

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Хуміра®

(Humira®)

Склад:

діюча речовина: адаліумаб;

1 попередньо наповнений однодозовий шприц містить 40 мг адаліумабу у 0,4 мл розчину;

допоміжні речовини: маніт (Е 421), полісорбат-80, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: безбарвний водний розчин від прозорого до опалесцюючого, практично вільний від сторонніх домішок.

Фармакотерапевтична група.

Імуносупресанти. Інгібітори фактора некрозу пухлини-альфа. Адаліумаб.

Код АТХ L04A B04.

Фармакологічні властивості.

Хуміра® (адаліумаб) – це рекомбінантний імуноглобулін (IgG₁) людини, моноклональне антитіло, що містить тільки пептидні послідовності людини. Хуміра® була створена за технологією фагового відображення, що дало змогу отримати характерні тільки для людини варіабельні ділянки важких та легких ланцюгів, які проявляють свою специфічність щодо фактора некрозу пухлин (ФНП), а також важкий ланцюг IgG₁ людини та послідовність легких ланцюгів каппа-типу. Хуміра® зв'язується з високим ступенем спорідненості та зі специфічністю з розчинним ФНП-альфа, але не з лімфотоксином (ФНП-бета). Хуміра® продукується шляхом отримання рекомбінантної ДНК в експресуючій системі клітин ссавців. Складається з 1300 амінокислот, молекулярна маса становить близько 148 кілодальтонів.

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

цитокін, який бере участь у нормальних запальних та імунних реакціях організму. Підвищені рівні ФНП виявляють у синовіальній рідині пацієнтів з ревматоїдним артритом (РА), ювенільним ревматоїдним артритом (ЮРА), псоріатичним артритом (ПсА) та анкілозуючим спондилітом (АС). ФНП відіграє важливу роль у розвитку патологічного запалення і руйнуванні тканин суглобів, що є характерним для цих захворювань. Підвищені рівні ФНП виявляються також у псоріатичних бляшках. Застосування лікарського засобу Хуміра® пацієнтам із бляшковим псоріазом може зменшити потовщення епідермісу та інфільтрацію запальними клітинами. Взаємозв'язок між цими фармакодинамічними ефектами та механізмом(-ами), через які Хуміра® проявляє свою клінічну ефективність, невідомий.

Адалімумаб модулює також біологічні реакції відповіді, що індукуються або регулюються ФНП, включаючи зміни рівнів молекул адгезії, відповідальних за міграцію лейкоцитів (ELAM-1, VCAM-1 та ICAM-1 при IC_{50} $1 - 2 \times 10^{-10}$ М).

Фармакодинаміка.

У пацієнтів з РА Хуміра® спричиняла швидке зменшення, порівняно з початковими параметрами, показників гострої фази запалення (С-реактивного протеїну (СРП), цитокінів сироватки крові (IL-6) та швидкості осідання еритроцитів). Зниження рівнів СРП спостерігалось також і у пацієнтів з ЮРА, хворобою Крона, виразковим колітом та гнійним гідраденітом поряд зі значним зменшенням експресії ФНП-альфа та запальних маркерів, таких як лейкоцитарний антиген (HLA-DR) та мієлопероксидаза (МРО), у товстому кишечнику пацієнтів з хворобою Крона. Також спостерігалось зниження рівнів матриксних металопротеїназ (ММР-1 та ММР-3) у сироватці крові, які спричиняють ремоделювання тканин, що лежить в основі руйнування хряща. У хворих з РА, ПсА та АС часто спостерігається від слабкого до помірного ступеня анемія та лімфоцитопенія, а також підвищення кількості нейтрофілів та тромбоцитів. При застосуванні лікарського засобу Хуміра® зазвичай спостерігається покращення цих гематологічних ознак хронічного запалення.

Фармакокінетика.

Абсорбція та розподіл

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

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

Після підшкірного застосування лікарського засобу Хуміра® у дозі 40 мг 1 раз на 2 тижні у пацієнтів з РА рівноважні концентрації становили від 5 мкг/мл (без супутнього застосування метотрексату) до 8–9 мкг/мл (з метотрексатом). Концентрації адалімумабу в сироватці крові у рівноважному стані зростали майже пропорційно до підшкірно введених доз 20, 40 та 80 мг 1 раз на 2 тижні або щотижня.

Після підшкірного застосування лікарського засобу Хуміра® у дозі 24 мг/м² (максимум 40 мг) 1

раз на 2 тижні у пацієнтів з поліартикулярним ЮРА віком від 4 до 17 років рівноважні концентрації (показники вимірювались з 20-го по 48-й тиждень) становили $5,6 \pm 5,6$ мкг/мл (102 % CV – коефіцієнт варіації) без супутнього застосування метотрексату та $10,9 \pm 5,2$ мкг/мл (47,7 % CV) з метотрексатом.

У дітей з поліартикулярним ЮРА віком 2–4 роки та у дітей віком від 4 років, маса тіла яких менше 15 кг, після застосування лікарського засобу Хуміра® у дозі 24 мг/м² з метотрексатом середнє значення рівноважних концентрацій становило $7,9 \pm 5,6$ мкг/мл (101 % CV).

Після підшкірного застосування лікарського засобу Хуміра® у дозі 24 мг/м² (максимум 40 мг) 1 раз на 2 тижні у пацієнтів віком від 6 до 17 років з ентезит-асоційованим артритом рівноважні концентрації (показники вимірювались на 24-му тижні) становили $8,8 \pm 6,6$ мкг/мл без супутнього застосування метотрексату та $11,8 \pm 4,3$ мкг/мл з метотрексатом.

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

Після підшкірного застосування лікарського засобу Хуміра® у дозі 0,8 мг/кг (максимум 40 мг) 1 раз на 2 тижні у дітей із хронічним бляшковим псоріазом рівноважні концентрації становили приблизно $7,4 \pm 5,8$ мкг/мл (79 % CV).

У пацієнтів з гнійним гідраденітом після введення лікарського засобу Хуміра® у дозі 160 мг на тижні 0 з наступним введенням 80 мг на тижні 2 концентрація у сироватці крові становила приблизно від 7 до 8 мкг/мл на тижні 2 та тижні 4. Середня рівноважна концентрація з тижня 12 до тижня 36 становила приблизно від 8 до 10 мкг/мл під час введення лікарського засобу Хуміра® у дозі 40 мг кожного тижня.

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

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

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

У пацієнтів з виразковим колітом після введення лікарського засобу Хуміра® у початковій дозі 160 мг на тиждні 0 з наступним введенням 80 мг на тиждні 2 концентрація у сироватці крові становила приблизно 12 мкг/мл протягом індукційної терапії. Середня рівноважна концентрація становила приблизно 8 мкг/мл під час введення лікарського засобу Хуміра® у підтримуючій дозі 40 мг 1 раз на 2 тиждні.

У дітей з виразковим колітом середня рівноважна концентрація адаліумабу у сироватці крові на тиждні 52 після підшкірного введення дози залежно від маси тіла 0,6 мг/кг (максимум 40 мг) один раз на два тиждні становила $5,01 \pm 3,28$ мкг/мл. У пацієнтів, яким вводили дозу 0,6 мг/кг (максимум 40 мг) кожного тижня, середня ($\pm$ стандартне відхилення) рівноважна концентрація адаліумабу у сироватці крові на тиждні 52 становила $15,7 \pm 5,60$ мкг/мл. У пацієнтів з увеїтом після введення лікарського засобу Хуміра® у початковій дозі 80 мг на тиждні 0 з наступним введенням 40 мг 1 раз на 2 тиждні, починаючи з тижня 1, середня рівноважна концентрація становила приблизно від 8 до 10 мкг/мл.

Передбачувані на основі популяційного фармакокінетичного та фармакокінетичного/фармакодинамічного моделювання та симуляції експозиція та ефективність адаліумабу є порівнянними у пацієнтів, які отримували 80 мг 1 раз на 2 тиждні, та у пацієнтів, які отримували 40 мг щотижня (включаючи дорослих пацієнтів з ревматоїдним артритом, гнійним гідраденітом, виразковим колітом, хворобою Крона чи бляшковим псоріазом, пацієнтів підліткового віку з гнійним гідраденітом та дітей з масою тіла ≥ 40 кг з виразковим колітом та хворобою Крона).

Немає клінічних даних про вплив початкової дози адаліумабу на стан дітей віком до 6 років. Прогнозується, що за відсутності метотрексату початкова доза може посилити системний вплив адаліумабу.

Виведення

Популяційний фармакокінетичний аналіз даних більше ніж 1300 пацієнтів з РА виявив тенденцію до підвищення явного кліренсу адаліумабу з підвищенням маси тіла пацієнтів. З урахуванням поправок щодо різниці за масою тіла було встановлено, що стать та вік пацієнта мають мінімальний вплив на кліренс адаліумабу. Рівні вільного адаліумабу (не зв'язаного з антитілами до адаліумабу (AAA)) в сироватці крові були нижчими у пацієнтів, у яких виявлялись AAA. Не вивчалось застосування лікарського засобу Хуміра® пацієнтам із порушеннями функцій печінки та нирок.

Діти.

Безпека та ефективність застосування лікарського засобу Хуміра® дітям за іншими показаннями, ніж ті, що зазначені у розділі «Показання», не встановлені.

Клінічні характеристики.

Показання.

Ревматоїдний артрит (РА)

Хуміра® у комбінації з метотрексатом показана для:

- лікування ревматоїдного артриту середнього та високого ступеня активності у дорослих пацієнтів, коли адекватна відповідь на терапію протиревматичними препаратами, що модифікують перебіг захворювання (DMARDs – disease-modifying antirheumatic drugs), включаючи метотрексат, не була отримана;
- лікування активного прогресуючого ревматоїдного артриту високого ступеня активності у дорослих пацієнтів, які раніше не отримували терапію метотрексатом.

