін көрсетіп отыр.

*Балалар*

ЮРА кезінде 2  жастан асқан балалардың қатысуымен клиникалық зерттеулер жүргізілді. Шприцтен 2  жастан 4 жасқа дейінгі балаларға арналған дозасын анықтау қиын болғандықтан, адалимумаб препаратының басқа дәрілік түрі қолданылады.

2 жасқа толмаған балаларда қауіпсіздігі мен тиімділігін растайтын деректер жоқ.

*Егде жастағы адамдар*

Жасы кіші пациенттердегіге қарағанда, 65 жастан асқан, СинноРА препаратын қабылдаған пациенттерде ауыр инфекциялар мен қатерлі жаңа түзілімдердің даму жиілігі жоғары. Жалпы алғанда, клиникалық зерттеулерге 65 жас шамасындағы және одан үлкен 519 пациент қатысты, олардың шамамен 107-сі − 75 жас шамасындағы және одан үлкен пациенттер. Егде жастағы пациенттерде инфекциялар мен қатерлі жаңа түзілімдердің даму жиілігі жоғары екендігіне байланысты, аталған жас санатындағы пациенттерге СинноРА препаратын сақтықпен қолдану қажет.

***Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі***

РА бар (21 пациент), клиникалық зерттеуге қатысқан пациенттерде СинноРА препараты мен метотрексатты бір мезгілде қолданғанда, метотрексаттың қан сарысуындағы концентрациясының бейіндерінде статистикалық тұрғыдан елеулі ешқандай өзгеріс анықталған жоқ. Алайда, метотрексатты бір рет және бірнеше рет қолданғанда, адалимумабтың клиренстері сәйкесінше 29 % және 44 %-ға азайған. Сондықтан, СинноРА препаратының немесе метотрексаттың дозасын өзгерту қажет емес.

СинноРА препараты мен басқа препараттар (метотрексатпен емес) арасындағы өзара әрекеттесулер зерттелген жоқ. Клиникалық зерттеулерде СинноРА препаратын DMARD препараттарымен (сульфасалазин, гидрохлорохин, лефлуномид және алтын препараттары), глюкокортикоидтармен, салицилаттармен, ҚҚСП немесе анальгетиктермен қолданғанда, клиникалық тұрғыдан елеулі өзара әрекеттесулер байқалмады.

***Арнайы ескертулер***

*Жүктілік*

Эмбриофетальді перинатальді уыттылығының дамуын зерттеу теңіз шаянын жегіш макакаларда (ява макакаларында) адамдағы тері астына 40 мг тағайындағандағы AUC 373 еселік 100 мг/кг дейінгі дозаларында жүргізілді және шарана үшін адалимумабтан туындаған зиянының белгілері анықталған жоқ. Жүктіліктің бастапқы сатысындағы пациенттердің проспективтік когортасына: ревматоидтық артриті немесе Крон ауруы бар, кем дегенде бірінші триместр бойына адалимумабпен ем қабылдаған 257 әйел (адалимумабпен ем қабылдаған топ), ревматоидтық артриті немесе Крон ауруы бар, адалимумабпен ем қабылдамаған 120 әйел кірістірілді.

Туа біткен кішігірім ақауларды, өздігінен болған абортты, мерзімінен бұрын босануды, туылған кездегі дене салмағының төмендігін және ауыр немесе оппортунистік инфекцияларды қамтыған екіншілік ақырғы нүктелердікі сияқты, туа біткен ақауларға негізделген бастапқы ақырғы нүктенің жалпы көрсеткіштерінде елеулі айырмашылықтар байқалған жоқ (мүмкіндіктердің түзетілген арақатынасы 0,84, 95 % сенімді аралық (СА) 0,34, 2,05). Өлі туу немесе қатерлі жаңа түзілімдер жағдайлары туралы мәлімденген жоқ.

Регистрде іріктеу көлемінің шағындығы және зерттеудің рандомизацияланбауын қоса, методологиялық шектеулер болғанымен, деректер ревматоидтық артриті немесе Крон ауруы бар, адалимумабпен ем қабылдамаған әйелдермен салыстырғанда, ревматоидтық артриті немесе Крон ауруы бар, адалимумабпен ем қабылдаған әйелдердегі жүктіліктің жайсыз нәтижелері қаупінің жоғарылығын көрсетпейді. Бұдан өзге, маркетингтен кейінгі қадағалау деректері осы дәрілік затты қолданумен байланысты қауіптің бар екендігін білдірмейді.

Адалимумаб жүктілігі кезінде адалимумабты қабылдаған әйелдерден плацента арқылы жаңа туған нәрестелердің қан сарысуына өтуі мүмкін. Сондықтан, ондай балаларда инфекция жұқтыру қаупі жоғары болуы мүмкін. Құрсақ ішінде адалимумабтың әсеріне ұшыраған сәбилерге анасының жүктілігі кезіндегі адалимумабтың соңғы инъекциясынан кейін 5 ай бойы тірі вакциналарды қолдану ұсынылмайды.

*Босану*

СинноРА препаратының босануға әсері жөнінде деректер жоқ.

