

Состав

действующее вещество: адалимумаб;

1 предварительно наполненный однодозовый шприц содержит 40 мг адалимумаба в 0,4 мл раствора;

другие составляющие: маннит (Е 421), полисорбат-80, вода для инъекций.

Лекарственная форма

Раствор для инъекций.

Основные физико-химические свойства: бесцветный водный раствор от прозрачного до опалесцирующего, практически свободный от посторонних примесей.

Фармакотерапевтическая группа

Иммуносупрессанты. Ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа. Адалимумаб.

Фармакологические свойства

Хумира (адалимумаб) – это рекомбинантный иммуноглобулин (IgG1) человека, моноклональное антитело, содержащее только пептидные последовательности человека. Хумира® была создана по технологии фагового отображения, что позволило получить характерные только для человека вариабельные участки тяжелых и легких цепей, которые проявляют свою специфичность фактора некроза опухолей (ФНО), а также тяжелую цепь IgG1 человека и последовательность легких цепей каппа-типа. Хумира связывается с высокой степенью сродства и со специфичностью с растворимым ФНО-альфа, но не с лимфотоксином (ФНО-бета). Хумира производится путем получения рекомбинантной ДНК в экспрессирующей системе клеток млекопитающих. Состоит из 1300 аминокислот, молекулярная масса составляет около 148 килодальтонов.

Адалимумаб специфически связывается с ФНО и нейтрализует биологические эффекты ФНО, блокируя его взаимодействие с р55- и р75-рецепторами ФНО на поверхности клетки. ФНО – это природный цитокин, участвующий в нормальных воспалительных и иммунных реакциях организма. Повышенные уровни ФНО выявляют в синовиальной жидкости пациентов с ревматоидным артритом (РА), ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА), псориатическим артритом (ПсА) и

анкилозирующим спондилитом (АС). ФНО играет важную роль в развитии патологического воспаления и разрушении тканей суставов, что характерно для этих заболеваний. Повышенные уровни ФНО появляются также в псориатических бляшках. Применение лекарственного средства Хумира пациентам с бляшечным псориазом может уменьшить утолщение эпидермиса и инфильтрацию воспалительными клетками. Взаимосвязь между этими фармакодинамическими эффектами и механизмом (-ами), через которые Хумира проявляет свою клиническую эффективность, неизвестна.

Адалимумаб модулирует также биологические реакции индуцируемых или регулируемых ФНО ответов, включая изменения уровней молекул адгезии, ответственных за миграцию лейкоцитов (ELAM-1, VCAM-1 и ICAM-1 при IC50 $1 - 2 \times 10^{-10}$ M).

Фармакодинамика.

У пациентов с РА Хумира вызывала быстрое уменьшение по сравнению с начальными параметрами показателей острой фазы воспаления (С-реактивного протеина (СРП), цитокинов сыворотки крови (IL-6) и скорости оседания эритроцитов). Снижение уровней СРП наблюдалось также и у пациентов с ЮРА, болезнью Крона, язвенным колитом и гнойным гидраденитом наряду со значительным уменьшением экспрессии ФНО-альфа и воспалительных маркеров, таких как лейкоцитарный антиген (HLA-DR) и миелопероксидаза (MPO), у пациентов с болезнью Крона. Также наблюдалось снижение уровней матриксных металлопротеиназ (MMP-1 и MMP-3) в сыворотке крови, которые приводят к ремоделированию тканей, лежащей в основе разрушения хряща. У больных с РА, ПСА и АС часто наблюдается от слабой до умеренной степени анемия и лимфоцитопения, а также повышение количества нейтрофилов и тромбоцитов. При применении лекарственного средства Хумира обычно наблюдается улучшение этих гематологических признаков хронического воспаления.

Фармакокинетика. Абсорбция и распределение

После однократного подкожного введения 40 мг лекарственного средства Хумира абсорбция и распределение адалимумаба были медленными, средняя пиковая концентрация в сыворотке крови достигалась примерно через 5 дней после введения. Средняя абсолютная биодоступность адалимумаба, рассчитанная в трех исследованиях, после однократной дозы 40 мг подкожно составляла 64%.

После однократного введения в дозах от 0,25 до 10 мг/кг концентрации были пропорциональны дозам. После применения дозы 0,5 мг/кг (приблизительно 40 мг) клиренс находился в диапазоне 11–15 мл/ч, объем распределения (Vss)

составлял от 5 до 6 л, средний терминальный период полувыведения составлял примерно 2 недели. Концентрация адалимумаба в синовиальной жидкости у пациентов с РА составила 31–96% от уровня в сыворотке крови.

После подкожного применения лекарственного средства Хумира в дозе 40 мг 1 раз в 2 недели у пациентов с РА равновесные концентрации составляли от 5 мкг/мл (без сопутствующего применения метотрексата) до 8–9 мкг/мл (с метотрексатом). Концентрации адалимумаба в сыворотке крови в равновесном состоянии возрастали почти пропорционально подкожно введенным дозам 20, 40 и 80 мг 1 раз в 2 недели или еженедельно.

После подкожного применения лекарственного средства Хумира в дозе 24 мг/м² (максимум 40 мг) 1 раз в 2 недели у пациентов с полиартикулярным ЮРА в возрасте от 4 до 17 лет равновесные концентрации (показатели измерялись с 20-й по 48-ю неделю) составляли $5,6 \pm 5,6$ мкг/мл (102% CV – коэффициент вариации) без сопутствующего применения метотрексата и $10,9 \pm 5,2$ мкг/мл (47,7% CV) с метотрексатом.

У детей с полиартикулярным ЮРА в возрасте 2–4 года и у детей от 4 лет, масса тела которых менее 15 кг, после применения лекарственного средства Хумира в дозе 24 мг/м² с метотрексатом среднее значение равновесных концентраций составляло $7,9 \pm 5,6$ мкг/мл (101% CV).

После подкожного применения лекарственного средства Хумира в дозе 24 мг/м² (максимум 40 мг) 1 раз в 2 недели у пациентов в возрасте от 6 до 17 лет с энтезит-ассоциированным артритом равни концентрации (показатели измерялись на 24 неделе) составляли $8,8 \pm 6,6$ мкг/мл без сопутствующего применения метотрексата и $11,8 \pm 4,3$ мкг/мл с метотрексатом.

У взрослых пациентов с псориазом средняя равновесная концентрация составляла 5 мкг/мл в течение монотерапии адалимумабом в дозе 40 мг 1 раз в 2 недели.

После подкожного применения лекарственного средства Хумира в дозе 0,8 мг/кг (максимум 40 мг) 1 раз в 2 недели у детей с хроническим бляшечным псориазом равновесные концентрации составляли примерно $7,4 \pm 5,8$ мкг/мл (79% CV).

У пациентов с гнойным гидраденитом после введения лекарственного средства Хумира в дозе 160 мг в неделю 0 с последующим введением 80 мг в неделю 2 концентрация в сыворотке крови составляла приблизительно от 7 до 8 мкг/мл в неделе 2 и неделе 4. Средняя равновесная концентрация с недели 12 до недели 36 составляла от приблизительно 8 до 10 мкг/мл при введении лекарственного средства Хумира в дозе 40 мг каждую неделю.

Влияние адалимумаба на подростков с гидраденитом было определено с помощью фармакокинетического моделирования и симуляции на основе фармакокинетики при других показаниях у детей (бляшечный псориаз, ювенильный ревматоидный (идиопатический) артрит (ЮРА), болезнь Крона (ХК)). Рекомендуемый режим дозирования для подростков с гидраденитом – 40 мг 1 раз в 2 недели. Поскольку влияние адалимумаба может зависеть от массы тела, подросткам с высокой массой тела и недостаточным ответом на лечение можно применять рекомендованную дозу для взрослых – по 40 мг один раз в неделю.

У пациентов с болезнью Крона после введения лекарственного средства Хумира в дозе 80 мг в неделю 0 с последующим введением 40 мг в неделю 2 концентрация в сыворотке крови составляла примерно 5,5 мкг/мл в течение индукционной терапии. После введения лекарственного средства Хумира в дозе 160 мг в неделю 0 с последующим введением 80 мг в неделю 2 концентрация в сыворотке крови составляла примерно 12 мкг/мл в течение индукционной терапии. Средняя равновесная концентрация составляла примерно 7 мкг/мл при введении лекарственного средства Хумира в поддерживающей дозе 40 мг 1 раз в 2 недели.

У детей с болезнью Крона средней и высокой степени активности начальная доза лекарственного средства Хумира в открытом исследовании составляла 160/80 мг или 80/40 мг на неделях 0 и 2 в зависимости от массы тела. На неделе 4 пациента были рандомизированы в соотношении 1:1 в группы, получавшие в зависимости от массы тела или стандартную дозу (40/20 мг 1 раз в 2 недели), или низкую дозу (20/10 мг 1 раз в 2 недели) поддерживающей терапии. Средняя равновесная концентрация составляла примерно $15,7 \pm 6,6$ мкг/мл в неделе 4 у пациентов с массой тела 40 кг или более (160/80 мг) и $10,6 \pm 6,1$ мкг/мл у пациентов с массой тела меньше 40 кг (80/40 кг).

У пациентов с язвенным колитом после введения лекарственного средства Хумира в начальной дозе 160 мг в неделю 0 с последующим введением 80 мг в неделю 2 концентрация в сыворотке крови составляла примерно 12 мкг/мл в течение индукционной терапии. Средняя равновесная концентрация составляла примерно 8 мкг/мл при введении лекарственного средства Хумира в поддерживающей дозе 40 мг 1 раз в 2 недели.

У детей с язвенным колитом средняя равновесная концентрация адалимумаба в сыворотке крови на 52 неделе после подкожного введения дозы в зависимости от массы тела 0,6 мг/кг (максимум 40 мг) один раз в две недели составляла $5,01 \pm 3,28$ мкг/мл. У пациентов, которым вводили дозу 0,6 мг/кг (не более 40 мг) каждую неделю, средняя ($\pm$ стандартное отклонение) равновесная концентрация адалимумаба в сыворотке крови на неделе 52 составляла $15,7 \pm 5,60$ мкг/мл. У пациентов с увеитом после введения лекарственного средства Хумира в

начальной дозе 80 мг в неделю 0 с последующим введением 40 мг 1 раз в 2 недели, начиная с недели 1, средняя равновесная концентрация составляла примерно от 8 до 10 мкг/мл.

