

Хумира — Humira (Адалимумаб)

Среднетяжелый и тяжелый активный ревматоидный артрит (в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими базисными противовоспалительными препаратами).

Активный псориатический артрит (в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими базисными противовоспалительными препаратами).

Активный анкилозирующий спондилит.

Хронический бляшечный псориаз (среднетяжелой и тяжелой степени), когда показана системная терапия или фототерапия, и когда другие варианты системной терапии не являются оптимальными.

Ювенильный идиопатический артрит у пациентов в возрасте от 4 до 17 лет в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом.

Болезнь Крона (среднетяжелой и тяжелой степени) у пациентов в возрасте от 6 лет и старше при неадекватном ответе на традиционную терапию, а также непереносимости или противопоказаниях к традиционной терапии.

Владелец **регистрационного**
удостоверения:

ЭббВи, ООО (Россия)

Произведено:

VETTER PHARMA-FERTIGUNG, GmbH & Co.KG (Германия)

Упаковано:

VETTER PHARMA-FERTIGUNG, GmbH & Co.KG (Германия) или OPTAT, АО (Россия)

Код АТХ: L04AB04 (Adalimumab)

Активное вещество: адалимумаб (adalimumab) Рег. INN зарегистрированное ВОЗ

Лекарственная форма

• Хумира®	Р-р д/п/к введения 40 мг/0.8 мл: шприцы 1 или 2 шт. в компл. с салфетками; наборы д/однодозового введен. (фл. 1 шт. в компл. с 1 шприцем, 1 насадкой на фл., 1 игла, 2 салф.) 1 или 2 шт. рег. №: ЛС-002422 от 28.02.11 — <i>Бессрочно</i> Дата перерегистрации: 28.09.17
-----------	---

Форма выпуска, упаковка и состав препарата Хумира®

Раствор для п/к введения опалесцирующий, слегка окрашенный.

	0.8 мл
адалимумаб	40 мг

Вспомогательные вещества: маннитол — 9.6 мг, лимонной кислоты моногидрат — 1.044 мг, натрия цитрат — 0.244 мг, натрия гидрофосфата дигидрат — 1.224 мг, натрия дигидрофосфата дигидрат — 0.688 мг, натрия хлорид — 4.932 мг, полисорбат 80 — 0.8 мг, вода д/и — 759.028-759.048 мг, натрия гидроксид — 0.02-0.04 мг.

0.8 мл — шприцы однодозовые бесцветного стекла (1) в комплекте с салфеткой спиртовой — блистеры (1) — пачки картонные.

0.8 мл — шприцы однодозовые бесцветного стекла (1) в комплекте с салфеткой спиртовой — блистеры (2) — пачки картонные.

0.8 мл — флаконы бесцветного стекла (1) в комплекте с шприцем

пластиковым с соединением Люэра в блистере, насадкой на флакон в блистере, иглой инъекционной с соединением Люэра в блистере, 2 салфетками спиртовыми — пачки картонные.

0.8 мл — флаконы бесцветного стекла (1) в комплекте с шприцем пластиковым с соединением Люэра в блистере, насадкой на флакон в блистере, иглой инъекционной с соединением Люэра в блистере, 2 салфетками спиртовыми — пачки картонные (2) — пачки картонные.

Клинико-фармакологическая группа: Селективный иммунодепрессант. Моноклональные антитела к ФНО

Фармако-терапевтическая группа: Иммунодепрессивное средство

Фармакологическое действие

Иммунодепрессант. Адалимумаб представляет собой рекомбинантное моноклональное антитело, пептидная последовательность которого идентична IgG1 человека. Адалимумаб селективно связывается с ФНО α и нейтрализует его биологические функции за счет блокады взаимодействия с поверхностными клеточными p55 и p75 рецепторами к ФНО α . ФНО α — это естественный цитокин, который принимает участие в регуляции нормального воспалительного и иммунного ответа. Повышенную концентрацию ФНО α обнаруживают в синовиальной жидкости у больных ревматоидным артритом, ювенильным идиопатическим артритом, псориатическим артритом и анкилозирующим спондилитом. ФНО α играет важную роль в развитии патологического воспаления и разрушения суставной ткани, характерных для этих заболеваний.

Повышенные концентрации ФНО α также обнаруживаются в псориатических бляшках. При бляшечном псориазе лечение адалимумабом может привести к уменьшению толщины бляшек и уменьшению инфильтрата в клетках воспаления. Взаимосвязь данного клинического эффекта адалимумаба с механизмом его действия не установлена. Адалимумаб модулирует также биологические ответные реакции, которые индуцируются или регулируются ФНО α , включая изменения содержания молекул адгезии, вызывающих миграцию лейкоцитов.