*Емшек емізу кезінде*

Жарияланған шектеулі деректер, адалимумабтың емшек сүтіне өте төмен концентрацияларда экскрецияланатындығын көрсетіп отыр (ана сүтінде адалимумабтың анасының сарысуындағы деңгейінің 0,1-ден 1 %-ына дейінгі концентрацияларда болуымен). Ішу арқылы қабылданған иммуноглобулин G ақуыздары ішекте протеолизге ұшырайтындығына және биожетімділігі нашар болатындығын ескерсек, емшектегі балада адалимумабпен байланысты жүйелі әсерлердің ықтималдығы аз. Адалимумабты тек, анасы үшін болжамды пайдасы бала үшін ықтимал қауіптен асып түсетін жағдайда ғана қолдану керек.

*Препараттың көлік құралын және қауіптілігі зор басқа механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері*

СинноРА препараты көлік құралдары мен басқа механизмдерді басқару қабілетіне болар-болмас әсер етуі мүмкін, өйткені, препаратты қолдану аясында бас айналуы және көрудің бұзылуы байқалуы мүмкін.

**Қолдану жөніндегі нұсқаулар**

***Дозалау режимі***

*Ревматоидтық артрит, псориаздық артрит және аксиальді спондилоартрит (шорбуынданатын спондилит және рентгенографиялық емес аксиальді спондилоартрит)*

Ересектер үшін ұсынылатын дозасы екі аптада бір рет, тері астына 40 мг құрайды. СинноРА препаратымен емдеу кезінде метотрексатты, глюкокортикоидтарды, салицилаттарды, қабынуға қарсы стероидты емес препараттарды (ҚҚСП), анальгетиктерді немесе ревматизмге қарсы, ауруды модификациялайтын басқа препараттарды (DMARD) қолдануды жалғастыра беруге болады.

РА бар, метотрексатты қолданып жүрмеген кейбір науқастарда, препаратты енгізу жиілігін аптасына бір рет, тері астына 40 мг дейін арттырған дұрыс болуы мүмкін.

*Крон ауруы*

Ремиссиясын индукциялау үшін ұсынылатын бастапқы дозасы 80 мг (1 күні) құрайды, ары қарай дозасы екі аптадан (15 күн) соң тері астына 40 мг дейін азайтылады. Егер клиникалық жауаптың жылдамырақ алынуы қажет болса, бастапқыда 1 күні 160 мг қолданады (бір күнде 40 мг-ден төрт инъекциясы немесе екі күн қатарынан 40 мг-ден екі инъекциясы ретінде енгізіледі), содан кейін екі аптадан (15 күн) соң тері астына 80 мг дозасын қолданады.

Екі аптадан соң (29 күн) екі аптада бір рет, тері астына 40 мг дозадағы демеуші емі басталады. СинноРА препаратымен емдеу кезінде аминосалицилаттарды, кортикостероидтарды және/немесе иммуносупрессанттарды (мысалы, 6-меркаптопурин мен азатиоприн) қолдануды жалғастыра беруге болады.

Клиникалық жауап азайған жағдайда, кейбір пациенттерге препаратты енгізудің жиілігін аптасына бір рет, тері астына 40 мг дейін арттыру қажет болуы мүмкін.

4 апта емдеуден соң клиникалық жауапқа қол жеткізе алмаған кейбір пациенттерге 12 аптаға дейін демеуші емді жалғастыру керек. Осы мерзім шегінде клиникалық жауап байқалмаған пациенттерде емдеуді жалғастыру қажеттілігін мұқият қайта қарау керек.

Демеуші ем кезінде кортикостероидтардың дозасын клиникалық тәжірибеге сай азайтуға болады.

*Ойық жаралы колит*

Белсенділігі орташа және ауыр дәрежелі ойық жаралы колиті бар ересек пациенттер үшін ұсынылатын бастапқы дозасы 0 аптада 160 мг (дозасын бір күнде 4 инъекциясы немесе екі күн қатарынан күніне 2 инъекциясы түрінде енгізуге болады) және екі аптадан соң 80 мг (2 апта) құрайды. Бастапқы емінен кейін ұсынылатын дозасы екі аптада бір рет, тері астына 40 мг құрайды. СинноРА препаратымен емдеу кезінде аминосалицилаттарды, кортикостероидтарды және/немесе иммуносупрессанттарды (мысалы, 6-меркаптопурин және азатиоприн) қолдануды жалғастыра беруге болады.

Демеуші ем барысында кортикостероидтардың дозасын клиникалық тәжірибеге сай азайтуға болады.

Клиникалық жауап азайған жағдайда, кейбір пациенттерге препаратты енгізудің жиілігін аптасына бір рет 40 мг дейін арттыру қажет болуы мүмкін.

Клиникалық жауапқа емдеудің 2–8 аптасы ішінде қол жеткізілуі мүмкін. СинноРА препаратымен емдеуді тек, емдеудің алғашқы 8 аптасы ішінде клиникалық жауапқа қол жеткізген пациенттерде ғана жалғастыруға болады.

*Түйіндақты псориаз*

Ересектер үшін ұсынылатын бастапқы дозасы 80 мг құрайды, бір аптадан соң 40 мг, тері астына қолданады. Демеуші ем – екі аптада бір рет 40 мг, тері астына.