Предполагаемая на основе популяционного фармакокинетического и фармакокинетического/фармакодинамического моделирования и симуляции экспозиция и эффективность адалимумаба сравнимы у пациентов, получавших 80 мг 1 раз в 2 недели, и у пациентов, получавших 40 мг еженедельно. язвенным колитом, болезнью Крона или бляшечным псориазом, пациентов подросткового возраста с гнойным гидраденитом и детей с массой тела ≥ 40 кг с язвенным колитом и болезнью Крона).

Нет клинических данных о влиянии начальной дозы адалимумаба на состояние детей младше 6 лет. Прогнозируется, что при отсутствии метотрексата исходная доза может усилить системное влияние адалимумаба.

Вывод

Популяционный фармакокинетический анализ данных более 1300 пациентов с РА выявил тенденцию к повышению явного клиренса адалимумаба с повышением массы тела пациентов. С учетом поправок относительно разности по массе тела было установлено, что пол и возраст пациента оказывают минимальное влияние на клиренс адалимумаба. Уровни свободного адалимумаба (не связанного с антителами к адалимумабу (ААА)) в сыворотке крови были ниже у пациентов, у которых проявлялись ААА. Не изучалось применение лекарственного средства Хумира пациентам с нарушениями функций печени и почек.

Дети.

Безопасность и эффективность применения лекарственного средства Хумира детям по другим показаниям, чем указанные в разделе «Показания», не установлены.

Показания

Ревматоидный артрит (РА)

Хумира® в комбинации с метотрексатом показана для:

лечение ревматоидного артрита средней и высокой степени активности у взрослых пациентов, когда адекватный ответ на терапию противоревматическими препаратами, модифицирующими течение заболевания (DMARDs – disease-modifying antirheumatic drugs), включая метотрексат, не был

получен;

лечение активного прогрессирующего ревматоидного артрита высокой степени активности у взрослых пациентов, ранее не получавших терапию метотрексатом.

Лекарственное средство Хумира можно применять как монотерапию в случае непереносимости метотрексата или когда продолжение терапии метотрексатом является неприемлемым.

Хумира продемонстрировала угнетение прогрессирования структурного поражения суставов, что было подтверждено рентгенографически, и улучшение функционального состояния при одновременном применении с метотрексатом.

Псориатический артрит (ПСА)

Хумира показана для лечения активного и прогрессирующего псориатического артрита у взрослых пациентов, когда не было получено адекватного ответа на предварительную терапию противоревматическими препаратами, модифицирующими течение заболевания (DMARDs). Хумира продемонстрировала замедление темпов прогрессирования поражения периферических суставов, что определяется с помощью рентгенографии, у пациентов с симметричной полиартикулярной формой заболевания и улучшения функционального состояния.

Аксиальный спондилоартрит Анкилозирующий спондилит (АС)

Хумира показана для лечения взрослых пациентов с высокой степенью активности анкилозирующего спондилита, которые не ответили на традиционную терапию.

Аксиальный спондилоартрит без рентгенологического подтверждения

Хумира показана для лечения взрослых пациентов с высокой степенью активности аксиального спондилоартрита без рентгенологического подтверждения АС, но с имеющимися признаками воспаления, на основании повышенного уровня СРП и/или по результатам МРТ (магнитно-резонансная томография).

Болезнь Крона (ХК)

Хумира показана для лечения болезни Крона средней и высокой степени активности у взрослых пациентов, которые не отвечали на полный курс терапии кортикостероидами и/или иммуносупрессантами, или при наличии непереносимости или медицинских противопоказаний к таким видам терапии.

Язвенный колит (ВК)

Хумира показана для лечения язвенного колита средней и высокой степени активности у взрослых пациентов, которые не отвечали на традиционную терапию, включая терапию кортикостероидами и/или 6-меркаптопурином или азатиоприном, или при наличии непереносимости или медицинских противопоказаний к таким видам терапии.

Бляшечный псориаз (БП)

Хумира показана для лечения взрослых пациентов с умеренным или тяжелым течением хронического бляшечного псориаза, которым необходима системная терапия.

Гнойный гидраденит (ГГ)

Хумира показана для лечения активного умеренного и тяжелого гнойного гидраденита (*acne inversa*) у взрослых пациентов, которые не отвечали на традиционную системную терапию.

Увеит

Хумира показана для лечения неинфекционного интермедиарного, заднего и панuveита у взрослых пациентов, которые не отвечали на терапию кортикостероидами, которым необходимо снизить дозу кортикостероидов или при наличии непереносимости или медицинских противопоказаний к терапии кортикостероидами.

Ювенильный ревматоидный (идиопатический) артрит (ЮРА) Полиартикулярный ювенильный ревматоидный (идиопатический) артрит

Хумира в комбинации с метотрексатом показана для лечения активного полиартикулярного ювенильного идиопатического артрита у детей от 2 лет, у которых не было адекватного ответа на терапию одним или несколькими противоревматическими препаратами, модифицирующими течение заболевания (DMARDs).

Лекарственное средство Хумира можно применять как монотерапию в случае непереносимости метотрексата или когда продолжение терапии метотрексатом является неприемлемым. Не было проведено исследований применения лекарственного средства Хумира пациентам в возрасте до 2 лет.

Энтезит-ассоциированный артрит

Хумира показана для лечения активного энтезит-ассоциированного артрита у детей от 6 лет, которые не отвечали на традиционную терапию, или при наличии непереносимости или медицинских противопоказаний к таким видам терапии.

Болезнь Крона (ХК) у детей

Хумира показана для лечения болезни Крона средней и высокой степени активности у детей в возрасте от 6 лет, не отвечавших на традиционную терапию, включая первичную нутритивную терапию, терапию кортикостероидами и/или иммуномодуляторами, или при наличии непереносимости или медицинских противопоказаний к таким видам терапии.

Бляшечный псориаз (БП) у детей

Хумира показана для лечения хронического бляшечного псориаза с тяжелым течением у детей от 4 лет, у которых не получен клинический ответ или есть противопоказание/непереносимость местной терапии или фототерапии.

Гнойный гидраденит (ГГ) у подростков

Хумира® показана для лечения активного умеренного и тяжелого гнойного гидраденита (*acne inversa*) у подростков от 12 лет, не отвечавших на традиционную системную терапию ГГ.

Увеит у детей

Хумира показана для лечения хронического неинфекционного переднего увеита у детей от 2 лет, которые не соответствовали или имели непереносимость традиционной терапии или которым противопоказана традиционная терапия.

Язвенный колит у детей

Хумира® показана для лечения язвенного колита средней и высокой степени активности у детей от 6 лет, у которых не было получено адекватного ответа на традиционную терапию, включая терапию кортикостероидами и/или 6-меркаптопурином или азатиоприном, или у которых имеются непереносимость или медицинские противопоказания к таким видам терапии.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к адалимумабу или любому другому компоненту препарата.

Активный туберкулез или другие тяжелые инфекции, такие как сепсис и оппортунистические инфекции (см. раздел «Особенности применения»).

Умеренная и тяжелая сердечная недостаточность (III/IV класс по NYHA) (см. раздел «Особенности применения»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Лекарственное средство Хумира изучали с участием пациентов с РА, ЮРА и ПСА, получавших препарат как монотерапию и одновременно с метотрексатом. Уровень формирования антител был ниже при одновременном применении лекарственного средства Хумира с метотрексатом по сравнению с монотерапией. Введение лекарственного средства Хумира без метотрексата приводило к увеличению уровня формирования антител, увеличению клиренса и снижению эффективности адалимумаба (см. раздел «Фармакодинамика»).

Не рекомендуется одновременное применение лекарственного средства Хумира с анакинрой (см. «Особенности применения. Одновременное применение с DMARDS или с антагонистами ФНО»).

Не рекомендуется одновременное применение лекарственного средства Хумира с абатацептом (см. «Особенности применения. Одновременное применение с DMARDS или с антагонистами ФНО»).

Особенности по применению

Возможность отслеживания

Для улучшения контроля применения биологических препаратов необходимо четко фиксировать торговое название и номер серии введенного препарата.

Инфекции

Пациенты, принимающие антагонисты ФНО, более восприимчивы к серьезным инфекциям. Нарушение функции лёгких может увеличить риск развития инфекций. Поэтому пациенты должны находиться под тщательным наблюдением по инфекциям, включая туберкулез, до, во время и после лечения лекарственным средством Хумира. Поскольку выведение адалимумаба может длиться до четырех месяцев, мониторинг следует продолжать в течение этого периода.

Не следует применять лекарственное средство Хумира пациентам с активным инфекционным процессом, включая хронические или локализованные инфекции, пока инфекция не будет контролирована. У пациентов, имеющих контакт с больным туберкулезом или вернувшихся из стран с высоким уровнем заболеваемости туберкулезом или из эндемических зон относительно микозов, таких как гистоплазмоз, кокцидиоидомикоз или бластомикоз, следует оценить соотношение польза/риск до начала применения лекарственного средства .ниже «Другие оппортунистические инфекции»).

Необходимо провести полное обследование и тщательно наблюдать состояние пациентов, у которых во время лечения лекарственным средством Хумира развилась новая инфекция. Следует прекратить лечение при развитии тяжелой

инфекции или сепсиса и применить соответствующие противомикробные или противогрибковые препараты, пока инфекция не будет контролирована. Врачам следует быть осторожными при рассмотрении вопроса о назначении лекарственного средства Хумира пациентам с рецидивирующими инфекциями в анамнезе или с фоновыми состояниями (включая сопутствующее применение иммуносупрессивных препаратов), которые могут быть причиной склонности пациентов к инфекциям.

Тяжелые инфекции

Сообщалось о серьезных инфекциях, включая сепсис, вызванные бактериальными, микобактериальными, инвазивными грибковыми, паразитарными, вирусными или другими оппортунистическими инфекциями, такими как листериоз, легионеллез и пневмоцистоз, у пациентов, получавших лекарственное средство.

Другие серьезные инфекции, обнаруженные в ходе клинических испытаний, включают пневмонию, пиелонефрит, септический артрит и септицемию. Сообщалось о госпитализации или летальных исходах, связанных с инфекциями.

