

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «24» апреля 2017 г.
№ N007926

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Симпони[®]

Торговое название

Симпони[®]

Международное непатентованное название

Голимумаб

Лекарственная форма

Раствор для инъекций 100 мг/1.0 мл в предварительно заполненном шприце или автоинжекторе с устройством SmartJect[®]

Состав

Один шприц или автоинжектор содержит
активное вещество - голимумаб 100 мг,
вспомогательные вещества: сорбитол, L-гистидин, полисорбат 80, вода
для инъекций.

Описание

Опалесцирующая жидкость от бесцветного до светло-желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Иммунодепрессанты.

Ингибиторы фактора некроза опухолей альфа (TNF-alfa). Голимумаб.

Код АТХ L04AB06

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

После однократного подкожного введения голимумаба здоровым людям или пациентам с ревматоидным артритом медиана времени достижения максимальных концентраций в сыворотке (T_{max}) варьировала от 2 до 6 дней. После подкожной инъекции голимумаба в дозе 50 мг здоровым

людям отмечалась максимальная концентрация в сыворотке (C_{max} , среднее значение \pm стандартное отклонение), равная $3,1 \pm 1,4$ мкг/мл.

После однократного подкожного введения препарата в дозе 100 мг в области плеча, живота и бедра, абсорбция голимумаба была сходной, при этом средняя абсолютная биодоступность составляла 51%. Поскольку для голимумаба отмечалась примерно пропорциональная дозе фармакокинетика после подкожного введения, абсолютная биодоступность голимумаба при введении в дозе 50 мг или 200 мг, по-видимому, одинакова.

Распределение

После однократного в/в введения препарата средний объем распределения составил 115 ± 19 мл/кг.

Выведение

Системный клиренс голимумаба составил $6,9 \pm 2,0$ мл/сут/кг. $T_{1/2}$ у здоровых добровольцев и пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом, анкилозирующим спондилитом или язвенным колитом составил 12 ± 3 сут.

При подкожном введении 50 мг голимумаба пациентам с ревматоидным артритом, псориатическим артритом, или анкилозирующим спондилитом каждые 4 недели равновесная концентрация в сыворотке устанавливается к 12-й неделе. При сопутствующем применении метотрексата на фоне терапии голимумабом подкожно в дозе 50 мг каждые 4 недели отмечались средние (\pm стандартное отклонение) равновесные минимальные концентрации в сыворотке, которые составляли $0,6 \pm 0,4$ мкг/мл у пациентов с ревматоидным артритом, у которых отмечалась активная форма ревматоидного артрита, несмотря на терапию метотрексатом, и $0,5 \pm 0,4$ мкг/мл у пациентов с активной формой псориатическим артритом, а также $0,8 \pm 0,4$ мкг/мл у пациентов с анкилозирующим спондилитом.

Минимальная средняя равновесная сывороточная концентрация голимумаба у пациентов с нерентгенографическим аксиальным спондилоартритом была сопоставима с той, которая наблюдалась у пациентов с анкилозирующим спондилитом, получавших голимумаб подкожно в дозе 50 мг каждые 4 недели.

У пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом, и анкилозирующим спондилитом, которые не получали сопутствующей терапии метотрексатом, равновесные минимальные концентрации голимумаба были на 30% ниже, по сравнению с пациентами, которые получали голимумаб в комбинации с метотрексатом. У ограниченного числа пациентов с ревматоидным артритом, которые получали голимумаб подкожно в течение 6 месяцев, на фоне сопутствующего применения метотрексата отмечалось снижение клиренса голимумаба примерно на 36%. Тем не менее, по данным популяционного фармакокинетического анализа было показано, что сопутствующее применение НПВС, оральных кортикостероидов или сульфасалазина не влияло на клиренс голимумаба.

После назначения пациентам с язвенным колитом (ЯК) начальных доз по 200 мг и 100 мг голимумаба на 0-й и 2-й неделе соответственно 50 мг или 100 мг голимумаба подкожно каждые 4 недели сывороточные уровни голимумаба достигли равновесного состояния приблизительно через 14 недель после начала терапии. Лечение подкожными дозами 50 мг и 100 мг каждые 4 недели во время поддерживающего периода привело к возникновению равновесной концентрации приблизительно $0,9 \pm 0,5$ мкг/мл и $1,8 \pm 1,1$ мкг/мл соответственно.

У пациентов с ЯК, получавших 50 и 100 мг голимумаба подкожно каждые 4 недели, одновременное применение иммуномодуляторов существенно не влияло на равновесные уровни голимумаба.

У пациентов, у которых отмечалось появление антител к голимумабу, наблюдались более низкие минимальные равновесные концентрации голимумаба в сыворотке.

Линейная зависимость

Для голимумаба отмечалась примерно дозопропорциональная фармакокинетика у пациентов с ревматоидным артритом для диапазона доз от 0,1 до 10,0 мг/кг после однократного внутривенного введения. После однократного подкожного введения здоровым людям, примерно дозо-пропорциональная ФК также наблюдалась в диапазоне от 50 мг до 400 мг.

Влияние веса на фармакокинетику

Отмечалась тенденция к более высокому клиренсу голимумаба при повышении массы тела.

Пациенты детского возраста

Фармакокинетика голимумаба была определена у 173 детей от 2 до 17 лет с полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом (пЮИА).

В исследовании пЮИА у детей, которые получали голимумаб в дозировке 30 мг/м^2 (максимум 50 мг) подкожно каждые 4 недели, наблюдались средние концентрации голимумаба в равновесном состоянии, которые были сходными в разных возрастных группах, и которые также были аналогичны или немного выше, чем наблюдаемые у взрослых пациентов с РА, получавших 50 мг голимумаба каждые 4 недели.

Популяционные фармакокинетические/фармакодинамические методы моделирования у детей с пЮИА подтвердили взаимосвязь между концентрацией голимумаба в сыворотке крови и клинической эффективностью, и подтверждают, что режим дозирования голимумаба 50 мг каждые 4 недели у детей, страдающих пЮИА, весом не менее 40 кг дает концентрации, сходные с концентрациями, которые продемонстрировали свою эффективность при применении у взрослых.

Фармакодинамика

Механизм действия

Голимумаб является человеческим моноклональным антителом, которое формирует высокоаффинные стабильные комплексы с растворимыми и трансмембранными биоактивными формами ФНО- α (фактор некроза

опухолей- α) человека, что предотвращает связывание ФНО- α с рецепторами.

Фармакодинамические эффекты

Показано, что связывание человеческого фактора некроза опухолей (ФНО) с голимумабом приводит к нейтрализации ФНО- α -индуцированной экспрессии на поверхности клеток молекул адгезии Е-селектина, молекул адгезии сосудистого эндотелия (VCAM)-1 и молекул межклеточной адгезии (ICAM)-1 эндотелиальными клетками человека. *In vitro*, ФНО-индуцированная секреция интерлейкина ИЛ-6, ИЛ-8 и гранулоцитарно-макрофагально-колониестимулирующего фактора (GM-CSF) эндотелиальными клетками человека также ингибировалась голимумабом. На фоне терапии голимумабом отмечалось уменьшение уровня С-реактивного белка (СРБ). Кроме того, на фоне терапии Симпони® наблюдалось значительное уменьшение уровней ИЛ-6, ICAM-1, матриксной металлопротеиназы (MMP)-3 и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в сыворотке от исходных значений, по сравнению с контрольной группой. Также отмечалось снижение уровней ФНО- α у пациентов с ревматоидным артритом и анкилозирующим спондилитом, а также уровней ИЛ-8 у пациентов с псориатическим артритом. Эти изменения отмечались при первом обследовании (4-я неделя) после начала терапии Симпони® и в целом сохранялись до 24-й недели.

Пациенты детского возраста

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит (пЮИА)

Безопасность и эффективность препарата Симпони® была оценена в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании с отменой препарата (GO-KIDS) у 173 детей (в возрасте от 2 до 17 лет) с активным пЮИА, с вовлечением, по крайней мере, 5 активных суставов, и неадекватным ответом на метотрексат. Дети с полиартикулярным вариантом ЮИА (полиартрит с положительным или отрицательным ревматоидным фактором, расширенным олигоартритом, юношеским псориатическим артритом или системным ЮИА без каких-либо активных системных симптомов), были включены в исследование. Исходное среднее количество активных суставов составляло 12, а средний показатель СРБ 0,17 мг/дл.

Часть 1 исследования состояла из 16-недельной открытой фазы, в которой 173 ребенка, включенных в исследование, получали препарат Симпони® в дозировке 30 мг/м² (максимум 50 мг) подкожно каждые 4 недели, и метотрексат. У 154 детей, достигших оценки ответа на лечение согласно педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (ACR Ped) 30 на 16-ой неделе, были включены в часть 2 исследования, в рандомизированной фазе с отменой препарата, и получали препарат Симпони® в дозировке 30 мг/м² (максимум 50 мг) + метотрексат, или плацебо + метотрексат каждые 4 недели.

После обострения заболевания дети получали препарат Симпони® в дозировке 30 мг/м² (максимум 50 мг) + метотрексат. На 48-ой неделе дети вступали в долгосрочное дополнительное исследование.

Дети в данном исследовании продемонстрировали ответы ACR Ped 30, 50, 70 и 90 уже на 4-ой неделе.

На 16-ой неделе у 87% детей наблюдался ответ ACR Ped 30, а также у 79%, 66%, и 36% детей наблюдались ответы ACR Ped 50, ACR Ped 70 и ACR Ped 90, соответственно. На 16-ой неделе, у 34% детей наблюдалось неактивное заболевание, определяемое как наличие всех следующих показателей: отсутствие суставов с активным артритом; отсутствие лихорадки, сыпи, серозита, спленомегалии, гепатомегалии или генерализованной лимфаденопатии, относящихся к ЮИА; отсутствие активного увеита; нормальный показатель СОЭ (<20 мм/час) или СРБ (<1,0 мг/дл); общая оценка активности заболевания врачом (≤5 мм на ВАШ); продолжительность утренней скованности <15 минут.

