Симпони



Код АТХ:

- L04AB06

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Голимумаб

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Раствор для п/к введения бесцветный или светло-желтого цвета, прозрачный или опалесцирующий.

	0.5 мл
голимумаб	50 мг

Вспомогательные вещества: сорбитол - 20.5 мг, гистидин - 0.44 мг, полисорбат 80 - 0.075 мг, вода д/и - 0.5 мл.

0.5 мл - шприцы одноразовые объемом 1 мл (1) из стекла типа I с фиксированной иглой, в составе устройств для доставки UltraSafe Passive® - пачки картонные.
0.5 мл - шприцы одноразовые объемом 1 мл (1) из стекла типа I с фиксированной иглой, в составе устройств для доставки UltraSafe Passive® - пачки картонные (3) - пачки картонные.
0.5 мл - шприцы одноразовые объемом 1 мл (1) из стекла типа I с фиксированной иглой, в составе шприц-ручек SmartJect® - пачки картонные.
0.5 мл - шприцы одноразовые объемом 1 мл (1) из стекла типа I с фиксированной иглой, в составе шприц-ручек SmartJect® - пачки картонные (3) - пачки картонные.
0.5 мл - шприцы одноразовые объемом 1 мл (1) из стекла типа I с фиксированной иглой, в составе шприц-ручек SmartJect® - лотки блистерные (1) - пачки картонные.
0.5 мл - шприцы одноразовые объемом 1 мл (1) из стекла типа I с фиксированной иглой, в составе шприц-ручек SmartJect® - лотки блистерные (3) - пачки картонные (1) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Иммунотропные средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

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

Механизм действия

Человеческие моноклональные антитела образуют высокоаффинные, стабильные комплексы "антиген-антитело" как с растворимыми, так и с трансмембранными биоактивными формами ФНОα человека, предотвращая связывание ФНОα с его рецепторами. Повышенная экспрессия ФНОα наблюдается при хронических воспалительных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит, а также при спондилоартропатиях, в т.ч. псориатическом артрите и анкилозирующем спондилите. ФНОα играет важную роль в развитии воспаления и деструкции суставов, которые характерны для этих заболеваний.

Фармакодинамика

Связывание ФНОα человека голимумабом приводит к ингибированию (или подавлению) экспрессии молекул адгезии, в т.ч. E-селектина, молекулы адгезии сосудистых клеток (VCAM-1) и молекулы межклеточной адгезии (ICAM-1), на поверхности эндотелиальных клеток. Кроме того, голимумаб ингибирует индуцированную ФНОα секрецию интерлейкина ИЛ-6, ИЛ-8 и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) человеческими эндотелиальными клетками.

In vivo лечение голимумабом 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 ФНОα у пациентов с ревматоидным артритом и анкилозирующим спондилитом и концентрации ИЛ-8 у пациентов с псориатическим артритом. Эти изменения наблюдались при первом обследовании (4-я неделя) после введения первой дозы препарата Симпони и сохранялись до 24 недели. Применение препарата Симпони с метотрексатом 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.

Фармакокинетика

Всасывание

После однократного п/к введения голимумаба здоровым добровольцам или пациентам с ревматоидным артритом среднее T_{max} в сыворотке составляло от 2 до 6 дней. После п/к введения 50 мг голимумаба здоровым добровольцам C_{max} составила 3.1±1.4 мкг/мл (среднее ± стандартное отклонение).

Всасывание голимумаба было сходным после однократного введения в дозе 100 мг п/к в область плеча, живота и бедра, а средняя абсолютная биодоступность равнялась 51%. Учитывая практически пропорциональную дозе фармакокинетику голимумаба после п/к введения, абсолютная биодоступность голимумаба в дозе дозы 50 мг должна соответствовать таковой для дозы 100 мг.

В исследованиях 3 фазы проводилась оценка безопасности и эффективности препарата Симпони в режиме дозирования каждые 4 недели с допустимым отклонением от графика введения в интервале от 3 до 7 сут. При введении препарата Симпони каждые 4 недели общее число доз за год составит 13, а при его применении каждый месяц – 12. Соответственно, расчетная разница экспозиции голимумаба при ежемесячном применении составляет около 8%, что соответствует рекомендациям.

У пациентов с ревматоидным артритом фармакокинетика голимумаба была пропорциональной дозе в диапазоне от 0.1 до 10.0 мг/кг после однократного в/в введения.

Распределение

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

У пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом или анкилозирующим спондилитом, получавших п/к введение голимумаба в дозе 50 мг каждые 4 недели, C_{ss} в сыворотке достигались на 12 неделе. При сочетанном применении метотрексата и п/к введением голимумаба в дозе 50 мг каждые 4 недели медиана (±стандартное отклонение) минимальная C_{ss} составила 0.6±0.4 мкг/мл у пациентов с активным ревматоидным артритом, несмотря на терапию метотрексатом, и примерно 0.5±0.4 мкг/мл у пациентов с активным псориатическим артритом и около 0.8± 0.4 мкг/мл у пациентов с анкилозирующим спондилоартритом. У пациентов с реаматоидным артритом, псориатическим артритом или анкилозирующим спондилитом, не получавших сопутствующую терапию метотрексатом, минимальная C_{ss} голимумаба была примерно на 30% ниже, чем у пациентов, получавших голимумаб с метотрексатом.

Появление антител к голимумабу обычно сопровождается снижением минимальной C_{ss} голимумаба в сыворотке.

Выведение

Системный клиренс голимумаба составил 6.9±2.0 мл/сут/кг. $T_{1/2}$ у здоровых добровольцев и пациентов с

ревматоидным артритом, псориатическим артритом или анкилозирующим спондилитом составил 12±3 сут.

