

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

**Хуміра®
(Humira®)**

Склад:

діюча речовина: адалімумаб;

1 попередньо наповнений однодозовий шприц містить 40 мг адалімумабу 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. Адалімумаб.

Код АТХ L04A B04.

Фармакологічні властивості.

Хуміра (адалімумаб) – 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.

Адалімумаб специфічно зв'язується з ФНП та нейтралізує біологічні ефекти ФНП, блокуючи його взаємодію з p55- та p75-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 Хуміри 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 IC₅₀ 1 – 2 × 10⁻¹⁰ М).

Фармакодинаміка.

У пацієнтів з РА Хуміра спричиняла швидке зменшення, порівняно з початковими параметрами, рівнів показників гострої фази запалення (С-реактивного протеїну (СРП), цитокінів сироватки крові (ІІ-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 Хуміри зазвичай спостерігається покращення цих гематологічних ознак хронічного запалення.

Фармакокінетика.

Абсорбція та розподіл.

Після одноразового підшкірного введення 40 мг Хуміри абсорбція та розподіл адаліумабу були повільними, середня пікова концентрація в сироватці крові досягалася приблизно через 5 днів після введення. Середня абсолютна біодоступність адаліумабу, 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 адаліумабу у синовіальній рідині у пацієнтів з РА становили 31–96 % від рівня в сироватці крові.

Після підшкірного застосування Хуміри 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) відповідно. Концентрації адаліумабу 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 Хуміри 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 Хуміри у дозі 24 мг/м² з метотрексатом середнє значення рівноважних концентрацій становило $7,9 \pm 5,6$ мкг/мл (101 % CV).

Після підшкірного застосування Хуміри 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 відповідно.

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

Після підшкірного застосування Хуміри 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 Хуміри 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 Хуміри у дозі 40 мг кожного тижня.

Вплив адаліумабу 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 адаліумабу може залежати від маси тіла, підліткам з високою масою тіла та недостатньою відповіддю на лікування можна застосовувати рекомендовану дозу для дорослих – по 40 мг один раз на тиждень.

У пацієнтів з хворобою Крона після введення Хуміри 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 Хуміри у дозі 160 мг на тижні 0 з наступним

введенням 80 мг на тиждень 2 концентрація у сироватці крові становила приблизно 12 мкг/мл протягом індукційної терапії. Середня рівноважна концентрація становила приблизно 7 мкг/мл під час введення Хуміри у підтримуючій дозі 40 мг 1 раз на 2 тижні.

У дітей з хворобою Крона середнього та високого ступеня активності початкова доза Хуміри у відкритому дослідженні становила 160/80 мг або 80/40 мг на тижнях 0 та 2 залежно від маси тіла. На тиждень 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 тиждень 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 мг).

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

У дітей з виразковим колітом середня рівноважна концентрація адаліумабу у сироватці крові на тиждень 52 після підшкірного введення дози залежно від маси тіла 0,6 мг/кг (максимум 40 мг) один раз на два тижні 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 тиждень 52 становила $15,7 \pm 5,60$ мкг/мл. У пацієнтів з увеїтом після введення Хуміри у початковій дозі 80 мг на тиждень 0 з наступним введенням 40 мг 1 раз на 2 тижні, 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 тижні, 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 призвести до підвищення системного впливу.

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 маси тіла було встановлено, що стать та вік мають мінімальний вплив на кліренс адаліумабу. Рівні вільного адаліумабу (не зв'язаного з антитілами проти адаліумабу (ААА)) в сироватці крові були нижчими у пацієнтів, у яких виявлялись ААА. Хуміра не вивчалась у пацієнтів із порушеннями функцій печінки та нирок.

Діти.

Безпека та ефективність застосування Хуміри дітям з 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.

Хуміру 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 покращення функціонального стану.

Аксіальний спондилоартрит.

Анкілозуючий спондиліт (АС).

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

Аксіальний спондилоартрит без рентгенологічного підтвердження АС.

Хуміра показана для лікування дорослих пацієнтів з високим ступенем активності аксiального 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 помірного 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 недіагнії

Ювенільний ревматоїдний (ідіопатичний) артрит (ЮРА).

Поліартикулярний ювенільний ревматоїдний (ідіопатичний) артрит.

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

Хуміру можна застосовувати як монотерапію у разі непереносимості метотрексату або коли продовження терапії метотрексатом є неприйнятним. Не було проведено досліджень застосування Хуміри пацієнтам віком до 2 років.

Ентезит-асоційований артрит.

Хуміра показана для лікування активного ентезит-асоційованого артриту 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 важкого 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 азатиоприном, 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.

- Хуміру вивчали за участю пацієнтів з РА, ЮРА та ПсА, які отримували препарат як монотерапію та одночасно з метотрексатом. При одночасному застосуванні Хуміри та метотрексату у 21 пацієнта з РА жодних статистично значущих змін у профілях концентрації метотрексату в сироватці крові не виявлено. Для порівняння, при одноразовому та багаторазовому застосуванні метотрексату зменшуються кліренси адаліумабу на 29 % та 44 % відповідно. Однак зміна дози Хуміри або метотрексату не потрібна. Рівень формування антитіл був нижчим при одночасному застосуванні Хуміри з метотрексатом порівняно з монотерапією. Введення Хуміри без метотрексату призводило до збільшення рівня формування антитіл, збільшення кліренсу та зниження ефективності адаліумабу.
- Взаємодія між Хумірою та іншими препаратами (крім метотрексату) не вивчалася у фармакокінетичних дослідженнях. У клінічних дослідженнях не спостерігалось ніяких взаємодій при застосуванні Хуміри з протиревматичними препаратами, що модифікують перебіг захворювання (DMARDs) (сульфасалазин, гідрохлорохін,

лефлуномід та препарати золота), з глюкокортикоїдами, саліцилатами, нестероїдними протизапальними препаратами або анагетиками.

- Не рекомендується одночасне застосування Хуміри з анакінрою (див. розділ «Особливості застосування»).
- Не рекомендується одночасне застосування Хуміри з абатацептом (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливості застосування.

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

Інфекції.

Тяжкі інфекції: бактеріальні, мікобактеріальні, інвазивні грибкові (дисемінований або екстрапульмональний гістоплазмоз, аспергілез, кокцидіодомікоз), вірусні, паразитарні або інші опортуністичні інфекції – спостерігалися у пацієнтів, які застосовували блокатори ФНП. Про розвиток сепсису, рідко – туберкульозу, кандидозу, лістеріозу, легіонельозу та пневмоцистної інфекції також повідомлялося при застосуванні антагоністів ФНП, включаючи Хуміру. У клінічних дослідженнях спостерігалися й інші серйозні інфекції: пневмонія, пієлонефрит, септичний артрит та септицемія. Були повідомлення про госпіталізацію пацієнтів із інфекціями, що виникли (у тому числі з летальним наслідком). Більшість тяжких інфекцій розвинулася на тлі застосування імуносупресивних засобів та основного захворювання.

