

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Симпони, 50 мг/0,5 мл, раствор для подкожного введения.

Симпони, 45 мг/0,45 мл, раствор для подкожного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1. Общее описание

Голимумаб – это человеческие моноклональные антитела класса IgG1κ, которые вырабатываются линией клеток мышинной гибридомы, полученной с применением технологии рекомбинантной ДНК.

2.2. Качественный и количественный состав:

Действующее вещество: голимумаб.

Симпони, 50 мг/0,5 мл, раствор для подкожного введения.

Каждый шприц содержит 50,0 мг голимумаба в 0,5 мл раствора.

Каждая шприц-ручка SmartJect содержит 50 мг голимумаба в 0,5 мл раствора.

Симпони, 45 мг/0,45 мл, раствор для подкожного введения.

Каждая шприц-ручка VarioJect содержит 45 мг голимумаба в 0,45 мл раствора.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: сорбитол (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного введения.

Прозрачный или опалесцирующий, бесцветный или светло-желтый раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Ревматоидный артрит

Препарат Симпони в комбинации с метотрексатом (МТ) применяют по следующим показаниям:

- лечение активного ревматоидного артрита у взрослых пациентов, у которых ответ на терапию базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), включая МТ, оказался неадекватным;
- лечение тяжелого, активного и прогрессирующего ревматоидного артрита у взрослых пациентов, не получавших ранее МТ.

Применение препарата Симпони в комбинации с МТ задерживает рентгенологическое прогрессирование структурных повреждений и улучшает физическую функцию. Препарат Симпони может применяться у пациентов, которые ранее получали один или несколько ингибиторов ФНО.

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит

Препарат Симпони в комбинации с МТ показан для лечения полиартикулярного ювенильного идиопатического артрита у детей в возрасте 2 лет и старше, у которых ответ на предшествующую терапию МТ оказался неадекватным.

Псориатический артрит

Препарат Симпони применяют в виде монотерапии или в комбинации с МТ для лечения активного и прогрессирующего псориатического артрита у взрослых пациентов, у которых ответ на терапию БПВП оказался неадекватным.

Применение препарата Симпони задерживает рентгенологическое прогрессирование структурных повреждений у пациентов с симметричным периферическим полиартритом, а также улучшает физическую функцию.

Аксиальный спондилоартрит

Анкилозирующий спондилит

Препарат Симпони применяют для лечения тяжелого, активного анкилозирующего спондилита у взрослых пациентов, у которых ответ на стандартную терапию оказался неадекватным.

Нерентгенографический аксиальный спондилоартрит

Препарат Симпони применяют 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 ответ на терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) оказался неадекватным, или при наличии непереносимости НПВП.

Язвенный колит

Препарат Симпони применяют для лечения среднетяжелого и тяжелого активного язвенного колита у взрослых пациентов, у которых ответ на стандартную терапию (с

применением кортикостероидов и 6-меркаптопурина или азатиоприна) оказался неадекватным, или при наличии непереносимости или противопоказаний к стандартной терапии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Симпони следует 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.

Режим дозирования

Взрослые (≥ 18 лет)

Ревматоидный артрит

Препарат Симпони 50 мг вводят подкожно ежемесячно в один и тот же день месяца.

Препарат Симпони применяют в комбинации с метотрексатом.

Псориатический артрит, анкилозирующий спондилит или нерентгенографический аксиальный спондилоартрит

Препарат Симпони 50 мг вводят подкожно ежемесячно в один и тот же день месяца.

Для всех вышеуказанных показаний данные на текущий момент свидетельствуют о развитии клинического ответа между 12–14 неделями терапии (3–4 инъекции). При отсутствии эффекта в течение указанного срока необходимо оценить целесообразность дальнейшего применения препарата.

Пациенты с массой тела более 100 кг

Для всех вышеуказанных показаний у пациентов с ревматоидным артритом (РА), псориатическим артритом (ПсА), анкилозирующим спондилитом (АС) или нерентгенографическим аксиальным спондилоартритом с массой тела более 100 кг при отсутствии адекватного ответа после 3–4 инъекций возможно рассмотреть увеличение дозы голимумаба до 100 мг ежемесячно, принимая во внимание возможное увеличение риска серьезных неблагоприятных реакций, связанного с повышением дозы. При отсутствии эффекта после 3–4 инъекций голимумаба по 100 мг необходимо повторно оценить целесообразность дальнейшего применения.

Язвенный колит

Пациенты с массой тела менее 80 кг

Первая доза препарата Симпони составляет 200 мг подкожно, затем 100 мг через 2 недели.

У пациентов с адекватным ответом на лечение следует использовать дозу 50 мг на 6 неделе и далее каждые 4 недели. У пациентов с неадекватным ответом на лечение может быть

целесообразно продолжение терапии в дозе 100 мг на 6 неделе и далее каждые 4 недели.

Пациенты с массой тела 80 кг и более

Первая доза препарата Симпони составляет 200 мг подкожно, затем 100 мг через 2 недели, и далее 100 мг каждые 4 недели.

Во время поддерживающего лечения возможно постепенное снижение дозы кортикостероидов в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Данные на текущий момент свидетельствуют о развитии клинического ответа между 12–14 неделями терапии (через 4 инъекции). При отсутствии эффекта в течение указанного срока необходимо оценить целесообразность дальнейшего применения препарата.

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит (пЮИА)

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит у детей с массой тела менее 40 кг

Препарат Симпони в дозе 30 мг/м² вводят ежемесячно в один и тот же день месяца. Назначаемый объем инъекции выбирают на основании роста и массы тела пациента в соответствии с таблицей 1. Для применения препарата у детей с пЮИА с массой тела менее 40 кг используют предварительно заполненную шприц-ручку VarioJect.

Таблица 1. Доза (мл) препарата Симпони в соответствии с массой тела и ростом у пациентов с пЮИА.

		Общая масса тела (кг)						
		10-12	13-17	18-22	23-27	28-32	33-37	38-39
		Доза (мл)						
Рост (см)	70 до < 75	0,15	0,15	0,2				
	75 до < 85	0,15	0,15	0,2	0,2			
	85 до < 95	0,15	0,2	0,2	0,25	0,25	0,3	
	95 до < 105	0,15	0,2	0,2	0,25	0,25	0,3	0,3
	105 до < 115	0,15	0,2	0,25	0,25	0,3	0,3	0,3
	115 до < 125	0,2	0,2	0,25	0,25	0,3	0,3	0,35
	125 до < 135		0,2	0,25	0,3	0,3	0,35	0,35
	135 до < 145		0,25	0,25	0,3	0,3	0,35	0,35
	145 до < 155			0,25	0,3	0,35	0,35	0,4
	155 до < 165			0,3	0,3	0,35	0,35	0,4
	165 до < 175				0,35	0,35	0,4	0,4
	175 до < 180					0,35	0,4	0,4

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит у детей с массой тела не менее 40 кг

Препарат Симпони в дозе 50 мг вводят ежемесячно в один и тот же день месяца.

Данные на текущий момент свидетельствуют о развитии клинического ответа между 12–14 неделями терапии (после 3-4 доз). При отсутствии эффекта в течение указанного срока необходимо оценить целесообразность дальнейшего применения препарата.