При популяционном фармакокинетическом анализе у пациентов с ревматоидным артритом также было показано, что сочетанное применение метотрексата может привести к снижению кажущегося клиренса голимумаба на 36%. Тем не менее, сочетанное применение НПВС, пероральных кортикостероидов или сульфасалазина не оказывали влияние на кажущийся клиренс голимумаба.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

При популяционном фармакокинетическом анализе выявлена тенденция к увеличению кажущегося клиренса голимумаба при повышении массы тела. Тем не менее, анализ подгрупп пациентов, выделенных по квартилям массы тела, не показал значимого различия клинической эффективности голимумаба между группами различных доз. В связи с этим коррекция дозы препарата Симпони с учетом массы тела не требуется.

После введения двух индукционных доз (200 мг на неделе 0, 100 мг на неделе 2) и далее поддерживающих доз (100 мг каждые 4 недели) у пациентов с язвенным колитом, сывороточные C_{ss} голимумаба достигались примерно на 14 неделе после начала терапии. При использовании 100 мг голимумаба п/к каждые 4 недели во время поддерживающей терапии минимальная сывороточная C_{ss} составляла около 1.8±1.1 мкг/мл.

У пациентов с язвенным колитом, получавших п/к 100 мг каждые 4 недели, совместное использование с иммуносупрессантами не оказывало видимого эффекта на минимальную C_{ss} голимумаба.

Показания к применению:

Ревматоидный артрит (в комбинации с метотрексатом):

— лечение активного ревматоидного артрита у взрослых пациентов, у которых ответ на терапию базисными противовоспалительными препаратами, включая метотрексат, оказался неадекватным;

— лечение тяжелого, активного и прогрессирующего ревматоидного артрита у взрослых пациентов, не получавших ранее метотрексат.

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

Псориатический артрит (в виде монотерапии или в комбинации с метотрексатом):

— для лечения активного и прогрессирующего псориатического артрита у взрослых пациентов, у которых ответ на терапию базисными противовоспалительными препаратами оказался неадекватным.

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

Анкилозирующий спондилит

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

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. Применение препарата Симпони способствует заживлению слизистой оболочки кишечника, уменьшению симптомов заболевания, снижению дозы или отмене ГКС, достижению и поддержанию ремиссии улучшению качества жизни больных.

Относится к болезням:

- Артрит
- Артроз
- Колит
- Полиартрит
- Псориаз

Противопоказания:

— активный туберкулез или иные тяжелые инфекционные процессы, такие как сепсис и оппортунистические инфекции;

— умеренная или тяжелая сердечная недостаточность (III-IV класс по NYHA);

— беременность;

— период лактации (грудного вскармливания);

— детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены);

— повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Способ применения и дозы:

Препарат вводят п/к.

Лечение препаратом Симпони следует начинать и проводить под контролем квалифицированных врачей, имеющих опыт диагностики и лечения ревматоидного артрита, псориатического артрита и анкилозирующего спондилита.

После обучения технике п/к инъекций пациенты могут сами вводить себе препарат Симпони, если врач считает это возможным, при этом врачу следует продолжать наблюдение за пациентом.

Взрослые (≥18 лет)

Ревматоидный артрит

Препарат Симпони 50 мг вводят п/к ежемесячно в один и тот же день месяца. Препарат Симпони применяют в комбинации с метотрексатом.

Псориатический артрит

Препарат Симпони 50 мг вводят п/к ежемесячно в один и тот же день месяца.

Анкилозирующий спондилит

Препарат Симпони 50 мг вводят п/к ежемесячно в один и тот же день месяца.

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.

У **пациентов с массой тела более 100 кг** при отсутствии адекватного ответа на 3-4 инъекции можно рассмотреть увеличение дозы голимумаба до 100 мг ежемесячно, принимая во внимание возможное увеличение риска серьезных неблагоприятных реакций, связанный с повышением дозы. При отсутствии эффекта терапии голимумабом в дозе 100 мг в течение 12-14 недель необходимо оценить повторно целесообразность дальнейшего применения.

Язвенный колит

Первоначальная доза препарата Симпони составляет 200 мг п/к, 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.

Коррекция дозы у **пациентов пожилого возраста (≥65 лет)** не требуется.

Действие препарата Симпони не изучалось у **пациентов с нарушением функции почек и/или печени**. Дать какие-либо рекомендации по дозированию нельзя.

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 (следующая инъекция вновь через месяц после данного введения).

Инструкции по введению препарата Симпони с использованием предварительно заполненного шприца

Если пациент хочет вводить препарат Симпони самостоятельно, то он должен пройти обучение по подготовке к инъекции и ее самостоятельному выполнению у компетентного специалиста.

Этап 1: Подготовка к использованию предварительно заполненного шприца

На рисунке ниже представлен внешний вид предварительно заполненного шприца:

Рис 1

Следует держать предварительно заполненный шприц за корпус. Не нужно держать предварительно заполненный шприц за наконечник поршня, поршень, крылья предохранителя иглы или защитный колпачок иглы.

Никогда не следует оттягивать поршень и встряхивать предварительно заполненный шприц.

Не снимать защитный колпачок иглы с предварительно заполненного шприца до момента, когда пациент будет готов ввести препарат – см. этап 3.

Не следует прикасаться к клипсам активации предохранителя иглы (отмеченные символом "*" на первом рисунке) для предотвращения преждевременного закрытия иглы предохранителем.