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

Як і при застосуванні інших антагоністів ФНП, за пацієнтами слід ретельно спостерігати до, протягом та після лікування Хумірою з огляду на можливість розвитку інфекцій (у тому числі туберкульозу).

Необхідно провести повне обстеження та ретельно спостерігати за пацієнтами, у яких під час лікування Хумірою розвинулася нова інфекція. Лікування припинити при розвитку тяжкої інфекції або сепсису та застосувати відповідні протимікробні або протигрибкові препарати, поки інфекція не буде контрольована.

Слід з особливою обережністю застосовувати Хуміру пацієнтам з рекурентними інфекціями або при преморбідних станах, що підвищують схильність до розвитку інфекцій.

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 Хумірою пацієнтів потрібно ретельно обстежити щодо активного та неактивного (латентного) туберкульозу. Обстеження повинно включати вичерпну оцінку анамнезу пацієнта з туберкульозом або відомості про можливі контакти з хворими на активний туберкульоз та про попередню та/або супутню імуносупресивну терапію. Слід провести всім пацієнтам до початку терапії шкірний туберкуліновий тест (проба Манту) та рентгенографію грудної клітки. Позитивним результатом шкірного туберкулінового тесту при проведенні діагностики латентного туберкульозу вважається поява ущільнення (папули) діаметром 5 мм або більше (без врахування попередньої вакцинації БЦЖ). Слід враховувати можливість недіагностованого латентного туберкульозу у пацієнтів, які повернулися із країн з високим рівнем захворюваності на туберкульоз або мали тісний контакт із хворим на активний туберкульоз. Лікування Хумірою не слід проводити, якщо діагностується активний туберкульоз.

У разі латентного туберкульозу перед початком терапії Хумірою потрібно провести специфічне профілактичне лікування. Слід зважити на необхідність застосування

протитуберкульозного лікування перед початком терапії Хумірою 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. Рішення про початок протитуберкульозної терапії для таких пацієнтів приймають після консультації з фтизіатром та оцінки ризику розвитку латентного туберкульозу і безпеки протитуберкульозного лікування.

Специфічне лікування латентного туберкульозу зменшує ризик реактивації туберкульозу у пацієнтів, які отримують лікування препаратом Хуміра. Незважаючи на профілактичне протитуберкульозне лікування, випадки реактивації туберкульозу траплялися у пацієнтів, які отримували препарат Хуміра. Також активний туберкульоз розвивався на тлі лікування Хумірою у деяких пацієнтів з негативними результатами скринінгу на латентну туберкульозну інфекцію, а у деяких пацієнтів, які раніше перенесли успішну терапію активного туберкульозу, спостерігався повторний розвиток туберкульозу на тлі прийому блокаторів ФНП. Під час застосування Хуміри пацієнтів слід оглядати щодо появи симптомів активного туберкульозу, особливо з огляду на можливість отримання псевдонегативних результатів тестів на латентний туберкульоз (таких як, у тяжких хворих і в імуноскомпрометованих пацієнтів).

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 Хумірою.

Інші опортуністичні інфекції.

Протягом лікування Хумірою повідомлялося про розвиток опортуністичних інфекцій, у тому числі інвазивних грибкових інфекцій. Іноді такі інфекції своєчасно не діагностувалися, що призводило до пізнього початку лікування та іноді завершувалося летально. Пацієнти, які застосовують блокатори ФНП, більш схильні до розвитку серйозних грибкових інфекцій, таких як гістоплазмоз, кокцидіодомікоз, бластомікоз, аспергільоз, кандидоз тощо. Усіх пацієнтів у разі розвитку лихоманки, нездужання, зменшення маси тіла, підвищення пітливості, кашлю, задишки та/або інфільтратів у легенях або інших ознак серйозного системного захворювання (з шоком або без) слід негайно обстежити щодо виявлення збудників опортуністичних інфекцій.

У пацієнтів, які проживають або перебувають у ендемічних до мікозів регіонах, інвазивні грибкові інфекції слід підозрювати при появі відповідних симптомів системних грибкових інфекцій. Через існування підвищеного ризику розвитку гістоплазмозу або інших інвазивних грибкових інфекцій слід проводити емпіричну протигрибкову терапію до визначення збудника. У деяких пацієнтів результати тесту на виявлення гістоплазмозного антигену або антитіл могли бути негативними навіть при активній інфекції. Якщо доцільно, рішення щодо застосування емпіричної протигрибкової терапії таким хворим слід приймати після консультації з фахівцем у сфері діагностики та лікування інвазивних грибкових інфекцій, зважаючи на ризик розвитку грибкової інфекції, а також ризик внаслідок застосування протигрибкової терапії. Рекомендовано припинити застосування блокатора ФНП у разі розвитку тяжкої грибкової інфекції, поки інфекція не буде контрольована.

Реактивація гепатиту В.

Застосування блокаторів ФНП пов'язувалося з реактивацією вірусу гепатиту В (ВГВ) у хронічних носіїв. Іноді реактивація ВГВ на тлі терапії блокаторами ФНП була летальною. У більшості випадків пацієнти одночасно отримували й інші медичні препарати, що пригнічують імунну систему, що також могло вплинути на реактивацію ВГВ. До початку застосування блокаторів ФНП слід обстежити пацієнтів групи ризику щодо ВГВ. Слід з обережністю призначати блокатори ФНП пацієнтам-носіям ВГВ, а у разі призначення – ретельно спостерігати за появою симптомів реактивації ВГВ протягом терапії та декілька місяців після припинення лікування. Немає даних щодо ефективності та безпеки застосування противірусних препаратів для профілактики реактивації ВГВ у носіїв, які

отримують блокатори ФНП. При реактивації ВГВ слід припинити терапію Хумірою і призначити ефективне противірусне лікування та відповідну підтримуючу терапію.

Неврологічні розлади.

При застосуванні блокаторів ФНП, у тому числі Хуміри, 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. Рекомендується ретельна оцінка переваг/ризиків застосування Хуміри для пацієнтів з демієлінізуючими розладами центральної або периферичної нервової системи. Необхідно припинити терапію Хумірою 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 Хумірою, та регулярно протягом терапії, щоб оцінювати розвиток демієлінізуючих розладів центральної нервової системи.

Злоякісні новоутворення.