На 16-ой неделе все компоненты ACR Ped продемонстрировали клинически значимое улучшение по сравнению с исходными значениями (см. таблицу 1).

Таблица 1

Улучшения по сравнению с исходными значениями по компонентам ACR Ped на неделе 16^a

	Среднее процентное улучшение
	Симпони® 30 мг/м ² n ^b = 173
Общая оценка заболевания врачом (ВАШ ^c 0-10 см)	88%
Общая оценка общего самочувствия (ВАШ 0-10 см)	67%
Количество активных суставов	92%
Количество суставов с ограниченным диапазоном движения	80%
Физическая функция по CHAQ ^d	50%
СОЭ (мм/ч) ^e	33%

^a Исходное значение = неделя 0

^b «n» отражает количество включенных в исследование пациентов

^c ВАШ: визуально-аналоговая шкала

^d CHAQ (Child Health Assessment Questionnaire): Опросник оценки здоровья детей

^e СОЭ (мм/ч): скорость оседания эритроцитов (мм/ч)

Первичная конечная точка, доля детей, у которых наблюдался ответ на лечение ACR Ped 30 на 16-ой неделе и у которых не наблюдалось обострения заболевания между 16-ой неделей и 48-ой неделей, не была достигнута. У большей части детей не наблюдалось обострения между 16-ой и 48-ой неделями (59% в группе Симпони® + метотрексат, и 53% в группе плацебо + МТХ, соответственно; p = 0,41).

Предварительный анализ в подгруппах первичной конечной точки в зависимости от исходного СРБ (≥ 1 мг/дл по сравнению с < 1 мг/дл) показал более высокий уровень обострения в группе плацебо + метотрексат по сравнению с пациентами, получавшими Симпони[®] + метотрексат с исходным значением СРБ ≥ 1 мг/дл (87% по сравнению с 40%, $p = 0,0068$). На 48-ой неделе, у 53% и 55% детей в группе Симпони[®] + метотрексат и в группе плацебо + метотрексат, соответственно, наблюдался ответ на лечение ACR Ped 30, и у 40% и 28% в группе Симпони[®] + метотрексат и в группе плацебо + метотрексат, соответственно, было состояние неактивного заболевания.

Показания к применению

Ревматоидный артрит (РА)

Симпони[®] в комбинации с метотрексатом (МТ) показан для применения в качестве:

- терапии умеренного и тяжелого активного ревматоидного артрита у взрослых, у которых отмечается неудовлетворительный ответ на терапию болезнь-модифицирующими антиревматическими препаратами (БМАРП), включая метотрексат
- терапии тяжелого, активного и прогрессирующего ревматоидного артрита у взрослых, которые ранее не получали терапию метотрексатом

Показано, что Симпони[®] в комбинации с метотрексатом снижает частоту прогрессирования патологии суставов, что было продемонстрировано при помощи рентгенографии, и улучшает их функциональное состояние.

Ювенильный идиопатический артрит

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит (пЮИА)

Симпони[®] в комбинации с метотрексатом (МТ) показан для терапии ювенильного идиопатического артрита у детей с массой тела не менее 40 кг, у которых отмечается неудовлетворительный ответ на предыдущую терапию метотрексатом.

Псориатический артрит (ПсА)

Симпони[®], в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом, показан для лечения активного и прогрессирующего псориатического артрита у взрослых, у которых ранее отмечался неудовлетворительный ответ на болезнь-модифицирующие антиревматические препараты (БМАРП). Показано, что Симпони[®] снижает частоту прогрессирования патологии периферических суставов, что было продемонстрировано при помощи рентгенографии у пациентов с подтипами заболевания с симметричным вовлечением множества суставов, а также улучшает функциональное состояние.

Аксиальный спондилоартрит

Анкилозирующий спондилит (АС)

Симпони[®] показан для лечения тяжелого активного анкилозирующего спондилита у взрослых, у которых отмечался неудовлетворительный ответ на традиционную терапию.

Нерентгенографический аксиальный спондилоартрит (nr-АксСА)

Симпони[®] показан для лечения тяжелого активного нерентгенографического аксиального спондилоартрита с объективными признаками воспаления, такими как повышение концентрации С-реактивного белка (СРБ) и/или соответствующие изменения, наблюдающиеся при магнитно-резонансной томографии (МРТ), у взрослых пациентов, у которых отмечался неудовлетворительный ответ на терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), или при наличии непереносимости НПВП.

Язвенный колит (ЯК)

Симпони[®] показан для лечения язвенного колита умеренной и тяжелой степени тяжести у взрослых пациентов, имеющих недостаточный ответ или непереносимость предыдущей терапии, или требующих постоянной терапии глюкокортикостероидами, для:

- индукции и поддержания клинического ответа;
- эндоскопически подтвержденного улучшения состояния слизистой во время индукции;
- индукции клинической ремиссии;
- достижения и поддержания клинической ремиссии при успешной индукции.

Способ применения и дозы

Терапию Симпони[®] необходимо начинать и проводить под контролем квалифицированных врачей, имеющих опыт диагностики и лечения ревматоидного артрита, полиартикулярного ювенильного идиопатического артрита, псориатического артрита, анкилозирующего спондилита, нерентгенографического аксиального спондилоартрита или язвенного колита.

Пациент должен быть проинформирован о возможных побочных действиях, последствиях и при появлении каких-либо нежелательных явлений пациенту необходимо обратиться к врачу.

Дозирование

Ревматоидный артрит (РА)

Симпони[®] в дозе 50 мг вводится подкожно один раз в месяц, в один и тот же день месяца.

Симпони[®] необходимо применять в комбинации с метотрексатом.

Псориатический артрит (ПсА), анкилозирующий спондилит (АС), нерентгенографический аксиальный спондилоартрит (nr-АксСА)

Симпони[®] в дозе 50 мг вводится подкожно один раз в месяц, в один и тот же день месяца.

Согласно имеющимся данным, клинический ответ по всем показаниям обычно достигается в течение 12-14 недель после начала терапии (после

введения 3-4 доз препарата). Необходимо пересмотреть вопрос о продолжении терапии у пациентов, у которых не отмечается терапевтического эффекта в течение этого периода.

Пациенты с массой тела более 100 кг

Для всех вышеуказанных показаний у пациентов с РА, ПсА, АС или нр-АксСА с массой тела более 100 кг, у которых не было достигнуто удовлетворительного клинического ответа после введения 3-4 доз препарата, может быть рассмотрен вопрос о повышении дозы голимумаба до 100 мг 1 раз в месяц. При этом необходимо учесть повышение риска определенных серьезных нежелательных реакций на лекарственный препарат на фоне его применения в дозе 100 мг, по сравнению с дозой 50 мг. После введения 3-4 дополнительных доз препарата (по 100 мг) следует рассмотреть целесообразность продолжения терапии у пациентов, у которых не отмечается терапевтического эффекта.

Язвенный колит

Пациенты с массой тела менее 80 кг

Симпони[®] назначается в начальной дозе 200 мг (2 инъекции по 100 мг), затем 100 мг на 2-й неделе, затем 50 мг каждые 4 недели.

Пациенты с массой тела равной или более 80 кг

Симпони[®] назначается в начальной дозе 200 мг (2 инъекции по 100 мг), затем 100 мг на 2-й неделе, затем 100 мг каждые 4 недели.

Во время поддерживающего лечения доза кортикостероидов может титроваться в соответствии с клиническими рекомендациями.

Доступные данные указывают на то, что клинический ответ обычно достигается через 12-14 недель лечения (после 4 доз). Длительная терапия должна рассматриваться у пациентов, не имеющих доказательств терапевтического преимущества в течение данного периода времени.

Пропуск введения препарата

Если пациент забыл ввести Симпони[®] в запланированный день, то пропущенную дозу необходимо ввести сразу после того, как пациент вспомнит об этом. Необходимо объяснить пациентам, что не нужно вводить двойную дозу препарата, чтобы компенсировать пропуск дозы.

Согласно данным, представленным ниже, необходимо вводить следующую дозу препарата:

- если после пропуска введения препарата прошло менее 2 недель, то пациент должен ввести дозу препарата и следовать исходному графику введения препарата
- если после пропуска введения препарата прошло более 2 недель, то пациент должен ввести дозу препарата и далее следовать новому ежемесячному графику введения препарата, начиная с даты этой инъекции.

Пожилые люди (≥ 65 лет)

Коррекции дозы у пожилых людей не требуется.

Нарушение функции почек и печени

Действие препарата Симпони[®] в этой популяции пациентов не изучалось. Рекомендации относительно дозирования препарата отсутствуют.

Дети

Безопасность и эффективность Симпони® у пациентов в возрасте до 18 лет пока не установлены, за исключением пациентов с полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом.

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит

Симпони® в дозе 50 мг вводится подкожно один раз в месяц, в один и тот же день месяца детям с массой тела не менее 40 кг.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что клинический ответ обычно достигается в пределах от 12 недель до 14 недель лечения (после 3-4 доз).

Необходимо пересмотреть вопрос о продолжении терапии у детей, у которых не отмечается терапевтический эффект в течение этого периода.

Метод введения

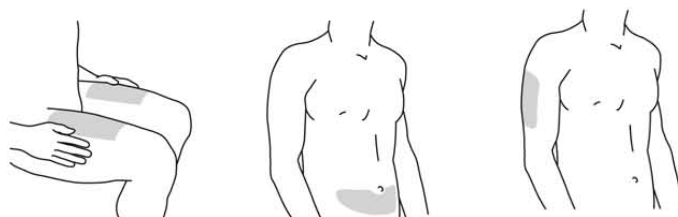
Для подкожного применения. По решению лечащего врача после необходимого обучения методике подкожных инъекций пациенты могут самостоятельно вводить Симпони®, с последующим врачебным контролем при необходимости. Пациентам необходимо разъяснить, что нужно вводить препарат Симпони® в полном объеме, согласно подробным инструкциям по введению.

Перед инъекцией необходимо доставать предварительно заполненную шприц-ручку/одноразовый автоинжектор SmartJect® (Смарт Джект) из холодильника и в течение 30 минут подержать ее при комнатной температуре. Не встряхивать!