Необходимо проверить дату истечения срока годности:

— проверить дату истечения срока годности (отмеченную как "годен до") на этикетке посмотрев через смотровое окно, расположенное в корпусе предварительно заполненного шприца;

— если невозможно увидеть дату истечения срока годности через смотровое окно, следует взять предварительно заполненный шприц за его корпус и повернуть защитный колпачок иглы так, чтобы выровнять положение даты истечения срока годности в смотровом окне;

— также можно проверить дату истечения срока годности, напечатанную на картонной пачке;

— нельзя использовать предварительно заполненный шприц, если его срок годности истек.

Необходимо подождать 30 минут

Для того чтобы выполнить инъекцию надлежащим образом, следует вынуть шприц из картонной пачки и оставить на 30 минут при комнатной температуре в недоступном для детей месте.

Нельзя нагревать шприц другим путем (например, в микроволновой печи или горячей воде).

Во время выдерживания шприца при комнатной температуре не снимать с него колпачок.

Следует подготовить дополнительные материалы

Следует подготовить дополнительные материалы, которые потребуются для выполнения инъекции (спиртовую салфетку, шарик ваты или марли и контейнер для острых предметов).

Следует проверить раствор в предварительно заполненном шприце

— следует взять предварительно заполненный шприц за корпус, направляя колпачок иглы вниз;

— посмотреть на раствор через смотровое окно предварительно заполненного шприца, чтобы убедиться в том, что раствор прозрачный или слегка опалесцирующий, бесцветный или светло-желтый;

— если невозможно рассмотреть раствор через смотровое окно, нужно взять предварительно заполненный шприц за его корпус и повернуть защитный колпачок иглы так, чтобы выровнять положение раствора в смотровом окне;

— можно также заметить пузырек воздуха; это нормально.

Не следует использовать шприц, если раствор имеет другой цвет, мутный или содержит частицы. В этом случае нужно обратиться за консультацией к врачу или фармацевту.

Этап 2: Выбор и подготовка места инъекции

Следует выбрать место для инъекции

Рекомендуемым местом инъекции является срединная часть передней поверхности бедер.

Можно также ввести препарат в нижнюю часть живота под пупком, за исключением области 5 см непосредственно под пупком.

Если инъекция выполняется другим человеком, то препарат можно ввести в верхнюю часть наружной поверхности

плеча.

Не следует вводить препарат в те участки кожи, где имеются болезненность, синяки, покраснение, шелушение или уплотнение. Лучше избегать области, где имеются рубцы или растяжки.

Подготовка места для инъекции

— следует тщательно вымыть руки теплой водой с мылом;

— протереть место для инъекции спиртовой салфеткой.

До выполнения инъекции больше не следует дотрагиваться до этой области. Перед инъекцией необходимо подождать, пока кожа высохнет.

Не нужно дуть на подготовленный чистый участок кожи.

Этап 3: Введение препарата

Не снимать колпачок до тех пор, пока вы не будете готовы ввести препарат. Препарат должен быть введен в течение 5 мин после снятия колпачка.

Снять защитный колпачок иглы

При снятии защитного колпачка иглы не следует дотрагиваться до поршня.

— когда пациент будет готов выполнить инъекцию, ему нужно взять предварительно заполненный шприц за корпус одной рукой и сразу снять защитный колпачок иглы другой рукой;

— выбросить защитный колпачок иглы;

— можно заметить пузырек воздуха в предварительно заполненном шприце; не нужно удалять пузырек воздуха;

— также можно увидеть капельку жидкости на кончике иглы (это нормально).

Нельзя дотрагиваться до иглы и прикасаться иглой к каким-либо поверхностям.

Нельзя использовать предварительно заполненный шприц, если уронили его со снятым защитным колпачком иглы. Если пациент уронил предварительно заполненный шприц со снятым защитным колпачком иглы, ему следует обратиться за консультацией к врачу или фармацевту.

Нужно расположить шприц и выполнить введение препарата

Следует взять корпус предварительно заполненного шприца одной рукой между средним и указательным пальцами и положите большой палец сверху наконечника поршня.

Не оттягивать назад поршень в течение всей процедуры.

Следует использовать другую руку, чтобы осторожно собрать предварительно очищенную кожу в складку. Затем крепко ее сжать.

Следует поместить иглу под углом около 45° к сжатой коже. Одним быстрым движением ввести иглу через кожу настолько глубоко, насколько она сможет войти.

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

Когда поршень переместится до упора, нужно продолжать надавливать на наконечник поршня, удалить иглу из кожи и прекратить сжимать кожу.

Медленно отнять большой палец от наконечника поршня, чтобы пустой шприц поднялся вверх до полного закрытия иглы предохранителем.

Этап 4: После инъекции

Утилизация пустого шприца

Следует незамедлительно поместить пустой шприц в контейнер для острых предметов. Для безопасности и здоровья пациента и для безопасности окружающих иглы и пустые шприцы не должны использоваться повторно.

Следует утилизировать контейнер для острых предметов в соответствии с местными правилами.

Использование шарика ваты или марли

В месте инъекции может быть небольшое количество крови или жидкости. Это нормально.

Можно прижать к месту инъекции шарик ваты или марлю на 10 секунд.

Не следует тереть место инъекции.

При необходимости место инъекции можно заклеить небольшим кусочком пластыря.

Инструкции по введению препарата Симпони с использованием автоинжектора/предварительно заполненной шприц-ручки

Если пациент хочет вводить препарат Симпони самостоятельно, то он должен пройти обучение по подготовке к инъекции и ее самостоятельному выполнению у компетентного специалиста.

Этап 1: Подготовка к использованию предварительно заполненной шприц-ручки

На рисунке ниже представлен внешний вид предварительно заполненной шприц-ручки:

Рис. 2

Не следует когда-либо встряхивать шприц-ручку.