У контрольованих клінічних дослідженнях блокаторів ФНП частіше повідомлялося про розвиток злоякісних новоутворень у пацієнтів, які отримували ФНП-блокатор, ніж у пацієнтів контрольної групи. Проте невелика вибірка пацієнтів контрольної групи та недостатня тривалість випробувань не дають змоги зробити остаточні висновки. Більше того, у пацієнтів з давнім високоактивним РА існує високий фоновий ризик виникнення лімфоми, що ускладнює оцінку ризику. Протягом тривалих відкритих клінічних випробувань Хуміри загальна частота виникнення злоякісних новоутворень була аналогічна очікуваній у загальній популяції з такими самими віковими, статевими та расовими параметрами. Проте не можна виключати імовірний ризик розвитку лімфом або інших злоякісних новоутворень у пацієнтів, які лікуються антагоністами ФНП.

Повідомлялося про окремі випадки розвитку злоякісних новоутворень з летальним наслідком у дітей і підлітків, які отримували лікування блокаторами ФНП. Приблизно половина з цих випадків – лімфоми, включаючи ходжкінську та неходжкінську. Інші випадки були представлені різними видами злоякісних новоутворень, серед них повідомлялося про рідкісні випадки злоякісних новоутворень, які зазвичай пов'язані з імуносупресією. Злоякісні новоутворення виникали у середньому через 30 місяців терапії. Більшість пацієнтів одночасно отримували імуносупресанти. Ці повідомлення були отримані при постмаркетинговому спостереженні та надходили з різних джерел, включаючи реєстри та постмаркетингові звіти.

У постмаркетинговій практиці дуже рідко у пацієнтів, які застосовували адаліумаб, повідомлялося про розвиток гепатолієнальної Т-клітинної лімфоми (рідкісний тип лімфоми, що характеризується дуже агресивним перебігом та зазвичай є летальним). Більшість із цих пацієнтів раніше отримувала терапію інфліксимабом у комбінації з азатіоприном або 6-меркаптопурином для лікування запальних захворювань кишечника. Потенційний ризик одночасного застосування азатіоприну або 6-меркаптопурину з Хумірою має бути ретельно оцінений. Причинно-наслідковий зв'язок між розвитком гепатолієнальної Т-клітинної лімфоми та застосуванням адаліумабу залишається не з'ясованим.

Досліджень щодо застосування Хуміри пацієнтам зі злоякісними новоутвореннями в анамнезі або продовження терапії у пацієнтів, в яких розвилася злоякісне новоутворення, не проводилося. Це потрібно враховувати та з обережністю приймати рішення щодо застосування Хуміри таким хворим.

У всіх пацієнтів, особливо при інтенсивній імуносупресивній терапії в анамнезі, або у пацієнтів із псоріазом, яким проводили PUVA-терапію, слід виключити наявність немеланомного раку шкіри до та протягом періоду застосування Хуміри.

У постмаркетинговій практиці повідомлялося про випадки гострої та хронічної лейкемії, пов'язаної із застосуванням ФНП-блокаторів при ревматоїдному артриті, а також при інших показаннях. Пацієнти з ревматоїдним артритом можуть мати підвищений ризик розвитку

лейкемії (майже в два рази) порівняно з загальною популяцією, навіть при відсутності терапії ФНП-блокаторами.

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

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

Алергічні реакції.

Під час клінічних досліджень серйозні алергічні реакції, пов'язані з Хумірою, виникали рідко. Повідомлялося про серйозні алергічні реакції, включаючи анафілаксію, після введення Хуміри. При виникненні анафілактичної реакції або іншої серйозної алергічної реакції необхідно негайно припинити застосування Хуміри і розпочати відповідну терапію.

Гематологічні розлади.

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

Однчасне застосування з біологічними DMARDs або з антагоністами ФНП.

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

Однчасне застосування адаліумабу з іншими біологічними DMARDs (наприклад, анакінра та абатацепт) або з іншими антагоністами ФНП не рекомендується, зважаючи на можливе підвищення ризику інфекцій та інших потенційних фармакологічних взаємодій.

Імуносупресія.

Під час клінічних досліджень Хуміри 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 спостерігалося.

Вакцинація.

Пацієнтам під час застосування Хуміри можна проводити вакцинацію, за винятком застосування живих вакцин. Жодних даних щодо вторинної передачі інфекції живими вакцинами у пацієнтів, які отримували Хуміру, не існує.

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

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

Хронічна серцева недостатність (ХСН).

Застосування Хуміри пацієнтам із хронічною серцевою недостатністю не досліджувалося, однак у клінічних дослідженнях з іншим блокатором ФНП повідомлялося про вищу частоту побічних явищ, пов'язаних із ХСН, включаючи погіршення перебігу ХСН та вперше виявлену ХСН. Повідомлялося також про випадки прогресування ХСН у пацієнтів, які отримують терапію Хумірою. Хуміру слід з обережністю застосовувати пацієнтам із серцевою недостатністю та під ретельним контролем їх стану (див. розділ «Побічні реакції»).

Аутоімунні процеси.

Лікування Хумірою може спричинити появу аутоантитіл. Вплив тривалого застосування Хуміри на розвиток аутоімунних захворювань невідомий. При виникненні симптомів, що нагадують вовчакоподібний синдром, лікування Хумірою необхідно припинити.

Хірургічні втручання.

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

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 Хумірою не спричиняє виникнення або прогресування стриктур.

Пацієнти літнього віку.

Частота розвитку серйозних інфекцій у пацієнтів віком від 65 років, які отримували Хуміру (3,7%), вища, ніж у молодших пацієнтів (1,5 %). Деякі випадки були летальними. Загалом у клінічних дослідженнях брали участь 9,5 % пацієнтів віком від 65 років, з яких приблизно 2,0 % – пацієнти віком від 75 років. У зв'язку з тим, що частота розвитку інфекцій у пацієнтів літнього віку вища, застосовувати Хуміру пацієнтам цієї вікової категорії необхідно з обережністю.

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 вадкою, 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 дитини. Вагітним жінкам слід застосовувати адаліумаб лише у разі очевидної необхідності.

Адаліумаб може проникати через плаценту в сироватку крові новонароджених, матері яких отримували адаліумаб під час вагітності. Тому у таких новонароджених може бути підвищений ризик інфікування. Застосування живих вакцин (наприклад 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 % від рівня у сироватці матері. Враховуючи те, що білки імуноглобуліну G піддаються в кишечнику протеолізу і мають низьку біодоступність, системний вплив адаліумабу на немовлят, які знаходяться на грудному вигодовуванні, малоімовірний. Отже, препарат 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 Хуміри може спричинити виникнення вертиго та порушення гостроти зору (див. розділ «Побічні реакції»).

Спосіб застосування та дози.