Туберкулез

Сообщалось о случаях реактивации и о развитии новой инфекции туберкулеза, включая легочную и нелегочную формы (т.е. диссеминированный туберкулез), у пациентов, получавших лечение препаратом Хумира®.

До начала терапии лекарственным средством Хумира пациентов нужно тщательно обследовать относительно активного и неактивного (латентного) туберкулеза. Обследование должно включать исчерпывающую оценку анамнеза пациента с туберкулезом или сведения о возможных контактах с больными активным туберкулезом и о предварительной и/или сопутствующей иммуносупрессивной терапии. Следует провести всем пациентам до начала терапии кожный туберкулиновый тест (проба Манту) и рентгенографию грудной клетки (могут применяться местные рекомендации). Рекомендуются, чтобы проведение и результаты этих тестов были записаны в информационную карточку пациента. Врачам, назначающим препараты, следует помнить о риске ошибочно отрицательных результатов туберкулиновых кожных проб, особенно у тяжелобольных пациентов или у пациентов с ослабленным иммунитетом.

Терапию лекарственным средством Хумира не следует проводить, если диагностируется активный туберкулез (см. раздел «Противопоказания»).

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

Если есть подозрение на скрытый туберкулез, следует проконсультироваться с врачом, имеющим опыт лечения туберкулеза.

В случае диагностики латентного туберкулеза перед началом терапии лекарственным средством Хумира необходимо провести специфическое противотуберкулезное профилактическое лечение в соответствии с местными рекомендациями.

Следует учесть необходимость применения противотуберкулезного лечения перед началом терапии лекарственным средством Хумира пациентам, имеющим факторы риска развития туберкулезной инфекции, но у которых получен отрицательный результат теста на латентный туберкулез, и пациентам, которые имели в анамнезе латентный или активный туберкулез и для которых не может быть подтверждено соответствующее лечение.

Несмотря на профилактическое противотуберкулезное лечение, случаи реактивации туберкулеза наблюдались у пациентов, получавших препарат Хумира. На фоне лечения лекарственным средством Хумира у некоторых пациентов, ранее перенесших успешную терапию активного туберкулеза, наблюдалось повторное развитие туберкулеза.

Всех пациентов следует предупредить о необходимости консультации врача при появлении признаков, напоминающих симптомы туберкулеза (например, постоянный кашель, уменьшение массы тела, субфебрильная температура, апатия) во время или после лечения лекарственным средством Хумира.

Другие оппортунистические инфекции

В течение терапии лекарственным средством Хумира сообщалось о развитии оппортунистических инфекций, в том числе инвазивных грибковых инфекций. Иногда такие инфекции своевременно не диагностировались у пациентов, принимавших антагонисты ФНО, что приводило к позднему началу лечения и иногда завершалось летально.

Пациенты, которые применяют блокаторы ФНО, более подвержены развитию серьезных грибковых инфекций, таких как гистоплазмоз, кокцидиоидомикоз, бластомикоз, аспергиллез, кандидоз и т.д. Терапию лекарственным средством Хумира необходимо немедленно прекратить, если у пациента наблюдается развитие лихорадки, недомогание, уменьшение массы тела, повышение потливости, появление кашля, одышки и/или инфильтратов в легких или других признаков серьезного системного заболевания (с шоком или без), и следует заподозрить инвазивную грибковую инфекцию. Решение о применении эмпирической противогрибковой терапии таким больным следует принимать

после консультации со специалистом в области диагностики и лечения инвазивных грибковых инфекций.

Реактивация гепатита В

Случаи реактивации гепатита В встречались у пациентов, принимавших блокаторы ФНО и являвшихся хроническими носителями вируса гепатита В (ВГВ), то есть у которых был обнаружен поверхностный антиген вируса. Некоторые случаи были летальными. Перед началом лечения препаратом Хумира пациенты должны пройти тест на наличие ВГВ-инфекции. Пациентам с положительным тестом на ВГВ-инфекцию рекомендуется проконсультироваться с врачом, имеющим опыт лечения гепатита В.

Носители ВГВ, нуждающиеся в терапии лекарственным средством Хумира®, должны находиться под тщательным наблюдением по появлению признаков и симптомов активной ВГВ-инфекции во время терапии и в течение нескольких месяцев после ее прекращения. Нет адекватных данных по лечению пациентов, являющихся носителями ВГВ, противовирусными препаратами в сочетании с антагонистами ФНО для предотвращения реактивации ВГВ. Пациентам, у которых развивается реактивация ВГВ, следует прекратить прием лекарственного средства Хумира и начать эффективную противовирусную терапию с соответствующим поддерживающим лечением.

Неврологические расстройства

При применении блокаторов ФНО, в том числе лекарственного средства Хумира®, сообщалось об единичных случаях появления или обострения клинических симптомов и/или радиографических признаков демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы, включая рассеянный склероз, неврит зрительного нерва и демиелинизирующие заболевания периферической нервной системы – Барре. Врачи, назначающие препарат, должны с осторожностью рассматривать возможность применения лекарственного средства Хумира пациентам с демиелинизирующими расстройствами центральной или периферической нервной системы, которые наблюдались ранее или недавно возникли; необходимо прекратить терапию лекарственным средством Хумира в случае возникновения указанных расстройств. Известно, что существует связь между интермедиарным увеитом и демиелинизирующими расстройствами центральной нервной системы. Неврологическое обследование необходимо проводить пациентам с неинфекционным интермедиарным увеитом перед тем, как начать терапию лекарственным средством Хумира®, и регулярно в течение терапии, чтобы оценивать развитие демиелинизирующих расстройств центральной нервной системы, которые наблюдались раньше или недавно возникли.

Аллергические реакции

В ходе клинических исследований серьезные аллергические реакции, связанные с лекарственным средством Хумира, возникали редко. Несерьезные аллергические реакции, связанные с приемом лекарственного средства Хумира, во время клинических исследований были нечастыми.

Сообщалось о серьезных аллергических реакциях, включая анафилаксию, после введения лекарственного средства Хумира. При возникновении анафилактической реакции или другой серьезной аллергической реакции необходимо немедленно прекратить применение лекарственного средства Хумира и начать соответствующую терапию.

Иммуносупрессия

Во время клинических исследований лекарственного средства Хумира у 64 пациентов с РА случаев угнетения гиперчувствительности замедленного типа, снижения уровней иммуноглобулинов или количественных изменений эффекторных Т- и В-клеток, а также НК-клеток, моноцитов/макрофагов и нейтрофилов не наблюдалось.

Злокачественные новообразования и лимфопролиферативные заболевания

В контролируемых клинических исследованиях блокаторов ФНО чаще сообщалось о развитии злокачественных новообразований, включая лимфому, у пациентов, получавших ФНО-блокатор, чем у пациентов контрольной группы. Однако явление было редким. В пострегистрационный период сообщалось о случаях лейкемии у пациентов, получавших антагонисты ФНС. Существует повышенный риск развития лимфомы и лейкемии у пациентов с ревматоидным артритом с длительным течением и высокоактивным воспалительным процессом, что затрудняет оценку риска. Существующие на сегодняшний день данные не позволяют исключить риск развития лимфомы, лейкемии и других злокачественных новообразований у пациентов, получающих антагонисты ФНО.

В пострегистрационный период сообщалось об отдельных случаях развития злокачественных новообразований, иногда с летальным исходом, у детей, подростков и взрослых пациентов молодого возраста (до 22 лет), получавших лечение блокаторами ФНО (начало терапии в возрасте ≤ 18 лет), включая адалимумаб. Приблизительно в половине этих случаев злокачественными новообразованиями были лимфомы. Другие случаи были представлены различными видами злокачественных новообразований, в частности, обычно связанных с иммуносупрессией. Нельзя исключить риск развития злокачественных новообразований у детей и подростков, получающих

антагонисты ФНС.

В пострегистрационный период у пациентов, применявших адалимумаб, очень редко сообщалось о развитии гепатолиенальной Т-клеточной лимфомы. Этот редкий тип лимфомы характеризуется очень агрессивным течением и обычно летальным. Некоторые из этих случаев гепатолиенальной Т-клеточной лимфомы на фоне приема лекарственного средства Хумира случались у взрослых пациентов молодого возраста, получавших сопутствующую терапию азатиоприном или 6-меркаптопурином для лечения воспалительных заболеваний кишечника. Потенциальный риск одновременного применения азатиоприна или 6-меркаптопурина с лекарственным средством Хумира должен быть тщательно оценен. Риск развития гепатолиенальной Т-клеточной лимфомы у пациентов, принимающих лекарственное средство Хумира, нельзя исключать (см. раздел «Побочные реакции»).

Исследований по применению лекарственного средства Хумира пациентам со злокачественными новообразованиями в анамнезе или по продолжению терапии лекарственным средством Хумира пациентов, у которых развилось злокачественное новообразование, не проводилось. Это следует учитывать и с осторожностью принимать решение о назначении лекарственного средства Хумира таким больным (см. раздел «Побочные реакции»).

У всех пациентов, особенно у пациентов с интенсивной иммуносупрессивной терапией в анамнезе и у пациентов с псориазом, которым проводили PUVA-терапию, следует исключить наличие немеланомного рака кожи до и в течение периода применения лекарственного средства Хумира. Также сообщалось о случаях меланомы и карциномы из клеток Меркеля у пациентов, получавших лечение антагонистами ФНО, включая адалимумаб (см. раздел «Побочные реакции»).

В поисковом клиническом исследовании, в котором оценивали применение другого ФНО-блокатора (инфликсимаб), у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОБЛ) средней и тяжелой степени сообщалось о более частых случаях возникновения новообразований, в основном в легких, голове и на участке. с контрольной группой Все пациенты долгое время были курильщиками. Поэтому следует с осторожностью применять любые ФНО-блокаторы пациентам с хронической обструктивной болезнью легких и пациентам с повышенным риском возникновения новообразований на фоне курения.

До сих пор неизвестно, влияет ли применение адалимумаба на риск развития дисплазии или рака кишечника. Все пациенты с язвенным колитом, входящие в группу повышенного риска развития дисплазии или рака кишечника (например

пациенты с длительным язвенным колитом или первичным склерозирующим холангитом), или те, кто имел в анамнезе дисплазию или рак кишечника, должны подлежать регулярному обследованию относительно дисплазии. началом терапии и течение всей болезни. Обследование должно включать колоноскопию и биопсию в соответствии с местными рекомендациями.