Пропуск инъекции

Если инъекция не была проведена в запланированную дату, следующее введение препарата должно быть произведено так скоро, как это возможно. В случае самостоятельного введения препарата Симпони пациентом не следует увеличивать дозу в целях компенсации пропущенной инъекции.

Если со времени плановой даты инъекции прошло менее 2 недель, очередная инъекция должна быть выполнена в той же дозе, что и обычно, и далее терапия продолжена в соответствии с прежним режимом.

Если со времени плановой даты инъекции прошло более 2 недель, очередная инъекция должна быть выполнена в той же дозе, что и обычно, и далее терапия продолжена в новом режиме.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты (≥ 65 лет)

Коррекция дозы у пожилых пациентов не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек и/или печени

Действие препарата Симпони не изучалось у таких пациентов. Дать какие-либо специальные рекомендации по дозированию нельзя.

Дети (< 18 лет)

Безопасность и эффективность препарата Симпони изучалась только у пациентов с полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом в возрасте до 18 лет.

Способ применения

Подкожно.

После обучения технике подкожных инъекций пациенты могут сами вводить себе препарат Симпони, если врач считает это возможным. При этом врачу следует продолжать наблюдение за пациентом. Пациентов необходимо проинструктировать, что им следует вводить весь объем препарата Симпони согласно инструкции по медицинскому применению. Если требуется сделать несколько инъекций одновременно, препарат вводится в различные части тела.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Препарат Симпони содержит сорбитол. Пациентам с редким наследственным заболеванием непереносимости фруктозы противопоказан прием препарата Симпони.
- Активный туберкулез (ТБ) или иные тяжелые инфекционные процессы, такие как сепсис и оппортунистические инфекции (см. раздел 4.4).
- Умеренная или тяжелая сердечная недостаточность (III/IV класс по NYHA).
- Беременность.
- Период кормления грудью.
- Детский возраст до 18 лет (при пЮИА – менее 2 лет).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Инфекции

Перед назначением препарата Симпони, в ходе терапии и в течение 5 месяцев после ее окончания пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на предмет развития инфекций. В случае развития тяжелых инфекций или сепсиса терапия должна быть прекращена (см. раздел 4.3).

Препарат Симпони не следует назначать пациентам с клинически выраженной активной инфекцией. Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата Симпони у пациентов с хронической инфекцией или рецидивирующей инфекцией в анамнезе. Пациентам рекомендуется по возможности избегать воздействия потенциальных факторов риска инфекции.

Пациенты, получающие терапию ингибиторами ФНО, подвержены большему риску развития инфекционного процесса. Имеются сообщения о развитии бактериальных (включая сепсис и пневмонию), микобактериальных (туберкулеза), инвазивных грибковых и оппортунистических инфекций, в том числе с летальным исходом, у пациентов, получавших ингибиторы ФНО, включая препарат Симпони. При этом у пациентов в основном наблюдалась диссеминированная, а не местная инфекция. В некоторых случаях серьезные инфекции развивались у пациентов, получавших сопутствующую терапию иммуносупрессантами, которая, как и само заболевание, предрасполагает к развитию инфекций. Пациенты с новыми случаями инфекционных заболеваний должны быть тщательно обследованы. Применение препарата Симпони должно быть прекращено в случаях тяжелых инфекций или сепсиса с последующим назначением соответствующей

антибактериальной или противогрибковой терапии, вплоть до контроля инфекционного процесса.

Перед началом или в процессе лечения препаратом Симпони пациентов, посещавших или проживавших в регионах, эндемичных по инвазивным микозам, таким как гистоплазмоз, кокцидиоидомикоз или бластомикоз, необходимо тщательно взвесить возможную пользу и риск лечения препаратом Симпони. У пациентов в зоне риска, получающих терапию препаратом Симпони, при возникновении серьезного системного заболевания необходимо учитывать возможность развития инвазивного микоза. У некоторых пациентов с активной инфекцией результаты анализов на антигены и антитела могут быть отрицательными. Необходимо рассмотреть возможность назначения эмпирической противогрибковой терапии еще до завершения процесса диагностики заболевания. Решение о назначении эмпирической противогрибковой терапии должно быть принято с учетом риска развития тяжелого микоза и риска, возникающего при применении противогрибковой терапии, по возможности, после консультации с врачом-специалистом в области диагностики и лечения инвазивных микозов.

Туберкулез

Сообщались случаи развития активного туберкулеза у пациентов, получавших терапию препаратом Симпони. Большинство случаев туберкулеза было с внелегочной локализацией в виде как локального, так и диссеминированного заболевания.

До начала терапии препаратом Симпони пациента следует внимательно обследовать на предмет выявления как активного, так и латентного туберкулезного процесса. Обследование должно включать в себя тщательный сбор анамнеза, в том числе необходимо выяснить, имелось ли заболевание туберкулезом у пациента в прошлом, были ли контакты с больными туберкулезом, а также проводилась или проводится ли терапия иммуносупрессантами. Следует провести необходимые скрининг-тесты (рентгенологическое исследование грудной клетки, туберкулиновая проба). При этом следует учитывать, что у тяжелобольных пациентов и у пациентов с иммуносупрессией может быть получена ложноотрицательная туберкулиновая проба.

При диагностировании активного туберкулеза терапию препаратом Симпони начинать нельзя (см. раздел 4.3).

При подозрении на латентный туберкулез следует провести консультацию фтизиатра. Во всех случаях, описанных далее, следует тщательно оценить возможный риск и ожидаемую пользу терапии препаратом Симпони.

При диагностировании латентного туберкулеза следует начать соответствующую терапию до начала терапии препаратом Симпони.

У пациентов с несколькими или значительными факторами риска развития туберкулеза, но у которых латентный туберкулез не подтвержден тестом, следует рассмотреть необходимость противотуберкулезной терапии до начала терапии препаратом Симпони.

Следует рассмотреть необходимость использования противотуберкулезной терапии до начала терапии препаратом Симпони у пациентов с активным или латентным туберкулезом в анамнезе, для которых адекватный курс терапии не может быть подтвержден.

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.

Пациентам следует обратиться к врачу при появлении признаков или симптомов туберкулеза (непроходящий кашель, истощение/уменьшение веса, субфебрильная лихорадка) во время или после терапии препаратом Симпони.

Реактивация вируса гепатита В

Как и при лечении другими иммуносупрессантами, терапия ингибиторами фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) сопровождалась реактивацией вируса гепатита В у хронических носителей вируса (при положительном тесте на поверхностный антиген), в том числе с развитием летального исхода. Все пациенты перед началом терапии должны быть обследованы для исключения вирусного гепатита В. Хронические носители вируса гепатита В должны находиться под тщательным наблюдением перед началом лечения, во время лечения и в течение нескольких месяцев после прекращения лечения препаратом Симпони.

Данные об эффективности сочетанного применения противовирусной терапии и ингибиторов ФНО-α у пациентов – хронических вирусоносителей недоступны.

При реактивации вирусной инфекции лечение препаратом Симпони должно быть прекращено и назначена соответствующая противовирусная терапия.