Терапію Хумірою 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 Хумірою. Хуміру можна вводити самостійно тільки у разі, якщо пацієнт або батьки дитини, якій призначена терапія Хумірою, 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 упаковці. Пацієнт або батьки дитини, якій призначена терапія Хумірою, мають ознайомитися з інформаційною карткою, що також знаходиться в упаковці. Під час лікування Хумірою 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 Хумірою 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». У 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 тижні підшкірно. Альтернативно, якщо пацієнт припинив терапію і знову з'явилися симптоми захворювання, терапію Хумірою можна розпочати знову. Існують обмежені дані щодо повторної терапії Хумірою після перерви більше ніж на 8 тижнів 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 тижні підшкірно. Деяким пацієнтам, у яких не досягнуто клінічної відповіді на 4-й тиждень лікування, слід продовжити підтримуючу терапію до 12-го тижня. Слід ретельно переглянути необхідність продовження терапії для пацієнтів, у яких в межах цього терміну не спостерігається клінічної відповіді. 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 тяжкого 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 тижні (день 15) у вигляді 2-х ін'єкцій в день. Після індукційної терапії рекомендована доза становить 40 мг 1 раз на 2 тижні 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 тижні підшкірно. Клінічна відповідь має бути досягнута протягом 2–8 тижнів лікування. Терапію Хумірою можна продовжувати тільки для тих пацієнтів, які досягли клінічної відповіді

протягом перших 8-ми тижнів 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 тижні підшкірно. Для пацієнтів, у яких не спостерігається клінічної відповіді протягом 16 тижнів терапії, може бути ефективним підвищення частоти введення дози до 40 мг 1 раз на тиждень або 80 мг 1 раз на 2 тижні. Слід ретельно переглянути необхідність продовження терапії Хумірою 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 тижні. Лікарський засіб Хуміра доступний в інших дозуваннях залежно від індивідуальних потреб в лікуванні. Хуміру 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 тижні 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 Хумірою 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 Хуміри 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 Хуміри 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 Хуміри як стартової терапії. Терапію Хумірою можна розпочати в комбінації з кортикостероїдами та/або з іншими небіологічними імуномодулюючими препаратами. Через 2 тижні після початку комбінованої терапії поступово можна перейти на монотерапію Хумірою 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 недіагнії.

Ювенільний ревматоїдний (ідіопатичний) артрит (ЮРА).

Поліартрикулярний ювенільний ревматоїдний (ідіопатичний) артрит.

Рекомендована доза Хуміри для дітей віком від 2 років з поліартрикулярною формою ЮРА залежить від маси тіла (таблиця 1). Хуміру застосовують 1 раз на 2 тижні підшкірно.

Таблиця 1. Дозування Хуміри для пацієнтів з поліартрикулярною 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.

Хуміру 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 Хуміри для дітей віком від 6 років залежить від маси тіла (таблиця 2). Хуміру застосовують 1 раз на 2 тижні підшкірно.

Таблиця 2. Дозування Хуміри 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 Хуміри 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 Хуміри для пацієнтів віком від 6 до 17 років з хворобою Крона залежить від маси тіла (таблиця 3). Хуміру застосовують підшкірно.

Таблиця 3. Дозування Хуміри для дітей із хворобою Крона

Маса тіла	Індукційна доза	Підтримуюча терапія, починаючи з тижня 4
< 40 кг	40 мг на тижні 0 та 20 мг на тижні 2 Якщо існує потреба в більш швидкій відповіді на терапію, можна використовувати таку схему: 80 мг на тижні 0 та 40 мг на тижні 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 тижні 0 та 40 мг на тижні 2 Якщо існує потреба в більш швидкій відповіді на терапію, можна використовувати таку схему: 160 мг на тижні 0 та 80 мг на тижні 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 Хуміри:

- 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.

Хуміру 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 Хуміри для пацієнтів віком від 6 до 17 років з виразковим колітом залежить від маси тіла (див. таблицю 4). Хуміру вводять шляхом підшкірних ін'єкцій.

Таблиця 4. Дозування Хуміри для дітей з виразковим колітом

Маса тіла	Індукційна доза	Підтримуюча доза, починаючи з 4-го тижня*
< 40 кг	<ul style="list-style-type: none"> • 80 мг на тижні 0 (вводиться шляхом двох ін'єкцій по 40 мг протягом одного дня) та • 40 мг на тижні 2 (вводиться як одна ін'єкція 40 мг) 	<ul style="list-style-type: none"> • По 40 мг 1 раз на 2 тижні
≥ 40 кг	<ul style="list-style-type: none"> • 160 мг на тижні 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 тижні 2 (вводиться шляхом двох ін'єкцій по 40 мг протягом одного дня) 	<ul style="list-style-type: none"> • По 80 мг 1 раз на 2 тижні

*Лікування дітей, яким під час лікування Хумірою 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 Хуміри 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 Хуміри для пацієнтів віком від 4 до 17 років з бляшковим псоріазом залежить від маси тіла (таблиця 5). Хуміру застосовують підшкірно.

Таблиця 5. Дозування Хуміри для дітей з бляшковим псоріазом

Маса тіла	Доза
Від 15 кг до 30 кг	Початкова доза становить 20 мг на тижні 0, потім 20 мг 1 раз на 2 тижні, починаючи з тижня 1
30 кг та більше	Початкова доза становить 40 мг на тижні 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 Хумірою, необхідно дотримуватись схеми лікування, зазначеної вище. Безпека застосування Хуміри дітям з бляшковим псоріазом вивчалась в середньому протягом 13 місяців.

Застосування Хуміри 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 Хуміри підліткам з гідраденітом. Дозування Хуміри таким пацієнтам було визначено методом фармакокінетичного моделювання та симуляції (див. розділ «Фармакокінетика»). Рекомендована доза Хуміри становить 80 мг початково на тижні 0, потім 40 мг 1 раз на 2 тижні, починаючи з тижня 1, підшкірно. Для підлітків з недостатньою відповіддю на застосування Хуміри 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 Хумірою 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 Хуміри,

якщо це необхідно. При довготривалій терапії необхідно періодично оцінювати співвідношення користь/ризик.

Застосовування Хуміри дітям до 12 років для даного показання не обґрунтоване.

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

Увеїт у дітей.

Рекомендована доза Хуміри для дітей віком від 2 років з хронічним неінфекційним увеїтом залежить від маси тіла (таблиця 6). Хуміру застосовують підшкірно. Немає даних щодо застосування Хуміри без супутньої терапії метотрексатом дітям з увеїтом.

Таблиця 6. Дозування Хуміри 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

Хуміру можна застосовувати в комбінації з метотрексатом або іншими небіологічними імуномодулюючими препаратами відповідно до клінічного досвіду. Початкова навантажувальна доза Хуміри 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 Хуміри дітям віком до 6 років. Застосовування Хуміри 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 даної групи пацієнтів не потрібна.

Порушення функції печінки та/або нирок.

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

Введення.