Не следует снимать колпачок со шприц-ручки до момента, когда пациент будет готов ввести препарат – см. этап 3.

Необходимо проверить дату истечения срока годности:

— нужно проверить дату истечения срока годности (отмеченную как "годен до") на шприц-ручке;

— также можно проверить дату истечения срока годности, напечатанную на картонной пачке;

— нельзя использовать предварительно заполненный шприц, если его срок годности истек.

Нужно проверить защитную пленку

Необходимо проверить защитную пленку вокруг колпачка шприц-ручки. Если защитная пленка повреждена, нельзя использовать шприц-ручку. Нужно обратиться за консультацией к врачу или фармацевту.

Необходимо подождать 30 минут

Для того чтобы выполнить инъекцию надлежащим образом, нужно вынуть шприц-ручку из картонной пачки и оставить на 30 минут при комнатной температуре в недоступном для детей месте.

Нельзя нагревать шприц-ручку другим путем (например, в микроволновой печи или горячей воде).

Во время выдерживания шприц-ручки при комнатной температуре не нужно снимать с нее колпачок.

Подготовить дополнительные материалы

Следует подготовить дополнительные материалы, которые потребуются для выполнения инъекции (спиртовую салфетку, шарик ваты или марли и контейнер для острых предметов).

Проверить раствор в шприц-ручке

— следует посмотреть на раствор через смотровое окно шприц-ручки, чтобы убедиться в том, что раствор прозрачный или слегка опалесцирующий, бесцветный или светло-желтый;

— можно также заметить пузырек воздуха (это нормально).

Не следует использовать шприц-ручку, если раствор имеет другой цвет, мутный или содержит частицы. В этом случае нужно обратиться за консультацией к врачу или фармацевту.

Этап 2: Выбор и подготовка места инъекции

Выбрать место для инъекции

Рекомендуемым местом инъекции является срединная часть передней поверхности бедер.

Можно также ввести препарат в нижнюю часть живота под пупком, за исключением области 5 см непосредственно под пупком.

Если инъекция выполняется другим человеком, то препарат можно ввести в верхнюю часть наружной поверхности плеча.

Не следует вводить препарат в те участки кожи, где имеются болезненность, синяки, покраснение, шелушение или уплотнение. Лучше избегать области, где имеются рубцы или растяжки.

Подготовка места для инъекции

— следует тщательно вымыть руки теплой водой с мылом;

— протереть место для инъекции спиртовой салфеткой.

До выполнения инъекции больше не нужно дотрагиваться до этой области. Перед инъекцией нужно подождать, пока кожа высохнет.

Не дуть на подготовленный чистый участок кожи.

Этап 3: Введение препарата

Снять защитный колпачок иглы

Не снимайте колпачок до тех пор, пока вы не будете готовы ввести препарат. Препарат должен быть введен в течение 5 минут после снятия колпачка.

Когда пациент будет готов ввести препарат, ему нужно немного повернуть колпачок, чтобы вскрыть защитную пленку.

Снять колпачок и сразу выбросить его.

Не нужно надевать обратно колпачок, т.к. это может повредить иглу внутри шприц-ручки.

Нельзя использовать шприц-ручку, если ее уронили со снятым колпачком. В этом случае нужно обратиться за консультацией к врачу или фармацевту.

Следует прижать шприц-ручку к коже

Взять шприц-ручку так, чтобы ее было удобно держать в руке.

Не нажимая на кнопку, следует плотно прижать открытый конец шприц-ручки к коже под углом 90°.

Некоторые пациенты считают, что использование свободной руки для сжатия и удерживания кожи в месте инъекции во время введения облегчает выполнение инъекции, что делает место для инъекции зафиксированным и более удобным для введения.

Следует нажать на кнопку, чтобы ввести препарат

Продолжая плотно прижимать шприц-ручку к коже, нужно нажать на переднюю приподнятую часть кнопки. После нажатия кнопки она останется в нажатом положении, поэтому не нужно продолжать давить на нее.

Первый громкий "щелчок" означает, что игла была введена и инъекция началась. При этом можно почувствовать или не почувствовать укол иглы.

Не следует отнимать шприц-ручку от кожи. Если пациент отнимет шприц-ручку от кожи, то может не получить всю дозу препарата.

Пациент сможет нажать кнопку только в том случае, если шприц-ручка плотно прижата к коже.

Следует дождаться второго "щелчка"

Следует продолжать прижимать шприц-ручку к коже, пока не станет слышен второй "щелчок" (это может занять до 15 сек).

Второй "щелчок" означает, что инъекция завершена, и игла втянулась обратно в шприц-ручку.

Можно отнять шприц-ручку от места инъекции.

Если у пациента ослабленный слух, то можно отсчитать 15 сек с момента нажатия на кнопку, а затем отнять шприц-ручку от места инъекции.

Этап 4: После инъекции

Проверить смотровое окно

После завершения инъекции необходимо проверить смотровое окно, чтобы убедиться, что виден желтый индикатор в смотровом окне.

Это означает, что шприц-ручка сработала правильно.

Если есть сомнения в том, что введение дозы произошло, еще раз нужно проверить желтый индикатор, чтобы

удостовериться, что доза была введена.

Если же желтый индикатор в смотровом окне не виден, следует обратиться за помощью к врачу или фармацевту. Нельзя вводить вторую дозу без согласования с врачом.

Утилизация шприц-ручки

Нужно незамедлительно поместить шприц-ручку в контейнер для острых предметов.