Егер 16 апта емдеуден соң пациентте емге талапқа сай жауап байқалмаса, онда препаратты қолдану жиілігін арттыруға (аптасына бір рет 40 мг немесе екі аптада бір рет 80 мг) болады. Аталған кезең ішінде қолданылуының пайдасы мен жағымсыз құбылыстардың туындау қаупін бағалау керек. Егер талапқа сай жауапқа препаратты аптасына бір рет қолдану жиілігі жағдайында қол жеткізілсе, онда ары қарай әдеттегі демеуші дозасына (екі аптада бір рет 40 мг) оралуға болады.

***Педиатрияда***

*Ювенильді ревматоидтық артрит (ЮРА)*

*Полиартикулярлық ювенильді идиопатиялық артрит*

СинноРА препаратының 2 жасқа толған және одан үлкен, полиартикулярлық ювенильді идиопатиялық артриті (ЮИА) бар балалар үшін ұсынылатын дозасы пациенттің дене салмағына қарай анықталады (1 кесте). СинноРА препаратымен емдеу аясында метотрексатты, глюкокортикоидтарды, ҚҚСП және (немесе) ауыруды басатын дәрілерді қолдануға болады. СинноРА препараты басқа да дозаларында және (немесе) шығарылу түрлерінде қолжетімді болуы мүмкін.

**1 кесте. СинноРА препаратының полиартикулярлық ювенильді идиопатиялық артриті бар пациенттерге арналған дозасын анықтау**

| **Пациенттің дене салмағы** | **Емдеу кестесі** |
| --- | --- |
| 10 - < 30 кг дейін | екі аптада бір рет 20 мг  |
| ≥ 30 кг | екі аптада бір рет 40 мг  |

СинноРА препаратының 2 жасқа толмаған, полиартикулярлық ЮИА бар және дене салмағы 10 кг аз балаларда қолданылуы зерттелмеген.

Қолда бар деректерге сәйкес, клиникалық жауапқа әдетте, емдеудің 12 аптасы ішінде қол жеткізіледі. Егер аталған кезең ішінде емдік әсері білінбесе, емдеуді тоқтату туралы шешім қабылдауға болады.

СинноРА препаратының 2 жасқа дейінгі балаларда осы көрсетілім бойынша қолданылуы зерттелмеген.

***Энтезитпен астасқан артрит***

СинноРА препаратының 6 жасқа толған және одан үлкен, энтезитпен астасқан артриті бар пациенттер үшін ұсынылатын дозасы пациенттің дене салмағына қарай анықталады (2 кесте). СинноРА препараты басқа да дозаларында және (немесе) шығарылу түрлерінде қолжетімді болуы мүмкін.

**2 кесте. СинноРА препаратының энтезитпен астасқан артриті бар пациенттерге арналған дозасын анықтау**

| **Пациенттің дене салмағы** | **Емдеу кестесі** |
| --- | --- |
| 15 - < 30 кг дейін | екі аптада бір рет 20 мг  |
| ≥ 30 кг | екі аптада бір рет 40 мг |

СинноРА препаратының 6 жасқа дейінгі, энтезитпен астасқан артриті бар балаларда қолданылуы зерттелмеген.

*Крон ауруы*

СинноРА препаратының 6 жастан 17 жасқа дейінгі, Крон ауруы бар пациенттер үшін ұсынылатын дозасы пациенттің дене салмағына қарай анықталады (3 кесте). СинноРА препаратын тері астына енгізеді. СинноРА препараты басқа да дозаларында және (немесе) шығарылу түрлерінде қолжетімді болуы мүмкін.

**3 кесте. СинноРА препаратының балалар жасындағы, Крон ауруы бар пациенттерге арналған дозасын анықтау**

| **Пациенттің дене салмағы** | **Бастапқы дозасы** | **4 аптадан бастап демеуші дозасы** |
| --- | --- | --- |
| < 40 кг | 0 аптада 80 мг және2 аптада 40 мг  | екі аптада бір рет 20 мг  |
| ≥ 40 кг | 0 аптада 160 мг және 2 аптада 80 мг  | екі аптада бір рет 40 мг  |

Клиникалық жауап азайған жағдайда,кейбір пациенттерге препаратты енгізу жиілігін аптасына бір ретке дейін арттыру қажет болуы мүмкін.

12 апта бойы клиникалық жауап байқалмаған пациенттерде емдеуді жалғастыру қажеттілігін қайта қарау керек.

СинноРА препаратының 6 жасқа толмаған, Крон ауруы бар балаларда қолданылуы зерттелмеген.

*Балалардағы түйіндақты псориаз*

СинноРА препаратының 4 жастан 17 жасқа дейінгі, түйіндақты псориазы бар балалар мен жасөспірімдер үшін ұсынылатын дозасы пациенттің дене салмағына қарай анықталады (4 кесте). СинноРА препаратын тері астына енгізеді. СинноРА препараты басқа да дозаларында және (немесе) шығарылу түрлерінде қолжетімді болуы мүмкін.

**4 кесте. СинноРА препаратының балалар жасындағы, түйіндақты псориазы бар пациенттер үшін дозасын анықтау**

| **Пациенттің дене салмағы** | **Емдеу кестесі** |
| --- | --- |
| 15 - < 30 кг дейін | Бастапқы дозасы 20 мг, содан соң бастапқы дозасынан кейін бір апта өткеннен бастап екі аптада бір рет 20 мг |
| ≥ 30 кг | Бастапқы дозасы 40 мг, содан соң бастапқы дозасынан кейін бір апта өткеннен бастап екі аптада бір рет 40 мг |

Егер 16 апта ішінде емдік әсері байқалмаса, емдеуді тоқтату туралы шешім қабылдауға болады.