Гематологические расстройства Редко при применении блокаторов ФНО сообщалось о развитии панцитопении, включая апластическую анемию. При применении лекарственного средства Хумира сообщалось о побочных реакциях со стороны системы крови, включая клинически значимую цитопению (например тромбоцитопению, лейкопению). Всех пациентов следует предупредить о необходимости немедленной консультации врача при появлении симптомов, характерных для заболевания крови (таких как постоянная лихорадка, кровоподтеки, кровотечение, бледность кожи и слизистых оболочек), на фоне применения лекарственного средства Хумира®. Следует рассмотреть необходимость прекращения применения лекарственного средства Хумира при подтверждении у пациента серьезных нарушений со стороны крови. Вакцинация

При проведении исследования с участием 226 взрослых пациентов с ревматоидным артритом, получавших лечение адалимумабом или плацебо, был получен подобный гуморальный ответ на стандартную 23-валентную пневмококковую вакцину и трехвалентную вакцину против вируса гриппа. Данных относительно вторичной передачи инфекции пациентам, получавшим живые вакцины и лекарственное средство Хумира, нет.

Для пациентов младенческого возраста рекомендуется провести все необходимые прививки, если это возможно, согласно календарю до начала терапии лекарственным средством Хумира®.

Применение живых вакцин (например, БЦЖ-вакцина) младенцам, которые подвергались воздействию адалимумаба внутриутробно, не рекомендуется в течение 5 месяцев после последней инъекции адалимумаба матери в период беременности.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН)

В клинических исследованиях с другим блокатором ФНО сообщалось об ухудшении течения ХСН и повышенной смертности, связанной с ХСН. Сообщалось также о случаях ухудшения ХСН у пациентов, получающих терапию лекарственным средством Хумира®. Лекарственное средство Хумира следует с осторожностью применять пациентам с сердечной недостаточностью легкой степени (I/II класс согласно NYHA). Хумира противопоказана пациентам с ХСН средней и тяжелой степени (см. раздел «Побочные реакции»). Лечение

лекарственным средством Хумира необходимо прекратить при возникновении у пациента новых или ухудшении имеющихся симптомов хронической сердечной недостаточности у пациента.

Аутоиммунные процессы

Лечение лекарственным средством Хумира может вызвать появление аутоантител. Влияние длительного применения лекарственного средства Хумира на развитие аутоиммунных заболеваний неизвестно. Если после начала терапии лекарственным средством Хумира возникают симптомы, напоминающие волчаночный синдром, а также положительные результаты анализа на антитела к двуцепной ДНК, лечение лекарственным средством Хумира необходимо прекратить.

Одновременное применение с биологическими DMARDs или с антагонистами ФНО

Наблюдались серьезные инфекции во время клинических исследований сопутствующего применения анакинры и другого антагониста ФНО – этанерцепта, что не имело терапевтических преимуществ по сравнению с монотерапией этанерцептом. Ввиду характера побочных явлений, которые наблюдались во время комбинированного лечения этанерцептом и анакинрой, подобная токсичность может развиваться при комбинации анакинры и другого блокатора ФНО. Поэтому комбинация адалимумаба и анакинры не рекомендуется.

Одновременное применение адалимумаба с другими биологическими DMARDs (например, анакинра и абатацепт) или другими антагонистами ФНО не рекомендуется ввиду возможного повышения риска инфекций и других потенциальных фармакологических взаимодействий (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий).

Хирургические вмешательства

Доступны ограниченные данные по безопасности хирургических процедур для пациентов, получающих лекарственное средство Хумира. Длительный период полувыведения адалимумаба необходимо учитывать, если планируется хирургическое вмешательство. Пациента, нуждающегося в хирургическом вмешательстве и находящегося на лечении лекарственным средством Хумира®, нужно тщательно обследовать на наличие инфекций и принять необходимые меры. Доступны ограниченные данные по безопасности применения пациентам, которые подвергались артропластике во время терапии лекарственным средством Хумира.

Непроходимость тонкой кишки

Отсутствие ответа на лечение болезни Крона может свидетельствовать о наличии фиксированной фиброзной стриктуры, требующей лечения хирургическим путем. Доступные данные позволяют считать, что лечение лекарственным средством Хумира не вызывает возникновения или прогрессирования стриктур.

Пациенты пожилого возраста

Частота развития серьезных инфекций у пациентов в возрасте от 65 лет, получавших лекарственное средство Хумира (3,7%), выше, чем у младших пациентов (1,5%). Некоторые случаи были летальными. При лечении пациентов пожилого возраста особое внимание следует уделить оценке риска инфекций.

Дети. подразделение «Вакцинация» выше.

Применение в период беременности или кормления грудью. Женщины репродуктивного возраста

Для предотвращения беременности женщины репродуктивного возраста должны пользоваться надежными методами контрацепции во время лечения и не менее пяти месяцев после введения последней дозы препарата Хумира.

Беременность

В результате проспективного анализа данных по применению адалимумаба во время беременности (приблизительно 2100 случаев беременностей, завершившихся рождением живых детей с известными последствиями, в том числе более 1500 случаев применения препарата в первом триместре) не выявлено увеличения частоты пороков развития у новорожденных.

В проспективный когортный реестр было включено 257 женщин с РА или ХК, получавших адалимумаб как минимум в течение первого триместра, и 120 женщин с РА или ХК, не получавших адалимумаб. Первоначальной конечной точкой была частота развития значительных врожденных пороков у новорожденных. Частота случаев беременностей, завершившихся рождением по крайней мере одного живого ребенка со значительным врожденным пороком, составляла 6 из 69 (8,7 %) в группе женщин с РА, получавших адалимумаб, и 5 из 74 (6,8 %) – в группе женщин. из РА, не применявших препарат (некорректированное отношение шансов [ВШ] – 1,31, 95% доверительный интервал [ДИ] – 0,38–4,52). В группе женщин с ХК, получавших адалимумаб, частота таких случаев составляла 16 из 152 (10,5%), а в группе женщин с ХК, не применявших препарат, соответственно 3 из 32 (9,4%) (некорректированная ВШ

- 1,14, 95% ДИ - 0,31-4,16). В объединенной группе женщин с РА и ХК скорректированное ВШ (с поправкой на отличия на исходном уровне) составило 1,10 (95% ДИ - 0,45-2,73). Между женщинами, применявшими и не применявшими адалимумаб, не было выявлено четко выраженных различий относительно вторичных конечных точек в виде спонтанных аборт, незначительных врожденных пороков, преждевременных родов, массы тела и роста новорожденных и серьезных или оппортунистических инфекций, а также не было зарегистрировано случаев. или развитию злокачественных опухолей. На интерпретацию данных могли влиять методологические ограничения исследования, включая малый объем выборки и нерандомизированный дизайн исследования.

В экспериментальном исследовании токсичности на обезьянах не было выявлено признаков токсического действия на материнский организм, а также эмбриотоксического и тератогенного действия. Доклинические данные о постнатальной токсичности адалимумаба отсутствуют.

Поскольку адалимумаб ингибирует ФНО- α , его применение во время беременности может нарушить нормальные иммунные реакции у новорожденного. Беременным женщинам следует применять адалимумаб только при очевидной необходимости.

Адалимумаб может проникать через плаценту в сыворотку крови новорожденных, матери которых получали адалимумаб во время беременности. Поэтому у таких новорожденных может быть повышен риск инфицирования. Применение живых вакцин (например, вакцины БЦЖ) младенцам, подвергающимся воздействию адалимумаба внутриутробно, не рекомендуется в течение 5 месяцев после последней инъекции адалимумаба матери в период беременности.

Кормление грудью

Ограниченные опубликованные данные свидетельствуют о том, что адалимумаб экскретируется в грудное молоко в очень низких концентрациях - от 0,1 до 1% уровня в сыворотке матери. Учитывая, что белки иммуноглобулина G подвергаются в кишечнике протеолиза и имеют низкую биодоступность, системное влияние адалимумаба на грудных детей маловероятно. Следовательно, препарат Хумира можно применять в период кормления грудью.

Фертильность

Доклинические данные о воздействии адалимумаба на фертильность отсутствуют.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Хумира может оказывать незначительное влияние на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами. Применение лекарственного средства Хумира может привести к возникновению вертиго и нарушению остроты зрения (см. раздел «Побочные реакции»).

Способ применения и дозы

Терапию лекарственным средством Хумира должен назначать врач, имеющий опыт в диагностировании и терапии заболеваний, при которых показана Хумира. Офтальмологам рекомендуется проконсультироваться с соответствующим специалистом, прежде чем назначать терапию лекарственным средством Хумира®. Лекарственное средство Хумира можно вводить самостоятельно только в том случае, если пациент или родители ребенка, которому назначена терапия лекарственным средством Хумира, прошли соответствующий инструктаж у врача по технике введения инъекции и врач подтвердил, что это возможно. Дополнительно необходимо ознакомиться с информацией о самостоятельном введении, содержащейся в настоящей инструкции. Пациент или родители ребенка, которому назначена терапия лекарственным средством Хумира, должны ознакомиться с информационной карточкой. Во время лечения лекарственным средством Хумира другие сопутствующие виды терапии (например терапию кортикостероидами и/или иммуномодулирующими препаратами) следует просмотреть.

Ревматоидный артрит

Рекомендованная доза для взрослых пациентов составляет 40 мг 1 раз в 2 нед подкожно. Во время терапии лекарственным средством Хумира необходимо продолжать применять метотрексат, также можно продолжать терапию глюкокортикоидами, салицилатами, нестероидными противовоспалительными препаратами, анальгетиками. О применении других противоревматических препаратов, модифицирующих течение заболевания (DMARDs), см. См. раздел «Особенности применения». Для некоторых больных РА, не применяющих метотрексат, может быть оправдано увеличение частоты введения препарата до 40 мг 1 раз в неделю или 80 мг 1 раз в 2 недели подкожно. Клинический ответ обычно достигается в течение 12 недель лечения. Следует пересмотреть необходимость продолжения терапии для пациентов, у которых в течение указанного срока не наблюдается ответа на лечение.

Лекарственное средство Хумира доступно в других дозировках в зависимости от индивидуальных потребностей в лечении. При необходимости можно прервать терапию (например, перед хирургическим вмешательством или в случае тяжелой инфекции). Существуют данные, что после возвращения к терапии через 70 дней или более клинический ответ и профиль безопасности подобны тем, что были до перерыва.