У больных ревматоидным артритом адалимумаб вызывает быстрое снижение

концентраций острофазных показателей воспаления (С-реактивного белка и СОЭ) и сывороточных концентраций цитокинов (интерлейкин-6). Уменьшение содержания С-реактивного белка также наблюдалось у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом или болезнью Крона. Кроме того, отмечается снижение сывороточной активности матриксных металлопротеиназ (ММП-1 и ММП-3), вызывающих ремоделирование тканей, которое лежит в основе разрушения хряща.

Фармакокинетика

Адалимумаб всасывается и распределяется медленно и достигает C_{max} примерно через 5 дней. Абсолютная биодоступность при однократном п/к введении 40 мг адалимумаба составляет 64%.

У пациентов с болезнью Крона, которые получают адалимумаб в стартовой дозе 160 мг на 0 неделе и последующую дозу 80 мг на 2-й неделе, C_{max} активного вещества достигается на 2-й и 4-й неделе и составляет примерно 12 мкг/мл.

V_d при однократном в/в введении составляет от 4.7 до 6 л, что указывает на практически одинаковое распределение адалимумаба в крови и во внесосудистых жидкостях.

Концентрация адалимумаба в синовиальной жидкости больных ревматоидным артритом составляет от 31 до 96% от сывороточной.

C_{ss} адалимумаба при п/к введении в дозе 40 мг 1 раз в 2 недели у больных ревматоидным артритом в конце интервала дозирования составляет около 5 мкг/мл (без одновременного приема метотрексата) и 8-9 мкг/мл (на фоне одновременного применения метотрексата). При увеличении дозы адалимумаба в интервале 20 мг, 40 мг и 80 мг 1 раз в 2 недели и 1 раз в неделю п/к отмечено почти линейное увеличение сывороточных концентраций адалимумаба в конце интервала дозирования.

При применении адалимумаба в дозе 40 мг при монотерапии 1 раз в 2 недели средняя C_{min} адалимумаба у пациентов с псориазом составила 5 мкг/мл.

У пациентов с болезнью Крона C_{ss} составляет приблизительно 7 мкг/мл и

наблюдается на 24-й и 56-й неделях поддерживающей терапии с применением адалимумаба в дозе 40 мг 1 раз в 2 недели.

Адалимумаб выводится медленно, клиренс обычно не превышает 12 мл/ч. $T_{1/2}$ составляет, в среднем, 2 недели и варьирует от 10 до 20 дней.

Отмечена тенденция к возрастанию клиренса адалимумаба в зависимости от массы тела и наличия антител к адалимумабу.

Показания активных веществ препарата Хумира®

Среднетяжелый и тяжелый активный ревматоидный артрит (в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими базисными противовоспалительными препаратами).

Активный псориатический артрит (в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими базисными противовоспалительными препаратами).

Активный анкилозирующий спондилит.

Хронический бляшечный псориаз (среднетяжелой и тяжелой степени), когда показана системная терапия или фототерапия, и когда другие варианты системной терапии не являются оптимальными.

Ювенильный идиопатический артрит у пациентов в возрасте от 4 до 17 лет в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом.

Болезнь Крона (среднетяжелой и тяжелой степени) у пациентов в возрасте от 6 лет и старше при неадекватном ответе на традиционную терапию, а также непереносимости или противопоказаниях к традиционной терапии.

Режим дозирования

Способ применения и режим дозирования конкретного препарата зависят от его формы выпуска и других факторов. Оптимальный режим дозирования определяет врач. Следует строго соблюдать соответствие используемой

лекарственной формы конкретного препарата показаниям к применению и режиму дозирования.

Вводят п/к.

Разовая доза для взрослых — 40-80 мг. Разовая доза для детей в возрасте от 4 до 12 лет составляет 24 мг/м², при этом максимальная доза составляет 40 мг. Схему лечения устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний.

Побочное действие

Инфекции: очень часто — инфекции дыхательных путей (включая инфекции верхних и нижних дыхательных путей, пневмонию, синусит, фарингит, назофарингит и герпес-вирусную пневмонию); часто — генерализованные инфекции (включая сепсис, кандидоз и грипп), инфекции ЖКТ (включая вирусный гастроэнтерит), инфекции кожи и мягких тканей (включая паронихий, целлюлит, импетиго, некротизирующий фасциит и опоясывающий лишай), инфекции уха, инфекции полости рта (включая простой герпес, оральный герпес и поражения зубов), инфекции половой сферы (включая вульвовагинальную микотическую инфекцию), инфекции мочевыделительного тракта (включая пиелонефрит); нечасто — оппортунистические инфекции и туберкулез (включая кокцидиоидомикоз, гистоплазмоз и комплекс инфекций, вызываемых *Mycobacterium avium*), неврологические инфекции (включая вирусный менингит), инфекции глаза, бактериальные инфекции, инфекции суставов.