Егер пациентке СинноРА препаратымен емдеу қайтадан тағайындалса, дозасы мен емдеу ұзақтығын таңдау жөніндегі жоғарыда келтірілген, нұсқауларды сақтау керек.

СинноРА препаратының 4 жасқа дейінгі балаларда осы көрсетілім бойынша қолданылуы зерттелмеген.

*Егде жастағы адамдар*

СинноРА препараты клиникалық зерттеулерде 65 жастан асқан және 75 жастан асқан пациенттерде қолданылды. Бұл екі топта тиімділігінде айырмашылықтар байқалмады. Пациенттердің аталған тобы үшін дозасын түзету қажет емес.

*Препаратты енгізу үшін дайындау*

СинноРА препараты дәрігердің қадағалауымен қолданылады. Тері астына енгізу техникасын дәрігердің нұсқауы бойынша тиісінше үйренгеннен кейін, препаратты пациент өз бетінше немесе отбасы мүшелерінің біреуімен, досымен және т.б. енгізуіне болады.

Өз бетінше енгізу үшін ұсынылатын бөліктер — сан мен іш. Инъекция орындарын үнемі ауыстырып отыру керек. Препаратты терісі сезімтал, қанталаған, қызарған немесе терісі тығызданған бөліктерге енгізбеген дұрыс.

Парентеральді қолдануға арналған кез келген басқа препараттар сияқты, ерітіндіні енгізер алдында ішінде бөгде бөлшектердің бар-жоқтығын, түсінің өзгермегендігі мен мөлдірлігін тексеру қажет.

СинноРА препаратын кез келген басқа дәрілік заттармен бір шприцте немесе құтыда араластыруға болмайды.

Пайдаланылмаған ерітінді мен қолданылғаннан кейінгі шприцті қолданыстағы нұсқауларға сәйкес жою қажет.

Пациенттер немесе олардың ата-аналары Дәрілік препаратты медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықпен (Қосымша парақ) танысып шығуы тиіс.

**ДП стандартты қолдану кезінде көрініс табатын жағымсыз реакциялардың сипаттамасы және осы жағдайда қабылдануы керек шаралар**

Қауіпсіздік бейіні туралы қысқаша мәліметтер.

*Өте жиі* (пациенттердің шамамен 10%-ынан көбінде кездеседі)

* тыныс жолдарының инфекциялары (тыныс жолдарының төменгі және жоғарғы бөліктерінің инфекцияларын, пневмонияны, синуситті, фарингитті, ринофарингитті, герпес вирусынан туындаған пневмонияны қоса)
* лейкопения (нейтропения мен агранулоцитозды қоса), анемия, тромбоцитопения, лейкоцитоз
* қандағы липидтер деңгейінің жоғарылауы
* бас ауыруы
* іш ауыруы, жүрек айнуы және құсу
* бауыр ферменттері деңгейінің жоғарылауы
* бөртпе (эксфолиативтік бөртпені қоса)
* қаңқа-бұлшықет ауыруы
* енгізген жердегі реакциялар (енгізген жердің қызаруын қоса)

*Жиі* (пациенттердің 1%-ынан көбінде, бірақ, 10%-ынан азында кездеседі)

* жүйелі инфекциялар (сепсисті, кандидозды және тұмауды қоса), ішек инфекциялары (вирустық гастроэнттерді қоса), тері мен жұмсақ тіндердің инфекциялары (паронихия, целлюлит, импетиго, некроздық фасцит, белдемелік герпес), құлақ инфекциялары, ауыз қуысының инфекциялары (қарапайым герпесті, ауыз қуысының герпесін және тіс инфекцияларын қоса), жыныс мүшелерінің инфекциялары (зеңдік вульвовагинитті қоса), несеп шығару жолдарының инфекциялары (пиелонефритті, зең инфекцияларын қоса), буындардың инфекциялары
* қатерсіз жаңа түзілімдер, меланомадан басқа тері обыры (базальді жасушалы карцинома мен жалпақ жасушалы карциноманы қоса)
* аса жоғары сезімталдық, аллергия (маусымдық аллергияны қоса)
* гипокалиемия, гиперурикемия, қан плазмасындағы натрий концентрациясының нормадан ауытқулары, гипокальциемия, гипергликемия, гипофосфатемия, дегидратация
* көңіл-күйдің өзгерістері (депрессияны қоса), үрейлену, ұйқысыздық
* парестезия (гипестезияны қоса), бас сақинасы, жүйке түбіршектерінің қысылуы
* көру өткірлігінің бұзылуы, конъюнктивит, блефарит, көздің ісінуі
* вертиго
* тахикардия
* артериялық гипертензия, қан тебулер, гематома
* жөтел, демікпе, диспноэ
* асқазан-ішектен қан кетулер, диспепсия, гастроэзофагеальді рефлюкс, құрғау синдромы (Шегрен синдромы)
* қышыну, есекжем, экхимоздар (пурпураны қоса), дерматит (экземаны қоса), онихоклазия, тершеңдік
* бұлшықеттердің түйілулері (қан плазмасындағы креатинфосфокиназа деңгейінің жоғарылауын қоса)
* гематурия, бүйрек жеткіліксіздігі
* кеуденің ауыруы, ісіну, пирексия1)
* қанның ұю жүйесінің бұзылуы (ішінара белсендірілген тромбопластин уақытын (ІБТУ) қоса), аутоантиденелерге тестілердің оң нәтижелері (екітізбекті ДНҚ-ға антиденелерді қоса), қан плазмасындағы лактатдегидрогеназа деңгейінің жоғарылауы
* жазылудың баяулауы