Злокачественные опухоли

Возможная роль терапии ингибиторами ФНО-α в развитии злокачественных опухолей не установлена, однако, основываясь на текущих данных, нельзя исключить риск развития лимфом, лейкозов и иных злокачественных опухолей на фоне анти-ФНО-α терапии. Необходимо соблюдать осторожность при назначении ингибиторов ФНО пациентам со

злокачественными опухолями в анамнезе или при продолжении терапии в случае развития злокачественной опухоли.

Злокачественные опухоли у детей

В ходе постмаркетинговых исследований сообщались случаи образования злокачественных опухолей, некоторые с летальным исходом, у детей, подростков и совершеннолетних молодых людей (в возрасте до 22 лет), которые получали ингибиторы ФНО (начало терапии в возрасте ≤ 18 лет). Приблизительно в половине случаев сообщалось о лимфомах. Другие случаи представлены рядом различных злокачественных опухолей, включающим злокачественные опухоли, которые обычно не отмечаются у детей и подростков. Большинство пациентов получали сопутствующую терапию иммуносупрессантами, такими как метотрексат, азатиоприн или 6-меркаптопурин. Риск развития злокачественных опухолей у детей и подростков, получавших терапию ингибиторами ФНО, не может быть исключен.

Лимфома и лейкоз

В контролируемых клинических исследованиях терапии всеми ингибиторами ФНО, включая препарат Симпони, случаи лимфомы регистрировали чаще у пациентов, получавших лечение ингибиторами ФНО, чем в контрольной группе. В клинических исследованиях 2b и 3 фазы клинических исследований РА, ПсА и АС частота лимфомы у пациентов, получавших препарат Симпони, была выше ожидаемой частоты в общей популяции. Сообщались случаи развития лейкоза у пациентов, получавших терапию ингибиторами ФНО, включая препарат Симпони. Так как риск развития лимфомы и лейкоза повышен у пациентов с ревматоидным артритом с затянувшимся, высокоактивным воспалительным заболеванием, то оценка риска затруднена.

В пострегистрационном периоде сообщалось о редких случаях развития гепатолиенальной Т-клеточной лимфомы при терапии ингибиторами ФНО (см. раздел 4.8). Этот редкий вид Т-клеточной лимфомы характеризуется очень агрессивным течением заболевания и обычно заканчивается летальным исходом. Почти все случаи были зарегистрированы у пациентов с болезнью Крона или у пациентов с язвенным колитом. Большинство из них сообщалось у подростков или молодых взрослых мужчин. Почти все из этих пациентов получали терапию азатиоприном или 6-меркаптопурином совместно с ингибитором ФНО во время или до постановки диагноза. Следует тщательно оценить возможный риск одновременного применения азатиоприна или 6-меркаптопурина и препарата Симпони. Нельзя исключить риск развития гепатолиенальной лимфомы у пациентов, получающих ингибиторы ФНО.

Нелимфоцитарные злокачественные опухоли

В контролируемых клинических исследованиях препарата Симпони 2b и 3 фазы у пациентов с РА, ПсА, АС и язвенным колитом (ЯК) частота других злокачественных опухолей (за исключением немеланомного рака кожи) была сходной в группе препарата Симпони и контрольной группе.

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 (см. раздел 4.8). Значимость данного факта не установлена.

В клиническом исследовании с применением другого ингибитора ФНО- α , инфликсимаба, у пациентов с умеренной и тяжелой хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) зарегистрирована большая частота опухолей легких, головы и шеи в группе ингибитора ФНО по сравнению с контрольной группой. Следует соблюдать осторожность при назначении ингибиторов ФНО пациентам с ХОБЛ, а также пациентам с высоким риском, например, хроническим курильщикам.

Дисплазия/рак толстой кишки

Неизвестно, влияет ли терапия препаратом Симпони на риск развития дисплазии или рака толстой кишки. Всех пациентов с язвенным колитом, у которых повышен риск развития дисплазии или рака толстой кишки (например, пациентов с затянувшимся язвенным колитом или первичным склерозирующим холангитом), и пациентов с наличием дисплазии или рака толстой кишки в анамнезе следует регулярно обследовать (до начала и во время терапии) на предмет появления дисплазии. Обследование должно включать колоноскопию и биопсию в зависимости от местных рекомендаций. У пациентов, принимающих препарат Симпони, с впервые выявленной дисплазией следует тщательно оценить возможный риск и ожидаемую пользу терапии препаратом Симпони и принять решение о необходимости продолжения или прекращения терапии.

Злокачественные новообразования кожи

У пациентов, получавших блокаторы ФНО- α , в том числе препарат Симпони, сообщалось о случаях развития меланомы и карциномы Меркеля (см. раздел 4.8). Рекомендуется проводить периодический осмотр кожных покровов у пациентов, особенно у пациентов с наличием факторов риска развития злокачественных новообразований кожи.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН)

При лечении ингибиторами ФНО наблюдались случаи нарастания или развития хронической сердечной недостаточности, в том числе при терапии препаратом Симпони. Некоторые случаи закончились летальным исходом. В клинических исследованиях с применением других ингибиторов ФНО наблюдалось прогрессирование сердечной

недостаточности и повышение смертности по причине ХСН. Действие препарата Симпони не изучалось у пациентов с ХСН. Препарат Симпони следует применять с осторожностью у пациентов с легкой сердечной недостаточностью (I/II класс по NYHA). Пациенты должны находиться под наблюдением, и в случае возникновения новых или ухудшения имеющихся признаков сердечной недостаточности терапия препаратом Симпони должна быть прекращена (см. раздел 4.3).

Неврологические нарушения

Применение ингибиторов ФНО, включая препарат Симпони, в редких случаях сопровождалось появлением или нарастанием клинических и/или рентгенологических признаков демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы (включая рассеянный склероз) и периферической нервной системы. У пациентов с существующими или недавно появившимися демиелинизирующими заболеваниями необходимо тщательно взвешивать пользу и риск лечения ингибиторами ФНО перед назначением препарата Симпони. В случае развития таких заболеваний терапия препаратом Симпони должна быть прекращена.

Хирургическое лечение

Данные по безопасности применения препарата Симпони у пациентов, получающих хирургическое лечение, в том числе артропластику, ограничены. При планировании операций необходимо учитывать длительный период полувыведения. При выполнении операций пациентам, получающим терапию препаратом Симпони, необходим тщательный мониторинг инфекций и своевременная терапия в случае их возникновения.

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 ингибиторами ФНО может приводить к развитию аутоиммунных процессов. При появлении клинических симптомов волчаночно-подобного синдрома и положительных тестах на антитела к двуспиральной ДНК терапия препаратом Симпони должна быть прекращена (см. раздел 4.8).

Сочетанное применение препарата Симпони и препарата анакинра

Сочетанное применение анакинры и другого ингибитора ФНО, этанерцепта, в клинических исследованиях сопровождалось развитием серьезных инфекций и нейтропении и не привело к дополнительному клиническому эффекту. Учитывая характер побочных действий, наблюдаемых при этой комбинированной терапии, можно предположить, что

аналогичные виды токсичности могут возникать при комбинированной терапии препаратом анакинры и другими ингибиторами ФНО. В связи с этим сочетанное применение препарата Симпони и анакинры не рекомендуется.