Новообразования: часто — доброкачественные новообразования, рак кожи, кроме меланомы (включая базально-клеточную карциному и чешуйчатоклеточную карциному); нечасто — лимфома, паренхиматозные новообразования, новообразования (включая рак груди, новообразования легкого и щитовидной железы), меланома.

Со стороны системы кроветворения: очень часто — лейкопения (включая нейтропению и агранулоцитоз), анемия; часто — тромбоцитопения, лейкоцитоз; нечасто — идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура; редко — панцитопения.

Со стороны иммунной системы: часто — реакции гиперчувствительности, сезонная аллергия.

Со стороны обмена веществ: очень часто — повышение уровня липидов; часто — гипокалиемия, повышение уровня мочевой кислоты, патологические изменения содержания натрия, гипокальциемия, гипергликемия, гипофосфатемия, увеличение уровня калия в крови; нечасто — дегидратация.

Со стороны нервной системы: очень часто — головная боль; часто — парестезии (включая гипестезии), мигрень, невралгия седалищного нерва, изменения настроения (включая депрессию), раздражительность, бессонница, головокружение; нечасто — тремор; редко — рассеянный склероз.

Со стороны органов чувств: часто — конъюнктивит, нарушения зрения; нечасто — блефарит, отек века, диплопия, глухота, звон в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто — артериальная гипертензия, приливы, гематомы, тахикардия; нечасто — аритмия, застойная сердечная недостаточность; редко — остановка сердца, артериальная окклюзия, тромбофлебит, аневризма аорты.

Со стороны дыхательной системы: часто — кашель, астма, диспноэ; нечасто — ХОБЛ, интерстициальные заболевания легких.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто — тошнота, рвота, боль в животе, повышение активности печеночных ферментов; часто — диспепсия, гастроэзофагеальный рефлюкс, сухость во рту (*sicca syndrome*), желудочно-кишечные кровотечения; нечасто — панкреатит, дисфагия, отек лица, холецистит, холестааз, повышение содержания билирубина, печеночный стеатоз.

Дерматологические реакции: очень часто — сыпь (в т.ч. эксфолиативная); часто — зуд, крапивница, кровоизлияния (в т.ч. пурпура), дерматит (в т.ч. экзема), ломкость ногтей, гипергидроз; нечасто — ночная потливость, рубцы.

Со стороны костно-мышечной системы: очень часто — костно-мышечная боль; часто — мышечные спазмы; нечасто — рабдомиолиз; редко — системная

красная волчанка.

Со стороны мочевыделительной системы: часто — гематурия, почечная недостаточность; нечасто — никтурия.

Со стороны половой системы: нечасто — никтурия, эректильная дисфункция.

Со стороны лабораторных показателей: часто — нарушения показателей свертывания крови (включая увеличение АЧТВ), положительные тесты на аутоантитела (включая антитела к двойной спирали ДНК), увеличение уровня ЛДГ.

Местные реакции: очень часто — реакции в месте инъекции (включая эритему).

Прочие: часто — боль в грудной клетке, отеки; нечасто — воспаление, ухудшение заживления ран.

Противопоказания к применению

Инфекционные заболевания, в т.ч. туберкулез; беременность, период лактации (грудного вскармливания); возраст до 18 лет, кроме пациентов в возрасте от 4 до 17 лет с ювенильным идиопатическим артритом и пациентов в возрасте от 6 лет и старше с болезнью Крона (среднетяжелой или тяжелой степени); совместный прием с другими генно-инженерными биологическими противоревматическими препаратами (в т.ч. анакинра, абатацепт, антагонисты ФНО); повышенная чувствительность к адалимумабу.

Применение при беременности и кормлении грудью

Противопоказано применение при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

Особые указания

С осторожностью применять при рецидивирующих инфекциях в анамнезе, носительстве вируса гепатита В, злокачественных новообразованиях (в т.ч. в анамнезе), при сердечной недостаточности, демиелинизирующих заболеваниях нервной системы (в т.ч. в анамнезе), пациентам старше 65 лет.