*Жиі емес* (пациенттердің 0,1%-ынан көбінде, бірақ 1%-ынан азында кездеседі)

* оппортунистік инфекциялар (кокцидиоиодомикоз, гистоплазмоз және *mycobacterium avium* кешенінің инфекцияларын қоса) және туберкулез, неврологиялық инфекциялар (вирустық менингитті қоса), көз инфекциялары, бактериялық инфекциялар, дивертикулит1)
* лимфома\*, паренхиматоздық ағзалардың жаңа түзілімдері (сүт безінің обырын, өкпе ісігін және қалқанша бездің ісігін қоса), меланома\*
* идиопатиялық тромбоцитопениялық пурпура
* саркоидоз1), васкулит
* ми қанайналымының бұзылуы1, тремор; нейропатия
* диплопия
* кереңдік, құлақтың шыңылдауы
* миокард инфарктісі1, аритмия, жүректің созылмалы жеткіліксіздігі
* артериялардың окклюзиясы, тромбофлебит, қолқа аневризмасы
* өкпе артериясының эмболиясы1, өкпенің созылмалы обструкциялық ауруы, өкпенің интерстициальді ауруы, пневмонит, плевра жалқығы1
* панкреатит, дисфагия, беттің ісінуі
* холецистит және холелитиаз, билирубин деңгейінің жоғарылауы, бауыр стеатозы
* түнде тершеңдік, тыртықтар
* рабдомиолиз; жүйелі қызыл жегі
* никтурия
* эректильді дисфункция
* қабыну

*Сирек* (пациенттердің 0,01%-ынан көбінде, бірақ 0,1%-ынан азында кездеседі)

* лейкемия1, панцитопения
* анафилаксия1)
* жайылған склероз, миелинсіздендіретін аурулар (мысалы, көру жүйкесінің невриті, Гийен-Барре синдромы) 1
* жүректің тоқтап қалуы
* өкпе фиброзы1
* ішектің тесілуі1)
* гепатит, В гепатитінің қайта белсенділенуі 1, аутоиммундық гепатит1
* мультиформалы эритема1, Стивенс-Джонсон синдромы1, ангионевроздық ісіну1, тері васкулиті1, терінің лихеноидтық реакциясы1,жегі тәрізді синдром1

*Жиілігі белгісіз*

- гепатоспленарлық Т-жасушалы лимфома1, Меркельдің жасушалық карциномасы (терінің нейроэндокриндік карциномасы)1

- адамдағы 8 типті герпес вирусының инфекциясын жұқтырумен байланысты сирек кездестін қатерлі ауру Капоши саркомасы. Капоши саркомасы көбінесе, терідегі қанқызыл зақымдану ошақтары түрінде көрініс береді.

- бауыр жеткіліксіздігі

- дерматомиозит симптомдарының күшеюі 1(бұлшықет әлсіздігімен бірге жүретін тері бөртпесі түрінде байқалады)

 - cалмақ қоcу2

\* - зерттеулердің ашық кезеңін қоса.

1 – өздігінен келіп түскен есептердің деректерін қоса.

2 - Адалимумабпен көрсеткіштер бойынша орташа салмақтың өзгеруі, ересек емделушілерде 0,3 кг-нан 1,0 кг-ға дейін, емдеудің 4-6 айындағы бастапқы деңгеймен (минус) -0,4 кг-нан 0,4 кг-ға дейін. Дене салмағының 5-6 кг-ға дейін жоғарылауы, сонымен қатар, шамамен 1-2 жыл бойы орташа әсер етумен ұзақ уақытқа созылған зерттеулерде, әсіресе Крон ауруы және жаралы колитпен ауыратын науқастарда байқалды. Оның әсер ету механизмі түсініксіз, бірақ адалимумабтың қабынуға қарсы әсерімен байланысты болуы мүмкін.

*Балалар*

Әдетте, балаларда туындайтын жағымсыз реакциялар жиілігі мен сипаты жағынан, ересек пациенттерде байқалатын жағымсыз реакцияларға ұқсас.

*Енгізген жердегі реакциялар*

Реакциялардың көпшілігі жеңіл болды және жалпы алғанда, препаратты тоқтатуды қажет етпеді.

*Инфекциялар*

Бұлар көбінесе назофарингит, жоғарғы тыныс жолдарының инфекциялары және синусит болды. Пациенттердің көпшілігі сауыққаннан кейін адалимумабты қолдануды жалғастыра берді.