Лікарський засіб Хуміра® можна застосовувати як монотерапію у разі непереносимості метотрексату або коли продовження терапії метотрексатом є неприйнятним.

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

Псоріатичний артрит (ПсА)

Хуміра® показана для лікування активного та прогресуючого псоріатичного артриту у дорослих пацієнтів, коли не було отримано адекватної відповіді на попередню терапію протиревматичними препаратами, що модифікують перебіг захворювання (DMARDs). Хуміра® продемонструвала уповільнення темпів прогресування ураження периферичних суглобів, що визначається за допомогою рентгенографії, у пацієнтів із симетричною поліартикулярною формою захворювання та покращання функціонального стану.

Аксіальний спондилоартрит

Анкілозуючий спондиліт (АС)

Хуміра® показана для лікування дорослих пацієнтів з високим ступенем активності анкілозуючого спондиліту, які не відповіли на традиційну терапію.

Аксіальний спондилоартрит без рентгенологічного підтвердження АС

Хуміра® показана для лікування дорослих пацієнтів з високим ступенем активності аксіального спондилоартриту без рентгенологічного підтвердження АС, але з наявними ознаками запалення, на підставі підвищеного рівня СРП та/або за результатами МРТ (магнітно-резонансна томографія).

Хвороба Крона (ХК)

Хуміра® показана для лікування хвороби Крона середнього та високого ступеня активності у дорослих пацієнтів, які не відповідали на повний курс терапії кортикостероїдами та/або імуносупресантами, або при наявності непереносимості чи медичних протипоказань до таких видів терапії.

Виразковий коліт (ВК)

Хуміра® показана для лікування виразкового коліту середнього та високого ступеня активності у дорослих пацієнтів, які не відповідали на традиційну терапію, включаючи терапію кортикостероїдами та/або 6-меркаптопурином або азатиоприном, або при наявності непереносимості чи медичних протипоказань до таких видів терапії.

Бляшковий псоріаз (БП)

Хуміра® показана для лікування дорослих пацієнтів із помірним або тяжким перебігом хронічного бляшкового псоріазу, яким необхідна системна терапія.

Гнійний гідраденіт (ГГ)

Хуміра® показана для лікування активного помірнього та тяжкого гнійного гідраденіту (аспе inversa) у дорослих пацієнтів, які не відповідали на традиційну системну терапію.

Увеїт

Хуміра® показана для лікування неінфекційного інтермедіарного, заднього та панувеїту у дорослих пацієнтів, які не відповідали на терапію кортикостероїдами, яким необхідно знизити дозу кортикостероїдів або при наявності непереносимості чи медичних протипоказань до терапії кортикостероїдами.

В педіатрії

Ювенільний ревматоїдний (ідіопатичний) артрит (ЮРА)

Поліартрикулярний ювенільний ревматоїдний (ідіопатичний) артрит

Хуміра® у комбінації з метотрексатом показана для лікування активного поліартрикулярного ювенільного ідіопатичного артрити у дітей віком від 2 років, у яких не було адекватної відповіді на терапію одним або кількома протиревматичними препаратами, що модифікують перебіг захворювання (DMARDs).

Лікарський засіб Хуміра® можна застосовувати як монотерапію у разі непереносимості метотрексату або коли продовження терапії метотрексатом є неприйнятним. Не було проведено досліджень застосування лікарського засобу Хуміра® пацієнтам віком до 2 років.

Ентезит-асоційований артрит

Хуміра® показана для лікування активного ентезит-асоційованого артрити у дітей віком від 6 років, які не відповідали на традиційну терапію, або при наявності непереносимості чи медичних протипоказань до таких видів терапії.

Хвороба Крона (ХК) у дітей

Хуміра® показана для лікування хвороби Крона середнього та високого ступеня активності у дітей віком від 6 років, які не відповідали на традиційну терапію, включаючи первинну нутритивну терапію, терапію кортикостероїдами та/або імуномодуляторами, або при наявності непереносимості чи медичних протипоказань до таких видів терапії.

Бляшковий псоріаз (БП) у дітей

Хуміра® показана для лікування хронічного бляшкового псоріазу з тяжким перебігом у дітей віком від 4 років, у яких не отримано клінічної відповіді або є протипоказання/ непереносимість місцевої терапії або фототерапії.

Гнійний гідраденіт (ГГ) у підлітків

Хуміра® показана для лікування активного помірного та тяжкого гнійного гідраденіту (аспе inversa) у підлітків віком від 12 років, які не відповідали на традиційну системну терапію ГГ.

Увеїт у дітей

Хуміра® показана для лікування хронічного неінфекційного переднього увеїту у дітей віком від 2 років, які не відповідали або мали непереносимість традиційної терапії або яким традиційна терапія протипоказана.

Виразковий коліт у дітей

Хуміра® показана для лікування виразкового коліту середнього та високого ступеня активності у дітей віком від 6 років, у яких не було отримано адекватної відповіді на традиційну терапію, включаючи терапію кортикостероїдами та/або 6-меркаптопурином або азатіоприном, або у яких наявні непереносимість чи медичні протипоказання до таких видів терапії.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до адаліумабу або до будь-якого іншого компонента препарату.
- Активний туберкульоз або інші тяжкі інфекції, такі як сепсис та опортуністичні інфекції (див. розділ «Особливості застосування»).
- Помірна та тяжка серцева недостатність (III/IV клас за NYHA) (див. розділ «Особливості застосування»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

- Лікарський засіб Хуміра® вивчали за участю пацієнтів з РА, ЮРА та ПсА, які отримували препарат як монотерапію та одночасно з метотрексатом. Рівень формування антитіл був нижчим при одночасному застосуванні лікарського засобу Хуміра® з метотрексатом порівняно з монотерапією. Введення лікарського засобу Хуміра® без метотрексату призводило до збільшення рівня формування антитіл, збільшення кліренсу та зниження ефективності адаліумабу (див. розділ «Фармакодинаміка»).
- Не рекомендується одночасне застосовування лікарського засобу Хуміра® з анакінрою (див. розділ «Особливості застосування. Одночасне застосування з DMARDS або з антагоністами ФНП»).
- Не рекомендується одночасне застосовування лікарського засобу Хуміра® з абатацептом (див. розділ «Особливості застосування. Одночасне застосування з DMARDS або з антагоністами ФНП»).

Особливості застосування.

Можливість відстежування

З метою покращення контролю застосування біологічних препаратів необхідно чітко фіксувати торговельну назву та номер серії введеного препарату.

Інфекції

Пацієнти, які приймають антагоністи ФНП, більш сприйнятливі до серйозних інфекцій. Порушення функції легенів може збільшити ризик розвитку інфекцій. Тому пацієнти повинні перебувати під ретельним наглядом щодо інфекцій, включаючи туберкульоз, до, під час і після лікування лікарським засобом Хуміра®. Оскільки виведення адаліумабу може тривати до чотирьох місяців, моніторинг слід продовжувати протягом цього періоду.

Не слід застосовувати лікарський засіб Хуміра® пацієнтам з активним інфекційним процесом, включаючи хронічні або локалізовані інфекції, поки інфекція не буде контрольована. У пацієнтів, які мають контакт із хворим на туберкульоз або повернулися з країн з високим рівнем захворюваності на туберкульоз або з ендемічних зон щодо мікозів, таких як гістоплазмоз, кокцидіоїдомікоз або бластомікоз, слід оцінити співвідношення користь/ризик до початку застосування лікарського засобу Хуміра® (див. нижче «Інші опортуністичні інфекції»).

Необхідно провести повне обстеження та ретельно спостерігати за станом пацієнтів, у яких під час лікування лікарським засобом Хуміра® розвинулася нова інфекція. Слід припинити лікування при розвитку тяжкої інфекції або сепсису та застосувати відповідні протимікробні або протигрибкові препарати, поки інфекція не буде контрольована. Лікарям слід бути обережними при розгляді питання про призначення лікарського засобу Хуміра® пацієнтам з рецидивуючими інфекціями в анамнезі або з фоновими станами (включаючи супутнє застосування імуносупресивних препаратів), які можуть бути причиною схильності пацієнтів до інфекцій.

Тяжкі інфекції

Повідомлялося про серйозні інфекції, включаючи сепсис, спричинені бактеріальними, мікобактеріальними, інвазивними грибовими, паразитарними, вірусними або іншими опортуністичними інфекціями, такими як лістеріоз, легіонельоз та пневмоцистоз, у пацієнтів, які отримували лікарський засіб Хуміра®.

Інші серйозні інфекції, виявлені під час клінічних випробувань, включають пневмонію, пієлонефрит, септичний артрит і септицемію. Повідомлялося про госпіталізацію або летальні наслідки, пов'язані з інфекціями.

Туберкульоз

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

До початку терапії лікарським засобом Хуміра® пацієнтів потрібно ретельно обстежити щодо активного та неактивного (латентного) туберкульозу. Обстеження повинно включати вичерпну оцінку анамнезу пацієнта з туберкульозом або відомості про можливі контакти з хворими на активний туберкульоз і про попередню та/або супутню імуносупресивну терапію. Слід провести

всім пацієнтам до початку терапії шкірний туберкуліновий тест (проба Манту) та рентгенографію грудної клітки (можуть застосовуватися місцеві рекомендації). Рекомендується, щоб проведення та результати цих тестів були записані в інформаційну картку пацієнта. Лікарям, які призначають препарати, слід пам'ятати про ризик хибно негативних результатів туберкулінових шкірних проб, особливо у тяжкохворих пацієнтів або у пацієнтів з ослабленим імунітетом.