Хуміру необхідно застосовувати під наглядом лікаря. За рекомендацією лікаря пацієнти або їх батьки/ близькі люди можуть самостійно вводити препарат після відповідного навчання техніці підшкірного введення.

ІНСТРУКЦІЯ ЩОДО САМОСТІЙНОГО ВВЕДЕННЯ

Ця інструкція пояснює, як самостійно вводити Хуміру. Будь ласка, уважно прочитайте її та виконуйте крок за кроком.

Ваш лікар або медична сестра пояснять Вам техніку самостійного виконання підшкірної ін'єкції.

Не намагайтеся виконати ін'єкцію доти, доки Ви не будете впевнені щодо правильності приготування та виконання ін'єкції.

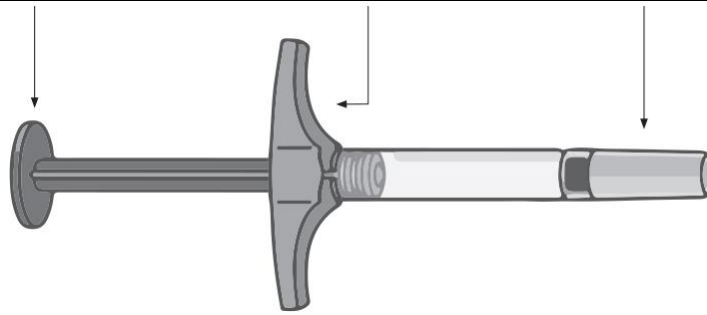
Після відповідного навчання Ви можете виконувати ін'єкції самостійно або за допомогою членів родини або друзів.

Використовуйте кожен попередньо наповнений шприц тільки для однієї ін'єкції.

Поршень

Упор для пальців

Ковпачок голки



Не використовуйте шприц та повідомте Вашого лікаря якщо:

- якщо розчин помутнів, змінив колір або містить сторонні частинки
- якщо прострочений термін придатності
- якщо рідину заморозували або залишали під прямими сонячними променями
- якщо шприц впав чи пошкоджений

Не знімайте ковпачок аж до самої ін'єкції. Зберігайте Хуміру у недоступному для дітей місці.

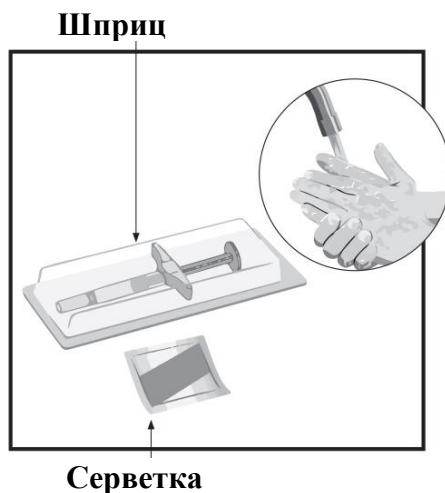
КРОК 1

Витягніть Хуміру з холодильника.

Залиште Хуміру при кімнатній температурі на 15 – 30 хвилин перед виконанням ін'єкції.

- **Не знімайте** ковпачок з голки доки Хуміра не досягне кімнатної температури.
- **Не нагрівайте** Хуміру будь яким іншим способом (наприклад в мікрохвильовій печі або у гарячій воді).

КРОК 2



Подивіться на строк придатності лікарського засобу. Не застосовуйте препарат із терміном придатності, що минув.

Викладіть наступні предмети на чисту і рівну поверхню:

- один шприц для ін'єкції з Хумірою
- одну спиртову серветку

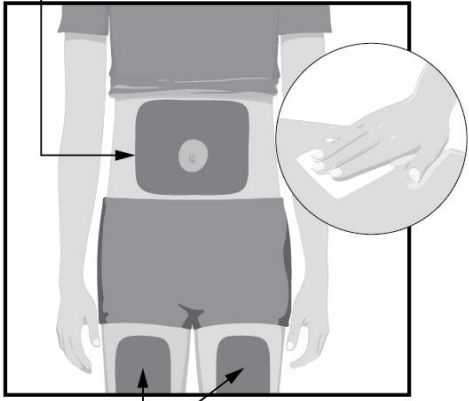
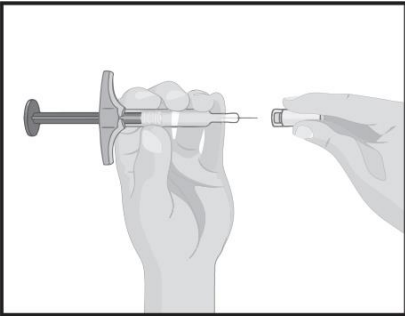

Добре помийте та висушіть руки.

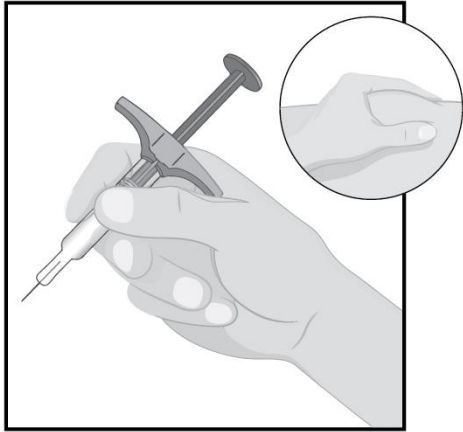
КРОК 3

місця для ін'єкцій

Виберіть місця для ін'єкції:

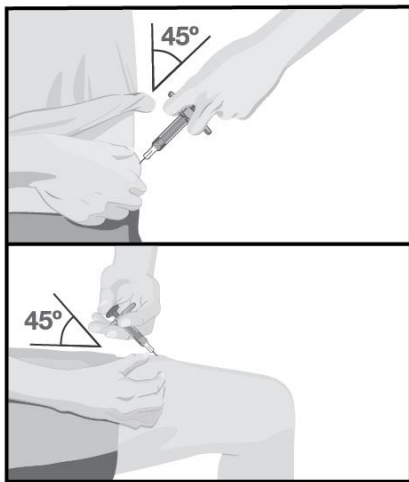
- передня частина стегон або
- живіт на відстані не менше 5 см від пупка
- кожна нова ін'єкція повинна бути зроблена на відстані як мінімум 3 см від місця