Сочетанное применение препарата Симпони и препарата абатацепт

В клинических исследованиях сочетанное применение ингибиторов ФНО и абатацепта было связано с повышенным риском развития инфекций, включая серьезные инфекции, по сравнению с применением только ингибиторов ФНО, без усиления клинического эффекта. Ввиду характера побочных явлений, наблюдаемых при комбинированной терапии ингибиторами ФНО и абатацептом, комбинация Симпони и абатацепта не рекомендуется.

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 ввиду возможного увеличения риска развития инфекций.

Перевод с другого биологического препарата

Следует соблюдать осторожность при переводе с одного биологического препарата на другой, так как перекрестная биологическая активность может увеличить риск развития инфекций.

Гематологические реакции

В ходе постмаркетингового исследования имеются сообщения о панцитопении, лейкопении, нейтропении, агранулоцитозе и тромбоцитопении у пациентов, получающих ингибиторы ФНО, включая Симпони. Необходимо соблюдать осторожность при лечении препаратом Симпони пациентов с цитопенией или наличием серьезных случаев цитопении в анамнезе. Пациенты с развитием признаков гематологических нарушений (персистирующая лихорадка, кровоподтеки, кровотечения, бледность) должны быть немедленно обследованы. В случае выраженных гематологических нарушений терапия препаратом Симпони должна быть прекращена.

Живые вакцины и лекарственные препараты, содержащие инфекционные агенты

Пациентам, принимающим препарат Симпони, может проводиться сопутствующая вакцинация, но не живыми вакцинами (см. раздел 4.5). Данные об ответе на вакцинацию или возможности вторичной передачи инфекции при применении живых вакцин у пациентов, получающих терапию ингибиторами ФНО, недостаточны. Применение живых вакцин может привести к клиническому проявлению инфекций, включая диссеминированную инфекцию.

Использование препаратов, содержащих инфекционные агенты, такие как живые аттенуированные бактерии (например, инстилляции мочевого пузыря БЦЖ для лечения рака), может привести к клиническому проявлению инфекций, включая диссеминированную инфекцию. Не рекомендуется одновременное применение лекарственных препаратов, содержащих инфекционные агенты, и препарата Симпони.

Аллергические реакции

Реакции гиперчувствительности

В постмаркетинговом исследовании препарата Симпони описаны серьезные системные реакции гиперчувствительности, включая анафилактические. Часть случаев описана после первого введения препарата. В случаях развития анафилактических реакций или иных серьезных аллергических реакций применение препарата Симпони должно быть прекращено и назначена соответствующая терапия.

Чувствительность к латексу

Защитный колпачок иглы одноразового шприца и одноразовой шприц-ручки изготовлен из сухого натурального каучука, содержащего латекс, который может вызвать аллергические реакции у пациентов, чувствительных к латексу.

Почечная и печеночная недостаточность

Специальные исследования препарата Симпони у пациентов с нарушениями функции почек и печени не проводились. Необходимо соблюдать осторожность при лечении пациентов с нарушениями функции печени.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты (≥ 65 лет)

В исследованиях 3 фазы у пациентов с РА, ПсА, АС и ЯК частота нежелательных явлений, серьезных нежелательных явлений и серьезных инфекций при лечении препаратом Симпони не отличалась у пациентов в возрасте 65 лет и старше и пациентов более молодого возраста. Однако при лечении пациентов пожилого возраста следует соблюдать осторожность и уделять особое внимание возникновению инфекций. Пациенты в возрасте 45 лет и старше не принимали участия в исследовании нерентгенографического аксиального спондилоартрита.

Дети

Вакцинация

По возможности, рекомендуется завершить плановую вакцинацию в соответствии с календарем прививок до начала терапии препаратом Симпони у пациентов детского возраста.

Возможность медицинских ошибок

Лекарственный препарат Симпони зарегистрирован в двух дозировках: 45 мг/0,45 мл и 50 мг/0,5 мл в виде раствора для подкожного введения. Очень важно использовать верную дозировку (см. раздел 4.2). Следует соблюдать осторожность, чтобы избежать применения недостаточной дозы или передозировки.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования взаимодействия не проводились.

Одновременное применение с другими биологическими лекарственными препаратами

Одновременное применение препарата Симпони с лекарственными препаратами, использующимися по аналогичным показаниям, в том числе анакинрой или абатацептом, не рекомендуется (см. раздел 4.4).

Живые вакцины и лекарственные препараты, содержащие инфекционные агенты

Живые вакцины и лекарственные препараты, содержащие инфекционные агенты, не следует применять одновременно с терапией препаратом Симпони (см. раздел 4.4).

Метотрексат

Хотя совместное применение МТ приводит к увеличению равновесных минимальных концентраций препарата Симпони у пациентов с РА, ПсА и АС, полученные данные свидетельствуют об отсутствии необходимости коррекции дозы препарата Симпони или МТ (см. раздел 5.2).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщины детородного возраста при проведении лечения голимумабом и в течение по крайней мере 6 месяцев после его окончания должны использовать надежные методы контрацепции.

Беременность

Данных об использовании голимумаба у беременных женщин недостаточно. В связи с ингибированием ФНО, голимумаб может приводить к нарушению иммунного ответа у новорожденного. В доклинических исследованиях препарат не оказывал прямого или непрямого нежелательного действия на течение беременности, развитие эмбриона/плода, родовую деятельность или постнатальное развитие. Использование голимумаба у беременных женщин не рекомендовано (см. раздел 4.3).

Голимумаб проникает через плаценту. Моноклональные антитела, ингибиторы ФНО, определялись в течение до 6 месяцев в сыворотке у детей, рожденных женщинами, получавших терапию ингибиторами ФНО во время беременности. Как следствие, такие

дети могут иметь повышенный риск развития инфекций, и введение им живых вакцин не рекомендовано в течение 6 месяцев от последнего введения голимумаба матери.

Лактация

Неизвестно, выделяется ли голимумаб с молоком у людей и абсорбируется ли после приема внутрь. Голимумаб был обнаружен в молоке у обезьян, и, поскольку человеческие иммуноглобулины экскретируются с грудным молоком, применение препарата Симпони при грудном вскармливании в течение как минимум 6 месяцев после последней инъекции голимумаба противопоказано.

Фертильность

Исследований по влиянию голимумаба на фертильность не проводилось. Исследование у мышей с применением аналогичного антитела, ингибирующего мышинный ФНО- α , не выявило влияния на фертильность.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Симпони может оказывать незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. После введения препарата Симпони может развиваться головокружение (см. раздел 4.8). В этом случае не следует управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В контролируемом периоде базовых клинических исследований пациентов с РА, ПсА, АС, рентгенографическим аксиальным спондилоартритом и ЯК наиболее частой нежелательной реакцией была инфекция верхних дыхательных путей (в группах терапии голимумабом частота составляла 12,6 % по сравнению с 11,0 % в контрольных группах). Среди серьезных нежелательных реакций наблюдались случаи тяжелых инфекций (включая сепсис, пневмонию, ТБ, инвазивные грибковые и оппортунистические инфекции), демиелинизирующие заболевания, реактивация вирусного гепатита В, хроническая сердечная недостаточность, аутоиммунные заболевания (волчаночно-подобный синдром), гематологические нарушения, серьезные системные реакции гиперчувствительности (включая анафилактическую реакцию), васкулит, лимфома и лейкоз (см. раздел 4.4).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся в клинических исследованиях и пострегистрационный период использования препарата Симпони, перечислены в таблице 2. Категории частоты определяются следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$),

очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

В пределах одной группы частоты нежелательные реакции расположены в порядке убывания их серьезности.