Терапію лікарським засобом Хуміра® не слід проводити, якщо діагностується активний туберкульоз (див. розділ «Протипоказання»).

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

Якщо є підозра на прихований туберкульоз, слід проконсультуватися з лікарем, який має досвід лікування туберкульозу.

У разі діагностики латентного туберкульозу перед початком терапії лікарським засобом Хуміра® потрібно провести специфічне протитуберкульозне профілактичне лікування відповідно до місцевих рекомендацій.

Слід зважити на необхідність застосування протитуберкульозного лікування перед початком терапії лікарським засобом Хуміра® пацієнтам, які мають фактори ризику розвитку туберкульозної інфекції, але в яких отримано негативний результат тесту на латентний туберкульоз, та пацієнтам, які мали в анамнезі латентний або активний туберкульоз і для яких не може бути підтверджене відповідне лікування.

Незважаючи на профілактичне протитуберкульозне лікування, випадки реактивації туберкульозу траплялися у пацієнтів, які отримували препарат Хуміра®. На тлі лікування лікарським засобом Хуміра® у деяких пацієнтів, які раніше перенесли успішну терапію активного туберкульозу, спостерігався повторний розвиток туберкульозу.

Усіх пацієнтів потрібно попередити про необхідність консультації лікаря у разі появи ознак, що нагадують симптоми туберкульозу (наприклад, постійний кашель, зменшення маси тіла, субфебрильна температура, апатія) під час або після лікування лікарським засобом Хуміра®.

Інші опортуністичні інфекції

Протягом терапії лікарським засобом Хуміра® повідомлялося про розвиток опортуністичних інфекцій, у тому числі інвазивних грибкових інфекцій. Іноді такі інфекції своєчасно не діагностувалися у пацієнтів, які приймали антагоністи ФНП, що призводило до пізнього початку відповідного лікування та іноді завершувалося летально.

Пацієнти, які застосовують блокатори ФНП, більш схильні до розвитку серйозних грибкових інфекцій, таких як гістоплазмоз, кокцидіоїдомікоз, бластомікоз, аспергільоз, кандидоз тощо. Терапію лікарським засобом Хуміра® потрібно негайно припинити, якщо у пацієнта спостерігається розвиток лихоманки, нездужання, зменшення маси тіла, підвищення пітливості, поява кашлю, задишки та/або інфільтратів у легенях або інших ознак серйозного системного захворювання (з шоком або без), та слід запідозрити інвазивну грибкову інфекцію. Рішення щодо застосування емпіричної протигрибкової терапії таким хворим слід приймати після консультації з фахівцем у сфері діагностики та лікування інвазивних грибкових інфекцій.

Реактивація гепатиту В

Випадки реактивації гепатиту В траплялись у пацієнтів, які приймали блокатори ФНП та були хронічними носіями вірусу гепатиту В (ВГВ), тобто в яких було виявлено поверхневий антиген вірусу. Деякі випадки були летальними. Перед початком лікування препаратом Хуміра® пацієнти повинні пройти тест на наявність ВГВ-інфекції. Пацієнтам з позитивним тестом на ВГВ-інфекцію рекомендується проконсультуватися з лікарем, який має досвід лікування гепатиту В.

Носії ВГВ, які потребують терапії лікарським засобом Хуміра®, повинні перебувати під ретельним наглядом щодо появи ознак і симптомів активної ВГВ-інфекції під час терапії та протягом кількох місяців після її припинення. Немає адекватних даних щодо лікування пацієнтів, які є носіями ВГВ, противірусними препаратами в поєднанні з антагоністами ФНП для запобігання реактивації ВГВ. Пацієнтам, у яких розвивається реактивація ВГВ, слід припинити прийом лікарського засобу Хуміра® та розпочати ефективну противірусну терапію з відповідним підтримуючим лікуванням.

Неврологічні розлади

При застосуванні блокаторів ФНП, у тому числі лікарського засобу Хуміра®, повідомлялося про поодинокі випадки появи або загострення клінічних симптомів та/або радіографічних ознак демієлінізуючих захворювань центральної нервової системи, включаючи розсіяний склероз, неврит зорового нерва та демієлінізуючі захворювання периферичної нервової системи, включаючи синдром Гійєна – Барре. Лікарі, які призначають препарат, повинні з обережністю розглядати можливість застосування лікарського засобу Хуміра® пацієнтам із демієлінізуючими розладами центральної або периферичної нервової системи, які спостерігалися раніше або нещодавно виникли; необхідно припинити терапію лікарським засобом Хуміра® у разі виникнення зазначених розладів. Відомо, що існує зв'язок між інтермедіарним увеїтом та демієлінізуючими розладами центральної нервової системи. Неврологічне обстеження необхідно проводити пацієнтам з неінфекційним інтермедіарним увеїтом перед тим, як розпочати терапію лікарським засобом Хуміра®, та регулярно протягом терапії, щоб оцінювати розвиток демієлінізуючих розладів центральної нервової системи, які спостерігалися раніше чи нещодавно виникли.

Алергічні реакції

Під час клінічних досліджень серйозні алергічні реакції, пов'язані з лікарським засобом Хуміра®, виникали рідко. Несерйозні алергічні реакції, пов'язані з прийомом лікарського засобу Хуміра®, під час клінічних досліджень були нечастими.

Повідомлялося про серйозні алергічні реакції, включаючи анафілаксію, після введення лікарського засобу Хуміра®. При виникненні анафілактичної реакції або іншої серйозної алергічної реакції необхідно негайно припинити застосування лікарського засобу Хуміра® і розпочати відповідну терапію.

Імуносупресія

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

Злоякісні новоутворення та лімфопроліферативні захворювання

У контрольованих клінічних дослідженнях блокаторів ФНП частіше повідомлялося про розвиток злоякісних новоутворень, включаючи лімфому, у пацієнтів, які отримували ФНП-блокатор, ніж у пацієнтів контрольної групи. Проте явище було рідкісним. У постреєстраційний період повідомлялося про випадки лейкемії у пацієнтів, які отримували антагоністи ФНП. Існує підвищений фоновий ризик розвитку лімфоми і лейкемії у пацієнтів з ревматоїдним артритом із тривалим перебігом та високоактивним запальним процесом, що ускладнює оцінку ризику. Дані, що існують на сьогодні, не дають змоги виключити ризик розвитку лімфоми, лейкемії та інших злоякісних новоутворень у пацієнтів, які отримують антагоністи ФНП.

У постреєстраційний період повідомлялося про окремі випадки розвитку злоякісних новоутворень, іноді з летальним наслідком, у дітей, підлітків та дорослих пацієнтів молодого віку (до 22 років), які отримували лікування блокаторами ФНП (початок терапії у віці ≤ 18 років), включаючи адаліумаб. Приблизно в половині цих випадків злоякісними новоутвореннями були лімфоми. Інші випадки були представлені різними видами злоякісних новоутворень, зокрема такими, що зазвичай пов'язані з імуносупресією. Не можна виключити ризик розвитку злоякісних новоутворень у дітей та підлітків, які отримують антагоністи ФНП.

У постреєстраційний період у пацієнтів, які застосовували адаліумаб, дуже рідко повідомлялося про розвиток гепатолієнальної Т-клітинної лімфоми. Цей рідкісний тип лімфоми характеризується дуже агресивним перебігом та зазвичай є летальним. Деякі з цих випадків гепатолієнальної Т-клітинної лімфоми на фоні прийому лікарського засобу Хуміра® траплялися у дорослих пацієнтів молодого віку, які отримували супутню терапію азатіоприном або 6-меркаптопурином для лікування запальних захворювань кишечника. Потенційний ризик одночасного застосування азатіоприну або 6-меркаптопурину з лікарським засобом Хуміра® має бути ретельно оцінений. Ризик розвитку гепатолієнальної Т-клітинної лімфоми у пацієнтів, які приймають лікарський засіб Хуміра®, не можна виключати (див. розділ «Побічні реакції»).

Досліджень щодо застосування лікарського засобу Хуміра® пацієнтам зі злоякісними новоутвореннями в анамнезі або щодо продовження терапії лікарським засобом Хуміра® пацієнтів, в яких розвинулося злоякісне новоутворення, не проводилося. Це потрібно враховувати та з обережністю приймати рішення щодо призначення лікарського засобу Хуміра® таким хворим (див. розділ «Побічні реакції»).

У всіх пацієнтів, особливо у пацієнтів з інтенсивною імуносупресивною терапією в анамнезі та у пацієнтів із псоріазом, яким проводили PUVA-терапію, слід виключити наявність немеланомного раку шкіри до та протягом періоду застосування лікарського засобу Хуміра®. Також повідомлялось про випадки меланоми та карциноми з клітин Меркеля у пацієнтів, що отримували лікування антагоністами ФНП, включаючи адаліумаб (див. розділ «Побічні реакції»).

У пошуковому клінічному дослідженні, в якому оцінювали застосування іншого ФНП-блокатора (інфліксимаб), у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) середнього та тяжкого ступеня повідомлялося про більш часті випадки виникнення новоутворень, здебільшого у легенях, голові та на ділянці шиї, порівняно з контрольною групою. Всі пацієнти довгий час були курцями. Тому необхідно з обережністю застосовувати будь-які ФНП-блокатори пацієнтам із хронічною обструктивною хворобою легень та пацієнтам із підвищеним ризиком виникнення новоутворень на тлі паління.