 <p>місця для ін'єкцій</p>	<p>попереднього введення</p> <p>Протріть спиртовою серветкою круговими рухами вибране Вами місце для ін'єкції.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Не вводьте лікарський засіб через одяг • Не вводьте лікарський засіб в ділянку шкіри, яка є чутливою, де утворився синець, почервоніння, яка є твердою чи має шрами, розтяжки, або у ділянки з псоріатичними бляшками
<p>КРОК 4</p> 	<p>Тримайте попередньо наповнений шприц в одній руці.</p> <p>Перевірте рідину в шприці.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Переконайтесь, що рідина чиста та безбарвна • Не використовуйте шприц, якщо розчин помутнів або містить сторонні частинки • Не використовуйте шприц, якщо він впав чи пошкоджений <p>Обережно зніміть ковпачок з голки шприца іншою рукою. Не надягайте знову ковпачок на голку.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Не торкайтеся пальцями голки і уникайте контакту голки з будь-якими предметами
<p>КРОК 5</p> 	<p>Тримайте шприц голкою вверх однією рукою на рівні очей, так щоб Ви могли бачити повітря у шприці.</p> <p>Повільно натискайте поршень, щоб випустити повітря через голку.</p> <p>Це нормально побачити краплю рідини на кінці голки.</p>
<p>КРОК 6</p>	<p>Тримайте корпус шприца однією рукою між великим і вказівним пальцями так, ніби тримаєте олівець.</p> <p>Іншою рукою обережно візьміть ділянку очищеної</p>



шкіри у складку і міцно утримуйте її.

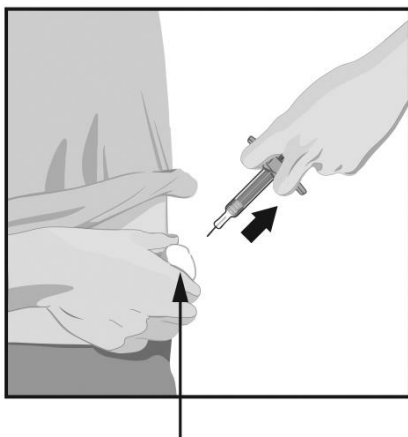
КРОК 7



Одним швидким коротким рухом введіть голку повністю в шкіру під кутом приблизно 45 градусів, після чого відпустіть шкіру.

Повільно натискайте на поршень шприца до кінця, доки вся рідина не буде введена.

КРОК 8



Коли ін'єкцію завершено, повільно витягніть голку зі шкіри під тим самим кутом, що і вводили.

Притисніть ватною кулькою чи марлевою подушечкою місце ін'єкції на 10 секунд.

Не тріть шкіру у місці ін'єкції.

У місці ін'єкції може виникати невелика кровотеча - це нормально.

КРОК 9

- Утилізуйте використаний шприц згідно з інструкціями Вашого лікаря, медсестри або фармацевта відповідно до вимог чинного законодавства.
- **НІКОЛИ** не одягайте ковпачок на голку шприца після ін'єкції, Ви можете травмуватися.
- Не викидайте використані шприци разом із побутовим сміттям.

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Завжди тримайте шприц подалі від дітей. |
| |

Діти.

Показаний для застосування дітям згідно з розділом «Показання».

Передозування.

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

Побічні реакції.

Протягом клінічних випробувань.

Хуміру досліджували у контрольованих клінічних дослідженнях та дослідженнях відкритого періоду тривалістю близько 60 місяців з участю 9506 пацієнтів з раннім та довготривалим ревматоїдним артритом, ЮРА (поліартикулярним артритом та ентезит-асоційованим артритом), а також із псоріатичним артритом, аксіальним спондилоартритом (анкілозуючий спондиліт та нерентгенографічний аксіальний спондилоартрит), хворобою Крона, виразковим колітом, псоріазом, гнійним гідраденітом, увеїтом.

Нижче приведено дані, отримані під час основних контрольованих досліджень, в яких 6089 пацієнтам застосовували Хуміру та 3801 пацієнту застосовували плацебо або препарат порівняння впродовж контрольованого періоду.

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

Загальна інформація щодо профілю безпеки.

Очікується, що приблизно у 13 % пацієнтів можуть виникнути реакції у місці введення, що є однією з найчастіших побічних реакцій, які спостерігалися протягом застосування адаліумабу в контрольованих клінічних випробуваннях.

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.

Антагоністи ФНП, такі як Хуміра, впливають на імунну систему, їх застосування може спричинити зниження опірності організму до інфекцій та злоякісних новоутворень. Під час застосування Хуміри повідомлялося про виникнення інфекцій, які можуть становити загрозу життю людини та призвести до смерті (включаючи сепсис, опортуністичні інфекції та туберкульоз), про реактивацію гепатиту В та виникнення різних новоутворень (включаючи лейкоз, лімфому та гепатолієнальну Т-клітинну лімфому).

Повідомлялось також про серйозні гематологічні, неврологічні та аутоімунні реакції, а саме: панцитопенію, апластичну анемію, випадки центральних та периферичних демієлінізуючих розладів, виникнення вовчака, вовчакоподібних станів та синдрому Стівенса – Джонсона.

У таблиці 7 представлено побічні реакції з можливим причинно-наслідковим зв'язком, які спостерігалися протягом клінічних та постмаркетингових досліджень у пацієнтів з РА, ЮРА, ПсА, аксіальним спондилоартритом (АС та нерентгенографічний аксіальний спондилоартрит), ВК, ХК або псоріазом. Побічні реакції зазначено 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