Раствор является прозрачным или слегка опалесцирующим, бесцветным или светло-желтым, и может содержать небольшое количество прозрачных или белых белковых частиц. Для растворов, содержащих белок, их появление допустимо. Допускается наличие пузырька воздуха. Симпони® не следует применять, если раствор изменил цвет, является мутным или содержит видимые инородные частицы.

Наиболее удачными местами для инъекции являются верхняя часть бедра или область живота примерно на 5 см ниже пупка. Также можно ввести препарат в плечо. Не вводите препарат в те участки кожи, где имеются болезненность, синяки, покраснение, шелушение или уплотнение. Избегайте области, где имеются рубцы или растяжки. Если требуется введение нескольких инъекций, то инъекции следует вводить в разные участки тела.

Рекомендованные места для инъекции



1. Введение препарата предварительно заполненной шприц-ручкой

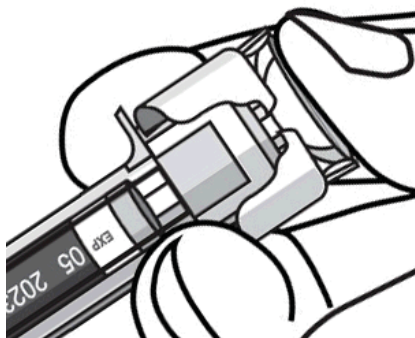
Выньте шприц с препаратом из картонной пачки, держа его в направлении иглой от себя. Держите шприц за корпус. Не держите за наконечник поршня, поршень, крылья предохранителя иглы или защитный колпачок иглы. Никогда не оттягивайте поршень. Не снимайте защитный колпачок иглы с предварительно заполненного шприца до момента, когда Вы будете готовы ввести препарат. Не прикасайтесь к клипсам активации предохранителя иглы, для предотвращения преждевременного закрытия иглы предохранителем. Убедитесь, что шприц не поврежден. Тщательно вымойте руки и обработайте место инъекции ватным тампоном, смоченным антисептиком. Дайте коже высохнуть. Не дуйте и не прикасайтесь к обработанному месту перед инъекцией. Никогда не снимайте защитный колпачок, пока не определились с местом инъекции, так как препарат необходимо ввести в течение 5 минут после того, как был снят защитный колпачок. Когда Вы будете готовы выполнить инъекцию, возьмите предварительно заполненный шприц за корпус одной рукой и сразу снимите защитный колпачок иглы другой рукой, не дотрагиваясь при этом поршня. Выбросьте защитный колпачок иглы после инъекции. Вы можете увидеть пузырек воздуха в шприце. Это допустимо, не пытайтесь удалить его. Вы также можете увидеть капельку жидкости на конце иглы. Это также допустимо. Не допускайте контакта иголки с посторонними предметами.



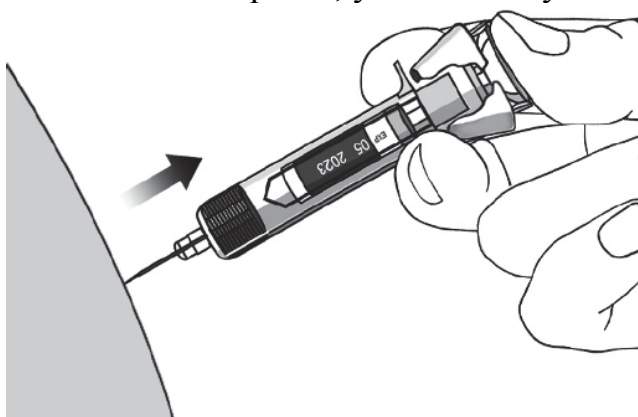
Возьмите корпус предварительно заполненного шприца одной рукой между средним и указательным пальцами и положите большой палец сверху наконечника поршня. Используйте другую руку, чтобы осторожно собрать предварительно очищенную кожу в складку. Крепко ее сожмите. Не оттягивайте назад поршень в течение всей процедуры. Установите иглу под углом 45° к сжатой коже. Одним быстрым движением введите иглу через кожу настолько глубоко, насколько она сможет войти.



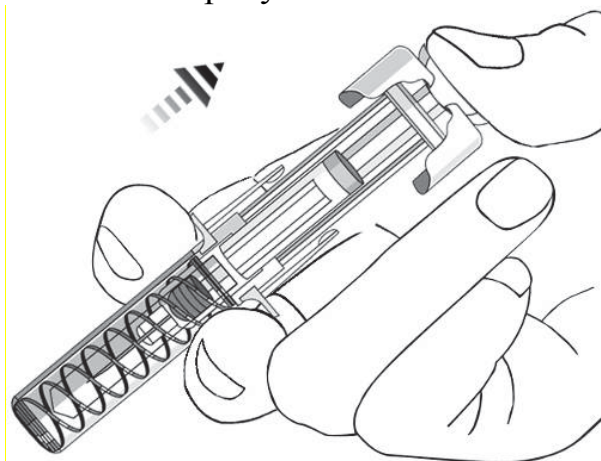
Введите препарат полностью, надавливая на поршень до тех пор, пока наконечник поршня не будет полностью расположен между крыльями предохранителя иглы.



Когда поршень переместится до упора, продолжайте надавливать на наконечник поршня, удалите иглу из кожи и прекратите сжимать кожу.



Медленно отнимите большой палец от наконечника поршня, чтобы пустой шприц поднялся вверх до полного закрытия иглы предохранителем, как показано на рисунке.

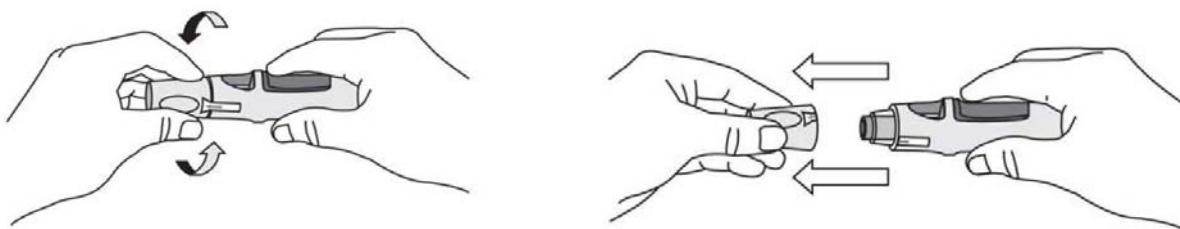


Может появиться небольшое количество крови или жидкости в месте инъекции. Это нормально. Приложите ватный тампон, смоченный антисептиком, к месту инъекции и подержите несколько секунд. Не трите место инъекции. При необходимости заклейте пластырем. Использованный шприц необходимо утилизировать в соответствии с местными требованиями по уничтожению такого рода отходов.

2. Введение препарата одноразовым автоинжектором SmartJect®

Достаньте одноразовый автоинжектор с препаратом из картонной пачки. Убедитесь, что корпус автоинжектора и защитная пленка не повреждены. Тщательно вымойте руки и обработайте место инъекции ватным тампоном, смоченным антисептиком.

Если Вы не готовы ввести препарат - не снимайте защитный колпачок, так как препарат необходимо ввести в течение 5 минут после того, как был снят защитный колпачок. Когда Вы готовы ввести препарат – аккуратно поверните защитный колпачок, так что бы нарушить целостность защитной пленки. Потяните в сторону и удалите защитный колпачок.

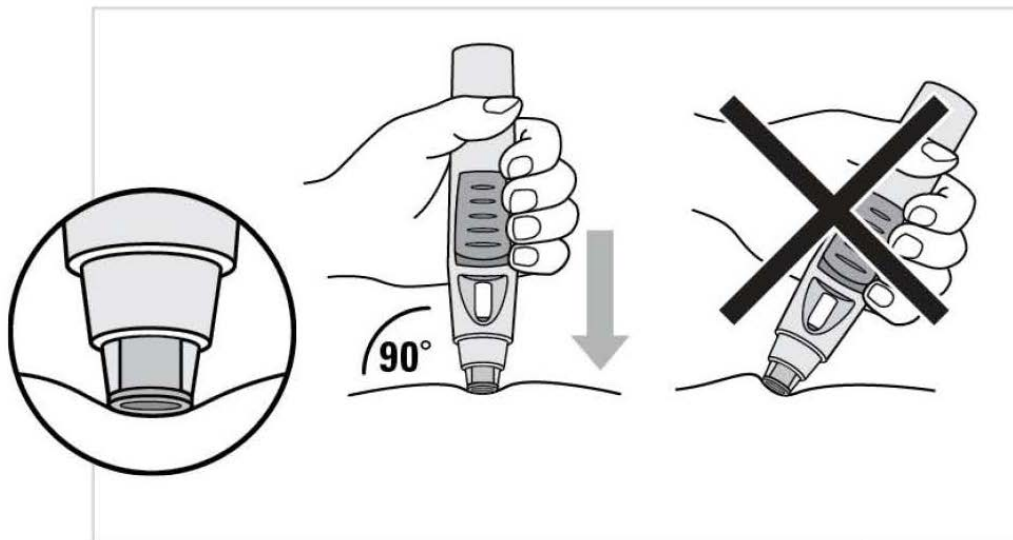
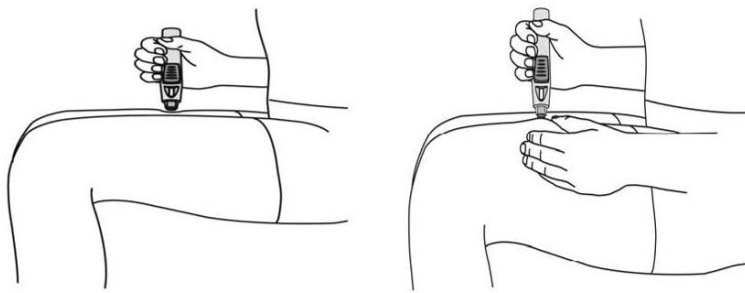


После снятия защитного колпачка его нельзя возвращать на место - это может повредить иглу внутри устройства. Не используйте автоинжектор, если вы уронили его без защитного колпачка.