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

Гематологічні розлади

Рідко при застосуванні блокаторів ФНП повідомлялося про розвиток панцитопенії, включаючи апластичну анемію. При застосуванні лікарського засобу Хуміра® повідомлялося про побічні реакції з боку системи крові, включаючи клінічно значущу цитопенію (наприклад тромбоцитопенію, лейкопенію). Усіх пацієнтів потрібно попередити про необхідність негайної консультації лікаря при появі симптомів, притаманних захворюванням крові (таким як постійна гарячка, синці, кровотеча, блідість шкіри та слизових оболонок), на тлі застосування лікарського засобу Хуміра®. Слід розглянути необхідність припинення застосування лікарського засобу Хуміра® у разі підтвердження у пацієнта серйозних порушень з боку крові.

Вакцинація

При проведенні дослідження за участю 226 дорослих пацієнтів з ревматоїдним артритом, які отримували лікування адаліумабом або плацебо, була отримана подібна гуморальна відповідь на стандартну 23-валентну пневмококову вакцину та тривалентну вакцину проти вірусу грипу. Даних щодо вторинної передачі інфекції пацієнтам, які отримували живі вакцини та лікарський засіб Хуміра®, немає.

Для пацієнтів дитячого віку рекомендовано провести всі необхідні щеплення, якщо це можливо, згідно з календарем до початку терапії лікарським засобом Хуміра®.

Застосування живих вакцин (наприклад БЦЖ-вакцина) немовлятам, які піддавалися впливу адаліумабу внутрішньоутробно, не рекомендується протягом 5 місяців після останньої ін'єкції адаліумабу матері у період вагітності.

Хронічна серцева недостатність (ХСН)

У клінічних дослідженнях з іншим блокатором ФНП повідомлялося про погіршення перебігу ХСН та підвищену смертність, пов'язану із ХСН. Повідомлялося також про випадки погіршення перебігу ХСН у пацієнтів, які отримують терапію лікарським засобом Хуміра®. Лікарський засіб Хуміра® слід з обережністю застосовувати пацієнтам із серцевою недостатністю легкого ступеня (I/II клас згідно з NYHA). Хуміра® протипоказана пацієнтам із ХСН середнього та тяжкого ступеня (див. розділ «Побічні реакції»). Лікування лікарським засобом Хуміра® необхідно припинити у разі виникнення у пацієнта нових або погіршення наявних симптомів хронічної серцевої недостатності у пацієнта.

Аутоімунні процеси

Лікування лікарським засобом Хуміра® може спричинити появу аутоантитіл. Вплив тривалого застосування лікарського засобу Хуміра® на розвиток аутоімунних захворювань невідомий. Якщо після початку терапії лікарським засобом Хуміра® виникають симптоми, що нагадують вовчакоподібний синдром, а також позитивні результати аналізу на антитіла до дволанцюгової

ДНК, лікування лікарським засобом Хуміра® необхідно припинити.

Одночасне застосування з біологічними DMARDs або з антагоністами ФНП

Спостерігалися серйозні інфекції під час клінічних досліджень супутнього застосування анакінри та іншого антагоніста ФНП – етанерцепту, що не мало терапевтичних переваг у порівнянні з монотерапією етанерцептом. З огляду на характер побічних явищ, що спостерігалися під час комбінованого лікування етанерцептом та анакінрою, подібна токсичність може розвинутиися при комбінації анакінри та іншого блокатора ФНП. Тому комбінація адалімумабу та анакінри не рекомендується.

Одночасне застосування адалімумабу з іншими біологічними DMARDs (наприклад, анакінра та абатацепт) або з іншими антагоністами ФНП не рекомендується з огляду на можливе підвищення ризику інфекцій та інших потенційних фармакологічних взаємодій (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Хірургічні втручання

Доступні обмежені дані щодо безпеки хірургічних процедур для пацієнтів, які отримують лікарський засіб Хуміра®. Тривалий період напіввиведення адалімумабу необхідно брати до уваги, якщо планується хірургічне втручання. Пацієнта, який потребує хірургічного втручання та знаходиться на лікуванні лікарським засобом Хуміра®, потрібно ретельно обстежити на наявність інфекцій та вжити необхідних заходів. Доступні обмежені дані щодо безпеки застосування пацієнтам, які піддавались артропластиці під час терапії лікарським засобом Хуміра®.

Непрохідність тонкої кишки

Відсутність відповіді на лікування хвороби Крона може свідчити про наявність фіксованої фіброзної стриктури, яка вимагає лікування хірургічним шляхом. Доступні дані дають змогу вважати, що лікування лікарським засобом Хуміра® не спричиняє виникнення або прогресування стриктур.

Пацієнти літнього віку

Частота розвитку серйозних інфекцій у пацієнтів віком від 65 років, які отримували лікарський засіб Хуміра®, (3,7 %), вища, ніж у молодших пацієнтів (1,5 %). Деякі випадки були летальними. При лікуванні пацієнтів літнього віку особливу увагу слід приділити оцінці ризику виникнення інфекцій.

Діти

Див. підрозділ «Вакцинація» вище.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку

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

Вагітність

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

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

В експериментальному дослідженні токсичності на мавпах не було виявлено ознак токсичної дії на материнський організм, а також ембріотоксичної та тератогенної дії. Доклінічні дані щодо постнатальної токсичності адаліумабу відсутні.

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

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

Годування груддю

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

Фертильність

Доклінічні дані щодо впливу адаліумабу на фертильність відсутні.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Хуміра® може мати незначний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Застосування лікарського засобу Хуміра® може спричинити виникнення вертиго та порушення гостроти зору (див. розділ «Побічні реакції»).

Спосіб застосування та дози.

Терапію лікарським засобом Хуміра® повинен призначати лікар, який має досвід у діагностуванні та терапії захворювань, при яких показана Хуміра®. Офтальмологам рекомендовано проконсультуватися з відповідним спеціалістом перед тим, як призначати терапію лікарським засобом Хуміра®. Лікарський засіб Хуміра® можна вводити самостійно тільки у разі, якщо пацієнт або батьки дитини, якій призначена терапія лікарським засобом Хуміра®, пройшли відповідний інструктаж у лікаря щодо техніки введення ін'єкції та лікар підтвердив, що це можливо. Додатково необхідно ознайомитися з інформацією щодо самостійного введення, яка міститься в цій інструкції. Пацієнт або батьки дитини, якій призначена терапія лікарським засобом Хуміра®, мають ознайомитися з інформаційною карткою. Під час лікування лікарським засобом Хуміра® інші супутні види терапії (наприклад терапію кортикостероїдами та/або імуномодулюючими препаратами) потрібно переглянути.

Ревматоїдний артрит

Рекомендована доза для дорослих пацієнтів становить 40 мг 1 раз на 2 тижні підшкірно. Під час терапії лікарським засобом Хуміра® необхідно продовжувати застосовувати метотрексат, також можна продовжувати терапію глюкокортикоїдами, саліцилатами, нестероїдними протизапальними препаратами, анальгетиками. Щодо застосування інших протиревматичних препаратів, які модифікують перебіг захворювання (DMARDs), див. розділ «Особливості застосування». Для деяких хворих на РА, які не застосовують метотрексат, може бути виправданим збільшення частоти введення препарату до 40 мг 1 раз на тиждень або 80 мг 1 раз на 2 тижні підшкірно. Клінічна відповідь зазвичай досягається протягом 12 тижнів лікування. Слід переглянути необхідність продовження терапії для пацієнтів, у яких протягом вказаного терміну не спостерігається відповіді на лікування.

Лікарський засіб Хуміра® доступний в інших дозуваннях залежно від індивідуальних потреб в лікуванні. Якщо необхідно, можна перервати терапію (наприклад, перед хірургічним втручанням або у разі тяжкої інфекції). Існують дані, що після повернення до терапії через 70 днів або більше клінічна відповідь та профіль безпеки є подібними до тих, що були до перерви.

Аксіальний спондилоартрит (анкілозуючий спондиліт та аксіальний спондилоартрит без рентгенологічного підтвердження АС) та псоріатичний артрит

Рекомендована доза для дорослих пацієнтів становить 40 мг 1 раз на 2 тижні підшкірно.

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

Хвороба Крона

Для індукції ремісії рекомендована початкова доза для дорослих пацієнтів становить 80 мг на тиждні 0 (день 1) з подальшим зменшенням дози до 40 мг на тиждні 2 (день 15) підшкірно. Якщо необхідно отримати більш швидку клінічну відповідь, можна спочатку застосовувати 160 мг на тиждні 0 (день 1), доза може бути введена у вигляді 4-х ін'єкцій в один день або як дві ін'єкції по 40 мг протягом двох днів поспіль, після чого на тиждні 2 (день 15) застосовувати дозу 80 мг підшкірно у вигляді 2-х ін'єкцій в один день. Необхідно взяти до уваги, що у такому випадку ризик виникнення побічних реакцій підвищується. Після індукційної терапії рекомендована доза становить 40 мг 1 раз на 2 тиждні підшкірно. Альтернативно, якщо пацієнт припинив терапію і знову з'явилися симптоми захворювання, терапію лікарським засобом Хуміра® можна розпочати знову. Існують обмежені дані щодо повторної терапії лікарським засобом Хуміра® після перерви більше ніж на 8 тижднів від введення останньої дози. Протягом підтримуючої терапії дозу кортикостероїдів можна зменшити, зважаючи на клінічну практику. При зменшенні клінічної відповіді деякі пацієнти можуть потребувати збільшення частоти введення препарату до 40 мг 1 раз на тиждень або 80 мг 1 раз на 2 тиждні підшкірно. Деяким пацієнтам, у яких не досягнуто клінічної відповіді на 4-й тиждень лікування, слід продовжити підтримуючу терапію до 12-го тижня. Слід ретельно переглянути необхідність продовження терапії для пацієнтів, у яких в межах цього терміну не спостерігається клінічної відповіді. Лікарський засіб Хуміра® доступний в інших дозуваннях залежно від індивідуальних потреб в лікуванні.