Аксиальный спондилоартрит (анкилозирующий спондилит и аксиальный спондилоартрит без рентгенологического подтверждения АС) и псориатический артрит

Рекомендованная доза для взрослых пациентов составляет 40 мг 1 раз в 2 нед подкожно.

Клинический ответ обычно достигается в течение 12 недель лечения. Следует пересмотреть необходимость продолжения терапии для пациентов, у которых в течение указанного срока не наблюдается ответа на лечение.

Болезнь Крона Для индукции ремиссии рекомендуемая начальная доза для взрослых пациентов составляет 80 мг в неделю 0 (день 1) с последующим уменьшением дозы до 40 мг в неделю 2 (день 15) подкожно. Если необходимо получить более быстрый клинический ответ, можно сначала применять 160 мг в неделю 0 (день 1), доза может быть введена в виде 4-х инъекций в один день или как две инъекции по 40 мг в течение двух дней подряд, после чего в неделю 2 (день 15) применять дозу 80 мг подкожно в виде 2-х инъекций в один день. Необходимо учесть, что в таком случае риск возникновения побочных реакций повышается. После индукционной терапии рекомендуемая доза составляет 40 мг 1 раз в 2 нед подкожно. Альтернативно, если пациент прекратил терапию и снова появились симптомы заболевания, терапию лекарственным средством Хумира можно начать снова. Существуют ограниченные данные о повторной терапии лекарственным средством Хумира после перерыва более чем на 8 недель от введения последней дозы. В течение поддерживающей терапии дозу кортикостероидов можно снизить, учитывая клиническую практику. При уменьшении клинического ответа некоторые пациенты могут потребовать увеличения частоты введения препарата до 40 мг 1 раз в неделю или 80 мг 1 раз в 2 недели подкожно. Некоторым пациентам, у которых не достигнут клинический ответ на 4-ю неделю лечения, следует продлить поддерживающую терапию до 12-й недели. Следует тщательно пересмотреть необходимость продолжения терапии для пациентов, у которых в пределах этого срока не наблюдается клинического ответа. Лекарственное средство Хумира доступно в других дозировках в зависимости от индивидуальных потребностей в лечении.

Язвенный колит

Рекомендуемая начальная доза для индукции ремиссии у взрослых пациентов с язвенным колитом средней или тяжелой степени активности составляет 160 мг в неделю 0 (день 1), доза может быть введена в виде 4-х инъекций в один день или по две инъекции в день в течение двух дней и 80 мг через 2 недели (день 15) в виде 2-х инъекций в день. После индукционной терапии рекомендуемая доза составляет 40 мг 1 раз в 2 нед в виде подкожной инъекции. В течение поддерживающей терапии дозу кортикостероидов можно снизить, учитывая клиническую практику. При уменьшении клинического ответа некоторые пациенты могут потребовать увеличения частоты введения препарата до 40 мг 1 раз в неделю или 80 мг 1 раз в 2 недели подкожно. Клинический ответ может быть достигнута в течение 2–8 недель лечения. Терапию лекарственным средством Хумира можно продолжать только для тех пациентов, которые достигли клинического ответа в течение первых 8-ми недель лечения. Лекарственное средство Хумира доступно в других дозировках в зависимости от индивидуальных потребностей в лечении.

Бляшечный псориаз

Рекомендуемая начальная дозировка для взрослых составляет 80 мг, через 1 неделю применять 40 мг подкожно. Поддерживающая терапия – 40 мг 1 раз в 2 нед подкожно. Для пациентов, у которых не наблюдается клинического ответа в течение 16 недель терапии, может быть эффективным повышение частоты введения дозы до 40 мг 1 раз в неделю или 80 мг 1 раз в 2 недели. Следует тщательно пересмотреть необходимость продолжения терапии лекарственным средством Хумира для пациентов, у которых не наблюдается клинического ответа после повышения частоты введения лекарственного средства. Если был достигнут клинический ответ после повышения частоты введения, дозу можно постепенно снизить до 40 мг 1 раз в 2 недели. Лекарственное средство Хумира доступно в других дозировках в зависимости от индивидуальных потребностей в лечении. Лекарственное средство Хумира также можно применять взрослым пациентам с умеренным или тяжелым течением псориаза ногтей, которым необходима системная терапия (в дозировке, описанной выше).

Гнойный гидраденит (ГГ)

Рекомендуемый режим дозирования для взрослых пациентов с гнойным гидраденитом – 160 мг начально в неделю 0 (день 1), дозу можно вводить в виде 4 инъекций в один день или по 2 инъекции в день в течение двух дней подряд, затем – 80 мг через 2 недели (день 15) дозу следует вводить в виде 2 инъекций в один день. По истечении двух недель (день 29) рекомендуемая доза составляет 40 мг 1 раз в неделю или 80 мг 1 раз в 2 недели по 2 инъекции в день. В течение терапии лекарственным средством Хумира можно продолжать принимать

антибиотики, если это необходимо. Также рекомендовано продолжать ежедневную местную промывку антисептиками пораженных участков. Следует тщательно пересмотреть необходимость продолжения терапии более 12 недель для пациентов, у которых в пределах этого срока не наблюдается клинического ответа. При прерывании терапии возможен возврат к применению лекарственного средства Хумира в дозе 40 мг 1 раз в неделю или 80 мг 1 раз в 2 недели. При длительной терапии необходимо периодически оценивать соотношение польза/риск. Лекарственное средство Хумира доступно в других дозировках в зависимости от индивидуальных потребностей в лечении.

Увеит

Рекомендуемая начальная доза лекарственного средства для взрослых пациентов с увеитом составляет 80 мг, начиная с первой недели после начальной дозы необходимо перейти к поддерживающей терапии – 40 мг 1 раз в 2 недели подкожно. Существуют ограниченные данные по введению только лекарственного средства Хумира как стартовой терапии. Терапию лекарственным средством Хумира можно начать в комбинации с кортикостероидами и/или с другими небиологическими иммуномодулирующими препаратами. Через 2 недели после начала комбинированной терапии постепенно можно перейти на монотерапию лекарственным средством Хумира в соответствии с клиническим опытом. Рекомендуется ежегодно оценивать соотношение польза/риск длительной терапии. Лекарственное средство Хумира доступно в других дозировках в зависимости от индивидуальных потребностей в лечении.

В педиатрии. Ювенильный ревматоидный (идиопатический) артрит (ЮРА)
Полиартикулярный ювенильный ревматоидный (идиопатический) артрит

Рекомендованная доза лекарственного средства Хумира для детей от 2 лет с полиартикулярной формой ЮРА зависит от массы тела (таблица 1).
Лекарственное средство Хумира применяют 1 раз в 2 недели подкожно.

Таблица 1. Дозировка лекарственного средства Хумира для пациентов с полиартикулярной формой ЮРА

Масса тела

Доза

От 10 кг до 30 кг 20 мг 1 раз в 2 недели

30 кг и больше 40 мг 1 раз в 2 недели

Клинический ответ согласно существующим данным обычно достигается в течение 12 недель лечения. Следует пересмотреть необходимость продолжения терапии для пациентов, у которых в течение указанного срока не наблюдается ответа на лечение.

Лекарственное средство Хумира не применяют по этому показанию детям до 2 лет.

Лекарственное средство Хумира доступно в других дозировках в зависимости от индивидуальных потребностей в лечении.

Энтезит-ассоциированный артрит

Рекомендованная доза лекарственного средства Хумира для детей от 6 лет зависит от массы тела (таблица 2). Лекарственное средство Хумира применяют 1 раз в 2 недели подкожно.

Таблица 2. Дозировка лекарственного средства Хумира для пациентов с энтезит-ассоциированным артритом

Масса тела	Доза
------------	------

От 15 кг до 30 кг	20 мг 1 раз в 2 недели
-------------------	------------------------

30 кг и больше	40 мг 1 раз в 2 недели
----------------	------------------------

Применение лекарственного средства Хумира® детям до 6 лет с энтезит-ассоциированным артритом не изучалось. Лекарственное средство Хумира доступно в других дозировках в зависимости от индивидуальных потребностей в лечении.

Болезнь Крона у детей

Рекомендованная доза лекарственного средства Хумира для пациентов в возрасте от 6 до 17 лет с болезнью Крона зависит от массы тела (таблица 3). Лекарственное средство Хумира применяют подкожно.

Таблица 3. Дозировка лекарственного средства Хумира для детей с болезнью Крона

Масса тела	Индукционная доза	Поддерживающая терапия, начиная с недели 4
	40 мг в неделю 0 и 20 мг в неделю 2	
	Если существует потребность в более быстром ответе на терапию, можно использовать следующую схему:	
< 40 кг	80 мг в неделю 0 и 40 мг в неделю 2. Но следует учитывать, что риск побочных явлений при применении более высокой индукционной дозы возрастает.	20 мг 1 раз в 2 недели
	80 мг в неделю 0 и 40 мг в неделю 2	
	Если существует потребность в более быстром ответе на терапию, можно использовать следующую схему:	
≥ 40 кг	160 мг в неделю 0 и 80 мг в неделю 2. Но следует учитывать, что риск побочных явлений при применении более высокой индукционной дозы возрастает.	40 мг 1 раз в 2 недели

Для пациентов с недостаточным ответом может быть целесообразным увеличение частоты применений лекарственного средства Хумира:

пациентам с массой тела < 40 кг: 20 мг 1 раз в неделю;
 пациентам с массой тела ≥ 40 кг: 40 мг 1 раз в неделю или 80 мг 1 раз в 2 недели.

Следует тщательно пересмотреть необходимость продолжения терапии для пациентов, у которых в течение 12 недель не наблюдается клинического ответа.

Лекарственное средство Хумира не применяют по этому показанию детям до 6 лет.

Лекарственное средство Хумира доступно в других дозировках в зависимости от индивидуальных потребностей в лечении.

Язвенный колит у детей

Рекомендованная доза лекарственного средства Хумира для пациентов в возрасте от 6 до 17 лет с язвенным колитом зависит от массы тела (см. таблицу 4). Лекарственное средство Хумира вводят путем подкожных инъекций.