Следует утилизировать контейнер для острых предметов в соответствии с местными правилами.

Использование шарика ваты или марли

В месте инъекции может быть небольшое количество крови или жидкости (это нормально).

Можно прижать к месту инъекции шарик ваты или марлю на 10 секунд.

Не следует тереть место инъекции.

При необходимости место инъекции можно заклеить небольшим кусочком пластыря.

Исследования совместимости не проводились, поэтому данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными средствами. Неиспользованный препарат или отходы следует уничтожить в соответствии с действующими требованиями.

Побочное действие:

Инфекции верхних дыхательных путей - наиболее часто регистрируемые в ходе контролируемых исследований 3 фазы побочные эффекты (в срок до 16 недели частота в группах терапии голимумабом составляла 7.2% по сравнению с 5.8% групп контроля).

Наиболее часто сообщаемым побочным эффектом в клинических исследованиях 2/3 фазы у пациентов с язвенным колитом был назофарингит (в срок до 6 недель частота в группах терапии голимумабом составляла 2.5% по сравнению с 2.9% в группах контроля). В контролируемых клинических исследованиях 2/3 фазы в течение 6 недель у пациентов с язвенным колитом инфекции наблюдались у 11.9% пациентов, получивших индукционные дозы препарата Симпони, по сравнению с 11.3% у пациентов контрольной группы. При наблюдении пациентов с язвенным колитом в ходе контролируемых и неконтролируемых 28 этапов исследований 2/3 фазы (в среднем на протяжении 1 года) частота инфекций у пациентов, получивших индукционные дозы и поддерживающую (по 100 мг) терапию препаратом Симпони, составила 85.8 случаев на 100 пациенто-лет (95% ДИ: 78.3; 93.7).

Среди серьезных неблагоприятных побочных реакций наблюдались случаи тяжелых инфекций (включая сепсис, пневмонию, туберкулез, инвазивные грибковые и оппортунистические инфекции), демиелинизирующие заболевания, лимфома, реактивация вирусного гепатита В, хроническая сердечная недостаточность, аутоиммунные заболевания (волчаночноподобный синдром) и гематологические нарушения.

Данные по безопасности препарата Симпони были получены в клинических исследованиях 2 и 3 фазы у 2578 пациентов, в т.ч. у 1600 пациентов с ревматоидным артритом, 394 пациентов с псориатическим артритом, 353 пациентов с анкилозирующим спондилитом и 231 пациента с тяжелой персистирующей астмой, а также в ходе пострегистрационного применения.

Побочные реакции, которые наблюдались в клинических исследованиях препарата Симпони, перечислены в таблице. Они распределены по системно-органным классам и частоте встречаемости на основе следующих критериев: очень часто (>10%), часто (>1% и <10%); нечасто (>0.1% и <1%); редко (>0.01% и <0.1%); очень редко (менее 0.01%, включая отдельные случаи), неизвестно (не может быть оценено, исходя из доступных данных).

Таблица. Побочные реакции

Частота встречаемости	**Побочные реакции**
Инфекционные и паразитарные заболевания	
Очень часто	Инфекции верхних дыхательных путей (ринит, назофарингит, фарингит, ларингит)
Часто	Бактериальные инфекции (флегмона), вирусные инфекции (грипп и герпес), бронхит, синусит, поверхностные грибковые инфекции
Нечасто	Септический шок, сепсис, туберкулез, инфекции нижних дыхательных путей (пневмония), оппортунистические инфекции (инвазивные грибковые инфекции

	(гистоплазмоз, кокцидиоидомикоз, пневмоцистоз), бактериальные, атипичные микобактериальные и протозойные), абсцесс, бактериальный артрит
Редко	Реактивация гепатита В, пиелонефрит, инфекционный бурсит
Доброкачественные, злокачественные опухоли и неуточненные новообразования	
Нечасто	Опухоли (рак кожи, плоскоклеточный рак и миелоцитарный невус)
Редко	Лимфома, лейкоз
Со стороны системы кроветворения	
Часто	Анемия
Нечасто	Лейкопения, тромбоцитопения
Редко	Панцитопения
Неизвестно	Апластическая анемия*
Со стороны иммунной системы	
Часто	Аллергические реакции (бронхоспазм, гиперчувствительность, крапивница), положительная реакция на аутоантитела
Редко	Системные аллергические реакции (анафилактические реакции), системный васкулит, саркоидоз
Со стороны эндокринной системы	
Нечасто	Нарушения щитовидной железы (гипотиреоидит, гипертиреоидит и зоб)
Со стороны обмена веществ	
Нечасто	Повышение глюкозы в крови и повышение липидов
Нарушения психики	
Часто	Депрессия, бессонница
Со стороны нервной системы	
Часто	Головокружение, парестезия, головная боль
Нечасто	Демиелинизирующие заболевания (центральная и периферическая формы), нарушения равновесия, расстройства личности
Со стороны органов зрения	
Нечасто	Нарушение зрения (помутнение), конъюнктивиты, аллергические реакции (покраснение, раздражение)
Со стороны сердечно-сосудистой системы	
Часто	Артериальная гипертензия
Нечасто	Застойная сердечная недостаточность (впервые выявленная или ухудшение имеющейся), аритмия, стенокардия, тромбоз (включая тромбоз глубоких вен и артерий), болезнь Рейно, гиперемия
Со стороны дыхательной системы	
Нечасто	Бронхиальная астма и сопутствующие симптомы (одышка, гиперактивность бронхов)
Редко	Интерстициальная болезнь легких
Со стороны пищеварительной системы	
Часто	Запор, диспепсия, боль в области ЖКТ, тошнота
Нечасто	Воспалительные заболевания ЖКТ (гастрит, колит), рефлюкс, стоматит
Со стороны печени и желчевыводящих путей	
Часто	Повышение активности АЛТ, АСТ
Нечасто	Холелитиаз, нарушения функции печени
Со стороны кожи и подкожных тканей	
Часто	Зуд, сыпь
Нечасто	Псориаз (выявленный впервые или ухудшение имеющегося заболевания, ладонно-подошвенный, пустулезный), крапивница, системный васкулит, алопеция, дерматит
Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	
Редко	Волчаноподобный синдром
Со стороны мочевыделительной системы	
Нечасто	Заболевания мочевого пузыря
Редко	Заболевания почек
Со стороны половых органов и молочных желез	
Нечасто	Заболевания молочных желез, нарушения менструации
Общие нарушения	
Часто	Гипертермия, астения, дискомфорт в области груди
Местные реакции	
Часто	Эритема, крапивница, уплотнение, боль, кровоподтек, зуд, раздражение, парестезия в месте инъекции, медленное заживления в месте инъекции
Повреждения, отравления, осложнения, связанные с введением	
Нечасто	Переломы костей
*Наблюдались на фоне других ингибиторов ФНО, но не наблюдались в клинических исследованиях голимумаба	