Виразковий коліт

Рекомендована початкова доза для індукції ремісії у дорослих пацієнтів з виразковим колітом середнього або важкого ступеня активності становить 160 мг на тиждні 0 (день 1), доза може бути введена у вигляді 4-х ін'єкцій в один день або по дві ін'єкції в день протягом двох днів поспіль та 80 мг через 2 тиждні (день 15) у вигляді 2-х ін'єкцій в день. Після індукційної терапії рекомендована доза становить 40 мг 1 раз на 2 тиждні у вигляді підшкірної ін'єкції. Протягом підтримуючої терапії дозу кортикостероїдів можна зменшити, зважаючи на клінічну практику. При зменшенні клінічної відповіді деякі пацієнти можуть потребувати збільшення частоти введення препарату до 40 мг 1 раз на тиждень або 80 мг 1 раз на 2 тиждні підшкірно. Клінічна відповідь має бути досягнута протягом 2-8 тижднів лікування. Терапію лікарським засобом Хуміра® можна продовжувати тільки для тих пацієнтів, які досягли клінічної відповіді протягом перших 8-ми тижднів лікування. Лікарський засіб Хуміра® доступний в інших дозуваннях залежно від індивідуальних потреб в лікуванні.

Бляшковий псоріаз

Рекомендована початкова доза для дорослих становить 80 мг, через 1 тиждень застосовувати 40 мг підшкірно. Підтримуюча терапія – 40 мг 1 раз на 2 тиждні підшкірно. Для пацієнтів, у яких не спостерігається клінічної відповіді протягом 16 тижднів терапії, може бути ефективним підвищення частоти введення дози до 40 мг 1 раз на тиждень або 80 мг 1 раз на 2 тиждні. Слід ретельно переглянути необхідність продовження терапії лікарським засобом Хуміра® для пацієнтів, у яких не спостерігається клінічної відповіді після підвищення частоти введення лікарського засобу. Якщо була досягнута клінічна відповідь після підвищення частоти введення, дозу можна поступово зменшити до 40 мг 1 раз на 2 тиждні. Лікарський засіб Хуміра® доступний в інших дозуваннях залежно від індивідуальних потреб в лікуванні. Лікарський засіб Хуміра® також можна застосовувати дорослим пацієнтам із помірним або тяжким перебігом

псоріазу нігтів, яким необхідна системна терапія (у дозуванні, описаному вище).

Гнійний гідраденіт (ГГ)

Рекомендований режим дозування для дорослих пацієнтів з гнійним гідраденітом – 160 мг початково на тиждні 0 (день 1), дозу можна вводити у вигляді 4 ін'єкцій в один день або по 2 ін'єкції в день протягом двох днів поспіль, потім – 80 мг через 2 тижні (день 15), дозу слід вводити у вигляді 2 ін'єкцій в один день. По закінченню двох тижнів (день 29) рекомендована доза становить 40 мг 1 раз на тиждень або 80 мг 1 раз на 2 тижні по 2 ін'єкції в день. Протягом терапії лікарським засобом Хуміра® можна продовжувати приймати антибіотики, якщо це необхідно. Також рекомендовано продовжувати щоденне місцеве промивання антисептиками уражених ділянок. Слід ретельно переглянути необхідність продовження терапії понад 12 тижнів для пацієнтів, у яких у межах цього терміну не спостерігається клінічної відповіді. При перериванні терапії можливе повернення до застосування лікарського засобу Хуміра® в дозі 40 мг 1 раз на тиждень або 80 мг 1 раз на 2 тижні. При довготривалій терапії необхідно періодично оцінювати співвідношення користь/ризик. Лікарський засіб Хуміра® доступний в інших дозуваннях залежно від індивідуальних потреб в лікуванні.

Увеїт

Рекомендована початкова доза лікарського засобу Хуміра® для дорослих пацієнтів з увеїтом становить 80 мг, починаючи з першого тижня після початкової дози необхідно перейти до підтримуючої терапії – 40 мг 1 раз на 2 тижні підшкірно. Існують обмежені дані щодо введення лише лікарського засобу Хуміра® як стартової терапії. Терапію лікарським засобом Хуміра® можна розпочати в комбінації з кортикостероїдами та/або з іншими небіологічними імуномодуючими препаратами. Через 2 тижні після початку комбінованої терапії поступово можна перейти на монотерапію лікарським засобом Хуміра® відповідно до клінічного досвіду. Рекомендовано щорічно оцінювати співвідношення користь/ризик довготривалої терапії. Лікарський засіб Хуміра® доступний в інших дозуваннях залежно від індивідуальних потреб в лікуванні.

В педіатрії.

Ювенільний ревматоїдний (ідіопатичний) артрит (ЮРА)

Поліартикулярний ювенільний ревматоїдний (ідіопатичний) артрит

Рекомендована доза лікарського засобу Хуміра® для дітей віком від 2 років з поліартикулярною формою ЮРА залежить від маси тіла (таблиця 1). Лікарський засіб Хуміра® застосовують 1 раз на 2 тижні підшкірно.

Таблиця 1. Дозування лікарського засобу Хуміра® для пацієнтів з поліартикулярною формою ЮРА

Маса тіла	Доза
Від 10 кг до 30 кг	20 мг 1 раз на 2 тижні
30 кг та більше	40 мг 1 раз на 2 тижні

Клінічна відповідь, згідно з існуючими даними, зазвичай досягається протягом 12 тижнів лікування. Слід переглянути необхідність продовження терапії для пацієнтів, у яких протягом

вказаного терміну не спостерігається відповіді на лікування.

Лікарський засіб Хуміра® не застосовують за цим показанням дітям віком до 2 років.

Лікарський засіб Хуміра® доступний в інших дозуваннях залежно від індивідуальних потреб в лікуванні.

Ентезит-асоційований артрит

Рекомендована доза лікарського засобу Хуміра® для дітей віком від 6 років залежить від маси тіла (таблиця 2). Лікарський засіб Хуміра® застосовують 1 раз на 2 тижні підшкірно.

Таблиця 2. Дозування лікарського засобу Хуміра® для пацієнтів з ентезит-асоційованим артритом

Маса тіла	Доза
Від 15 кг до 30 кг	20 мг 1 раз на 2 тижні
30 кг та більше	40 мг 1 раз на 2 тижні

Застосування лікарського засобу Хуміра® дітям віком до 6 років з ентезит-асоційованим артритом не вивчалось. Лікарський засіб Хуміра® доступний в інших дозуваннях залежно від індивідуальних потреб в лікуванні.

Хвороба Крона у дітей

Рекомендована доза лікарського засобу Хуміра® для пацієнтів віком від 6 до 17 років з хворобою Крона залежить від маси тіла (таблиця 3). Лікарський засіб Хуміра® застосовують підшкірно.

Таблиця 3. Дозування лікарського засобу Хуміра® для дітей із хворобою Крона

Маса тіла	Індукційна доза	Підтримуюча терапія, починаючи з тижня 4
< 40 кг	40 мг на тиждень 0 та 20 мг на тиждень 2 Якщо існує потреба в більш швидкій відповіді на терапію, можна використовувати таку схему: 80 мг на тиждень 0 та 40 мг на тиждень 2. Але слід враховувати, що ризик побічних явищ при застосуванні більш високої індукційної дози зростає.	20 мг 1 раз на 2 тижні
≥ 40 кг	80 мг на тиждень 0 та 40 мг на тиждень 2 Якщо існує потреба в більш швидкій відповіді на терапію, можна використовувати таку схему: 160 мг на тиждень 0 та 80 мг на тиждень 2. Але слід враховувати, що ризик побічних явищ при застосуванні більш високої індукційної дози зростає.	40 мг 1 раз на 2 тижні

Для пацієнтів з недостатньою відповіддю може бути доцільним збільшення частоти застосувань лікарського засобу Хуміра®:

- пацієнтам з масою тіла < 40 кг: 20 мг 1 раз на тиждень;

- пацієнтам з масою тіла ≥ 40 кг: 40 мг 1 раз на тиждень або 80 мг 1 раз на 2 тижні.

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

Лікарський засіб Хуміра® не застосовують за цим показанням дітям віком до 6 років.

Лікарський засіб Хуміра® доступний в інших дозуваннях залежно від індивідуальних потреб в лікуванні.

Виразковий коліт у дітей

Рекомендована доза лікарського засобу Хуміра® для пацієнтів віком від 6 до 17 років з виразковим колітом залежить від маси тіла (див. таблицю 4). Лікарський засіб Хуміра® вводять шляхом підшкірних ін'єкцій.

Таблиця 4. Дозування лікарського засобу Хуміра® для дітей з виразковим колітом

Маса тіла	Індукційна доза	Підтримуюча доза, починаючи з 4-го тижня*
< 40 кг	· 80 мг на тиждень 0 (вводиться шляхом двох ін'єкцій по 40 мг протягом одного дня) та · 40 мг на тиждень 2 (вводиться як одна ін'єкція 40 мг)	· По 40 мг 1 раз на 2 тижні
≥ 40 кг	· 160 мг на тиждень 0 (вводиться шляхом чотирьох ін'єкцій по 40 мг протягом одного дня або двох ін'єкцій по 40 мг в день протягом двох днів поспіль) та · 80 мг на тиждень 2 (вводиться шляхом двох ін'єкцій по 40 мг протягом одного дня)	· По 80 мг 1 раз на 2 тижні

* Лікування дітей, яким під час лікування лікарським засобом Хуміра® виповнилося 18 років, слід продовжувати у призначеній підтримуючій дозі.

Через 8 тижнів слід ретельно переглянути необхідність продовження лікування для пацієнтів, у яких протягом цього періоду не спостерігали відповіді на лікування.