Таблица 4. Дозировка лекарственного средства Хумира для детей с язвенным колитом

Масса тела	Индукционная доза	Поддерживающая доза, начиная с 4 недели*
< 40 кг	• 80 мг в неделю 0 (вводится путем двух инъекций по 40 мг в течение одного дня) и • 40 мг в неделю 2 (вводится как одна инъекция 40 мг)	• По 40 мг 1 раз в 2 недели
≥ 40 кг	• 160 мг в неделю 0 (вводится путем четырех инъекций по 40 мг в течение одного дня или двух инъекций по 40 мг в день в течение двух дней подряд) и • 80 мг в неделю 2 (вводится путем двух инъекций по 40 мг в течение одного дня)	• По 80 мг 1 раз в 2 недели

* Лечение детей, которым во время лечения лекарственным средством Хумира исполнилось 18 лет, следует продолжать в назначенной поддерживающей дозе.

Через 8 недель следует тщательно пересмотреть необходимость продолжения лечения для пациентов, у которых в течение этого периода не наблюдалось ответа на лечение.

Применение лекарственного средства Хумира при этом показании детям до 6 лет не изучали.

Лекарственное средство Хумира доступно в других дозировках в зависимости от индивидуальных потребностей в лечении. Бляшечный псориаз у детей

Рекомендованная доза лекарственного средства Хумира для пациентов в возрасте от 4 до 17 лет с бляшечным псориазом зависит от массы тела (таблица 5). Лекарственное средство Хумира применяют подкожно.

Таблица 5. Дозировка лекарственного средства Хумира для детей с бляшечным псориазом

Масса тела	Доза
От 15 кг до 30 кг	Начальная доза составляет 20 мг в неделю 0, затем 20 мг 1 раз в 2 недели, начиная с недели.
30 кг и больше	Начальная доза составляет 40 мг в неделю 0, затем 40 мг 1 раз в 2 недели, начиная с недели.

Следует тщательно пересмотреть необходимость продолжения терапии для пациентов, у которых в течение 16 недель не наблюдается клинического ответа. Если назначена повторная терапия лекарственным средством Хумира®, необходимо соблюдать схему лечения, указанную выше. Безопасность применения лекарственного средства Хумира детям с бляшечным псориазом изучалась в среднем в течение 13 месяцев.

Применение лекарственного средства Хумира детям до 4 лет с бляшечным псориазом не изучалось.

Лекарственное средство Хумира доступно в других дозировках в зависимости от индивидуальных потребностей в лечении.

Гидраденит у подростков (в возрасте от 12 лет и с массой тела не менее 30 кг)
Нет клинических исследований применения лекарственного средства Хумира® подросткам с гидраденитом. Дозировка лекарственного средства Хумира таким пациентам была определена методом фармакокинетического моделирования и симуляции (см. раздел «Фармакокинетика»). Рекомендуемая доза лекарственного средства Хумира составляет 80 мг начально в неделю 0, затем 40 мг 1 раз в 2 недели, начиная с 1 недели, подкожно. Для подростков с недостаточным ответом на применение лекарственного средства Хумира 40 мг 1 раз в 2 недели может быть целесообразным повышение частоты применения дозы до 40 мг 1 раз в неделю или 80 мг 1 раз в 2 недели. В течение терапии лекарственным средством Хумира можно продолжать принимать антибиотики, если это необходимо. Также рекомендовано продолжать ежедневную местную промывку антисептиками пораженных участков. Следует тщательно пересмотреть необходимость продолжения терапии более 12 недель для пациентов, у которых в пределах этого срока не наблюдается клинического ответа. При прерывании терапии возможен возврат к применению

лекарственного средства Хумира, если это необходимо. При длительной терапии необходимо периодически оценивать соотношение польза/риск.

Применение лекарственного средства Хумира детям до 12 лет по этому показанию не обосновано.

Лекарственное средство Хумира доступно в других дозировках в зависимости от индивидуальных потребностей в лечении.

Увеит у детей

Рекомендованная доза лекарственного средства Хумира для детей от 2 лет с хроническим неинфекционным увеитом зависит от массы тела (таблица 6). Лекарственное средство Хумира применяют подкожно. Нет данных о применении лекарственного средства Хумира без сопутствующей терапии метотрексатом детям с увеитом.

Таблица 6. Дозировка лекарственного средства Хумира® детям с увеитом

Масса тела	Доза
До 30 кг	20 мг 1 раз в 2 недели в комбинации с метотрексатом
30 кг и больше	40 мг 1 раз в 2 недели в комбинации с метотрексатом

Лекарственное средство Хумира можно применять в комбинации с метотрексатом или другими небиологическими иммуномодулирующими препаратами в соответствии с клиническим опытом. Начальная доза лекарственного средства Хумира составляет 40 мг для пациентов с массой тела до 30 кг и 80 мг для пациентов, масса тела которых 30 кг и более; Ее можно ввести за неделю до начала поддерживающей терапии. Нет клинических данных о введении начальной погрузочной дозы лекарственного средства Хумира детям до 6 лет. Применение лекарственного средства Хумира® детям младше 2 лет по данному показанию не обосновано. Рекомендуется ежегодно оценивать пользу и риск длительного лечения. Лекарственное средство Хумира доступно в других дозировках в зависимости от индивидуальных потребностей в лечении.

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы для этой группы пациентов не требуется.

Нарушение функции печени и/или почек

Применение лекарственного средства Хумира таким пациентам не исследовалось, поэтому рекомендации по изменению дозы отсутствуют.

Введение

Лекарственное средство Хумира необходимо применять под наблюдением врача. По рекомендации врача пациенты или родители/ близкие люди могут самостоятельно вводить препарат после соответствующего обучения технике подкожного введения.

ИНСТРУКЦИЯ ПО САМОСТОЯТЕЛЬНОМУ ВВОДУ

Эта инструкция объясняет, как самостоятельно вводить лекарственное средство Хумира. Пожалуйста, внимательно прочтите ее и выполняйте шаг за шагом.

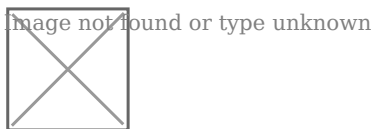
Ваш врач или медицинская сестра объяснят технику самостоятельного выполнения подкожной инъекции.

Не пытайтесь выполнить инъекцию, пока Вы не будете уверены в правильности приготовления и выполнения инъекции.

После соответствующего обучения Вы можете инъекции самостоятельно или с помощью членов семьи или друзей.

Используйте каждый предварительно наполненный шприц только для одной инъекции.

Поршень Упор для пальцев Колпачок иглы



Не используйте шприц и сообщите Вашему врачу, если:

- если раствор помутнел, изменил цвет или содержит посторонние частицы
- если просроченный срок годности
- если жидкость замораживали или оставляли под прямыми солнечными лучами
- если шприц упал или поврежден

Не снимайте колпачок до самой инъекции. Храните лекарственное средство Хумира в недоступном для детей месте.

ШАГ 1

Выньте лекарственное средство Хумира из холодильника.

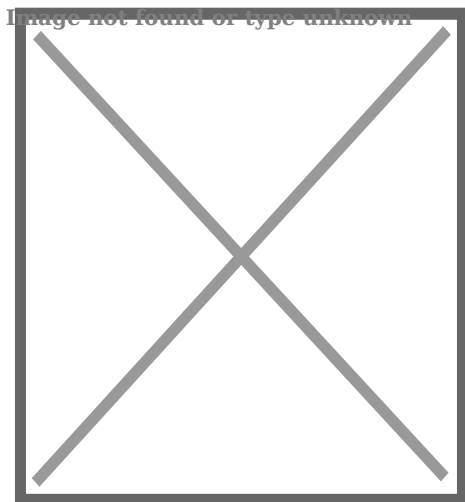
Оставьте лекарственное средство Хумира при комнатной температуре на 15–30 минут перед выполнением инъекции.

- ;Не снимайте колпачок с иглы, пока лекарственное средство Хумира не достигнет комнатной температуры.

Не нагревайте лекарственное средство Хумира любым другим способом (например, в микроволновке или в горячей воде).

ШАГ 2

Шприц



Посмотрите срок годности лекарственного средства. Не применяйте препарат с истекшим сроком годности.

Выложите следующие предметы на чистую и ровную поверхность:

- один шприц для инъекции с лекарственным средством Хумира®
- одну спиртовую салфетку

Хорошо промойте и высушите руки.

Салфетка

ШАГ 3

места для инъекций

Выберите места для инъекции:

- передняя часть бедер или
- живот на расстоянии не менее 5 см от пупка
- каждая новая инъекция должна быть сделана на расстоянии как минимум 3 см от места предварительного ввода

Дети.

Показано для применения детям согласно разделу «Показания».

Передозировка

Максимальная доза лекарственного средства Хумира, переносимая человеком, не установлена. В ходе клинических исследований адалимумаба не было выявлено случаев дозолимитирующей токсичности. Пациентам назначались многократные дозы до 10 мг/кг, применение которых не сопровождалось признаками токсичности, связанной с передозировкой. В случае передозировки необходимо наблюдать состояние пациента относительно появления любых симптомов побочных реакций и немедленно проводить соответствующую симптоматическую терапию.

Побочные эффекты

Общая информация по профилю безопасности

Лекарственное средство Хумира исследовали в контролируемых клинических исследованиях и исследованиях открытого периода продолжительностью около 60 месяцев или более с участием 9506 пациентов. Эти исследования включали пациентов с ранним и длительным ревматоидным артритом, ЮРА (полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом и энтезит-ассоциированным артритом), а также с аксиальным спондилоартритом (анкилозирующий спондилит, ным колитом, псориазом, гнойным гидраденитом, увеитом).

Ниже приведены данные, полученные во время основных контролируемых исследований, в которых 6089 пациентам применяли лекарственное средство Хумира и 3801 пациенту применяли плацебо или препарат сравнения в течение контролируемого периода.

В течение основных клинических испытаний 5,9% пациентов, получавших лекарственное средство Хумира, и 5,4% пациентов из контрольной группы прекратили лечение из-за побочных реакций.

Чаще сообщалось о возникновении побочных реакций в виде инфекций (таких как назофарингит, инфекции верхних отделов дыхательных путей и синусит), реакций в месте введения (покраснение, зуд, геморрагии, боль или отек), головная боль и скелетно-мышечная боль.