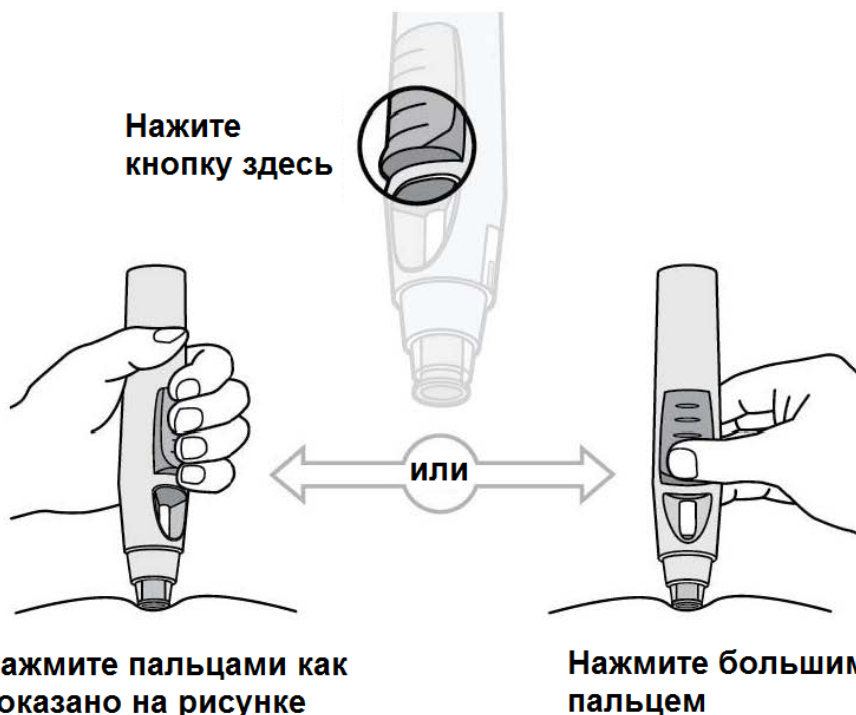
Расположите автоинжектор удобно в руке. Не нажимайте на кнопку.

Следует выбрать один из 2 методов введения. Рекомендуется вводить препарата, не делая кожную складку (метод 1). Но если вы хотите сделать складку кожи для создания более плотной поверхности при введении инъекции, то это допустимо (метод 2).

Не нажимая кнопку, хорошо удерживая, направьте открытый конец автоинжектора под прямым углом (90°) и плотно прижмите к области инъекции. Плотно прижмите автоинжектор к коже таким образом, чтобы предохранительная втулка оказалась внутри прозрачной секции.



Плотно прижимая автоинжектор к области инъекции, нажмите на переднюю приподнятую часть кнопки. Вы сможете нажать кнопку только в том случае, если автоинжектор плотно прижат к коже, а предохранительная втулка находится внутри прозрачной секции. Как только кнопка нажата, нет необходимости продолжать давить на нее, так как кнопка остается нажатой, ее достаточно просто удерживать.



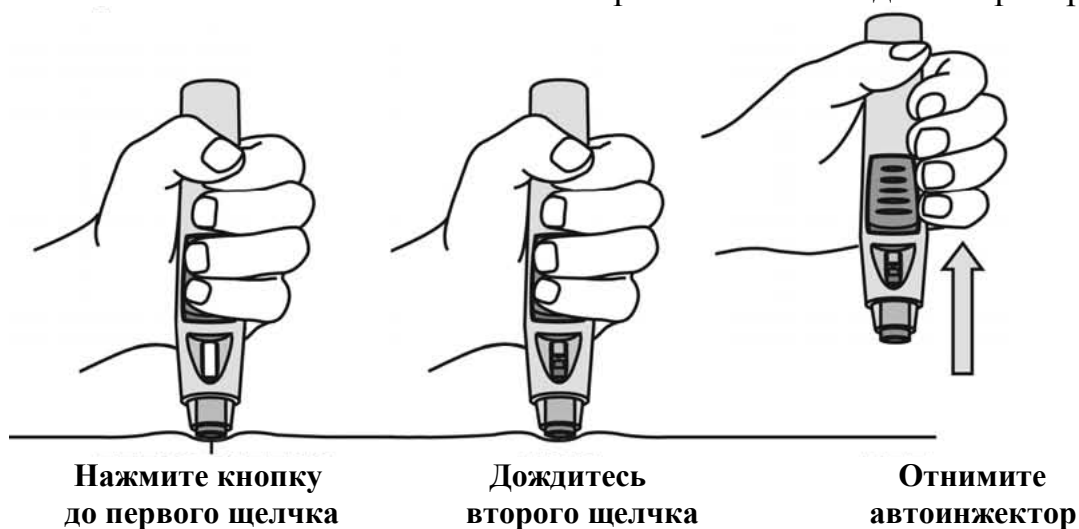
Первый щелчок означает, что инъекция началась. В этот момент ни в коем случае не снимайте автоинжектор от области инъекции! Если Вы

отнимите автоинжектор от кожи, то может быть введена не вся доза препарата.

Продолжайте плотно прижимать автоинжектор к области инъекции до тех пор, пока не услышите второй щелчок. Обычно это занимает 3-6 секунд, но может продлиться до 15 секунд. Второй щелчок означает, что инъекция закончилась, и игла автоматически скрылась внутрь автоинжектора.

Отнимите автоинжектор от области введения препарата.

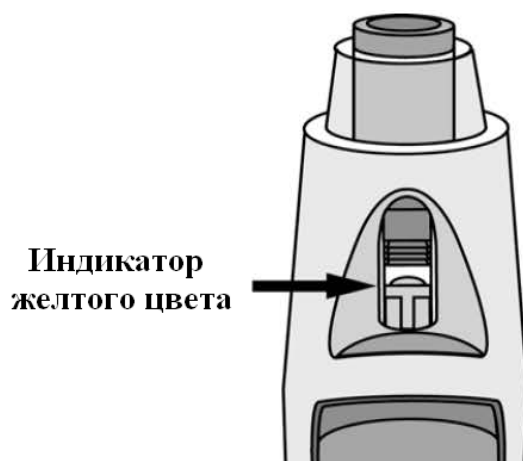
Если у Вас имеются проблемы со слухом, отсчитайте 15 секунд с момента нажатия кнопки и отнимите автоинжектор от области введения препарата.



Может появиться небольшое количество крови или жидкости в месте инъекции. Это нормально. Приложите ватный тампон, смоченный антисептиком, к месту инъекции и подержите несколько секунд. Не трите место инъекции. При необходимости заклейте пластырем.

После впрыскивания проверьте смотровое окно, чтобы удостовериться, что появился желтый индикатор. Это показывает, что автоинжектор сработал должным образом.

Желтый индикатор соединен с плунжером одноразового шприца. Если желтый индикатор не появляется в смотровом окне, следовательно плунжер продвинулся недостаточно и инъекция не произошла. Желтый индикатор может занимать около половины смотрового окна. Это нормально. Если Вы не видите желтый индикатор в смотровом окне или Вы считаете, что введение дозы не произошло, обратитесь за помощью к врачу. Не вводите вторую дозу без согласования с Вашим врачом.



Использованный автоинжектор необходимо утилизировать в соответствии с местными требованиями по уничтожению такого рода отходов.

Побочные действия

В контролируемых клинических исследованиях у пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом, анкилозирующим спондилитом, нерентгенографическим аксиальным спондилоартритом и язвенным колитом наиболее частой нежелательной реакцией была инфекция верхних дыхательных путей (в группах терапии с голимумабом частота составляла 12,6% по сравнению с 11% в контрольных группах). Самые серьезные нежелательные реакции включали тяжёлые инфекции (включая сепсис, пневмонию, туберкулез, инвазивные грибковые и оппортунистические инфекции), демиелинизирующие заболевания, реактивацию вирусного гепатита В, застойную сердечную недостаточность, аутоиммунные заболевания (волчаночноподобный синдром), гематологические реакции, серьезные реакции системной гиперчувствительности (включая анафилактические реакции), васкулит, лимфома и лейкемия.

Ниже перечислены все побочные действия, которые были отмечены в клинических исследованиях и в процессе постмаркетингового применения голимумаба по категориям частоты. Применялись следующие условия и категории частоты встречаемости: *очень часто* ($\geq 1/10$), *часто* ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), *нечасто* ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), *редко* ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), *очень редко* ($< 1/10\ 000$) и *частота неизвестна* (оценка частоты по имеющимся данным невозможна). В рамках каждой категории частоты побочные действия перечислены в порядке снижения степени серьезности.

Очень часто ($\geq 1/10$)

- инфекции верхних дыхательных путей (назофарингит, фарингит, ларингит и ринит)

Часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

- бактериальные инфекции (такие как целлюлит), инфекции нижних дыхательных путей (такие как пневмония), вирусные инфекции (такие как грипп и герпес), бронхит, синусит, поверхностные грибковые инфекции, абсцесс

- анемия
- аллергические реакции (бронхоспазм, гиперчувствительность, крапивница), положительная реакция на аутоиммунные антитела
- депрессия, бессонница
- головокружение, головная боль, парестезия
- гипертензия
- астма и сходные симптомы (такие как хрипы и гиперактивность бронхов)
- диспепсия, боль в животе, тошнота, воспалительные нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (такие как гастрит и колит), стоматит
- повышение уровня аланинаминотрансферазы, повышение уровня аспартатаминотрансферазы.
- зуд, сыпь, алопеция, дерматит
- гипертермия, астения, реакции в месте инъекции (такие как покраснение в месте инъекции, крапивница, уплотнение, боль, кровоподтек, зуд, раздражение и парестезия), дискомфорт в грудной клетке
- переломы костей

Нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

- септический шок, сепсис, пиелонефрит
- новообразования (такие как злокачественные опухоли кожи, плоскоклеточная карцинома и меланоцитарный невус)
- лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения
- нарушение со стороны щитовидной железы (такие как гипотиреоз, гипертиреоз и зоб)
- повышение уровня глюкозы крови, повышение уровня липидов
- нарушения равновесия
- зрительные нарушения (такие как затуманивание зрения, снижения остроты зрения), конъюнктивит, аллергические заболевания глаз (такие как зуд, раздражение)
- аритмия, ишемическое поражение коронарных артерий
- тромбоз (такие как тромбоз глубоких вен, аорты), гиперемия
- интерстициальная болезнь легких
- запор, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
- холелитиаз, нарушения со стороны функции печени
- буллезные кожные реакции, псориаз (впервые возникшая или прогрессирующий, ладонный/подошвенный и пустулезный), крапивница
- заболевания молочных желез, менструальные нарушения

Редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)

- реактивация вируса гепатита В, туберкулез, оппортунистические инфекции (такие как инвазивные грибковые инфекции [гистоплазмоз, кокцидиомикоз, пневмоцитоз], бактериальная, атипичная микобактериальная инфекция и протозойная инфекция), бактериальный артрит, инфекционный бурсит
- лимфома, лейкоз, меланома
- апластическая анемия

- серьезные системные реакции гиперчувствительности (включая анафилактическую реакцию), васкулит (системный), саркоидоз
- демиелинизирующие нарушения (центральные и периферические), извращение вкуса
- застойная сердечная недостаточность (впервые возникшая или прогрессирующая)
- феномен Рейно
- эксфолиация кожи, васкулит (кожный)
- волчаночноподобный синдром
- нарушения функции мочевого пузыря, нарушения со стороны функции почек
- медленное заживление в месте инъекций

Неизвестной частоты

- карцинома клеток Меркеля*, гепатолиенальная Т-клеточная лимфома*

*наблюдались на фоне других ингибиторов ФНО

На протяжении всего этого раздела, средняя продолжительность наблюдения (составила около 4-х лет), и, как правило, представлены для всех показаний Симпони[®]. Там, где применение Симпони[®] описывается в дозах, медиана продолжительности наблюдения меняется (2 года для дозы 50 мг, 3 года для дозы 100 мг), поскольку пациенты могли переключаться с одной дозы на другую.

Описание отдельных побочных реакций

Инфекции

Наиболее распространенной побочной реакцией в клинических исследованиях была инфекция верхних дыхательных путей. Она возникала у 12.6% пациентов, принимавших препарат Симпони[®] (в пересчете на 100 пациенто-лет: 60.8; 95% ДИ: 55.0, 67.1) и 11% пациентов контрольной группы (в пересчете на 100 пациенто-лет: 54.5; 95% ДИ: 46.1, 64). При последующем наблюдении пациентов в течение 4 лет (медиана) частота событий на 100 пациенто-лет для инфекций верхних дыхательных путей составила 34.9 (95% ДИ: 33.8, 36.0 в группе препарата Симпони[®]).

В контролируемых исследованиях инфекции наблюдались у 23% пациентов, получавших препарат Симпони[®] (частота на 100 пациенто-лет: 132; 95% ДИ: 123.3, 141.1) и 20.2% пациентов контрольной группы (частота на 100 пациенто-лет: 122.3; 95% ДИ: 109.5, 136.2). При последующем наблюдении пациентов в течение 4 лет (медиана) частота событий на 100 пациенто-лет инфекций составила 81.1; 95% ДИ: 79.5, 82.8 в группе препарата Симпони[®].

В контролируемых исследованиях у пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом и анкилозирующим спондилитом и нерентгенографическим аксиальным спондилоартритом серьезные инфекции наблюдались у 1.2% пациентов, получавших препарат Симпони[®] и 1.2% пациентов контрольной группы.

Частота серьезных инфекций в пересчете на 100 пациенто-лет наблюдения в контролируемых исследованиях у пациентов с РА, ПсА, АС и нр-АксСА

составила 7.3; 95% ДИ: 4.6, 11.1 в группе голиумаба 100 мг; 2.9; 95% ДИ: 1.2, 6.0 в группе голиумаба 50 мг; и 3.6; 95% ДИ: 1.5, 7.0 в контрольной группе. В контролируемом периоде исследований пациентов с язвенным колитом с индукцией Симпони® серьезные инфекции наблюдались у 0.8% пациентов, получавших препарат Симпони® и 1.5% пациентов контрольной группы.

Серьезные инфекции, наблюдаемые при лечении препаратом Симпони®, включали: туберкулез, бактериальные инфекции, в т.ч. сепсис, пневмонию, инвазивные грибковые и иные оппортунистические инфекции. Часть случаев закончилась летальным исходом. При последующем наблюдении пациентов до 3 лет (медиана) частота серьезных инфекций, включая оппортунистические инфекции и туберкулез, была выше в группе голиумаба 100 мг по сравнению с группой голиумаба 50 мг, и в пересчете на 100 пациенто-лет (95% ДИ) составила 4.1 (3.6, 4.5) и 2.6 (2.0, 3.1) соответственно.

Злокачественные опухоли

Лимфома

Частота лимфомы у пациентов получавших препарат Симпони® в клинических исследованиях была выше ожидаемой частоты в общей популяции. В контролируемых и неконтролируемых клинических исследованиях при медиане наблюдения до 3 лет частота лимфомы была выше в группе голиумаба 100 мг (10 пациентов) по сравнению с группой голиумаба 50 мг (1 пациент) и плацебо группой и в пересчете на 100 пациенто-лет (95% ДИ) составила: 0.03 (0.00, 0.15), 0.13 (0.06, 0.24) и 0.00 (0.00, 0.57), соответственно. Большинство случаев зарегистрированы в исследовании GO-After с участием пациентов, переведенных с иных ингибиторов ФНО, кто имел большую продолжительность и рефрактерность заболевания.

Другие злокачественные опухоли, помимо лимфомы

В контролируемых клинических исследованиях и при последующем наблюдении приблизительно в течение 4 лет частота других злокачественных опухолей (за исключением немеланомного рака кожи) была сопоставимой в группе препарата Симпони® и контрольной группе. При наблюдении приблизительно в течение 4 лет частота нелимфоцитарных злокачественных опухолей (исключая немеланомный рак кожи) была сопоставимой с частотой в общей популяции.

В контролируемых и неконтролируемых клинических исследованиях при медиане наблюдения до 3 лет немеланомный рак кожи был диагностирован у 5 пациентов в плацебо группе, 10 пациентов в группе голиумаба 50 мг и 31 пациентов в группе голиумаба 100 мг с частотой событий в пересчете на 100 пациенто-лет 0.36 (95% ДИ: 0.26, 0.49) в группах голиумаба (объединенные данные) и 0.87 (95% ДИ: 0.28, 2.04) в группе плацебо.

В контролируемых и неконтролируемых клинических исследованиях при медиане наблюдения до 3 лет иные опухоли (за исключением лимфомы и

немеланомного рака кожи) были диагностированы у 5 пациентов в плацебо группе, 21 пациента в группе голимумаба 50 мг и 34 в группе голимумаба 100 мг с частотой событий в пересчете на 100 пациенто-лет 0.48 (95% ДИ: 0.36, 0.62) в группах голимумаба (объединенные данные) и 0.87 (95% ДИ: 0.28, 2.04) в группе плацебо.

Случаи, сообщавшиеся в клинических исследованиях у пациентов с астмой
В клинических исследованиях у пациентов с тяжелой персистирующей астмой введение голимумаба производилось п/к в более высокой, чем рекомендованная при ревматических показаниях дозе (150%) на неделе 0, с последующим инъекциями голимумаба 200 мг, 100 мг и 50 мг каждые 4 недели вплоть до недели 52. Были диагностированы 8 случаев опухолей в группе голимумаба (n=230) и ни одного случая в группе плацебо (n=79): 1 пациент с лимфомой, 2 пациента с немеланомным раком кожи, 5 иные опухоли.

На протяжении плацебо контролируемой части исследования частота развития всех опухолей на 100 пациенто-лет составила 3.19 (95% ДИ: 1.38, 6.28) в группе голимумаба, в т.ч.: лимфом 0.40 (0.01, 2.20), немеланомного рака кожи 0.79 (0.10, 2.86) и 1.99 (0.64, 4.63) для иных опухолей. В группе плацебо частота событий была 0.00 (0.00, 2.94) соответственно.

Значение данного факта в популяции больных астмой не установлено.

Неврологические нарушения

В контролируемых и неконтролируемых клинических исследованиях при медиане наблюдения до 3 лет большая частота демиелинизирующих болезней наблюдалась в группе голимумаба 100 мг по сравнению с группой голимумаба 50 мг.

Повышение активности печеночных ферментов

В контролируемых клинических исследованиях наблюдалось легкое повышение активности АЛТ (>1 и <3 раз от верхнего предела нормы) у сопоставимого процента пациентов с ревматоидным артритом и псориатическим артритом в группе препарата Симпони[®] и контрольной группе (22.1-27.4% пациентов); в исследовании у пациентов с анкилозирующим спондилитом, нерентгенографическим аксиальным спондилоартритом частота умеренного повышения АЛТ в группе препарата Симпони[®] была выше (26.9%), чем в контрольной группе (10.6%). В контролируемых и неконтролируемых клинических исследованиях при медиане наблюдения 5 лет частота легкого повышения активности АЛТ у пациентов с ревматоидным артритом и псориатическим артритом была сопоставимой в группе препарата Симпони[®] и контрольной группе.—В контролируемых исследованиях язвенного колита легкое повышение активности АЛТ (>1 и <3 раз от верхнего предела нормы) отмечалось у сопоставимого процента пациентов, получивших индукционные дозы препарата Симпони[®], и контрольной группы (8% и 6.9% соответственно). В контролируемых и неконтролируемых клинических исследованиях у пациентов с язвенным колитом при медиане наблюдения 2 года легкое повышение активности АЛТ

отмечалось у 24.7% пациентов, принимавших препарат Симпони® во время исследования поддерживающей стадии терапии.

В контролируемых клинических исследованиях у пациентов с ревматоидным артритом и анкилозирующим спондилитом повышение активности АЛТ ≥ 5 раз от верхнего предела нормы отмечалось нечасто. Частота повышения активности АЛТ в группе препарата Симпони® была выше (0.4-0.9%), чем в контрольной группе (0.0%). Эта тенденция не наблюдалась у пациентов с псориатическим артритом. В контролируемых и неконтролируемых клинических исследованиях у пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом и анкилозирующим спондилитом при медиане наблюдения 5 лет частота повышения активности АЛТ ≥ 5 раз от верхнего предела нормы была сопоставимой в группе препарата Симпони® и контрольной группе в исследованиях.