Таблица 2. Нежелательные реакции.

Инфекции и инвазии	
Очень часто:	Инфекция верхних дыхательных путей (назофарингит, фарингит, ларингит, ринит)
Часто:	Бактериальные инфекции (такие как флегмона), инфекции нижних дыхательных путей (такие как пневмония), вирусные инфекции (такие как грипп и герпес), бронхит, синусит, поверхностные грибковые инфекции, абсцесс
Нечасто:	Сепсис, в том числе септический шок, пиелонефрит
Редко:	Туберкулез, оппортунистические инфекции (инвазивные грибковые инфекции [гистоплазмоз, кокцидиоидомикоз, пневмоцистоз], бактериальные, атипичные микобактериальные и протозойные), реактивация гепатита В, бактериальный артрит, инфекционный бурсит
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	
Нечасто:	Опухоли (такие как рак кожи, плоскоклеточный рак и миелоцитарный невус)
Редко:	Лимфома, лейкоз, меланома, карцинома Меркеля
Частота неизвестна:	Гепатолиенальная Т-клеточная лимфома*
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Часто:	Лейкопения (включая нейтропению), анемия
Нечасто:	Тромбоцитопения, панцитопения
Редко:	Апластическая анемия, агранулоцитоз
Нарушения со стороны иммунной системы	
Часто:	Аллергические реакции (бронхоспазм, гиперчувствительность, крапивница), положительная реакция на аутоантитела
Редко:	Системные аллергические реакции (анафилактические реакции), системный васкулит, саркоидоз
Эндокринные нарушения	

Нечасто:	Нарушения щитовидной железы (гипотиреоз, гипертиреоз и зоб)
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	
Нечасто:	Повышение глюкозы в крови и повышение липидов
Психические нарушения	
Часто:	Депрессия, бессонница
Нарушения со стороны нервной системы	
Часто:	Головокружение, головная боль, парестезия
Нечасто:	Нарушения равновесия
Редко:	Демиелинизирующие заболевания (центральная и периферическая формы), дисгевзия
Нарушения со стороны органа зрения	
Нечасто:	Нарушения зрения (такие как помутнение зрения и снижение остроты зрения), конъюнктивиты, аллергические реакции (покраснение, раздражение)
Нарушения со стороны сердца	
Нечасто:	Аритмия, стенокардия
Редко:	Хроническая сердечная недостаточность (впервые выявленная или ухудшение имеющейся)
Нарушения со стороны сосудов	
Часто:	Артериальная гипертензия
Нечасто:	Тромбоз (включая тромбоз глубоких вен и артерий), гиперемия
Редко:	Болезнь Рейно
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Часто:	Бронхиальная астма и сопутствующие симптомы (хрипы, гиперактивность бронхов)
Нечасто:	Интерстициальное заболевание легких
Желудочно-кишечные нарушения	
Часто:	Диспепсия, боль в области ЖКТ, тошнота, воспалительные заболевания ЖКТ (гастрит, колит), стоматит
Нечасто:	Запор, гастроэзофагеальный рефлюкс
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Часто:	Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ)
Нечасто:	Холелитиаз, нарушения функции печени

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Часто:	Зуд, сыпь, алоpecia, дерматит
Нечасто:	Буллезная сыпь, псориаз (выявленный впервые или ухудшение имеющегося заболевания, ладонно-подошвенный, пустулезный), крапивница
Редко:	Лихеноидные реакции, эксфолиация, васкулит (кожный)
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	
Редко:	Волчаночно-подобный синдром
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
Редко:	Заболевания мочевого пузыря, заболевания почек
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	
Нечасто:	Заболевания молочных желез, нарушения менструации
Общие нарушения и реакции в месте введения	
Часто:	Гипертермия, астения, реакции в месте введения (эритема, крапивница, уплотнение, боль, кровоподтек, зуд, раздражение, парестезия в месте инъекции), дискомфорт в области груди
Редко:	Медленное заживление в месте инъекции
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	
Часто:	Переломы костей
*Наблюдались на фоне других ингибиторов ФНО, но не наблюдались в клинических исследованиях голимумаба	

Описание отдельных нежелательных реакций

В данном подразделе длительность наблюдений в течение примерно 4 лет (медиана) в основном представлена для всех режимов дозирования голимумаба. В местах, где для использования голимумаба указана доза, медиана наблюдения варьирует (около 2 лет для дозы 50 мг, около 3 лет для дозы 100 мг), так как пациенты могли быть переведены с одной дозы на другую.

Инфекции

В контролируемом периоде базовых клинических исследований инфекция верхних дыхательных путей была наиболее частой нежелательной реакцией (в группах голимумаба частота составляла 12,6 % (в пересчете на 100 пациенто-лет: 60,8; 95 % ДИ: 55,0; 67,1) по сравнению с 11,0 % в контрольных группах (в пересчете на 100 пациенто-лет: 54,5; 95 % ДИ: 46,1; 64,0)). При наблюдении пациентов в ходе контролируемых и неконтролируемых этапов исследований в течение 4 лет (медиана) частота инфекции верхних дыхательных

путей в пересчете на 100 пациенто-лет составила 34,9 (95 % ДИ: 33,8; 36,0) в группах голимумаба.

В контролируемом периоде базовых клинических исследований инфекции наблюдались у 23,0 % пациентов в группах голимумаба (в пересчете на 100 пациенто-лет: 132,0; 95 % ДИ: 123,3; 141,1) по сравнению с 20,2 % в контрольных группах (в пересчете на 100 пациенто-лет: 122,3; 95 % ДИ: 109,5; 136,2). При наблюдении пациентов в ходе контролируемых и неконтролируемых этапов исследований в течение 4 лет (медиана) частота инфекций в пересчете на 100 пациенто-лет составила 81,1 (95 % ДИ: 79,5; 82,8) в группах голимумаба.

В контролируемом периоде исследований у пациентов с РА, ПсА, АС и нерентгенографическим аксиальным спондилоартритом серьезные инфекции наблюдались у 1,2 % пациентов в группах голимумаба и 1,2 % пациентов в контрольных группах. Частота серьезных инфекций в пересчете на 100 пациенто-лет наблюдения в контролируемых исследованиях у пациентов с РА, ПсА, АС и нерентгенографическим аксиальным спондилоартритом составила 7,3 (95 % ДИ: 4,6; 11,1) в группе голимумаба 100 мг, 2,9 (95 % ДИ: 1,2; 6,0) в группе голимумаба 50 мг и 3,6 (95 % ДИ 1,5; 7,0) в группе плацебо.

В контролируемом периоде исследований стадии индукции у пациентов с ЯК серьезные инфекции наблюдались у 0,8 % пациентов в группах голимумаба по сравнению с 1,5 % пациентов в контрольных группах. Серьезные инфекции, наблюдаемые при терапии голимумабом, включали туберкулез, бактериальные инфекции, в том числе сепсис и пневмонию, инвазивные грибковые и иные оппортунистические инфекции. Часть инфекций закончилась летальным исходом.