Ересектер мен балаларда ауыр инфекциялардың (сирек жағдайда өлімге соқтыратын): туберкулездің (соның ішінде, милиарлық және өкпеден тыс орналасқан) және инвазиялық оппортунистік инфекциялардың (диссеминацияланған гистоплазмоз, пневмоцистік пневмония, аспергиллез, листериоз сияқты) дамығаны туралы хабарланды.

*Жаңа түзілімдер және лимфопролиферативтік бұзылыстар*

Белсенділігі орташадан жоғарғы дәрежеге дейінгі РА бар ересек пациенттерде, шорбуынданатын спондилиті, аксиальді спондилоартриті (ШС және рентгенографиялық емес аксиальді спондилоартриті), ПсА, псориазы, іріңді гидрадениті, КА, ОК және увеиті бар пациенттерде жаңа түзілімдердің деңгейі 5291 пациент арасында 1000 пациент-жыл үшін 6,8 құрады.

*Аутоантиденелер*

Адалимумаб препаратын қабылдаған 11.9 % пациентте, және плацебо қабылдаған 8.1 % пациентте, және бақылау тобындағы, бастапқыда антинуклеарлық антиденелер титрлері теріс болған пациенттерде оң титрлер 24-ші аптада пайда болғаны хабарланды. Адалимумабты қабылдаған, ревматоидтық артриті, псориазыдқ артриті және шорбуынданатын спондилиті бар 3046 пациенттің 2-еуінде жегі тәрізді синдромның клиникалық көріністері дамыған. Пациенттердің жай-күйі емдеуді тоқтақаннан кейін жақсарған. Бірде-бір пациентте люпус-нефрит немесе орталық жүйке жүйесінің зақымданулары дамымаған. Адалимумабты ұзақ уақыт қолданудың аутоиммундық аурулар дамуына ықпалы белгісіз.

*Псориаз*

Адалимумабты қоса ІНФ-блокаторларымен емдеу аясында пустулалық псориаз бен алақан-табан псориазын қоса, псориаз туындаған жаңа жағдайлар туралы, сондай-ақ, псориаз ағымы нашарлаған жағдайлар туралы хабарланған. Пациенттердің көпшілігі иммуносупрессанттарды (мысалы, метотрексат, кортикостероидтар) параллель қабылдаған.

Адалимумабты пайдаланған адамдардың кейбіреулерінде алғаш пайда болған псориаз немесе псориаздың өршуі анықталған. Егер сізде қызыл қабыршақты дақтар немесе сау теріден көтеріңкі сулы бөртпелер немесе іріңді экссудат толы күлдіреуіктер пайда болса, өзіңіздің емдеуші дәрігеріңізге хабарлаңыз. Сіздің дәрігеріңіз адалимумабтың көмегімен емдеуді тоқтату жөнінде шешім қабылдауы мүмкін.

*Бауыр ферменттері белсенділігінің жоғарылауы*

Клиникалық зерттеулерде барлық көрсетілімдер жағдайларында пациенттерде АЛТ белсенділігінің жоғарылауы симптомдарымен қатар жүрмеген, және көпшілік жағдайларда өтпелі сипатқа ие болған және емдеуді тоқтатпай-ақ басылған. Дегенмен, маркетингтен кейінгі кезеңде бауыр жеткіліксіздігін қоса, ІНФ антагонистерін, соның ішінде адалимумабты қабылдап жүрген пациенттердегі бауырдың ауыр реакциялары туралы өте сирек хабарламалар алынған. Ондай реакциялардың адалимумаб емімен себеп-салдарлық байланыстылығы анықталмаған күйі қалып отыр.

**5 кесте.**

|  |  |
| --- | --- |
| Ағзалар және организм жүйелері | Жағымсыз реакциялар |
| Инфекциялар және инвазиялар | Дивертикулит |
| Қатерсіз, қатерлі және анықталмаған жаңа түзілімдер (кисталар мен полиптерді қоса) | гепатолиенальді Т-жасушалы лимфома, лейкоз, Меркель карциномасы (терінің нейроэндокриндік карциномасы) |
| Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар  | анафилаксия, саркоидоз |
| Неврологиялық бұзылыстар | миелинсіздендіретін бұзылулар (мысалы, көру жүйкесінің невриті, Гийен-Барре синдромы), инсульт |
| Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы және көкірекорта ағзалары тарапынан бұзылулар  | өкпе эмболиясы, плевра жалқығы, өкпе фиброзы |
| Асқазан-ішек бұзылыстары | ішек перфорациясы  |
| Гепатобилиарлық жүйенің бұзылыстары  | В гепатитінің қайта белсенділенуі, бауыр жеткіліксіздігі, гепатит |
| Тері және теріасты шелмайы тарапынан өзгерістер  | тері васкулиті, Стивенс-Джонсон синдромы, ангионевроздық ісіну, псориаздың жаңа жағдайлары немесе ағымының (соның ішінде, алақан-табанның пустулалық псориазы) нашарлауы, мультиформалы эритема, алопеция  |
| Тірек-қимыл жүйесі мен дәнекер тіндер тарапынан бұзылулар  | жегі тәрізді синдром |
| Жүрек-қантамыр бұзылыстары | миокард инфарктісі |
| Жалпы бұзылыстар және енгізген жердегі реакциялар | пирексия |

**Жағымсыз дәрілік реакциялар туындаса медицина қызметкеріне, фармацевтика қызметкеріне немесе дәрілік препараттардың тиімсіздігі туралы хабарламаларды қоса, дәрілік препараттарға жағымсыз реакциялар (әсерлер) бойынша ақпараттық деректер базасына тікелей хабарласыңыз**

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитетінің «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды ұлттық сараптау орталығы» ШЖҚ РМК

<http://www.ndda.kz>

Жағымсыз реакциялар туралы хабарлай отырып, сіз ДП қауіпсіздігі жөнінде көбірек мәлімет алуға көмектесесіз.