Застосування лікарського засобу Хуміра® при цьому показанні дітям віком до 6 років не вивчали.

Лікарський засіб Хуміра® доступний в інших дозуваннях залежно від індивідуальних потреб в лікуванні.

Бляшковий псоріаз у дітей

Рекомендована доза лікарського засобу Хуміра® для пацієнтів віком від 4 до 17 років з бляшковим псоріазом залежить від маси тіла (таблиця 5). Лікарський засіб Хуміра® застосовують підшкірно.

Таблиця 5. Дозування лікарського засобу Хуміра® для дітей з бляшковим псоріазом

Маса тіла	Доза
Від 15 кг до 30 кг	Початкова доза становить 20 мг на тиждень 0, потім 20 мг 1 раз на 2 тижні, починаючи з тижня 1
30 кг та більше	Початкова доза становить 40 мг на тиждень 0, потім 40 мг 1 раз на 2 тижні, починаючи з тижня 1

Слід ретельно переглянути необхідність продовження терапії для пацієнтів, у яких протягом 16 тижнів не спостерігається клінічної відповіді. Якщо призначено повторну терапію лікарським засобом Хуміра®, необхідно дотримуватись схеми лікування, зазначеної вище. Безпека застосування лікарського засобу Хуміра® дітям з бляшковим псоріазом вивчалась в середньому протягом 13 місяців.

Застосування лікарського засобу Хуміра® дітям віком до 4 років з бляшковим псоріазом не вивчалось.

Лікарський засіб Хуміра® доступний в інших дозуваннях залежно від індивідуальних потреб в лікуванні.

Гідраденіт у підлітків (віком від 12 років та з масою тіла не менше 30 кг) Немає клінічних досліджень щодо застосування лікарського засобу Хуміра® підліткам з гідраденітом. Дозування лікарського засобу Хуміра® таким пацієнтам було визначено методом фармакокінетичного моделювання та симуляції (див. розділ «Фармакокінетика»). Рекомендована доза лікарського засобу Хуміра® становить 80 мг початково на тиждень 0, потім 40 мг 1 раз на 2 тижні, починаючи з тижня 1, підшкірно. Для підлітків з недостатньою відповіддю на застосування лікарського засобу Хуміра® 40 мг 1 раз на 2 тижні може бути доцільним підвищення частоти застосування дози до 40 мг 1 раз на тиждень або 80 мг 1 раз на 2 тижні. Протягом терапії лікарським засобом Хуміра® можна продовжувати приймати антибіотики, якщо це необхідно. Також рекомендовано продовжувати щоденне місцеве промивання антисептиками уражених ділянок. Слід ретельно переглянути необхідність продовження терапії понад 12 тижнів для пацієнтів, у яких у межах цього терміну не спостерігається клінічної відповіді. При перериванні терапії можливе повернення до застосування лікарського засобу Хуміра®, якщо це необхідно. При довготривалій терапії необхідно періодично оцінювати співвідношення користь/ризик.

Застосовування лікарського засобу Хуміра® дітям до 12 років за цим показанням не обґрунтоване.

Лікарський засіб Хуміра® доступний в інших дозуваннях залежно від індивідуальних потреб в лікуванні.

Увеїт у дітей

Рекомендована доза лікарського засобу Хуміра® для дітей віком від 2 років з хронічним неінфекційним увеїтом залежить від маси тіла (таблиця 6). Лікарський засіб Хуміра® застосовують підшкірно. Немає даних щодо застосування лікарського засобу Хуміра® без супутньої терапії метотрексатом дітям з увеїтом.

Таблиця 6. Дозування лікарського засобу Хуміра® дітям з увеїтом

Маса тіла	Доза
До 30 кг	20 мг 1 раз на 2 тижні в комбінації з метотрексатом
30 кг та більше	40 мг 1 раз на 2 тижні в комбінації з метотрексатом

Лікарський засіб Хуміра® можна застосовувати в комбінації з метотрексатом або іншими небіологічними імуномодулюючими препаратами відповідно до клінічного досвіду. Початкова навантажувальна доза лікарського засобу Хуміра® становить 40 мг для пацієнтів з масою тіла до 30 кг і 80 мг для пацієнтів, маса тіла яких 30 кг і більше; її можна ввести за тиждень до початку підтримуючої терапії. Немає клінічних даних щодо введення початкової навантажувальної дози лікарського засобу Хуміра® дітям віком до 6 років. Застосовування лікарського засобу Хуміра® дітям віком до 2 років за даним показанням не обґрунтоване. Рекомендується щорічно оцінювати користь та ризик довготривалого лікування. Лікарський засіб Хуміра® доступний в інших дозуваннях залежно від індивідуальних потреб в лікуванні.

Пацієнти літнього віку

Корекція дози для цієї групи пацієнтів не потрібна.

Порушення функції печінки та/або нирок

Застосування лікарського засобу Хуміра® таким пацієнтам не досліджувалось, тому рекомендації щодо зміни дози відсутні.

Введення

Лікарський засіб Хуміра® необхідно застосовувати під наглядом лікаря. За рекомендацією лікаря пацієнти або їхні батьки/ близькі люди можуть самостійно вводити препарат після відповідного навчання техніці підшкірного введення.

Діти.

Показаний для застосування дітям згідно з розділом «Показання».

Передозування.

Максимальна доза лікарського засобу Хуміра[®], що переноситься людиною, не встановлена. У ході клінічних досліджень адаліумабу не було виявлено випадків дозозлімітуючої токсичності. Пацієнтам призначалися багаторазові дози до 10 мг/кг, застосування яких не супроводжувалось ознаками токсичності, пов'язаної із передозуванням. У разі передозування необхідно спостерігати за станом пацієнта щодо появи будь-яких симптомів побічних реакцій і негайно проводити відповідну симптоматичну терапію.

Побічні реакції.

Загальна інформація щодо профілю безпеки

Лікарський засіб Хуміра[®] досліджували у контрольованих клінічних дослідженнях та дослідженнях відкритого періоду тривалістю близько 60 місяців чи більше за участю 9506 пацієнтів. Ці дослідження включали пацієнтів з раннім та довготривалим ревматоїдним артритом, ЮРА (поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом та ентезит-асоційованим артритом), а також із аксіальним спондилоартритом (анкілозуючий спондиліт та нерентгенографічний аксіальний спондилоартрит), псоріатичним артритом, хворобою Крона, виразковим колітом, псоріазом, гнійним гідраденітом, увеїтом.

Нижче приведено дані, отримані під час основних контрольованих досліджень, в яких 6089 пацієнтам застосовували лікарський засіб Хуміра[®] та 3801 пацієнту застосовували плацебо або препарат порівняння впродовж контрольованого періоду.

Протягом основних клінічних випробувань 5,9 % пацієнтів, які отримували лікарський засіб Хуміра[®], та 5,4 % пацієнтів з контрольної групи припинили лікування через побічні реакції.

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

Повідомлялося про серйозні побічні реакції при застосуванні лікарського засобу Хуміра[®]. Антагоністи ФНП, такі як Хуміра[®], впливають на імунну систему, їх застосування може спричинити зниження опірності організму до інфекцій та злоякісних новоутворень.

Під час застосування лікарського засобу Хуміра[®] повідомлялося про виникнення інфекцій, які можуть становити загрозу життю людини та призвести до смерті (включаючи сепсис, опортуністичні інфекції та туберкульоз), про реактивацію гепатиту В та виникнення різних новоутворень (включаючи лейкомію, лімфому та гепатолієнальну Т-клітинну лімфому).

Повідомлялось також про серйозні гематологічні, неврологічні та аутоімунні реакції. Ці реакції включали поодинокі випадки панцитопенії, апластичної анемії, випадки центральних та

периферичних демієлінізуючих розладів, виникнення вовчака, вовчакоподібних станів та синдрому Стівенса – Джонсона.

Діти

Загалом побічні реакції у дітей були подібними за частотою та типом до тих, що спостерігалися у дорослих пацієнтів.

Табличний перелік побічних реакцій

У таблиці 7 представлено перелік побічних реакцій, які спостерігалися протягом клінічних досліджень та постреєстраційного спостереження, за органами і системами організму та частотою виникнення: $\geq 1/10$ – дуже часто, від $\geq 1/100$ до $< 1/10$ – часто; від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$ – нечасто, від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$ – рідко.