Органи і системи організму	Частота	Побічні реакції
Інфекції та інвазії*	дуже часто часто нечасто	інфекції дихальних шляхів (включаючи інфекції нижніх та верхніх відділів дихальних шляхів, пневмонію, синусит, фарингіт, ринофарингіт, пневмонію, спричинену вірусом герпесу); 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 грибовий вульвовагініт), інфекції сечовивідних шляхів (включаючи пієлонефрит), грибові інфекції, інфекції суглобів; опортуністичні інфекції (включаючи кокцидіодомікоз, гістоплазмоз та інфекції комплексу <i>Mycobacterium avium</i>), туберкульоз, неврологічні інфекції (включаючи вірусний менінгіт), інфекції ока, бактеріальні інфекції
Доброякісні, злаякісні та неспецифічні новоутворення (включаючи кісти та поліпи)*	часто нечасто	доброякісні новоутворення, рак шкіри, за винятком меланоми (включаючи базальноклітинну карциному та плоскоклітинну карциному); лімфома**, новоутворення паренхіматозних органів (включаючи рак молочної залози, пухлину легенів та пухлину щитовидної залози), меланома**
Порушення з боку кровоносної та лімфатичної систем*	дуже часто часто нечасто рідко	лейкопенія (включаючи нейтропенію та агранулоцитоз), анемія; тромбоцитопенія, лейкоцитоз; ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура; панцитопенія
Порушення з боку імунної системи*	часто	гіперчутливість, алергія (включаючи сезонну алергію)
Порушення обміну речовин, метаболізму	дуже часто часто	підвищення рівня ліпідів крові; 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 часто нечасто рідко	головний біль парестезія (включаючи гіпестезію), мігрень, стиснення нервових корінців; тремор, невропатія; розсіяний склероз
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 нечасто	вертиго; глухота, дзвін у вухах
Кардіальні порушення*	часто нечасто рідко	тахікардія; аритмія, хронічна серцева недостатність; зупинка серця
Судинні розлади	часто нечасто	артеріальна гіпертензія, припливи, гематома; оклюзія артерій, тромбофлебіт, аневризма аорти
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння*	часто нечасто	кашель, астма, диспное; хронічне обструктивне захворювання легенів, інтерстиціальне захворювання легенів, пневмоніт
Шлунково-кишкові розлади	дуже часто часто нечасто	біль у животі, нудота та блювання; шлунково-кишкова кровотеча, диспепсія, гастроезофагеальний рефлюкс, сухий синдром (синдром Шегрена); панкреатит, дисфагія, набряк обличчя
Розлади гепатобіліарної системи*	дуже часто нечасто	підвищення рівня печінкових ферментів; холецистит та холелітіаз, підвищення рівня білірубіну, стеатоз печінки
Зміни з боку шкіри і підшкірної клітковини	дуже часто часто нечасто	висип (включаючи ексfolіативний висип); свербіж, кропив'янка, екхімози (включаючи пурпуру), дерматит (включаючи екзему), оніхоклазія, підвищена пітливість; нічна пітливість, рубці
Порушення з боку опорно-рухової системи та сполучної тканини	дуже часто часто нечасто	скелетно-м'язовий біль; спазми м'язів (включаючи підвищення рівня креатинфосфокінази у плазмі крові); рабдоміоліз, системний червоний вовчак
Розлади з боку сечовидільної системи	часто нечасто	гематурія, ниркова недостатність; ніктурія
Розлади репродуктивної системи та молочних залоз	нечасто	еректильна дисфункція
Загальні розлади та реакції у місці введення*	дуже часто часто нечасто	реакції у місці введення (включаючи почервоніння у місці введення); біль у грудях, набряк; запалення
Лабораторні дослідження	часто	коагуляція та порушення системи згортання крові (включаючи подовження активованого частково тромбопластинового часу (АЧТЧ)), позитивні тести на аутоантитіла (включаючи антитіла до дволанцюгової ДНК), підвищення рівня лактатдегідрогенази у плазмі крові
Пошкодження, отруєння та процедурні ускладнення*	часто	повільне загоювання

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

** Включаючи відкритий період досліджень.

Діти.

Зазвичай побічні реакції, що виникали у дітей, були однакові за частотою та характером з побічними реакціями, які спостерігалися у дорослих пацієнтів.

Реакції у місці введення.

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

Інфекції.

У контрольованих клінічних дослідженнях у дорослих та дітей рівень інфекцій становив 1,51/пацієнто-рік у групі пацієнтів, які отримували Хуміру, та 1,46/пацієнто-рік у контрольній групі пацієнтів. Рівень серйозних інфекцій становив 0,04/пацієнто-рік у групі пацієнтів, які отримували Хуміру, та 0,03/пацієнто-рік у контрольній групі пацієнтів. Переважно це були назофарингіт, інфекції верхніх дихальних шляхів та синусит. Більшість пацієнтів продовжили застосовувати Хуміру після одужання.

У контрольованих та відкритих дослідженнях у дорослих та дітей повідомлялося про розвиток тяжких інфекцій (рідко з летальним наслідком): туберкульозу (у тому числі міліарного та позалегеневої локалізації) та інвазивних опортуністичних інфекцій (таких як дисемінований гістоплазмоз, пневмоцистна пневмонія, аспергільоз, лістеріоз).

Новоутворення та лімфопроліферативні розлади.

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

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

Під час контрольованих періодів основних досліджень застосування Хуміри дорослим протягом щонайменше 12 тижнів у пацієнтів з ревматоїдним артритом від середнього до високого ступеня активності, пацієнтів із псоріатичним артритом, аксіальним спондилоартритом (анкілозуючим спондилітом та нерентгенографічним аксіальним спондилоартритом), хворобою Крона, виразковим колітом, гнійним гідраденітом, увеїтом та псоріазом 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 Хуміру, 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 Хуміри 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 Хуміру, 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 Хуміру, 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 Хуміру, та 0,6 (0,1; 4,5) на 1000 пацієнто-років у пацієнтів контрольної групи.

Темпи розвитку новоутворень, що спостерігалися (за винятком лімфоми та немеланомного раку шкіри), становлять приблизно 8,5/1000 пацієнто-років у контрольованих дослідженнях та у дослідженнях відкритого періоду, які ще тривають та вже завершені. Темпи розвитку немеланомного раку шкіри становили приблизно 9,6/1000 пацієнто-років, а темпи розвитку лімфом – приблизно 1,3/1000 пацієнто-років. Ці дослідження тривали приблизно 3,3 року та включали 6427 пацієнтів, які отримували Хуміру принаймні протягом 1 року або в яких

новоутворення виникли упродовж року від початку терапії, що становить більш ніж 26439 пацієнто-років терапії.

Аутоантитіла.

У ході клінічних досліджень ревматоїдного артриту 1–5 фази пацієнтам декілька разів проводили аналіз крові на наявність аутоантитіл. У цих контрольованих дослідженнях у 11,9 % пацієнтів, які приймали Хуміру, та у 8,1 % пацієнтів групи плацебо повідомлялося про позитивні титри, при активному моніторингу лікування спостерігалися негативні титри антинуклеарних антитіл на 24 тижні.

У двох пацієнтів (із 3989 пацієнтів з РА, ПсА та АС, які отримували Хуміру протягом клінічних випробувань) розвинулися ознаки вовчакоподібного синдрому (вперше виявленого), що зникли після припинення лікування. У жодного пацієнта не розвинулися люпус-нефрит або ураження центральної нервової системи. Вплив довготривалого застосування Хуміри на розвиток аутоімунних захворювань невідомий.

Псоріаз.

Повідомлялося про нові випадки виникнення псоріазу, включаючи пустульозний псоріаз та долонно-підшовний псоріаз, а також про випадки погіршення перебігу псоріазу на тлі лікування ФНП-блокаторами, включаючи Хуміру. Більшість пацієнтів отримували паралельно імуносупресанти (наприклад метотрексат, кортикостероїди). Деякі з цих пацієнтів потребували госпіталізації. У більшості пацієнтів спостерігалось покращання перебігу псоріазу після відміни блокатора ФНП. У деяких пацієнтів спостерігався рецидив псоріазу після повторної спроби застосування різних блокаторів ФНП. У тяжких випадках, а також якщо покращання не спостерігається або навпаки, перебіг псоріазу погіршується, незважаючи на місцеве лікування, слід розглянути питання про припинення застосування Хуміри.