Инфекции

Наиболее распространенной побочной реакций, отмечавшейся в комбинированных исследованиях 3 фазы в течение 16 недель у пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом и анкилозирующим спондилитом была инфекция верхних дыхательных путей. Она возникала у 7.2% пациентов, принимавших препарат Симпони (в пересчете на 100 пациенто-лет: 26.3; 95% ДИ: 22.1, 31.2) и 5.8% пациентов контрольной группы (в пересчете на 100 пациенто-лет: 22.9; 95% ДИ: 0.17, 0.31). При последующем врачебном наблюдении в течение 3 лет (медиана) частота событий на 100 пациенто-лет для инфекций верхних дыхательных путей составила 17.4 (95% ДИ: 16.4, 18.6 в группе препарата Симпони).

В контролируемых исследованиях 3 фазы в течение 16 недель у пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом и анкилозирующим спондилитом инфекции наблюдались у 28.3% пациентов, получавших препарат Симпони (частота на 100 пациенто-лет: 128; 95% ДИ: 118.3, 138.2), и 24.7% больных контрольной группы (частота на 100 пациенто-лет: 116.6; 95% ДИ: 101.8, 132.9). При последующем врачебном наблюдении в течение 3 лет (медиана) частота событий на 100 пациенто-лет (95% ДИ) инфекций составила 96.0 (93.5, 98.6) в группе препарата Симпони.

В контролируемых исследованиях 3 фазы в течение 16 недель у пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом и анкилозирующим спондилитом серьезные инфекции наблюдались у 1.4% пациентов, получавших препарат Симпони (частота 100 пациенто-лет: 7.4 в группе голимумаба 100 мг; 95% ДИ: 4.6, 11.1; 3.3 в группе голимумаба 50 мг; 95% ДИ: 1.3, 6.9), и 1.3% больных контрольной группы (частота на 100 пациенто-лет: 4.2; 95% ДИ: 1.8, 8.2). 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 врачебном наблюдении в течение 3 лет (медиана) пациентов 2 и 3 фазу клинических исследований частота тяжелых инфекций была выше в группе голимумаба 100 мг по сравнению с группой голимумаба 50 мг и в пересчете на 100 пациенто-лет (95% ДИ) серьезных инфекций составила 5.1 (4.4, 5.9) и 3.0 (2.4, 3.8) соответственно.

Злокачественные опухоли

Лимфома. Частота лимфомы у пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом и анкилозирующим спондилитом, получавших препарат Симпони в контролируемых клинических исследованиях 2 и 3 фазы и на протяжении 3 лет последующего наблюдения, была выше ожидаемой частоты в общей популяции. В контролируемых и неконтролируемых клинических исследованиях при медиане наблюдения 3 года частота лимфомы была выше в группе голимумаба 100 мг (6 пациентов) по сравнению с группой голимумаба 50 мг (1 пациент) и плацебо группой и в пересчете на 100 пациенто-лет (95% ДИ) составила: 0.04 (0.00, 0.24), 0.18 (0.06, 0.38) и 0.00 (0.00, 0.84), соответственно. Большинство случаев зарегистрированы в исследовании с участием пациентов, переведенных с иных ингибиторов ФНО, кто имел большую продолжительность заболевания и рефрактерность предшествующей проводимой терапии.

Другие злокачественные опухоли. В контролируемых клинических исследованиях 2 и 3 фазы у больных ревматоидным артритом, псориатическим артритом и анкилозирующим спондилитом и при последующем наблюдении приблизительно в течение 3 лет частота других злокачественных опухолей (за исключением немеланомного рака кожи) была сопоставимой в группе препарата Симпони и контрольной группе. При наблюдении приблизительно в течение 1 года пациентов с язвенным колитом частота нелимфоцитарных злокачественных опухолей (исключая немеланомный рак кожи) была сопоставимой с частотой в общей популяции.

Немеланомный рак кожи был диагностирован у 33 пациентов в течение 3 лет наблюдения (5 в плацебо группе, 10 в группе голимумаба 50 мг и 18 в группе голимумаба 100 мг) с частотой событий в пересчете на 100 пациенто-лет 0.49 (95% ДИ: 0.33, 0.71) в группах голимумаба (объединенные данные) и 1.40 (95% ДИ: 0.46, 3.28) в группе плацебо.