До начала терапии адалимумабом все пациенты должны быть обследованы на предмет как активной, так и на неактивной (латентной) туберкулезной инфекции. Если диагностирован активный туберкулез, нельзя начинать терапию адалимумабом. В том случае, если диагностирован латентный туберкулез, следует проводить противотуберкулезную профилактику до начала лечения адалимумабом. Противотуберкулезная терапия до начала лечения адалимумабом также должна назначаться тем пациентам, которые были подвержены факторам риска туберкулеза, даже при отрицательной туберкулиновой пробе. Решение о проведении противотуберкулезной терапии у таких пациентов должно приниматься только с учетом риска, как скрытой туберкулезной инфекции, так и риска проведения противотуберкулезной терапии. Лечение назначается фтизиатром.

Пациенты должны быть тщательно обследованы по поводу инфекционных заболеваний до, во время и после лечения адалимумабом.

Применение адалимумаба не следует начинать у пациентов с активными инфекционными заболеваниями, включающими хронические или очаговые инфекции, до купирования инфекции. У пациентов, посещавших места с эндемичными микозами, такими как гистоплазмоз, кокцидиоидомикоз или бластомикоз, риск и целесообразность терапии адалимумабом следует оценивать до начала терапии.

Пациенты, у которых развилось инфекционное заболевание во время лечения адалимумабом, должны быть выявлены и полностью обследованы. Применение адалимумаба должно быть приостановлено, если у пациента развивается серьезное инфекционное осложнение или сепсис, при этом соответствующая антибактериальная и противогрибковая терапия должна проводиться до излечения инфекционного заболевания.

Применение антагонистов ФНО связано с риском реактивации вируса

гепатита В (ВГВ) у пациентов, которые являются хроническими носителями этого вируса. У пациентов, у которых развивается реактивация ВГВ, применение адалимумаба следует приостановить, и должна быть начата эффективная противовирусная терапия с соответствующим поддерживающим лечением.

Все пациенты, и в особенности пациенты, ранее получавшие продолжительную терапию иммунодепрессантами или ПУВА-терапию псориаза, должны обследоваться на наличие не связанного с меланомой рака кожи, который развился до или во время лечения адалимумабом.

Если возникает анафилактическая реакция или другие серьезные аллергические реакции, следует немедленно прекратить введение адалимумаба и назначить соответствующую противоаллергическую терапию.

При подтвержденных значительных гематологических нарушениях лечение адалимумабом следует приостановить.

Пациентам с ювенильным артритом рекомендуется по возможности пройти полную вакцинацию в соответствии с текущим календарем профилактических прививок до начала терапии адалимумабом. Пациенты, принимающие адалимумаб, могут получать сопутствующую вакцинацию, за исключением живых вакцин.

Лечение адалимумабом может приводить к формированию аутоиммунных антител. Влияние длительного лечения на развитие аутоиммунных заболеваний не изучено. Если у пациента развиваются симптомы, предполагающие волчаночноподобный синдром в результате лечения адалимумабом, следует прекратить применение адалимумаба.

Частота возникновения серьезных инфекций среди пациентов старше 65 лет, получавших адалимумаб, была выше, чем у пациентов моложе 65 лет. 12% от общего числа пациентов, принимавших адалимумаб, было старше 65 лет и приблизительно 2.5% было старше 75. Адалимумаб следует применять с осторожностью у пациентов пожилого возраста в связи с высокой вероятностью возникновения инфекционных заболеваний.

Использование в педиатрии

Эффективность и безопасность применения адалимумаба доказана только для лечения идиопатического ювенильного артрита у детей и подростков в возрасте от 4 лет до 17 лет и болезни Крона (среднетяжелой или тяжелой степени) у пациентов в возрасте от 6 лет и старше.

Лекарственное взаимодействие

У больных ревматоидным артритом, получающих метотрексат, нет необходимости в коррекции дозы адалимумаба или метотрексата. Вместе с тем метотрексат при однократном и повторном применении снижает клиренс адалимумаба на 29% и 44% соответственно.

В клинических исследованиях с участием взрослых с болезнью Крона увеличение частоты злокачественных новообразований и серьезных побочных реакций, связанных с инфекциями, наблюдалось в группе пациентов, у которых применялась комбинация адалимумаба с азатиоприном/6-меркаптопурином, по сравнению с монотерапией адалимумабом.

Одновременное применение адалимумаба с другими биологическими базовыми противоревматическими препаратами (например, анакинрой, абатацептом) или другими антагонистами ФНО сопряжено с повышенным риском возникновения инфекций и других побочных реакций, в связи с чем противопоказано.