В большинстве случаев это повышение было бессимптомным и снижалось/разрешалось после прекращения терапии голимумабом или коррекции сопутствующего лечения. Не было зарегистрировано таких случаев в контролируемых и неконтролируемых клинических исследованиях нр-АксСА (до 1 года). В контролируемых клинических исследованиях у пациентов с язвенным колитом повышение активности АЛТ ≥ 5 раз от верхнего предела нормы наблюдалось у сопоставимого процента пациентов, получивших индукционные дозы препарата Симпони® и получивших плацебо (0.3% и 1% соответственно). В контролируемых и неконтролируемых клинических исследованиях у пациентов с язвенным колитом при медиане наблюдения 2 года повышение активности АЛТ ≥ 5 раз от верхнего предела нормы отмечалось у 0.8% пациентов, принимавших препарат Симпони® во время исследования поддерживающей стадии терапии.

В ходе основных клинических исследований пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом, анкилозирующим спондилитом и нерентгенографическим аксиальным спондилоартритом у 1 пациента с предшествующими нарушениями функции печени и принимавшим разные лекарственные средства, в клиническом исследовании у пациентов с РА, развился неинфекционный гепатит с желтухой, закончившийся летальным исходом. Нельзя полностью исключить роль голимумаба, как фактора потенциально спровоцировавшего или усилившего проявления заболевания.

Реакции в месте инъекции

В контролируемых клинических исследованиях реакции в месте инъекции наблюдались у 5.4% пациентов в группах голимумаба по сравнению с 2.0% пациентов в контрольных группах. Большинство реакций в месте инъекции были легкими или умеренными; наиболее частым проявлением было покраснение в месте инъекции. При реакциях в месте инъекции отмена лекарственного препарата обычно не требуется.

В контролируемых исследованиях РА, АС, ПсА, нр-АксСА, тяжелой персистирующей астмы II и III фазы, и исследованиях ЯК II/III фазы ни у

одного из пациентов, которые получали голимумаб, не развились анафилактические реакции.

Аутоиммунные антитела

В контролируемых и неконтролируемых клинических исследованиях в течение 1 года 3.5% в группах голимумаба и 2.3% в контрольных группах были впервые выявлены антинейтрофильные антитела (в титрах 1:160 или выше). Антитела к двухцепочечной ДНК через 1 год наблюдения у пациентов с исходным отсутствием антител к двухцепочечной ДНК отмечались с частотой 1.1%.

Пациенты детского возраста

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит (пЮИА)

Профиль безопасности голимумаба изучался в исследованиях III фазы у 173 детей от 2 до 17 лет с пЮИА. Средняя продолжительность наблюдения составила около двух лет. В этом исследовании, тип и частота нежелательных явлений были в целом аналогичны наблюдавшимся у взрослых пациентов с РА.

Противопоказания

- гиперчувствительность к активному веществу или любым вспомогательным веществам
- туберкулез (ТБ) в активной форме или другие тяжелые инфекции, например, сепсис и оппортунистические инфекции
- умеренная или тяжелая сердечная недостаточность (NYHA класса III/IV)
- злокачественные новообразования
- детям с массой тела менее 40 кг (для показания - ювенильный идиопатический артрит (полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит (пЮИА))
- детский возраст до 18 лет за исключением показания Ювенильный идиопатический артрит
- беременность и нежелание соблюдения контрацепции
- период лактации

Лекарственные взаимодействия

Исследования взаимодействия не проводились.

Одновременное применение с другими биологическими препаратами

Одновременное применение препарата Симпони[®] с другими биологическими препаратами, используемыми по аналогичным показаниям, в том числе с анакинрой или абатацептом не рекомендуется.

Живые вакцины/лекарственные препараты, содержащие инфекционные агенты

Живые вакцины и лекарственные препараты, содержащие инфекционные агенты не следует применять в сочетании с Симпони[®].

Метотрексат

Несмотря на то, что сопутствующее применение метотрексата приводит к более высоким равновесным минимальным концентрациям Симпони® у пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом, или анкилозирующим спондилитом, эти данные не свидетельствуют о необходимости коррекции дозы Симпони® или метотрексата.

Голимумаб нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами.

Особые указания

Инфекции

Необходимо проводить постоянное наблюдение состояния пациентов для возможного выявления инфекций, включая туберкулез, до начала терапии Симпони®, а также на фоне терапии и после окончания терапии. Поскольку выведение голимумаба из организма может продолжаться до 5 месяцев, то необходимо продолжить наблюдение в течение этого периода времени. Нельзя проводить дальнейшую терапию Симпони®, если у пациента развивается тяжелая инфекция или сепсис.

Не следует проводить терапию Симпони® у пациентов с клинически значимыми и активными формами инфекций. Необходимо соблюдать осторожность при решении вопроса о терапии Симпони® у пациентов с хронической инфекцией или наличием рецидивирующей инфекции в анамнезе. Необходимо рекомендовать пациентам по возможности избегать воздействия потенциальных факторов риска развития инфекций.

Пациенты, принимающие блокаторы ФНО- α , в большей степени подвержены развитию серьезных инфекций.

Сообщалось о развитии бактериальных (включая сепсис и пневмонию), микобактериальных (включая туберкулез), инвазивных грибковых и оппортунистических инфекций, в том числе с летальным исходом, у пациентов, получающих терапию Симпони®. Некоторые из этих серьезных инфекций отмечались у пациентов, получавших сопутствующую иммуносупрессивную терапию, что могло предрасполагать к развитию инфекций, помимо наличия исходного заболевания. Необходимо постоянно наблюдать состояние пациентов и проводить полную диагностическую оценку состояния пациентов, у которых развиваются новые инфекции.

Терапию Симпони® необходимо прекратить при развитии у пациента новой серьезной инфекции или сепсиса, а также начать соответствующую противомикробную или противогрибковую терапию и проводить ее до достижения контроля над инфекционным заболеванием. У пациентов, которые проживали или временно пребывали в регионах, эндемичных по инвазивным грибковым инфекциям (например, гистоплазмоз, кокцидиомикоз или бластомикоз), необходимо тщательно оценить преимущества и риски терапии Симпони® перед началом терапии. У пациентов в группе риска, получавших терапию препаратом Симпони®, следует подозревать инвазивную грибковую инфекции, в случае развития серьезных системных заболеваний. Диагностику и противогрибковую

терапию у этих пациентов необходимо проводить после консультации с врачом, имеющим опыт в уходе за пациентами с инвазивными грибковыми инфекциями, если это возможно. *Туберкулез*

Сообщалось о развитии туберкулеза у пациентов, получающих терапию Симпони®. Следует отметить, что в большинстве этих сообщений наблюдались локальные или диссеминированные внелегочные формы туберкулеза. Перед началом терапии Симпони® необходимо провести обследование пациентов для исключения активных или неактивных ("латентных") форм туберкулеза. Это обследование должно включать подробный сбор анамнеза заболевания, в том числе данных о развитии туберкулеза у пациента или возможных предыдущих контактах с больными туберкулезом, а также о предшествующей и/или текущей иммуносупрессивной терапии. У всех пациентов необходимо выполнить соответствующие скрининговые тесты, т.е. туберкулиновую кожную пробу или анализ крови и рентгенографию органов грудной клетки (в соответствии с существующими рекомендациями). Рекомендуется регистрировать данные о проведении этих исследований в карте пациента. Лица, назначающие препарат, должны знать о риске ложноотрицательных результатов туберкулиновой кожной пробы, в частности, у пациентов с тяжелыми заболеваниями или ослаблением иммунной системы.

В случае установления диагноза активной формы туберкулеза начинать терапию Симпони® нельзя.

Если подозревается наличие латентной формы туберкулеза, необходимо проконсультироваться с врачом, имеющим опыт лечения туберкулеза. Во всех ситуациях, описанных ниже, необходимо тщательно оценить соотношение польза/риск для терапии Симпони®.

Если установлен диагноз неактивной ("латентной") формы туберкулеза, перед началом терапии Симпони® следует начать терапию латентной формы туберкулеза при помощи противотуберкулезных препаратов, в соответствии с существующими рекомендациями.

У пациентов с несколькими или значительными факторами риска развития туберкулеза, а также отрицательными результатами теста на латентную форму туберкулеза, необходимо рассмотреть вопрос о назначении противотуберкулезной терапии перед началом терапии Симпони®. Применение противотуберкулезной терапии также необходимо рассмотреть перед началом терапии Симпони® тех пациентов, у которых ранее отмечалась латентная или активная форма туберкулеза и нельзя подтвердить проведение адекватного курса терапии.

Сообщались случаи развития активного туберкулеза у пациентов, получавших терапию препаратом Симпони® во время и после лечения латентного туберкулеза. Пациенты, получающие терапию препаратом Симпони®, в том числе пациенты с отрицательными результатами теста на латентный туберкулез, пациенты, получающие терапию по поводу латентного туберкулеза, и пациенты, которых ранее лечили от туберкулеза,

требуют тщательного наблюдения на предмет появления признаков и симптомов активного туберкулеза.

Всем пациентам необходимо разъяснить, что нужно обращаться к врачу при появлении на фоне терапии Симпони® признаков/симптомов, которые могут свидетельствовать о развитии туберкулеза (например, персистирующий (постоянный) кашель, общая слабость/снижение массы тела, субфебрильная температура).

Реактивация вируса гепатита В

Есть сообщения о реактивации гепатита В у пациентов, получающих терапию антагонистами ФНО- α , включая Симпони®, которые являются хроническими носителями вируса (т.е. имеют положительную реакцию на поверхностный антиген вируса). В некоторых случаях отмечался летальный исход.

Перед началом терапии Симпони® необходимо проводить обследование на инфекцию HBV. Пациентов, у которых отмечается положительная реакция на инфекцию HBV, необходимо проконсультировать у врачей, имеющих опыт лечения гепатита В.