При наблюдении пациентов в ходе контролируемых и неконтролируемых этапов базовых клинических исследований в течение до 3 лет (медиана) частота серьезных инфекций (включая оппортунистические и туберкулез) была выше в группе голимумаба 100 мг по сравнению с группой голимумаба 50 мг. Частота всех серьезных инфекций в пересчете на 100 пациенто-лет составила 4,1 (95 % ДИ: 3,6; 4,5) в группе голимумаба 100 мг, 2,5 (95 % ДИ: 2,0; 3,1) в группе голимумаба 50 мг.

Злокачественные опухоли

Лимфома

Частота лимфомы у пациентов, получавших голимумаб в базовых клинических исследованиях, была выше ожидаемой частоты в общей популяции. При наблюдении пациентов в ходе контролируемых и неконтролируемых этапов этих исследований в течение до 3 лет (медиана) частота лимфомы была выше в группе голимумаба 100 мг по сравнению с группой голимумаба 50 мг. Диагноз лимфома был поставлен 11 пациентам (1 в группе голимумаба 50 мг, 10 в группе голимумаба 100 мг) с частотой в пересчете на

100 пациенто-лет наблюдения 0,03 (95 % ДИ: 0,00; 0,15) и 0,13 (95 % ДИ: 0,06; 0,24) в группе голимумаба 50 мг и 100 мг соответственно, 0,00 (95 % ДИ: 0,00; 0,57) в группе плацебо. Большинство случаев зарегистрировано в исследовании с участием пациентов, переведенных с других ингибиторов ФНО, которые имели большую продолжительность заболевания и рефрактерность предшествующей проводимой терапии.

Нелимфоцитарные злокачественные опухоли

В контролируемом периоде базовых клинических исследований и в течение примерно 4 лет наблюдения частота нелимфоцитарных злокачественных опухолей (исключая немеланомный рак кожи) была сопоставимой в группах голимумаба и контрольных группах. При наблюдении приблизительно в течение 4 лет частота нелимфоцитарных злокачественных опухолей (исключая немеланомный рак кожи) была сопоставимой с частотой в общей популяции.

При наблюдении пациентов в ходе контролируемых и неконтролируемых этапов базовых клинических исследований в течение до 3 лет (медиана) диагноз немеланомный рак кожи был поставлен 5 пациентам в группе плацебо, 10 пациентам в группе голимумаба 50 мг и 31 пациенту в группе 100 мг с частотой в пересчете на 100 пациенто-лет наблюдения 0,36 (95 % ДИ: 0,26; 0,49) для объединенных групп голимумаба и 0,87 (95 % ДИ: 0,28; 2,04) для группы плацебо.

При наблюдении пациентов в ходе контролируемых и неконтролируемых этапов базовых клинических исследований в течение до 3 лет (медиана) диагноз злокачественная опухоль (кроме меланомы, немеланомного рака кожи и лимфомы) был поставлен 5 пациентам в группе плацебо, 21 пациенту в группе голимумаба 50 мг и 34 пациентам в группе 100 мг с частотой в пересчете на 100 пациенто-лет наблюдения 0,48 (95 % ДИ: 0,36; 0,62) для объединенных групп голимумаба и 0,87 (95 % ДИ: 0,28; 2,04) для группы плацебо.

Случаи, сообщавшиеся в клинических исследованиях у пациентов с астмой

Введение голимумаба производилось подкожно в более высокой, чем рекомендованная при ревматических показаниях, дозе (150 %) на неделе 0, с последующими инъекциями голимумаба 200 мг, 100 мг или 50 мг каждые 4 недели вплоть до недели 52. 8 случаев развития злокачественных опухолей сообщалось в объединенных группах голимумаба (n = 230) и ни одного случая в группе плацебо (n = 79): 1 пациент с лимфомой, 2 пациента с немеланомным раком кожи, 5 пациентов с другими злокачественными опухолями.

На протяжении плацебо-контролируемой части исследования частота развития всех опухолей в пересчете на 100 пациенто-лет составила 3,19 (95 % ДИ: 1,38; 6,28) в группах голимумаба, в том числе: лимфом 0,40 (95 % ДИ: 0,01; 2,20), немеланомного рака кожи 0,79 (95 % ДИ: 0,10; 2,86) и 1,99 (95 % ДИ: 0,64; 4,63) для других злокачественных опухолей. В

группе плацебо частота событий в пересчете на 100 пациенто-лет составила 0,00 (95 % ДИ: 0,00; 2,94). Значение данного факта не установлено.

Неврологические нарушения

При наблюдении пациентов в ходе контролируемых и неконтролируемых этапов базовых клинических исследований в течение до 3 лет (медиана) большая частота демиелинизирующих заболеваний наблюдалась в группе голимумаба 100 мг по сравнению с группой голимумаба 50 мг.

Повышение активности печеночных ферментов

В контролируемом этапе базовых клинических исследований у пациентов с РА и ПсА наблюдалось небольшое повышение активности АЛТ (> 1 и < 3 раз от верхнего предела нормы) у сопоставимого процента пациентов в группах голимумаба и контрольных группах (22,1–27,4 % пациентов); в исследовании у пациентов с АС и нерентгенографическим аксиальным спондилоартритом частота умеренного повышения активности АЛТ в группах голимумаба была выше (26,9 %), чем в контрольных группах (10,6 %). При наблюдении пациентов в ходе контролируемых и неконтролируемых этапов базовых клинических исследований у пациентов с РА и ПсА в течение 5 лет (медиана) частота легкого повышения активности АЛТ была сопоставимой в группах голимумаба и контрольных группах. В контролируемом этапе базовых клинических исследований стадии индукции у пациентов с ЯК легкое повышение активности АЛТ (> 1 и < 3 раз от верхнего предела нормы) отмечалось у сопоставимого процента пациентов в группах голимумаба и в контрольных группах (8,0 и 6,9 %, соответственно). При наблюдении пациентов в ходе контролируемых и неконтролируемых этапов базовых клинических исследований у пациентов с ЯК в течение примерно 2 лет (медиана) легкое повышение активности АЛТ отмечалось у 24,7 % пациентов в группах голимумаба во время исследования поддерживающей стадии терапии. В контролируемом этапе базовых клинических исследований у пациентов с РА и АС повышение активности АЛТ ≥ 5 раз от верхнего предела нормы отмечалось нечасто. Частота повышения активности АЛТ в группах голимумаба была выше (0,4–0,9 %), чем в контрольных группах (0,0 %). Эта тенденция не наблюдалась у пациентов с ПсА. При наблюдении пациентов в ходе контролируемых и неконтролируемых этапов базовых клинических исследований у пациентов с РА, ПсА и АС в течение 5 лет (медиана) частота повышения активности АЛТ ≥ 5 раз от верхнего предела нормы была сопоставимой в группах голимумаба и контрольных группах. В большинстве случаев это повышение было бессимптомным и снижалось/разрешалось после прекращения терапии голимумабом или коррекции сопутствующего лечения. В ходе контролируемых и неконтролируемых этапов

клинического исследования нерентгенографического аксиального спондилоартрита таких случаев сообщено не было (в течение до 1 года).