Иные опухоли (за исключением лимфомы и немеланомного рака кожи) был диагностированы у 34 пациентов в течение 3 лет наблюдения (2 в плацебо группе, 18 в группе голимумаба 50 мг и 14 в группе голимумаба 100 мг) с частотой событий в пересчете на 100 пациенто-лет 0.56 (95% ДИ: 0.38, 0.79) в группах голимумаба (объединенные данные) и 0.56 (95% ДИ: 0.07, 2.02) в группе плацебо.

При наблюдении приблизительно в течение 1 года в ходе клинических исследований 2/3 фазы пациентов с язвенным колитом немеланомный рак кожи был диагностирован у 1 пациента с частотой событий в пересчете на 100 пациенто-лет 0.09 (95% ДИ: 0.00; 0.52) для пациентов, принимавших препарат Симпони.

При наблюдении приблизительно в течение 1 года в ходе клинических исследований 2/3 фазы пациентов с язвенным колитом другие злокачественные опухоли (исключая лимфому и немеланомный рак кожи) были диагностированы у 4 пациентов, принимавших голимумаб, с частотой событий в пересчете на 100 пациенто-лет 0.37 (95% ДИ: 0.10; 0.95) для пациентов, принимавших препарат Симпони.

Случаи, сообщавшиеся у клинических исследованиях у пациентов с 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.

Потенциальная роль антагонистов ФНО в развитии злокачественных опухолей не известна.

Неврологические нарушения

В контролируемых клинических исследованиях 2 и 3 фазы у пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом и анкилозирующим спондилитом и медианой последующего наблюдения в течение 3 лет наблюдалась большая частота демиелинизирующих болезней в группе голимумаба 100 мг по сравнению с группой голимумаба 50 мг. В течение приблизительно 1 года наблюдения в ходе проведения контролируемых и неконтролируемых этапов исследований 2/3 фазы у пациентов с язвенным колитом зарегистрирован 1 случай демиелинизирующего заболевания у пациента, принимавшего препарат Симпони.

Повышение активности печеночных ферментов

В контролируемых исследованиях 3 фазы в течение 16 недель наблюдалось легкое повышение активности АЛТ (>1 и <3 раз от ВГН) 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 частота умеренного повышения АЛТ в группе препарата Симпони была выше (25.6%), чем в контрольной группе (3.9%). При последующем врачебном наблюдении в течение 3 лет частота легкого повышения активности АЛТ у пациентов с ревматоидным артритом и псориатическим артритом была сопоставимой в группе препарата Симпони и контрольной группе. В исследовании у пациентов с анкилозирующим спондилитом частота легкого повышения активности АЛТ в группе препарата Симпони была выше, чем в контрольной группе. В контролируемых исследованиях язвенного колита 2/3 фазы при сроке наблюдения 6 недель легкое повышение активности АЛТ (>1 и <3 раз от ВГН) отмечалось у сопоставимого процента пациентов, получивших индукционные дозы препарата Симпони, и контрольной группы (8% и 6.9% соответственно).

При наблюдении в течение приблизительно 1 года в ходе проведения контролируемых и неконтролируемых этапов исследований 2/3 фазы у пациентов с язвенным колитом легкое повышение активности АЛТ отмечалось у 17.4% пациентов, принимавших препарат Симпони во время исследования поддерживающей стадии терапии.

В исследовании в течение 16 недель 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. При последующем врачебном наблюдении в течение 3 лет частота повышения активности АЛТ ≥5 раз от ВГН была сопоставимой в группе препарата Симпони и контрольной группе в исследованиях 3 фазы у пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом и анкилозирующим спондилитом. В большинстве случаев это повышение было бессимптомным и снижалось/разрешалось после прекращения терапии голимумабом или коррекции сопутствующего лечения. В контролируемых исследованиях язвенного колита 2/3 фазы при сроке 6 недель повышение активности АЛТ ≥5 раз от ВГН наблюдалось у сопоставимого процента пациентов, получивших индукционные дозы препарата Симпони и получивших плацебо (0.3% и 1% соответственно). При наблюдении в среднем в течение 1 года в ходе проведения контролируемых и неконтролируемых этапов исследований поддерживающей терапии 2/3 фазы у пациентов с язвенным колитом повышение активности АЛТ ≥5 раз от ВГН отмечалось у 0.7% пациентов, принимавших препарат Симпони.

В ходе клинических исследований 2 и 3 фазы пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом и анкилозирующим спондилитом у 1 пациента с предшествующими нарушениями функции печени 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 исследованиях 3 фазы в течение 16 недель у пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом и анкилозирующим спондилитом реакции в месте инъекции наблюдались у 5.8% пациентов, получавших препарат Симпони, и 2.2% пациентов контрольной группы. 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 пациентов с язвенным колитом 2/3 фазы в срок до 6 недель при п/к введении препарата Симпони реакции в месте инъекции наблюдалось у 3.4% пациентов и у 1.5% пациентов контрольной группы. Большинство реакций в месте инъекции были легкими или умеренно выраженными. Чаще всего отмечалась эритема в месте инъекции.

В контролируемых исследованиях 2 и 3 фазы у пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом, анкилозирующим спондилитом, тяжелой персистирующей астмой и исследованиях 2/3 фазы анафилактические реакции при лечении препаратом Симпони зарегистрированы не были.

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

Применение блокаторов ФНО ассоциировалось с образованием аутоантител и редко развитием волчаночноподобного синдрома.