**Қосымша мәліметтер**

***Дәрілік препараттың құрамы***

Бір шприцтің ішінде

*белсенді зат -* 40 мг адалимумаб,

*қосымша заттар:* натрий хлориді, натрий дигидрофосфат дигидраты, динатрий гидрофосфат дигидраты, лимон қышқылының моногидраты, натрий цитраты дигидраты, полисорбат-80, маннитол, инъекцияға арналған су.

***Сыртқы түрінің, иісінің, дәмінің сипаттамасы***

Мөлдір, түссіз дерлік, іс жүзінде көзге көрінетін бөлшектерсіз ерітінді.

**Шығарылу түрі және қаптамасы**

Мөлдір түссіз шыныдан жасалған (I типті), тот баспайтын болаттан жасалған инемен жасақталған, екі қабатты қалпақшамен жабылған, саусаққа арналған пластик тығыны және резеңке тығыздағышымен шток-поршені бар, бір рет пайдалануға арналған шприцтерге 0.8 мл препараттан құйылған.

2 шприцтен медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге, шприцтерді қорапшаның ішіне бекемдеуге арналған бөлгіш-ұстатқышпен жабдықталған картон қорапшаға салынады.

Алғашқы ашылуын бақылау үшін әрбір қорапша голограммасы бар стикермен жапсырылған.

**Сақтау мерзімі**

2 жыл.

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды!

***Сақтау шарттары***

Жарықтан қорғалған жерде, 2ºC-ден 8ºС-ге дейінгі температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

**Дәріханалардан босатылу шарттары**

Рецепт арқылы

**Өндіруші туралы мәлімет**

СиннаЖен Ко., Карадж, Альборз, Иран Ислам Республикасы

**Тіркеу куәлігінің ұстаушысы**

СиннаЖен Ко., Иран Ислам Республикасы

3rd Sq., Simin Dasht Industrial Area, Карадж, Альборз

Тел.: +98-263-6670334

E-mail: cinnagen@cinnagen.com

**Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттардың сапасына қатысты шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын** **және дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электронды пошта)**

«Saa Pharma» ЖШС

050010, Алматы қ., Достық даңғ., 38, № 705 кеңсе, KDC бизнес орталығы

тел.: + 7 (727) 345 10 11, ұялы тел.: +7 (701) 922-60-63,

электронды пошта: info@saapharma.kz

СинноРА препаратын медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулыққа

ҚОСЫМША

**СинноРА ПРЕПАРАТЫН ДАЙЫНДАУ ЖӘНЕ ЕНГІЗУ ЖӨНІНДЕГІ НҰСҚАУЛЫҚ**

*СинноРА препаратын әрдайым дәрігердің тағайындауына сәйкес қолданыңыз. Егер Сіз препаратты пайдалану жөніндегі нұсқауларға сенімсіз болсаңыз, өзіңіздің дәрігеріңізден немесе медбикеден сұраңыз. СинноРА препараты дәрігер ұсынған дозаларында тері астына енгізіледі. СинноРА препаратымен емдеу курсын дәрігер жекелей белгілейді.*

Бұл нұсқаулықта СинноРА препаратын өз бетінше қалай енгізу керектігі түсіндіріледі. Нұсқаулықты мұқият оқып шығуыңызды және әрекеттердің қадамдарын бірінен соң бірін ретімен орындауыңызды өтінеміз. Сіздің дәрігеріңіз немесе медбике Сізге теріастылық инъекцияны жүргізу техникасын түсіндіреді. Сіз инъекцияны дайындау мен жүргізудің дұрыстығына қатысты сенімді болмайынша, өзіңізге инъекция жүргізуге тырыспаңыз. Сәйкесінше үйренуден кейін сіз инъекцияны өз бетіңізше немесе отбасы мүшелері мен достарыңыздың көмегімен жүргізе аласыз.

Препарат кез келген басқа препаратпен бір шприцте немесе бір құтыда араластырылмауы тиіс.