В контролируемом этапе базовых клинических исследований стадии индукции у пациентов с ЯК повышение активности АЛТ ≥ 5 раз от верхнего предела нормы наблюдалось у сопоставимого процента пациентов в группах голимумаба и группах плацебо (0,3 % и 1,0 %, соответственно). При наблюдении пациентов в ходе контролируемых и неконтролируемых этапов базовых клинических исследований у пациентов с ЯК в течение примерно 2 лет (медиана) повышение активности АЛТ ≥ 5 раз от верхнего предела нормы отмечалось у 0,8 % пациентов, принимавших голимумаб во время исследования поддерживающей стадии терапии.

В ходе базовых клинических исследований у пациентов с РА, ПсА, АС и нерентгенографическим аксиальным спондилоартритом у 1 пациента с предшествующими нарушениями функции печени, 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 контролируемом этапе базовых клинических исследований реакции в месте инъекции наблюдались у 5,4 % пациентов в группах голимумаба по сравнению с 2,0 % пациентов в контрольных группах. Присутствие антител к голимумабу может увеличить риск развития реакций в месте инъекции. Большинство реакций в месте инъекции были легкими или умеренно выраженными. Чаще всего отмечалась эритема в месте инъекции. Реакции в месте инъекции обычно не приводили к прекращению приема лекарственного препарата.

В контролируемых исследованиях 2b и/или 3 фазы у пациентов с РА, ПсА, АС, нерентгенографическим аксиальным спондилоартритом, тяжелой персистирующей астмой и исследованиях ЯК 2/3 фазы анафилактические реакции у пациентов в группах голимумаба зарегистрированы не были.

Антинуклеарные антитела (АНА) / антитела к двухспиральной ДНК (дсДНК)

При наблюдении пациентов в ходе контролируемых и неконтролируемых этапов базовых клинических исследований в течение 1 года 3,5 % в группах голимумаба и 2,3 % в контрольных группах были впервые АНА-положительными (титры 1:160 и выше). Образование антител к дсДНК у пациентов, имеющих исходные отрицательные тесты на антитела к дсДНК, при наблюдении в течение 1 года было 1,1 %.

Дети

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит

Безопасность голимумаба оценивалась в ходе клинического исследования 3 фазы у 173 пациентов с пЮИА в возрасте от 2 до 17 лет. Средняя продолжительность периода наблюдения составила два года. Тип и частота нежелательных явлений, сообщенных в данном клиническом исследовании, соответствовали таковым, сообщенным в клинических исследованиях с участием взрослых пациентов с РА.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Тел.: +7 (800) 550-99-03

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А. Иманова, д. 13

Тел.: +7 (7172) 235 135

Эл. почта: pdlc@dari.kz

Сайт: <http://www.ndda.kz>

4.9. Передозировка

Симптомы

Однократное внутривенное введение доз до 10 мг/кг в клиническом исследовании не сопровождалось дозолимитирующей токсичностью.

Лечение

В случае передозировки у пациента рекомендуется контролировать признаки или симптомы нежелательных явлений и немедленно назначить симптоматическое лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты, ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа).

Код АТХ: L04AB06.

Голimumаб — это человеческие моноклональные антитела класса IgG1κ, которые вырабатываются линией клеток мышины гибридомы, полученной с применением технологии рекомбинантной ДНК.

Механизм действия

Голimumаб — это человеческие моноклональные антитела, которые образуют высокоаффинные стабильные комплексы «антиген-антитело» как с растворимыми, так и с трансмембранными биоактивными формами фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) человека, предотвращая связывание ФНО-α с его рецепторами. Повышенная экспрессия ФНО-α наблюдается при хронических воспалительных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит (РА), а также при спондилоартритах, в том числе псориатическом артрите (ПсА) и аксиальном спондилоартрите (анкилозирующем спондилите (АС) и нерентгенографическом аксиальном спондилоартрите). ФНО-α играет важную роль в развитии воспаления и деструкции суставов, которые характерны для этих заболеваний.

Фармакодинамические эффекты

Связывание ФНО-α человека голimumабом приводит к ингибированию (или подавлению) экспрессии молекул адгезии, в том числе Е-селектина, молекул адгезии сосудистых клеток (VCAM-1) и молекул межклеточной адгезии (ICAM-1), на поверхности эндотелиальных клеток. Кроме того, голimumаб ингибирует индуцированную ФНО-α секрецию интерлейкина ИЛ-6, ИЛ-8 и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) человеческими эндотелиальными клетками. *In vivo* лечение голimumабом значительно задерживало появление клинических симптомов у мышей с индуцированным артритом, а также значительно подавляло активность патологических процессов в суставах. Препарат Симпони оказывал эффективное модулирующее действие на уровни маркеров воспаления и показатели костного метаболизма у пациентов с различными заболеваниями. В частности, отмечалось снижение уровня С-реактивного белка (СРБ) по сравнению с группой плацебо. Препарат Симпони вызывал значительное снижение сывороточных уровней ИЛ-6, ICAM-1, матриксной металлопротеиназы-3 (ММП-3) и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) по сравнению с контролем. Кроме того, отмечалось снижение уровня ФНО-α у пациентов с РА и АС и концентрации ИЛ-8 у пациентов с ПсА. Эти изменения наблюдались при первом обследовании (4-я неделя) после введения первой дозы препарата Симпони и сохранялись до 24-й недели. Применение

препарата Симпони с метотрексатом (МТ) или без него приводило к значительным изменениям сывороточных уровней некоторых маркеров костного метаболизма (увеличение уровней остеокальцина и N-терминального пропептида проколлагена I типа и снижение уровня дезоксипиридинолина) на 4-й неделе. Указанные изменения биомаркеров согласуются с улучшением клинического течения заболевания в виде уменьшения воспаления, увеличения роста костной ткани и подавления ее резорбции.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После однократного подкожного введения голимумаба здоровым добровольцам или пациентам с РА среднее время достижения максимальной сывороточной концентрации ($T_{\max}$) составляло от 2 до 6 дней. После подкожного введения 50 мг голимумаба здоровым добровольцам максимальная сывороточная концентрация ($C_{\max}$) составила $3,1 \pm 1,4$ мкг/мл (среднее $\pm$ стандартное отклонение). После подкожного введения $C_{\max}$ и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) возрастали пропорционально дозе в диапазоне доз от 50 до 400 мг.

Всасывание голимумаба было сходным после однократного введения 100 мг под кожу плеча, живота и бедра, а средняя абсолютная биодоступность составила 51 %. Учитывая практически пропорциональную дозе фармакокинетику голимумаба после подкожного введения, абсолютная биодоступность дозы 50 мг или 200 мг голимумаба должна соответствовать таковой для дозы 100 мг.

Распределение

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

Элиминация

Системный клиренс голимумаба составил $6,9 \pm 2,0$ мл/сут/кг. Период полувыведения у здоровых добровольцев и пациентов с РА, ПсА, АС или ЯК (язвенным колитом) составил 12 ± 3 сут.