Таблиця 7. Побічні реакції

Органи і системи організму	Частота	Побічні реакції
Інфекції та інвазії*	дуже часто	інфекції дихальних шляхів (включаючи інфекції нижніх та верхніх відділів дихальних шляхів, пневмонію, синусит, фарингіт, ринофарингіт, пневмонію, спричинену вірусом герпесу)
	часто	системні інфекції (включаючи сепсис, кандидоз та грип), кишкові інфекції (включаючи вірусний гастроентерит), інфекції шкіри та м'яких тканин (пароніхія, целюліт, імпетиго, некротичний фасциїт, оперізуючий герпес), інфекції вуха, інфекції ротової порожнини (включаючи вірус простого герпесу, герпес ротової порожнини та інфекції зубів), інфекції статевих органів (включаючи грибковий вульвовагініт), інфекції сечовивідних шляхів (включаючи пієлонефрит), грибкові інфекції, інфекції суглобів
	нечасто	неврологічні інфекції (включаючи вірусний менінгіт), опортуністичні інфекції і туберкульоз (включаючи кокцидіодомікоз, гістоплазмоз та інфекції комплексу <i>Mycobacterium avium</i>), бактеріальні інфекції, інфекції ока, дивертикуліт ¹⁾

Доброякісні, злоякісні та неспецифічні новоутворення (включаючи кісти та поліпи)*	часто	рак шкіри, за винятком меланоми (включаючи базальноклітинну карциному та плоскоклітинну карциному), доброякісні новоутворення
	нечасто	лімфома**, новоутворення паренхіматозних органів (включаючи рак молочної залози, пухлину легенів та пухлину щитовидної залози), меланома**
	рідко	лейкемія ¹⁾
	частота невідома	гепатолієнальна Т-клітинна лімфома ¹⁾ , карцинома з клітин Меркеля (нейроендокринна карцинома шкіри), саркома Капоші
Порушення з боку кровоносної та лімфатичної систем*	дуже часто	лейкопенія (включаючи нейтропенію та агранулоцитоз), анемія;
	часто	лейкоцитоз, тромбоцитопенія,
	нечасто	ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура;
	рідко	панцитопенія
Порушення з боку імунної системи*	часто	гіперчутливість, алергія (включаючи сезонну алергію)
	нечасто	саркоїдоз ¹⁾ , васкуліт
	рідко	анафілаксія
Порушення обміну речовин, метаболізму	дуже часто	підвищення рівня ліпідів крові;
	часто	гіпокаліємія, гіперурикемія, відхилення від норми концентрації натрію у плазмі крові, гіпокальціємія, гіперглікемія, гіпофосфатемія, дегідратація
Психічні розлади	часто	зміни настрою (включаючи депресію), тривога, безсоння
Неврологічні розлади*	дуже часто	головний біль
	часто	парестезія (включаючи гіпестезію), мігрень, стиснення нервових корінців;
	нечасто	порушення мозкового кровообігу ¹⁾ , тремор, невропатія
	рідко	розсіяний склероз, демієлінізуючі розлади (наприклад неврит зорового нерва, синдром Г'йєна - Барре) ¹⁾
Порушення з боку органів зору	часто	порушення гостроти зору, кон'юнктивіт, блефарит, набряк ока
	нечасто	диплопія
Порушення з боку органів слуху та вестибулярного апарату	часто	вертиго
	нечасто	глухота, дзвін у вухах
Кардіальні порушення*	часто	тахікардія
	нечасто	інфаркт міокарда ¹⁾ , аритмія, хронічна серцева недостатність
	рідко	зупинка серця
Судинні розлади	часто	артеріальна гіпертензія, припливи, гематома
	нечасто	аневризма аорти, оклюзія артерій, тромбофлебіт
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння*	часто	астма, диспное, кашель
	нечасто	легенева емболія ¹⁾ , інтерстиціальне захворювання легенів, хронічне обструктивне захворювання легенів, пневмоніт, плевральний випіт ¹⁾
	рідко	легеневий фіброз ¹⁾

Шлунково-кишкові розлади	дуже часто	біль у животі, нудота та блювання;
	часто	шлунково-кишкова кровотеча, диспепсія, гастроєзофагеальний рефлюкс, сухий синдром (синдром Шегрена)
	нечасто	панкреатит, дисфагія, набряк обличчя
	рідко	перфорація кишечника ¹⁾
Розлади гепатобіліарної системи*	дуже часто	підвищення рівня печінкових ферментів;
	нечасто	холецистит та холелітіаз, стеатоз печінки, підвищення рівня білірубіну
	рідко	гепатит, реактивація гепатиту В ¹⁾ , аутоімунний гепатит ¹⁾
	частота невідома	печінкова недостатність ¹⁾
Зміни з боку шкіри і підшкірної клітковини	дуже часто	висип (включаючи ексfolіативний висип)
	часто	нові випадки або погіршення перебігу псоріазу (у тому числі долонно-підшовного пустульозного псоріазу) ¹⁾ , кропив'янка, екхімози (включаючи пурпуру), дерматит (включаючи екзему), оніхоклазія, підвищена пітливість, алопеція ¹⁾ , свербіж
	нечасто	нічна пітливість, рубці
	рідко	мультиформна еритема ¹⁾ , синдром Стівенса - Джонсона ¹⁾ , ангіоневротичний набряк ¹⁾ , шкірний васкуліт ¹⁾ , ліхеноїдна реакція шкіри ¹⁾
	частота невідома	погіршення симптомів дерматоміозиту ¹⁾
Порушення з боку опорно-рухової системи та сполучної тканини	дуже часто	скелетно-м'язовий біль
	часто	спазми м'язів (включаючи підвищення рівня креатинфосфокінази у плазмі крові)
	нечасто	рабдоміоліз, системний червоний вовчак
	рідко	вовчакоподібний синдром ¹⁾
Розлади з боку сечовидільної системи	часто	ниркова недостатність, гематурія
	нечасто	ніктурія
Розлади репродуктивної системи та молочних залоз	нечасто	еректильна дисфункція
Загальні розлади та реакції у місці введення*	дуже часто	реакції у місці введення (включаючи почервоніння у місці введення)
	часто	біль у грудях, набряк, пірексія ¹⁾
	нечасто	запалення

Обстеження*	часто	коагуляція та порушення системи згортання крові (включаючи подовження активованого частково тромбoplastинового часу (АЧТЧ)), позитивні тести на аутоантитіла (включаючи антитіла до дволанцюгової ДНК), підвищення рівня лактатдегідрогенази у плазмі крові
	частота невідома	збільшення маси тіла ²⁾
Пошкодження, отруєння та процедурні ускладнення	часто	повільне загоювання

* Див. також розділи «Протипоказання», «Особливості застосування», «Побічні ефекти».

** Включаючи відкритий період досліджень.

¹⁾ Включаючи дані спонтанних звітів.

²⁾ Середня зміна маси тіла від початкового рівня при застосуванні адалімумабу за показаннями для дорослих пацієнтів була в межах від 0,3 кг до 1,0 кг порівняно з від (мінус) -0,4 кг до 0,4 кг для групи плацебо протягом періоду лікування 4-6 місяців. Збільшення маси тіла на 5-6 кг також спостерігали під час довгострокових досліджень із середньою тривалістю експозиції приблизно 1-2 роки без контрольної групи, зокрема, у пацієнтів з хворобою Крона та виразковим колітом. Механізм, який зумовлює такий ефект, невідомий, але, ймовірно, він пов'язаний з протизапальною дією адалімумабу.

Гнійний гідраденіт

Профіль безпеки пацієнтів із гнійним гідраденітом, які отримували щотижневе лікування лікарським засобом Хуміра®, відповідав відомому профілю безпеки лікарського засобу Хуміра®.

Увеїт

Профіль безпеки для пацієнтів з увеїтом, які отримували лікарський засіб Хуміра® кожні два тижні, відповідав відомому профілю безпеки лікарського засобу Хуміра®.

Опис окремих побічних реакцій

Реакції у місці введення

У контрольованих клінічних дослідженнях у дорослих та дітей, які отримували лікарський засіб Хуміра®, у 12,9 % випадків розвинулися реакції у місці введення (еритема та/або свербіж, крововилив, біль або набряк), порівняно з 7,2 % пацієнтів з груп плацебо або активного контролю. Реакції у місці введення загалом не потребували відміни препарату.

Інфекції

У контрольованих клінічних дослідженнях у дорослих та дітей рівень інфекцій становив 1,51/пацієнто-року у групі пацієнтів, які отримували лікарський засіб Хуміра®, та 1,46/пацієнто-року у групах плацебо або активного контролю. Переважно це були назофарингіт, інфекції верхніх дихальних шляхів та синусит. Більшість пацієнтів продовжили застосовувати лікарський засіб Хуміра® після одужання.

Рівень серйозних інфекцій становив 0,04/пацієнто-року у групі пацієнтів, які отримували лікарський засіб Хуміра[®], та 0,03/пацієнто-року у групах плацебо або активного контролю. У контрольованих та відкритих дослідженнях у дорослих та дітей повідомлялося про розвиток тяжких інфекцій (рідко з летальним наслідком): туберкульозу (у тому числі міліарного та позалегенової локалізації) та інвазивних опортуністичних інфекцій (наприклад, дисемінований чи позалегеновий гістоплазмоз, бластомікоз, кокцидіодомікоз, пневмоцистна пневмонія, кандидоз, аспергільоз, лістеріоз). Більшість випадків туберкульозу виникали протягом перших восьми місяців після початку терапії та можуть являти собою рецидив латентного захворювання.

Новоутворення та лімфопроліферативні розлади

Протягом клінічних досліджень адаліумабу у дітей з ЮРА (поліартикулярним артритом та ентезит-асоційованим артритом) злоякісних новоутворень не спостерігалось (n = 249, 655,6 пацієнто-року).

Додатково не спостерігалось злоякісних новоутворень у клінічних дослідженнях у дітей з хворобою Крона (n = 192; 498,1 пацієнто-року), бляшковим псоріазом (n = 77; 80,0 пацієнто-року), увеїтом (n = 60; 58,4 пацієнто-року), виразковим колітом (n = 93; 65,3 пацієнто-року).

Під час контрольованих періодів основних досліджень застосування лікарського засобу Хуміра[®] дорослим протягом щонайменше 12 тижнів у пацієнтів з ревматоїдним артритом від середнього до високого ступеня активності, пацієнтів із аксіальним спондилоартритом (анкілозуючим спондилітом та нерентгенографічним аксіальним спондилоартритом), псоріатичним артритом, псоріазом, гнійним гідраденітом, хворобою Крона, виразковим колітом та увеїтом рівень новоутворень (за винятком лімфоми та немеланомного раку шкіри) становив (95 % довірчий інтервал) 6,8 (4,4; 10,5) на 1000 пацієнто-років у 5291 пацієнта, які приймали лікарський засіб Хуміра[®], в порівнянні з рівнем 6,3 (3,4; 11,8) на 1000 пацієнто-років у 3444 пацієнтів контрольної групи (середня тривалість лікування становила 4,0 місяця у групі застосування лікарського засобу Хуміра[®] та 3,8 місяця у пацієнтів контрольної групи).