**1 ҚАДАМ. Инъекцияға дайындық**

1. Таза, жарық жақсы түсетін, тегіс жұмыс беткейін, мысалы, үстелді таңдап алыңыз.
2. Тоңазытқыштан ішінде алдын ала толтырылған шприцтер бар СинноРА қорабын шығарып алыңыз, және оны тегіс жұмыс беткейіне қойыңыз. Алдын ала толтырылған бір шприцті алыңыз және оны жұмыс беткейіне қойыңыз. Алдын ала толтырылған СинноРА шприцін СІЛКІМЕҢІЗ. Қалған алдын ала толтырылған шприцтері бар қорапты қайтадан тоңңазытқышқа салыңыз (2–8°C).
3. Алдын ала толтырылған шприцтің жарамдылық мерзімін тексеріңіз.
4. Егер инесінің қақпағы болмаса немесе дұрыс бекемделмесе, алдын ала толтырылған шприцті ПАЙДАЛАНБАҢЫЗ.
5. Инъекция қолайлырақ жүргізілуі үшін, алдын ала толтырылған шприцтегі СинноРА препаратын бөлме температурасына жеткізіңіз (шамамен 15 минуттан 30 минутқа дейін). Шприц бөлме температурасына жеткенге дейін иненің қақпағын АШПАҢЫЗ. СинноРА препаратын қандай-да бір басқа тәсілмен (мысалы, микротолқынды пеште немесе ыстық суда) ЖЫЛЫТПАҢЫЗ.
6. Сізге инъекция үшін қажет болатын қосымша материалдарды дайындаңыз. Оларға спиртті тампон, мақта тампоны немесе дәке және, егер мүмкін болса, бір реттік контейнер жатады.
7. Қолыңызды жақсылап сабындап және жылы сумен жуыңыз.
8. Егер ерітінді бұлыңғыр немесе түсі өзгерген, немесе ішінде ірі немесе түрлі-түсті бөлшектер болса, немесе егер алдын ала толтырылған шприц шытынаған немесе сынған сияқты болса, ерітіндіні ЕНГІЗБЕҢІЗ.

**2 ҚАДАМ. Инъекцияға атналған орынды таңдау және дайындау**

1. Алдын ала толтырылған шприцті пайдаланып СинноРА препаратының инъекциясы үшін ұсынылатын екі орын: (1) санның ортаңғы бөлгінің алдыңғы жағын; (2) кіндік айналасынан диаметрі 5 см аймақты қоспағанда ішті қамтиды.
* 
* 2. Әр инъекция үшін инъекция орнын ауыстырып отырыңыз. Әрбір жаңа инъекциясы алдыңғы инъекция орнынан кемінде 3 см қашықтықта жасалғандығына көз жеткізіңіз. Терісінде кінәрат бар (нәзік, қызарған немесе қатайған, соғылған жерлері бар) аймаққа ЕНГІЗБЕҢІЗ. Тыртықтар немесе созылулар бар аумақтардан аулақ жүргізіңіз.
* 3. Псориаз жағдайында, инъекцияны терінің көтеріңкі, қалың, қызарған немесе қабыршықтанған бөліктеріне (тері зақымдануларына) тікелей енгізбеуге тырысыңыз.
* 4. Өзіңіз инъекция үшін таңдаған орынды спиртті сүрткімен дөңгеленте қозғап сүртіңіз. Бұл орынға инъекция жүргізгенге дейін қол тигізбеңіз.

**3 ҚАДАМ. Алдын ала толтырылған шприцті пайдалана отырып СинноРА препаратын енгізу**

Алдын ала толтырылған шприцтің инесінің қақпағын инъекцияға дейін АШПАҢЫЗ.

1. Алдын ала толтырылған шприцті тегіс жұмыс беткейінен көтеріп алыңыз. Алдын ала толтырылған шприцті негізгі бөлігінен бір қолыңызбен ұстап тұрып, инесінің қақпағын ашыңыз. Инесін зақымдамас үшін, иненің қақпағын ашқан кезде оны БҰРАМАҢЫЗ ЖӘНЕ МАЙЫСТЫРМАҢЫЗ, және алдын ала толтырылған шприцке инесінің қақпағын қайтадан кигізуге тырыспаңыз. Қақпағын ашқан кезде, иненің ұшында сұйықтық тамшысы болуы мүмкін. Инеге ҚОЛ ТИГІЗБЕҢІЗ және оның қандай-да бір беткейге тиюіне жол бермеңіз. Плунжерін ҚОЗҒАМАҢЫЗ ЖӘНЕ СОҚПАҢЫЗ. Бұл сұйықтықтың ағып кетуіне алып келуі мүмкін.
2. Бір қолыңызбен шприцті қарындаш сияқты ұстап, екінші қолыңызбен терінің тазартылған жерін абайлап жиырып алыңыз және оны мықтап ұстаңыз.
3. Инені теріге найза сермегендей қимылмен, шағын бұрыш (45 градус) жасап енгізіңіз.

 

1. Ине енгізілгеннен кейін, теріні босатыңыз. СинноРА препаратын енгізу үшін плунжерін түбіне дейін жаймен басыңыз.
2. Шприцтің ішіндегісін түгел енгізгеннен кейін, инені дәл сол бұрышта ұстауға тырыса отырып, теріден суырып алыңыз.
3. Инъекция орнын 10 секунд бойы спиртті тампонмен басып тұрыңыз. Күшті қан кету жағдайында, инъекция орнын таңғышпен жауып қойыңыз.

**4 ҚАДАМ. Материалдарды утилизациялау**

1. Шприцті ЕШҚАШАН қайталап пайдаланбау керек.
2. Инелер мен шприцтерді тиісінше утилизациялауға қатысты барлық арнайы мемлекеттік немесе жергілікті заңдарды сақтаңыз.
3. Пайдаланылған спиртті тампондарды лақтырып тастау қажет.
4. Егер сізде осы дәріні пайдалануға қатысты қандай-да бір қосымша сұрақтарыңыз болса, дәрігерге, фармацевтке немесе медбикеге жүгініңіз.