У пациентов с РА, ПсА или АС, получавших голимумаб подкожно в дозе 50 мг каждые 4 недели, сывороточные концентрации достигали равновесных уровней на 12-й неделе. При сочетанном применении МТ и подкожного введения голимумаба в дозе 50 мг каждые 4 недели медиана ($\pm$ стандартное отклонение) равновесной минимальной сывороточной концентрации составила около $0,6 \pm 0,4$ мкг/мл у пациентов с активным РА, несмотря на терапию МТ, около $0,5 \pm 0,4$ мкг/мл у пациентов с активным ПсА и около $0,8 \pm 0,4$ мкг/мл у пациентов с АС. Минимальная средняя равновесная сывороточная концентрация

голимумаба у пациентов с нерентгенографическим аксиальным спондилоартритом была сопоставима с той, которая наблюдалась у пациентов с АС, получавших голимумаб подкожно в дозе 50 мг каждые 4 недели.

У пациентов с РА, ПсА или АС, не получавших сопутствующую терапию МТ, равновесные минимальные концентрации голимумаба были примерно на 30 % ниже, чем у пациентов, получавших голимумаб с МТ. При популяционном фармакокинетическом анализе у пациентов с РА также было показано, что сочетанное применение МТ может привести к снижению кажущегося клиренса голимумаба на 36 %. Тем не менее, сочетанное применение нестероидных противовоспалительных препаратов, пероральных кортикостероидов или сульфасалазина не оказывали влияния на кажущийся клиренс голимумаба.

После введения двух индукционных доз (200 мг на неделе 0; 100 мг на неделе 2) и далее поддерживающих доз (50 мг или 100 мг каждые 4 недели) у пациентов с ЯК сывороточные концентрации голимумаба достигали равновесного состояния примерно на 14-й неделе после начала терапии. При использовании 50 мг или 100 мг голимумаба подкожно каждые 4 недели во время поддерживающей терапии минимальная сывороточная концентрация в равновесном состоянии составляла около $0,9 \pm 0,5$ мкг/мл и $1,8 \pm 1,1$ мкг/мл соответственно.

У пациентов с ЯК, получавших голимумаб подкожно по 50 мг или 100 мг каждые 4 недели, совместное использование с иммуносупрессантами не оказывало видимого эффекта на минимальные равновесные концентрации голимумаба.

Появление антител к голимумабу обычно сопровождается снижением минимальных равновесных сывороточных концентраций голимумаба.

Линейность (нелинейность)

У пациентов с РА фармакокинетика голимумаба была пропорциональна дозе в диапазоне от 0,1 до 10,0 мг/кг после однократного внутривенного введения. После однократного подкожного введения голимумаба здоровым добровольцам фармакокинетические показатели были пропорциональны дозе в диапазоне доз от 50 до 400 мг.

Влияние массы тела на фармакокинетику

При популяционном фармакокинетическом анализе выявлена тенденция к увеличению кажущегося клиренса голимумаба при повышении массы тела.

Дети

Фармакокинетические параметры голимумаба изучались у 173 детей в возрасте от 2 до 17 лет с полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом (пЮИА). В исследовании пЮИА у детей, получавших голимумаб подкожно в дозе 30 мг/м² (максимум

50 мг) каждые 4 недели, медиана минимальной равновесной концентрации голимумаба была сходной среди детей различных возрастных групп и была сходной или слегка превышала таковую у взрослых пациентов с РА, получавших голимумаб в дозе 50 мг каждые 4 недели.

Результаты моделирования популяционной фармакокинетики / фармакодинамики у детей с пЮИА подтверждают наличие связи между сывороточной экспозицией и клинической эффективностью голимумаба и обосновывают режим дозирования голимумаба 50 мг каждые 4 недели у детей с пЮИА с массой тела не менее 40 кг и 30 мг/м² каждые 4 недели у детей с пЮИА с массой тела менее 40 кг.

5.3. Данные доклинической безопасности

Долгосрочных исследований голимумаба на животных для оценки канцерогенного потенциала или его влияния на фертильность не проводились. В ходе исследования фертильности, проведенного на мышах с использованием аналогичных антител, избирательно ингибирующих функциональную активность мышинового TNF α , ухудшения фертильности выявлено не было. Исследования мутагенности голимумаба не проводились.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Сорбитол

Гистидин

Полисорбат 80

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Специфических исследований совместимости препарата Симпони с другими препаратами не проводилось.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года (шприц, шприц-ручка SmartJect).

Допускается единовременное хранение при температуре не выше 25 °С не более 30 дней, но не позднее даты, указанной в строке «Годен до (EXP):». При извлечении препарата из холодильника необходимо указать новую дату окончания срока годности на картонной пачке в строке «При температуре не выше 25 °С хранить до:». После хранения препарата при температуре от 15 до 25 °С повторное хранение в холодильнике не допускается.

2 года (шприц-ручка VarioJect).

Не применять по истечении срока годности.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С в оригинальной упаковке (в картонной пачке). Не замораживать. Не встряхивать.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 0,5 мл стерильного раствора в одноразовые шприцы объемом 1 мл из стекла типа I с фиксированной иглой из нержавеющей стали, защищенной гибким защитным колпачком из содержащего латекс сухого натурального каучука, в составе устройства для доставки UltraSafe Passive. 3 одноразовых шприца (каждый упакован в картонную пачку вместе с листком-вкладышем и инструкцией по медицинскому применению) помещают в картонную пачку. Может присутствовать контроль вскрытия упаковки.

По 0,5 мл стерильного раствора в одноразовые шприцы объемом 1 мл из стекла типа I с фиксированной иглой из нержавеющей стали, защищенной гибким защитным колпачком из содержащего латекс сухого натурального каучука, в составе шприц-ручки SmartJect. 1 одноразовую шприц-ручку (в блистерном лотке или без него) вместе с листком-вкладышем и инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку или 3 одноразовых шприц-ручки (каждая упакована в картонную пачку (в блистерном лотке или без него) вместе с листком-вкладышем и инструкцией по медицинскому применению) помещают в картонную пачку. Может присутствовать контроль вскрытия упаковки.

По 0,45 мл стерильного раствора в одноразовые шприцы объемом 1 мл из стекла типа I с фиксированной иглой из нержавеющей стали, защищенной гибким защитным колпачком из содержащего латекс сухого натурального каучука, в составе шприц-ручки VarioJect. 1 одноразовую шприц-ручку (в блистерном лотке или без него) вместе с листком-вкладышем и инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку. Может присутствовать контроль вскрытия упаковки.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Джонсон & Джонсон»

121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2

Тел.: +7 (495) 755 83 57

Факс: +7 (495) 755 83 58

Эл. почта: DrugSafetyRU@its.jnj.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Джонсон & Джонсон»

121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2

Тел.: +7 (495) 755 83 57

Факс: +7 (495) 755 83 58

Эл. почта: DrugSafetyRU@its.jnj.com

Республика Казахстан

Филиал ООО «Джонсон & Джонсон» в Республике Казахстан

050040, г. Алматы, ул. Тимирязева, дом 42, павильон 23 «А»

Тел.: +7 (727) 356 88 11

Факс: +7 (727) 356 88 13

Эл. почта: DrugSafetyKZ@its.jnj.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Симпони доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.