Сообщалось о серьезных побочных реакциях при применении лекарственного средства Хумира. Антагонисты ФНО, такие как Хумира®, влияют на иммунную систему, их применение может привести к снижению сопротивляемости организма к инфекциям и злокачественным новообразованиям.

Во время применения лекарственного средства Хумира сообщалось о возникновении инфекций, которые могут представлять угрозу жизни человека и привести к смерти (включая сепсис, оппортунистические инфекции и туберкулез), о реактивации гепатита В и возникновении различных новообразований (включая лейкемию, лимфому и гепатолиенальную лимфому).

Сообщалось также о серьезных гематологических, неврологических и аутоиммунных реакциях. Эти реакции включали единичные случаи панцитопении, апластической анемии, случаи центральных и периферических демиелинизирующих расстройств, возникновения волчанки, волчанкообразных состояний и синдрома Стивенса – Джонсона.

Дети

В целом побочные реакции у детей были сходными по частоте и типу, которые наблюдались у взрослых пациентов.

Табличный список побочных реакций

В таблице 7 представлен перечень побочных реакций, наблюдавшихся в течение клинических исследований и пострегистрационного наблюдения, за органами и системами организма и частотой возникновения: $\geq 1/10$ – очень часто, от $\geq 1/100$ до $< 1/10$ – часто; от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$ – нечасто, от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$ – редко.

Таблица 7. Побочные реакции

Органи і системи організму	Частота	Побочные реакции
Инфекции и инвазии*	очень часто	инфекции дыхательных путей (включая инфекции нижних и верхних отделов дыхательных путей, пневмонию, синусит, фарингит, ринофарингит, пневмонию, вызванную вирусом герпеса)

системные
инфекции
(включая
сепсис,
кандидоз и
грипп),

кишечные
инфекции
(включая
вирусный
гастроэнтерит),

инфекции
кожи и
мягких
тканей
(паронихия,
целлюлит,
импетиго,
некротический
фасциит,
опоясывающий
герпес),

инфекции
уша,
инфекции
полости
рта
(включая
вирус
простого
герпеса,
герпес
полости
рта и
инфекции
зубов),

инфекции
половых
органов
(включая

часто

нечасто	неврологические инфекции (включая вирусный менингит), оппортунистические инфекции и туберкулез (включая кокцидиоидомикоз, гистоплазмоз и инфекции комплекса mycobacterium avium), бактериальные инфекции, инфекции глаза, дивертикулит 1)	
	часто	рак кожи, за исключением меланомы (включая базальноклеточную карциному и плоскоклеточную карциному), доброкачественные новообразования
	нечасто	лимфома**, новообразование паренхиматозных органов (включая рак молочной железы, опухоль легких и опухоль щитовидной железы), меланома**
Доброкачественные, злокачественные и неспецифические новообразования (включая кисты и полипы)*	редко	лейкемия 1)

частота неизвестна	гепатолиенальная Т- клеточная лимфома 1),	
	карцинома из клеток Меркеля (нейроэндокринная карцинома кожи), саркома Капоши	
Со стороны кровеносной и лимфатической систем*	очень часто	лейкопения (включая нейтропению и агранулоцитоз); анемия;
	часто	лейкоцитоз, тромбоцитопения,
	нечасто	идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура;
Со стороны иммунной системы*	редко	панцитопения
	часто	гиперчувствительность, аллергия (включая сезонную аллергию)
	нечасто	саркоидоз 1), васкулит
	редко	анафилаксия
Нарушение обмена веществ, метаболизма	очень часто	повышение уровня липидов крови;

часто	гипокалиемия, гиперурикемия, отклонение от нормы концентрации натрия в плазме крови, гипокальциемия, гипергликемия, гипофосфатемия, дегидратация	
Психические расстройства	часто	смены настроения (включая депрессию), тревога, бессонница
	очень часто	головная боль
Неврологические нарушения*	часто	парестезия (включая гипестезию), мигрень, сжатие нервных корешков;
	нечасто	нарушение мозгового кровообращения ¹), тремор, невропатия
	редко	рассеянный склероз, демиелинизирующие расстройства (например, неврит зрительного нерва, синдром Гийена – Барре) ¹)
Со стороны органов зрения	часто	нарушение остроты зрения, конъюнктивит, блефарит, отек глаза
	нечасто	диплопия

Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата	часто	вертиго
	нечасто	глухота, звон в ушах
	часто	тахикардия
Кардиальные нарушения*	нечасто	инфаркт миокарда ¹), аритмия, хроническая сердечная недостаточность
	редко	остановка сердца
	часто	артериальная гипертензия, приливы, гематома
Сосудистые расстройства	нечасто	аневризма аорты, окклюзия артерий, тромбофлебит
	часто	астма, диспноэ, кашель
	нечасто	легочная эмболия ¹), интерстициальное заболевание легких, хроническое обструктивное заболевание легких, пневмонит, плевральный выпот ¹)
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*	редко	легочный фиброз ¹)
	очень часто	боль в животе, тошнота и рвота;
	часто	желудочно-кишечное кровотечение, диспепсия, гастроэзофагеальный рефлюкс, сухой синдром (синдром Шегрена)
Желудочно-кишечные расстройства	часто	желудочно-кишечное кровотечение, диспепсия, гастроэзофагеальный рефлюкс, сухой синдром (синдром Шегрена)

нечасто	панкреатит, дисфагия, отек лица	
редко	перфорация кишечника ¹⁾	
Расстройства гепатобилиарной системы*	очень часто	повышение уровня печеночных ферментов;
	нечасто	холецистит и холелитиаз, стеатоз печени, повышение уровня билирубина
	редко	гепатит, реактивация гепатита В ¹⁾ , аутоиммунный гепатит ¹⁾
	частота неизвестна	печеночная недостаточность ¹⁾
	очень часто	сыпь (включая эксфолиативную сыпь)
Изменения со стороны кожи и подкожной клетчатки	часто	новые случаи или ухудшение течения псориаза (в том числе ладонно- подошвенный пустулезный псориаз) ¹⁾ ,
		крапивница, экхимозы (включая пурпуру),
		дерматит (включая экзему),
		онихоклазия, повышенная потливость, алопеция ¹⁾ ,
	нечасто	зуд ночная потливость, рубцы

редко	мультиформная эритема ¹⁾ ,	
	синдром Стивенса – Джонсона ¹⁾ ,	
	ангионевротический отек ¹⁾ ,	
	кожный васкулит ¹⁾ ,	
частота неизвестна	лихеноидная реакция кожи ¹⁾	
	ухудшение симптомов дерматомиозита ¹⁾	
Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани	очень часто	скелетно-мышечная боль
	часто	спазмы мышц (включая повышение уровня креатинфосфокиназы в плазме крови)
	нечасто	рабдомиолиз, системная красная волчанка
	редко	волчовидный синдром ¹⁾
Со стороны мочевыделительной системы	часто	почечная недостаточность, гематурия
	нечасто	никтурия

Расстройства репродуктивной системы и молочных желез	нечасто	эректильная дисфункция
Общие нарушения и реакции в месте введения*	очень часто	реакции в месте введения (включая покраснение в месте введения)
	часто	боль в груди, отек, пирексия ¹⁾
	нечасто	воспаление
Обследование*	часто	коагуляция и нарушение свертывающей системы крови (включая удлинение активированного частично тромбопластинового времени (АЧТВ)), положительные тесты на аутоантитела (включая антитела к двуцепной ДНК), повышение уровня лактатдегидрогеназы в плазме крови
	частота неизвестна	увеличение массы тела ²⁾
Повреждения, отравления и процедурные осложнения	часто	медленное заживление

*См. См. также разделы «Противопоказания», «Особенности применения», «Побочные эффекты».

** Включая открытый период исследований.

1) Включая данные спонтанных отчетов.

2) Среднее изменение массы тела от начального уровня при применении адалимумаба по показаниям для взрослых пациентов было в пределах от 0,3 кг до 1,0 кг по сравнению с (минус) -0,4 кг до 0,4 кг для группы плацебо в течение периода лечения 4-6 месяцев. Увеличение массы тела на 5-6 кг также

наблюдалось во время долгосрочных исследований со средней продолжительностью экспозиции примерно 1–2 года без контрольной группы, в частности, у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом. Механизм, обуславливающий такой эффект, неизвестен, но, вероятно, он связан с противовоспалительным действием адалимумаба. Гнойный гидраденит

Профиль безопасности пациентов с гнойным гидраденитом, получавших еженедельное лечение лекарственным средством Хумира, отвечал известному профилю безопасности лекарственного средства Хумира.

Увеит

Профиль безопасности для пациентов с увеитом, получавших лекарственное средство Хумира каждые две недели, соответствовал известному профилю безопасности лекарственного средства Хумира.

Описание отдельных побочных реакций Реакции в месте введения

В контролируемых клинических исследованиях у взрослых и детей, получавших лекарственное средство Хумира®, в 12,9% случаев развились реакции в месте введения (эритема и/или зуд, кровоизлияние, боль или отек), по сравнению с 7,2% пациентов из групп плацебо или активный контроль. Реакции в месте введения не нуждались в отмене препарата.

Инфекции

В контролируемых клинических исследованиях у взрослых и детей уровень инфекций составил 1,51/пациент-года в группе пациентов, получавших лекарственное средство Хумира®, и 1,46/пациент-года в группах плацебо или активного контроля. В основном это были назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей и синусит. Большинство пациентов продолжили применять лекарственное средство Хумира после выздоровления.

Уровень серьезных инфекций составил 0,04/пациент-года в группе пациентов, получавших лекарственное средство Хумира®, и 0,03/пациент-года в группах плацебо или активного контроля. В контролируемых и открытых исследованиях у взрослых и детей сообщалось о развитии тяжелых инфекций (редко с летальным исходом): туберкулеза (в том числе милиарной и внелегочной локализации) и инвазивных оппортунистических инфекций (например, диссеминированный или внелегочный гистоплазмоз, бластомикоз, коккозы, кок кандидоз, аспергиллез, листериоз). Большинство случаев туберкулеза возникали в течение первых восьми месяцев после начала терапии и могут представлять собой рецидив латентного заболевания.

Образование и лимфопролиферативные расстройства

В течение клинических исследований адалимумаба у детей с ЮРА (полиартикулярным артритом и энтезит-ассоциированным артритом) злокачественных новообразований не наблюдалось (n = 249, 655,6 пациенто-года).