Состояние носителей вируса HBV, которым требуется терапия Симпони®, необходимо постоянно наблюдать для выявления возможных признаков и симптомов активации инфекции HBV на фоне терапии, а также в течение нескольких месяцев после окончания терапии. Соответствующие данные о лечении пациентов, являющихся носителями HBV, с использованием противовирусной терапии в сочетании с антагонистами ФНО- α для профилактики реактивации HBV отсутствуют. Пациентам, у которых развивается реактивация HBV, необходимо прекратить терапию Симпони® и начать эффективную противовирусную терапию в сочетании с поддерживающим лечением.

Злокачественные опухоли и лимфопролиферативные заболевания

Потенциальная роль терапии блокаторами ФНО в развитии злокачественных опухолей неизвестна. Согласно имеющимся данным, нельзя исключить возможный риск развития лимфом, лейкозов или других злокачественных опухолей у пациентов, получающих терапию антагонистами ФНО- α . Необходимо соблюдать осторожность при решении вопроса о назначении терапии блокаторами ФНО- α у пациентов со злокачественными опухолями в анамнезе, а также при решении вопроса о продолжении терапии у пациентов, у которых развиваются злокачественные опухоли.

Злокачественные опухоли у детей

Существуют постмаркетинговые сообщения о развитии злокачественных опухолей (в том числе с летальным исходом) у детей, подростков и молодых людей (в возрасте до 22 лет), получавших терапию препаратами, блокирующими ФНО- α (с началом терапии в возрасте ≤ 18 лет). Примерно в половине этих случаев отмечалось развитие лимфом. В других случаях отмечались другие злокачественные опухоли, включая редкие, которые обычно развиваются при иммуносупрессии. Нельзя исключить риск

развития злокачественных опухолей у детей и подростков, получающих терапию ФНО-блокаторами.

Лимфома и лейкоз

В контролируемых фазах клинических исследований всех препаратов, блокирующих ФНО- α , включая Симпони[®], случаи лимфомы наблюдались чаще среди пациентов, получавших терапию блокаторами ФНО- α , по сравнению с контрольной группой пациентов. В клинических исследованиях Симпони[®] II и III фазы частота встречаемости лимфомы у пациентов, которые получали терапию Симпони[®], была выше, чем ожидаемая частота в общей популяции. Сообщались случаи лейкозов у пациентов, которые получали терапию препаратом Симпони[®].

Отмечается повышение исходного риска лимфомы и лейкозов у пациентов с ревматоидным артритом с длительным воспалительным заболеванием с высокой активностью, что осложняет оценку риска.

При применении других ФНО-блокаторов в редких случаях наблюдалось развитие гепатолиенальной Т-клеточной лимфомы (HSTCL). Этот редкий тип Т-клеточной лимфомы протекает крайне агрессивно и, как правило, приводит к смерти. Большинство из этих пациентов были подростками или совершеннолетними молодыми людьми мужского пола.

Почти все пациенты во время постановки диагноза или до этого вместе с ФНО-блокатором получали азатиоприн (АЗА) или 6-меркаптопурин (6-МР). Потенциальный риск комбинации препарата Симпони[®] и АЗА или 6-МР должен быть внимательно изучен. Риск развития гепатолиенальной Т-клеточной лимфомы у пациентов, находящихся на лечении ФНО-блокаторами, нельзя исключать.

Другие злокачественные опухоли, помимо лимфомы

В контролируемых клинических исследованиях Симпони[®] II и III фазы у пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом, анкилозирующим спондилитом и язвенным колитом, частота других злокачественных опухолей (за исключением немеланомного рака кожи), была сходной в группе терапии Симпони[®] и контрольной группе.

Дисплазия/злокачественная опухоль толстой кишки

Неизвестно, увеличивает ли препарат Симпони[®] риск развития дисплазии или злокачественной опухоли толстой кишки. Все пациенты с язвенным колитом, подверженные повышенному риску развития дисплазии или злокачественной опухоли толстой кишки (например, пациенты с длительным язвенным колитом или первичным склерозирующим холангитом), или с ранее подтвержденной дисплазией или злокачественной опухолью толстой кишки, должны регулярно проходить обследование на выявление признаков дисплазии, как до начала, так и в период применения лекарственного препарата. Это обследование должно включать колоноскопию и биопсию. Каждый случай дисплазии, впервые выявленной в период применения препарата Симпони[®], должен быть внимательно рассмотрен в связи с необходимостью принятия решения о продолжении или прекращении терапии; решение должно быть принято на

основании оценки рисков и пользы терапии для каждого индивидуального случая.

В клиническом исследовании, оценивающем применение препарата Симпони® у пациентов с тяжелой персистирующей астмой, злокачественные опухоли у пациентов, получавших препарат Симпони®, встречались чаще, чем в контрольной группе. Значимость данного факта не установлена.

В клиническом исследовании с применением другого ингибитора ФНО α инфликсимаба у пациентов с умеренной и тяжелой ХОБЛ зарегистрирована большая частота опухолей легких, головы и шеи в группе ингибитора ФНО по сравнению с контрольной группой. Все пациенты были заядлыми курильщиками. Необходимо соблюдать осторожность при применении любого антагониста ФНО- α у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, а также у пациентов с повышенным риском злокачественных опухолей вследствие интенсивного курения.

Рак кожи

Меланома и Карцинома Меркеля была зарегистрирована у пациентов, проходивших лечение ФНО-блокаторами, в том числе препаратом Симпони®. Периодическое обследование кожи рекомендуется для всех пациентов, в особенности при наличии факторов риска развития рака кожи.

Застойная сердечная недостаточность (ЗСН)

На фоне терапии блокаторами ФНО- α (включая Симпони®) отмечались случаи декомпенсации застойной сердечной недостаточности (ЗСН), а также новые случаи ЗСН. Некоторые случаи имели летальный исход. В клинических исследованиях с применением других ФНО- α наблюдалось прогрессирование сердечной недостаточности и повышение смертности по причине ЗСН. Применение Симпони® у пациентов с ЗСН не изучалось. Симпони® необходимо применять с осторожностью у пациентов с легкой сердечной недостаточностью (NYHA класса I/II) и тщательно наблюдать за состоянием этих пациентов. Кроме того, следует прекратить терапию Симпони® тех пациентов, у которых отмечается прогрессирование симптомов сердечной недостаточности или впервые развиваются симптомы сердечной недостаточности.

Неврологические явления

Применение блокаторов ФНО- α , включая Симпони®, было ассоциировано со впервые возникшими клиническими симптомами и/или радиологическими признаками демиелинизирующих нарушений центральной нервной системы или их обострением, включая рассеянный склероз и периферические демиелинизирующие нарушения. У пациентов с уже существующими или недавно развившимися демиелинизирующими расстройствами необходимо тщательно оценить соотношение пользы и риска для терапии блокаторами ФНО- α . При развитии данных нарушений необходимо решить вопрос об отмене Симпони®.

Хирургические вмешательства

Существует ограниченный опыт по безопасности терапии Симпони® у пациентов, которым проводятся хирургические вмешательства, включая артропластику. При планировании хирургического вмешательства необходимо принимать во внимание длительный период полувыведения препарата. Состояние пациента, которому требуется хирургическое вмешательство и который получает терапию Симпони®, необходимо тщательно постоянно наблюдать для отслеживания возможного развития инфекций, с принятием адекватных мер при необходимости.

Иммуносупрессия

Существует потенциальная вероятность воздействия ингибиторов ФНО, включая препарат Симпони®, на иммунитет против инфекций и опухолей, связанная с блокадой воспаления и модуляцией клеточного ответа, опосредуемых через ФНО- α .

Аутоиммунные процессы

Относительный дефицит ФНО- α на фоне терапии блокаторами ФНО может приводить к развитию аутоиммунных процессов. Если после терапии Симпони® у пациента развиваются симптомы, свидетельствующие о волчаночном синдроме, а также отмечается положительная реакция на антитела к двуцепочечной ДНК, терапию Симпони® необходимо прекратить.

Гематологические реакции

Отмечались постмаркетинговые сообщения о развитии панцитопении, лейкопении, нейтропении, апластической анемии и тромбоцитопении у пациентов, получающих терапию блокаторами ФНО- α . В клинических исследованиях в редких случаях на фоне терапии Симпони® отмечалась цитопения, включая панцитопению. Всем пациентам следует рекомендовать немедленно обращаться к врачу при развитии признаков и симптомов, которые могут свидетельствовать о снижении концентрации клеточных элементов крови (например, персистирующей лихорадки, кровоподтеков, кровотечений, бледности). У пациентов с подтвержденными гематологическими нарушениями необходимо решение вопроса о прекращении терапии Симпони®.

Одновременная терапия антагонистами ФНО- α и анакинрой

В клинических исследованиях одновременная терапия анакинрой и другими блокаторами ФНО- α , этанерцептом, сопровождалась серьезными инфекциями и нейтропенией, не давая клинического преимущества. Учитывая характер нежелательных явлений, которые отмечались на фоне данной комбинированной терапии, подобные токсические эффекты также могут наблюдаться при применении анакинры в комбинации с другими блокаторами ФНО- α . Таким образом, не рекомендуется применять Симпони® в комбинации с анакинрой.

Одновременная терапия антагонистами ФНО- α и абатацептом

В клинических исследованиях одновременная терапия антагонистами ФНО- α и абатацептом сопровождалась повышением риска инфекций,

включая серьезные инфекции, по сравнению с монотерапией антагонистами ФНО- α , без усиления клинического эффекта. Не рекомендуется применять Симпони[®] в комбинации с абатацептом.

Совместное применение с другими биологическими препаратами

Недостаточно данных относительно совместного применения препарата Симпони[®] и других биологических препаратов, предназначенных для применения по тем же показаниям. Совместное применение препарата Симпони[®] с данными препаратами не рекомендуется в виду возможного увеличения риска развития инфекций, а также других фармакологических взаимодействий.

Смена терапии различными биологическими БМАРП

Следует соблюдать осторожность при переводе с одного биологического препарата на другой, так как перекрестная биологическая активность может увеличить риск развития побочных действий, в том числе и инфекций.