Активність печінкових ферментів.

У контрольованих клінічних дослідженнях 3 фази (40 мг підшкірно 1 раз на 2 тижні) за участю пацієнтів з ревматоїдним артритом та псоріатичним артритом протягом контрольованого періоду тривалістю від 4 до 104 тижнів підвищення АЛТ (аланінтрансаміназа) у 3 або більше разів від верхньої межі норми спостерігалось у 3,7 % пацієнтів, які отримували Хуміру, та у 1,6 % пацієнтів контрольної групи. Оскільки багато пацієнтів у цих дослідженнях приймали ліки, які спричиняють підвищення рівня печінкових ферментів (наприклад НПЗЗ, метотрексат), взаємозв'язок між Хумірою та підвищенням рівня печінкових ферментів не з'ясований.

У контрольованих клінічних дослідженнях 3 фази (початкова доза 160 мг і 80 мг або 80 мг і 40 мг у 1-й і на 15 день відповідно, а потім 40 мг 1 раз на 2 тижні) за участю пацієнтів з хворобою Крона 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 контрольованих клінічних дослідженнях 3 фази (початкова доза 160 мг і 80 мг у 1 і на 15 день відповідно, потім 40 мг 1 раз на 2 тижні) за участю пацієнтів з виразковим колітом з тривалістю контрольованого періоду від 1 до 52 тижнів підвищення АЛТ у 3 або більше разів від верхньої межі норми спостерігалось у 1,5 % пацієнтів, які отримували Хуміру, і у 1,0 % пацієнтів контрольної групи.

У контрольованих клінічних дослідженнях 3 фази (початкова доза 80 мг, потім 40 мг 1 раз на 2 тижні) 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 контрольованих клінічних дослідженнях (початкова доза 160 мг і 80 мг на 1-й і 15 день відповідно, а потім 40 мг 1 раз на тиждень) 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 Хуміру, та у 0,6 % пацієнтів контрольної групи.

У контрольованих клінічних дослідженнях (початкова доза 80 мг (тиждень 0), а потім, починаючи з тижня 1, по 40 мг 1 раз на 2 тижні) за участю пацієнтів з увеїтом з тривалістю

контрольного періоду до 80 тижнів (представлені середні значення 166,5 дня та 105 днів у групі терапії Хумірою та контрольній групі відповідно) підвищення АЛТ у 3 або більше разів від верхньої межі норми спостерігалось у 2,4 % пацієнтів, які отримували Хуміру, та у 2,4 % пацієнтів контрольної групи.

У контрольованих клінічних дослідженнях 3 фази (40 мг кожні два тижні) за участю пацієнтів з аксіальним спондилоартритом (анкілозуючим спондилітом та нерентгенографічним аксіальним спондилоартритом) з тривалістю контрольного періоду від 12 до 24 тижнів підвищення АЛТ у 3 або більше разів від верхньої межі норми спостерігалось у 2,1 % пацієнтів, які отримували Хуміру, і 0,8 % пацієнтів контрольної групи.

У контрольованих клінічних дослідженнях 3 фази за участю пацієнтів віком 4–17 років з поліартикулярним 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 Хуміру, 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 артритом віком 2–4 роки.

У клінічному дослідженні 3 фази за участю дітей з хворобою Крона, де було оцінено ефективність та безпеку двократного по відношенню до 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 Хуміру на тлі одночасного застосування імуносупресантів.

У контрольованому дослідженні III фази застосування Хуміри 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 тижні 0 і тижні 1 та дози 1,2 мг/кг (максимум 80 мг) на тижні 2 (n = 63) або після застосування індукційної дози 2,4 мг/кг (максимум 160 мг) на тижні 0, плацебо на тижні 1 та дози 1,2 мг/кг (максимум 80 мг) на тижні 2 (N = 30), випадки підвищення активності АЛТ у 3 або більше разів від верхньої межі норми спостерігались у 1,1 % (1/93) пацієнтів. Для всіх показань у клінічних випробуваннях пацієнти мали безсимптомне підвищення рівня АЛТ і в більшості випадків підвищення було минулим на тлі тривалого лікування. Однак були дуже рідкісні постмаркетингові повідомлення про печінкову недостатність та менш серйозні печінкові реакції, що можуть призвести до печінкової недостатності, такі як гепатит, включаючи аутоімунний гепатит, у хворих, які отримували адаліумаб. Причинно-наслідковий зв'язок з адаліумабом залишається не з'ясованим.

Супутня терапія з азатіоприном/6-меркаптопурином.

У дослідженнях у дорослих пацієнтів з хворобою Крона, які отримували Хуміру у комбінації з азатіоприном/6-меркаптопурином, спостерігалось підвищення частоти виникнення новоутворень та тяжких інфекцій порівняно з пацієнтами, які отримували монотерапію Хумірою.

Додаткові побічні реакції, про які повідомлялося протягом постмаркетингового спостереження або 4 фази клінічних випробувань (таблиця 8).

Оскільки дана інформація надається добровільно, не завжди є можливість достовірно оцінити частоту таких ускладнень і причинно-наслідковий зв'язок.

Таблиця 8

Органи і системи організму	Побічні реакції
Інфекції та інвазії	дивертикуліт
Доброякісні, злоякісні та невизначені новоутворення (включаючи кісти та поліпи)*	гепатолієнальна Т-клітинна лімфома, лейкоз, карцинома Меркеля (нейроендокринна карцинома шкіри),

	саркома Капоші
Порушення з боку імунної системи*	анафілаксія, саркоїдоз, васкуліт
Неврологічні розлади*	демієлінізуючі розлади (наприклад неврит зорового нерва, синдром Гійєна – Барре), інсульт
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	легенева емболія, плевральний випіт, легеневий фіброз
Шлунково-кишкові розлади*	перфорація кишечника
Розлади гепатобіліарної системи*	гепатит, реактивація гепатиту В, печінкова недостатність, аутоімунний гепатит
Зміни з боку шкіри і підшкірної клітковини	шкірний васкуліт, синдром Стівенса – Джонсона, ангіоневротичний набряк, нові випадки або погіршення перебігу псоріазу (у тому числі долонно-підшовного пустульозного псоріазу), мультиформна еритема, алопеція, погіршення симптомів дерматоміозиту, ліхеноїдна реакція шкіри
Порушення з боку опорно-рухової системи та сполучної тканини	вовчакоподібний синдром
Серцево-судинні розлади	інфаркт міокарда
Загальні розлади та реакції у місці введення*	пірексія

*Детально див. у розділах «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Побічні реакції».

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 днів у захищеному від світла місці. Не використовувати через 14 днів 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 Біотекнолоджи ГмбХ, Німеччина/ AbbVie Biotechnology GmbH, Germany.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

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