Дополнительно не наблюдалось злокачественных новообразований в клинических исследованиях у детей с болезнью Крона (n = 192; 498,1 пациенто-года), бляшечным псориазом (n = 77; 80,0 пациенто-года), увеитом (n = 60; 58,4 пациенто-года), язвенным колитом (n = 93; 65,3 пациенто-года).

Во время контролируемых периодов основных исследований применения лекарственного средства Хумира® взрослым в течение по меньшей мере 12 недель у пациентов с ревматоидным артритом от средней до высокой степени активности, пациентов с аксиальным спондилоартритом и нерентгенографическим аксиальным спондилитом, энитом, болезнью Крона, язвенным колитом и увеитом уровень новообразований (за исключением лимфомы и нееланомного рака кожи) составлял (95% доверительный интервал) 6,8 (4,4; 10,5) на 1000 пациенто-лет у 5291 пациента, принимавших лекарственное средство Хумира®, по сравнению с уровнем 6,3 (3,4; 11,8) на 1000 пациенто-лет у 3444 пациентов контрольной группы (средняя продолжительность лечения составляла 4,0 месяца в группе применения лекарственного средства Хумира® и 3,8 месяца у пациентов контрольной группы).

Уровень немеланомного рака кожи (95% доверительный интервал) составил 8,8 (6,0; 13,0) на 1000 пациенто-лет у пациентов, принимавших лекарственное средство Хумира®, и 3,2 (1,3; 7,6) на 1000 пациенто-лет у пациентов контрольной группы. Среди приведенных случаев частота возникновения рака кожи, плоскоклеточной карциномы (95% доверительный интервал) составляла 2,7 (1,4; 5,4) на 1000 пациенто-лет у пациентов, принимавших лекарственное средство Хумира®, и 0,6 (0,1; 4,5) на 1000 пациенто-лет у пациентов контрольной группы.

Уровень лимфом (95% доверительный интервал) составил 0,7 (0,2; 2,7) на 1000 пациенто-лет у пациентов, принимавших лекарственное средство Хумира®, и 0,6 (0,1; 4,5) на 1000 пациенто-лет у пациентов контрольной группы.

Частота развития новообразований (за исключением лимфомы и нееланомного рака кожи) составляла примерно 8,5/1000 пациенто-лет при сочетании данных, полученных в контролируемых исследованиях и в открытых исследованиях, которые еще продолжаются или уже завершены.

В этом объединенном анализе медиана наблюдения составила примерно 3,3 года, было включено 6427 пациентов и более 26439 пациенто-лет терапии. Частота развития немеланомного рака кожи составляла примерно 9,6/1000 пациенто-лет, а частота развития лимфом – примерно 1,3/1000 пациенто-лет.

Во время пострегистрационного наблюдения с января 2003 по декабрь 2010 года преимущественно у пациентов с ревматоидным артритом частота злокачественных новообразований, о которых сообщалось, составляла примерно 2,7 на 1000 пациентов-лет лечения. Частота возникновения немеланомного рака кожи и лимфом, о которых сообщалось, составляла примерно 0,2 и 0,3 на 1000 пациенто-лет лечения соответственно (см. раздел «Особенности применения»).

Сообщалось о редких пострегистрационных случаях гепатолиенальной Т-клеточной лимфомы у пациентов, получавших адалимумаб (см. раздел «Особенности применения»).

Аутоантитела

В ходе клинических исследований ревматоидного артрита 1–5 фаз пациентам несколько раз проводили анализ крови на наличие аутоантител. В этих исследованиях при анализе пациентов, первоначально отрицательных титров антинуклеарных антител, сообщалось о положительных титрах на 24-й неделе у 11,9% пациентов, принимавших лекарственное средство Хумира®, и у 8,1% пациентов групп плацебо или активного контроля .

У двух из 3441 пациента, получавших лекарственное средство Хумира в течение всех клинических испытаний РА и ПСА, развились признаки впервые выявленного волчанкоподобного синдрома. После прекращения терапии состояние пациентов улучшилось. Ни у одного пациента не развились люпус-нефрит или поражение центральной нервной системы.

Активность печеночных ферментов

В контролируемых клинических исследованиях 3 фазы с участием пациентов с ревматоидным артритом и псориатическим артритом в течение контролируемого периода продолжительностью от 4 до 104 недель повышение АЛТ (аланинтрансаминаза) в 3 или более раз от верхней границы нормы наблюдалось у 3,7% пациентов, получавших лекарство Хумира и у 1,6% пациентов контрольной группы.

В контролируемых клинических исследованиях 3 фазы с участием пациентов в возрасте 4–17 лет с полиартикулярным ювенильным ревматоидным (идиопатическим) артритом и пациентов в возрасте 6–17 лет с энтезит-ассоциированным артритом повышение АЛТ в 3 или более раз от верхней

границы нормы 1 % пациентов, получавших лекарственное средство Хумира, и 1,3 % пациентов контрольной группы. Большинство случаев повышения АЛТ наблюдалось при сопутствующей терапии метотрексатом. Не наблюдалось повышение АЛТ в 3 или более раз от верхнего предела нормы в клинических исследованиях 3 фазы у пациентов с полиартикулярным ювенильным ревматоидным (идиопатическим) артритом в возрасте от 2 до 4 лет.

В контролируемых клинических исследованиях 3 фазы с участием пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом с продолжительностью контролируемого периода от 4 до 52 недель повышение АЛТ в 3 или более раза от верхнего предела нормы наблюдалось у 0,9% пациентов обеих групп.

В клиническом исследовании 3 фазы с участием детей с болезнью Крона, где была оценена эффективность и безопасность двукратного относительно массы тела режима дозирования с последующим приведением в режим дозирования в соответствии с массой тела с продолжительностью терапии до 52 недель, повышение АЛТ в 3 или более раз выше верхней пределы нормы наблюдалось у 2,6% (5/192) пациентов, 4 из которых получали лекарственное средство Хумира на фоне одновременного применения иммуносупрессантов.

В контролируемых клинических исследованиях 3 фазы с участием пациентов с бляшечным псориазом с продолжительностью контрольного периода от 12 до 24 недель повышение АЛТ в 3 или более раза от верхней границы нормы наблюдалось у 1,8% пациентов обеих групп.

В клинических исследованиях 3 фазы у детей с бляшечным псориазом не наблюдалось повышение АЛТ в 3 или более раза от верхней границы нормы.

В контролируемых клинических исследованиях (начальная доза 160 мг в неделю 0 и 80 мг в неделю 2, а затем 40 мг 1 раз в неделю начиная с недели 4) с участием пациентов с гнойным гидраденитом с длительностью контролируемого периода от 12 до 16 недель повышения АЛТ в 3 или более раз от верхней границы нормы наблюдалось у 0,3% пациентов, получавших лекарственное средство Хумира, и у 0,6% пациентов контрольной группы.

В контролируемых клинических исследованиях применение лекарственного средства Хумира у взрослых пациентов с увеитом продолжительностью до 80 недель (начальная доза 80 мг в неделю 0 и 40 мг 1 раз в 2 недели, начиная с недели 1) с медианой срока лечения 166,5 дня в группе лекарственного средства Хумира и 105,0 дня в контрольной группе, повышение АЛТ в 3 или более раз от верхней границы нормы наблюдалось у 2,4% пациентов группы лекарственного средства Хумира и 2,4% пациентов контрольной группы.

В контролируемом исследовании 3 фазы применения лекарственного средства Хумира® детям с язвенным колитом (n = 93), в котором оценивали эффективность и безопасность поддерживающей дозы 0,6 мг/кг (максимум 40 мг) при введении один раз в 2 недели (n = 31) и поддерживающей дозы 0,6 мг/кг (максимум 40 мг) при введении еженедельно (n = 32) после применения индукционной дозы в зависимости от массы тела 2,4 мг/кг (максимум 160 мг) в неделю 0 и неделю 1 и дозы 1,2 мг/кг (максимум 80 мг) в неделю 2 (n = 63) или после применения индукционной дозы 2,4 мг/кг (максимум 160 мг) в неделю 0, плацебо в неделю 1 и дозы 1,2 мг/кг (максимум 80 мг) в неделю 2 (N = 30), повышение АЛТ в 3 или более раз от верхнего предела нормы наблюдалось у 1,1% (1/93) пациентов.

В клинических испытаниях для всех показаний пациенты имели бессимптомное повышение уровня АЛТ и в большинстве случаев повышение было преходящим и исчезало на фоне продолжающегося лечения. Однако были пострегистрационные сообщения о случаях печеночной недостаточности и менее серьезные печеночные реакции, которые могут привести к печеночной недостаточности, такие как гепатит, включая аутоиммунный гепатит, у больных, получавших адалимумаб.

Сопутствующая терапия с азатиоприном/6-меркаптопурином

В исследованиях у взрослых пациентов с болезнью Крона, получавших лекарственное средство Хумира® в комбинации с азатиоприном/6-меркаптопурином, наблюдалось повышение частоты возникновения новообразований и тяжелых инфекций по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию лекарственным средством Хумира®.

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях

Сообщение о побочных реакциях после регистрации лекарственного средства имеет важное значение. Это позволяет проводить мониторинг соотношения польза/риск при применении этого лекарственного средства. Медицинским и фармацевтическим работникам, а также пациентам или их законным представителям следует сообщать о всех случаях подозреваемых побочных реакций и отсутствии эффективности лекарственного средства через Автоматизированную информационную систему по фармаконадзору по ссылке: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Срок годности

2 года.

Не следует применять препарат по истечении срока годности.

Условия хранения

2 года.

Не следует применять препарат по истечении срока годности.

Упаковка

По 0,4 мл раствора в предварительно наполненном однодозовом шприце.

По 1 шприцу вместе с 1 салфеткой, пропитанной 70% изопропиловым спиртом, помещены в контурную ячейковую упаковку. По 2 шприца (в контурной ячейковой упаковке с 1 салфеткой каждый) в картонной коробке.

Категория отпуска

За рецептом.

Производитель

Выпуск серии.

Эббви Биотекнолоджи ГмбХ, Германия/ AbbVie Biotechnology GmbH, Germany.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

Кнольштрассе, 67061 Людвигсхафен, Германия/ Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Германия.