Рівень немеланомного раку шкіри (95 % довірчий інтервал) становив 8,8 (6,0; 13,0) на 1000 пацієнто-років у пацієнтів, які приймали лікарський засіб Хуміра[®], та 3,2 (1,3; 7,6) на 1000 пацієнто-років у пацієнтів контрольної групи. Серед наведених випадків частота виникнення раку шкіри, плоскоклітинної карциноми (95 % довірчий інтервал) становила 2,7 (1,4; 5,4) на 1000 пацієнто-років у пацієнтів, які приймали лікарський засіб Хуміра[®], та 0,6 (0,1; 4,5) на 1000 пацієнто-років у пацієнтів контрольної групи.

Рівень лімфом (95 % довірчий інтервал) становив 0,7 (0,2; 2,7) на 1000 пацієнто-років у пацієнтів, які приймали лікарський засіб Хуміра[®], та 0,6 (0,1; 4,5) на 1000 пацієнто-років у пацієнтів контрольної групи.

Частота розвитку новоутворень (за винятком лімфоми та немеланомного раку шкіри), становила приблизно 8,5/1000 пацієнто-років при поєднанні даних, отриманих у контрольованих дослідженнях та у відкритих дослідженнях, які ще тривають або вже завершені. В цьому об'єднаному аналізі медіана спостереження склала приблизно 3,3 року, було включено 6427 пацієнтів та більш ніж 26439 пацієнто-років терапії. Частота розвитку немеланомного раку шкіри становила приблизно 9,6/1000 пацієнто-років, а частота розвитку лімфом – приблизно 1,3/1000 пацієнто-років.

Під час постреєстраційного спостереження з січня 2003 року по грудень 2010 року переважно у пацієнтів з ревматоїдним артритом частота злоякісних новоутворень, про які повідомлялось,

становила приблизно 2,7 на 1000 пацієнтів-років лікування. Частота виникнення немеланомного раку шкіри та лімфом, про які повідомлялось, становила приблизно 0,2 та 0,3 на 1000 пацієнто-років лікування відповідно (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомлялося про рідкісні постреєстраційні випадки гепатолієнальної Т-клітинної лімфому у пацієнтів, які отримували адалімумаб (див. розділ «Особливості застосування»).

Аутоантитіла

У ході клінічних досліджень ревматоїдного артрити 1-5 фаз пацієнтам декілька разів проводили аналіз крові на наявність аутоантитіл. У цих дослідженнях при аналізі пацієнтів, що початково мали негативні титри антинуклеарних антитіл, повідомлялось про позитивні титри на 24-му тижні у 11,9 % пацієнтів, які приймали лікарський засіб Хуміра[®], та у 8,1 % пацієнтів груп плацебо або активного контролю.

У двох із 3441 пацієнта, які отримували лікарський засіб Хуміра[®] протягом всіх клінічних випробувань РА та ПсА, розвинулися ознаки вперше виявленого вовчакоподібного синдрому. Після припинення терапії стан пацієнтів покращився. У жодного пацієнта не розвинулися люпус-нефрит або ураження центральної нервової системи.

Активність печінкових ферментів

У контрольованих клінічних дослідженнях 3 фази за участю пацієнтів з ревматоїдним артритом та псоріатичним артритом протягом контрольованого періоду тривалістю від 4 до 104 тижнів підвищення АЛТ (аланінтрансaminaза) у 3 або більше разів від верхньої межі норми спостерігалось у 3,7 % пацієнтів, які отримували лікарський засіб Хуміра[®], та у 1,6 % пацієнтів контрольної групи.

У контрольованих клінічних дослідженнях 3 фази за участю пацієнтів віком 4-17 років з поліартикулярним ювенільним ревматоїдним (ідіопатичним) артритом та пацієнтів віком 6-17 років з ентезит-асоційованим артритом підвищення АЛТ у 3 або більше разів від верхньої межі норми спостерігалось у 6,1 % пацієнтів, які отримували лікарський засіб Хуміра[®], і 1,3 % пацієнтів контрольної групи. Більшість випадків підвищення АЛТ спостерігалось під час супутньої терапії метотрексатом. Не спостерігалось підвищення АЛТ у 3 або більше разів від верхньої межі норми у клінічних дослідженнях 3 фази у пацієнтів з поліартикулярним ювенільним ревматоїдним (ідіопатичним) артритом віком від 2 до 4 років.

У контрольованих клінічних дослідженнях 3 фази за участю пацієнтів з хворобою Крона та виразковим колітом з тривалістю контрольованого періоду від 4 до 52 тижнів підвищення АЛТ у 3 або більше разів від верхньої межі норми спостерігалось у 0,9 % пацієнтів обох груп.

У клінічному дослідженні 3 фази за участю дітей з хворобою Крона, де було оцінено ефективність та безпеку двократного відносно маси тіла режиму дозування з подальшим приведенням до режиму дозування відповідно до маси тіла з тривалістю терапії до 52 тижнів, підвищення АЛТ в 3 або більше разів вище верхньої межі норми спостерігалось у 2,6 % (5/192) пацієнтів, 4 з яких отримували лікарський засіб Хуміра[®] на тлі одночасного застосування імуносупресантів.

У контрольованих клінічних дослідженнях 3 фази за участю пацієнтів з бляшковим псоріазом з тривалістю контрольованого періоду від 12 до 24 тижнів підвищення АЛТ у 3 або більше разів від верхньої межі норми спостерігалось у 1,8 % пацієнтів обох груп.

У клінічних дослідженнях 3 фази у дітей з бляшковим псоріазом не спостерігалось підвищення АЛТ у 3 або більше разів від верхньої межі норми.

У контрольованих клінічних дослідженнях (початкова доза 160 мг на тиждень 0 і 80 мг на тиждень 2, а потім 40 мг 1 раз на тиждень починаючи з тижня 4) за участю пацієнтів з гнійним гідраденітом з тривалістю контрольованого періоду від 12 до 16 тижнів підвищення АЛТ у 3 або більше разів від верхньої межі норми спостерігалось у 0,3 % пацієнтів, які отримували лікарський засіб Хуміра[®], та у 0,6 % пацієнтів контрольної групи.

У контрольованих клінічних дослідженнях застосування лікарського засобу Хуміра[®] у дорослих пацієнтів з увеїтом тривалістю до 80 тижнів (початкова доза 80 мг на тиждень 0 і 40 мг 1 раз на 2 тижні, починаючи з тижня 1) з медіаною терміну лікування 166,5 дня в групі лікарського засобу Хуміра[®] та 105,0 дня в контрольній групі, підвищення АЛТ у 3 або більше разів від верхньої межі норми спостерігалось у 2,4 % пацієнтів групи лікарського засобу Хуміра[®] та 2,4 % пацієнтів контрольної групи.

У контрольованому дослідженні 3 фази застосування лікарського засобу Хуміра[®] дітям з виразковим колітом (n = 93), в якому оцінювали ефективність та безпеку підтримуючої дози 0,6 мг/кг (максимум 40 мг) при введенні один раз на 2 тижні (n = 31) та підтримуючої дози 0,6 мг/кг (максимум 40 мг) при введенні щотижня (n = 32) після застосування індукційної дози залежно від маси тіла 2,4 мг/кг (максимум 160 мг) на тиждень 0 і тиждень 1 та дози 1,2 мг/кг (максимум 80 мг) на тиждень 2 (n = 63) або після застосування індукційної дози 2,4 мг/кг (максимум 160 мг) на тиждень 0, плацебо на тиждень 1 та дози 1,2 мг/кг (максимум 80 мг) на тиждень 2 (N = 30), підвищення АЛТ у 3 або більше разів від верхньої межі норми спостерігалось у 1,1 % (1/93) пацієнтів.

У клінічних випробуваннях для всіх показань пацієнти мали безсимптомне підвищення рівня АЛТ і в більшості випадків підвищення було минулим і зникало на тлі продовження лікування. Однак були постреєстраційні повідомлення про випадки печінкової недостатності та менш серйозні печінкові реакції, що можуть призвести до печінкової недостатності, такі як гепатит, включаючи аутоімунний гепатит, у хворих, які отримували адаліумаб.

Супутня терапія з азатіоприном/6-меркаптопурином

У дослідженнях у дорослих пацієнтів з хворобою Крона, які отримували лікарський засіб Хуміра[®] у комбінації з азатіоприном/6-меркаптопурином, спостерігалось підвищення частоти виникнення новоутворень та тяжких інфекцій порівняно з пацієнтами, які отримували монотерапію лікарським засобом Хуміра[®].

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням:

<https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 2 роки.

Не слід застосовувати препарат після закінчення терміну придатності.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці при температурі від 2 до 8 °С (у холодильнику) в оригінальній картонній упаковці. Не заморожувати.

Можливе зберігання при кімнатній температурі (не вище 25 °С) протягом не більше 14 діб у захищеному від світла місці. Не використовувати через 14 діб після вилучення з холодильника (навіть якщо препарат був знову поміщений у холодильник).

Упаковка.

По 0,4 мл розчину у попередньо наповненому однодозовому шприці.

По 1 шприцу разом з 1 серветкою, просякнутою 70 % ізопропіловим спиртом, вміщені у контурну чарункову упаковку. По 2 шприци (у контурній чарунковій упаковці з 1 серветкою кожен) у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Випуск серії.

Еббві Біотекнолоджі ГмбХ, Німеччина/ AbbVie Biotechnology GmbH, Germany.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Кнольштрассе, 67061 Людвігсхафен, Німеччина/ Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Germany.