Вакцинация

Пациенты, получающие терапию Симпони[®], могут получать вакцины, за исключением живых вакцин. Данные, касающиеся реакций на вакцинацию или возможности вторичного инфицирования живыми вакцинами у пациентов, проходящих лечение ФНО-блокаторами, ограничены. Использование живых вакцин может стать причиной развития клинических инфекций, в том числе генерализованных.

Также к развитию клинических инфекций, в том числе генерализованных, могут привести другие виды терапевтических инфекционных агентов, такие, как живые ослабленные бактерии (например, при инстилляции мочевого пузыря бациллами Кальметта-Герена для лечения рака). Не рекомендуется применять терапевтические инфекционные агенты в комбинации с препаратом Симпони[®].

Аллергические реакции

Согласно опыту постмаркетингового применения, после введения Симпони[®] отмечались серьезные реакции системной гиперчувствительности (включая анафилактические реакции). Некоторые из этих реакций отмечались после первого введения Симпони[®]. При развитии анафилактической реакции или других серьезных аллергических реакций, необходимо немедленно прекратить терапию Симпони[®] и начать соответствующее лечение.

Чувствительность к латексу

Колпачок иглы заполненного шприца произведен из сухого натурального каучука, содержащего латекс, и может вызвать аллергические реакции у лиц, чувствительных к латексу.

Особые популяции

Пожилые люди (≥ 65 лет)

В исследованиях III фазы, в которых участвовали пациенты с ревматоидным артритом, псориатическим артритом, анкилозирующим спондилитом и язвенным колитом, в целом не отмечалось различий по

нежелательным явлениям, серьезным нежелательным явлениям и серьезным инфекциям у пациентов в возрасте 65 лет и старше, которые получали Симпони[®], по сравнению с более молодыми пациентами. Тем не менее, необходимо соблюдать осторожность при лечении пожилых людей и уделять особое внимание возможному развитию инфекций. Не было пациентов с нерентгенографическим аксиальным спондилоартритом ≥ 45 лет.

Нарушение функции почек и печени

У пациентов с нарушениями функции почек или печени специфических исследований Симпони[®] не проводилось. У пациентов с нарушением функции печени Симпони[®] необходимо применять с осторожностью.

Пациенты детского возраста

Вакцинации

Если это возможно, пациентам детского возраста рекомендуется пройти вакцинацию в соответствии с национальным календарем вакцинации до начала терапии препаратом Симпони[®].

Вспомогательные вещества

Симпони[®] содержит сорбитол (E420). Пациенты с редкими наследственными нарушениями, связанными с непереносимостью фруктозы, не должны принимать Симпони[®].

Вероятность медицинской ошибки

Препарат Симпони[®] зарегистрирован в дозировке 50 мг и 100 мг для подкожного введения. Во избежание передозировки, препарат необходимо применять строго в дозах соответствующих показаниям.

Фертильность, беременность и лактация

Женщины репродуктивного возраста

Женщины репродуктивного возраста должны соблюдать адекватные меры по контрацепции для предотвращения беременности, а также продолжать их соблюдение в течение не менее 6 месяцев после последнего введения голиумаба.

Беременность

Исследования препарата Симпони[®] у беременных женщин не проводились.

Вследствие ингибирования ФНО- α введение голиумаба во время беременности может повлиять на иммунный ответ у новорожденных. В исследованиях на животных не отмечалось прямых или непрямых отрицательных эффектов в отношении беременности, развития эмбриона/плода, родов или постнатального развития. Применение голиумаба во время беременности не рекомендуется. Назначать препарат во время беременности следует только по крайней необходимости. Голиумаб проникает через плаценту. Если голиумаб принимался во время беременности, то необходимо помнить, что после введения матери во время беременности моноклональных антител, блокирующих ФНО- α , антитела обнаруживались до 6 месяцев в сыворотке рожденного ребенка.

Таким образом, у таких детей может отмечаться повышенный риск инфекций.

Введение живых вакцин детям, которые подвергались воздействию голимумаба во внутриутробном периоде, не рекомендуется в течение 6 месяцев после последнего введения голимумаба матери во время беременности.

Грудное вскармливание

Отсутствуют данные о проникновении голимумаба в молоко человека и его абсорбции в системный кровоток после приема внутрь. Было показано, что голимумаб проникает в грудное молоко у обезьян. Поскольку у женщин с молоком экскретируются иммуноглобулины, грудное вскармливание на фоне терапии голимумабом, а также в течение не менее 6 месяцев после окончания терапии, не рекомендуется.

Фертильность

Исследований фертильности у животных на фоне введения голимумаба не проводилось. При исследовании фертильности у мышей на фоне введения аналогичных антител, которые селективно ингибируют функциональную активность ФНО- α , не отмечалось значительного влияния на фертильность.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Симпони[®] может незначительно влиять на способность к вождению автомобиля и управлению механизмами. На фоне терапии Симпони[®] может развиваться головокружение.

Передозировка

В одном из клинических исследований внутривенно вводились однократные дозы до 10 мг/кг, при этом дозолимитирующей токсичности не отмечалось. При передозировке рекомендуется постоянное наблюдение за состоянием пациента для выявления возможных признаков или симптомов побочных эффектов и в случае их проявления требуется незамедлительно проводить соответствующую симптоматическую терапию.

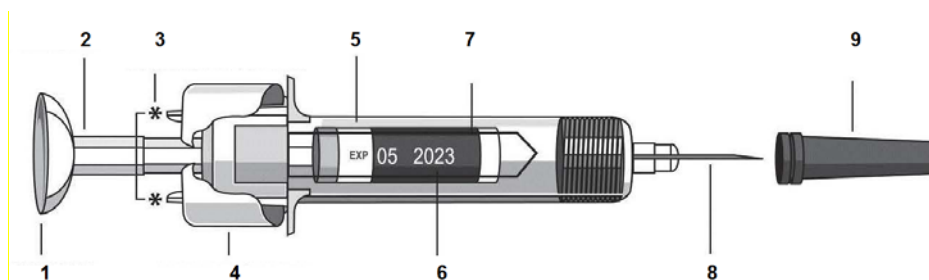
Форма выпуска и упаковка

По 1 мл препарата поставляется в предварительно заполненном шприце или в одноразовом автоинжекторе с устройством SmartJect[®].

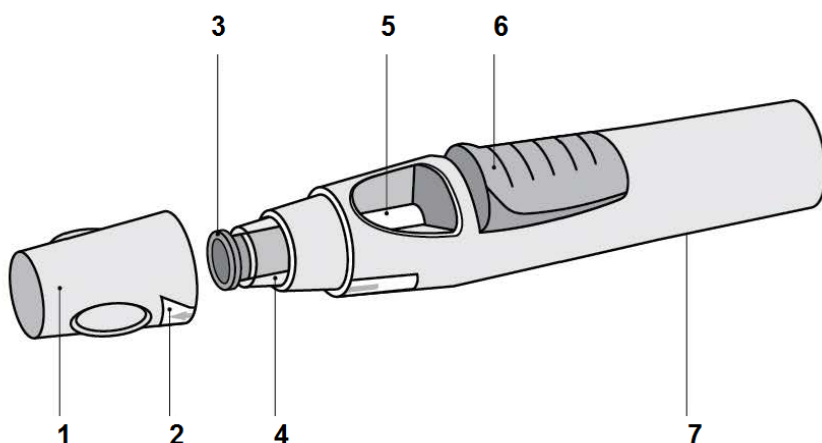
1 предварительно заполненный шприц или 1 автоинжектор с устройством SmartJect[®] вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную пачку.

Одноразовый шприц из стекла типа 1, с фиксированной иглой из нержавеющей стали, снабжен пассивной защитой, закупорен заглушкой, покрытой оболочкой, а игла закрыта защитным колпачком для предотвращения протекания раствора через иглу и для защиты иглы до ее

использования. Защитный колпачок иглы произведен с использованием сухой натуральной резины, содержащей латекс. Автоинжектор состоит из предварительно заполненного шприца, встроенного в пластиковый корпус (см. ниже).



- | | |
|--|-----------------------------------|
| 1 – наконечник поршня | 5 – корпус |
| 2 – поршень | 6 – место указания срока годности |
| 3 – клипсы активации предохранителя иглы | 7 – смотровое окно |
| 4 – крылья предохранителя иглы | 8 – игла |
| 9 – защитный колпачок иглы | |



- | | |
|------------------------------|-----------------------------------|
| 1 – защитный колпачок | 5 – смотровое окно |
| 2 – защитная пленка | 6 – кнопка |
| 3 – предохранительная втулка | 7 – место указания срока годности |
| 4 – прозрачная секция | |

Особые меры предосторожности при утилизации и обращении

Перед инъекцией необходимо достать предварительно заполненную шприц-ручку/одноразовый автоинжектор SmartJect® (Смарт Джект) из холодильника и в течение 30 минут подержать ее при комнатной температуре. Не встряхивать!

Раствор является прозрачным или слегка опалесцирующим, бесцветным или светло-желтым, и может содержать небольшое количество прозрачных или белых белковых частиц. Для растворов, содержащих белок, их появление допустимо.

Симпони® не следует применять, если раствор изменил цвет, является мутным или содержит видимые инородные частицы.

Все количество неиспользованного препарата, а также отходы необходимо утилизировать в соответствии с региональными требованиями.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке, в защищенном от света месте при температуре от 2 °С до 8 °С. Не замораживать! Не встряхивать!

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

2 года

Не использовать по истечении срока годности препарата.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Бакстер Фармасьютикал Солюшнз ЛЛС, США

927 Саутс Карри Пайк, Блумингтон, Индиана 47403

Упаковщик

Силаг АГ, Швейцария

Владелец регистрационного удостоверения

ООО “Джонсон & Джонсон”, Россия

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии (предложения) от потребителей по качеству лекарственных средств и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

филиал ООО “Джонсон & Джонсон” в Республике Казахстан

050040, г. Алматы, ул. Тимирязева, 42, павильон № 23 «А»

Тел.: +7 (727) 356 88 11

e-mail: DrugSafetyKZ@its.jnj.com