В исследованиях 3 фазы у пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом и анкилозирующим спондилитом при последующем врачебном наблюдении в течение 1 года 4.0% пациентов, получавших препарат Симпони, и 2.6% пациентов контрольной группы вновь были положительными к АНА (титры 1:160 и выше) по сравнению с исходными данными, полученными перед включением в исследование. При последующем врачебном наблюдении в течение 1 года образование антител к дсДНК у пациентов, имеющих исходные отрицательные тесты на антитела к дсДНК, было нечастым.

В исследованиях 2/3 фазы пациентов с язвенным колитов при наблюдении в течение приблизительно 1 года 3.5% пациентов, получивших индукционные дозы и поддерживающую (по 100 мг) терапию препаратом Симпони, 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 нечастым.

Передозировка:

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

Лечение: в случае передозировки у пациента рекомендуется контролировать симптомы побочных эффектов и немедленно назначить симптоматическое лечение.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Беременность

Адекватные исследования препарата Симпони у беременных женщин не проводились. В связи с блокадой ФНО, голимумаб может приводить к нарушению иммунного ответа у новорожденного. В исследованиях на обезьянах препарат не оказывал прямое или непрямое нежелательное действие на течение беременности, развитие эмбриона/плода, родовую деятельность или постнатальное развитие. Применение препарата Симпони у беременных женщин не рекомендовано.

Голимумаб проникает через плацентарный барьер. Антитела к моноклональным ингибиторам ФНО определялись в течение 6 месяцев у детей, рожденных женщинами, находившимися на терапии 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.

Женщинам репродуктивного возраста следует предохраняться от беременности во время лечения препаратом Симпони в течение, как минимум, 6 месяцев после последней инъекции.

Период грудного вскармливания

Иммуноглобулины выводятся с грудным молоком у женщин, поэтому применение препарата Симпони при грудном вскармливании в течение, как минимум, 6 месяцев после последней инъекции противопоказано.

Влияние на фертильность

Исследований по влиянию голимумаба на фертильность не проводилось. Исследование у мышей с применением аналогичного антитела, ингибирующего мышиный ФНОα, не выявило влияния подобной терапии на фертильность.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Исследования взаимодействия не проводились.

Комбинированная терапия препаратом Симпони и анакинрой или абатацептом не рекомендуется.

Живые вакцины не следует вводить на фоне лечения препаратом Симпони.

Хотя совместное применение метотрексата приводит к увеличению минимальной C_{ss} препарата Симпони у пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом и анкилозирующим спондилитом, полученные данные свидетельствуют об отсутствии необходимости коррекции дозы препарата Симпони или метотрексата.

Особые указания и меры предосторожности:

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.

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 т.ч. с летальным исходом, у пациентов, получавших ингибиторы ФНО, включая препарат Симпони. В некоторых случаях серьезные инфекции развивались у пациентов, получавших сопутствующую терапию иммунодепрессантами, которая, как и само заболевание, предрасполагает к развитию инфекций. Пациенты с новыми случаями инфекционных заболеваний должны быть тщательно обследованы. Применение препарата Симпони следует прекратить в случаях тяжелых инфекций или сепсиса и назначить соответствующую антибактериальную или противогрибковую терапию вплоть до контроля инфекционного процесса.

Перед началом лечения препаратом Симпони у пациентов, проживавших или посещавших регионы, эндемичные по инвазивным микозам, таким как гистоплазмоз, кокцидиомикоз или бластомикоз, необходимо тщательно взвешивать возможную пользу и риск лечения препаратом Симпони.

Туберкулез

Зарегистрированы случаи развития туберкулеза у пациентов, получающих терапию препаратом Симпони. В большинстве случаев это были внелегочные или диссеминированные формы туберкулеза.

Перед началом лечения препаратом Симпони необходимо оценить факторы риска туберкулеза (включая близкий контакт с больными активным туберкулезом) и исключить наличие латентного или активного туберкулеза. Лечение латентного туберкулеза следует провести перед применением препарата Симпони. В случае активного туберкулеза терапия препаратом Симпони противопоказана.

У пациентов с наличием латентного туберкулеза или активного туберкулеза в анамнезе, адекватное лечение которых не может быть подтверждено, необходимо провести противотуберкулезную терапию до назначения препарата Симпони.

Тесты на латентный туберкулез могут оказаться ложноотрицательными, особенно у пациентов с иммунодефицитом или тяжелым заболеванием. Перед назначением препарата Симпони необходимо рассмотреть возможность лечения латентного туберкулеза при наличии у пациентов соответствующих факторов риска, несмотря на отрицательные результаты теста на латентный туберкулез. Решение о назначении противотуберкулезной терапии у таких пациентов следует принимать только после консультации фтизиатра, сопоставив риск наличия латентного туберкулеза и риск применения противотуберкулезной терапии.

У пациентов, получающих препарат Симпони, необходимо контролировать признаки и симптомы активного туберкулеза во время и после лечения, в том числе у пациентов, у которых результаты тестов на латентный туберкулез были отрицательными.

Все пациенты должны быть проинформированы о симптомах, подозрительных на туберкулез (длительный кашель, потеря массы тела, субфебрильная лихорадка) и необходимости обращения за медицинской помощью в случае их появления. При развитии туберкулезной инфекции на фоне терапии препаратом Симпони применение препарата должно быть прекращено и назначена противотуберкулезная терапия.

Реактивация вируса гепатита В

Как и при лечении другими иммунодепрессантами, терапия ингибиторами ФНОα 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 ФНОα у пациентов – хронических вирусоносителей не доступны.

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

Злокачественные опухоли

Возможная роль терапии ингибиторами ФНОα в развитии злокачественных опухолей не установлена, однако, основываясь на текущих данных, нельзя исключить риск развития лимфом, лейкозов и иных злокачественных опухолей на фоне анти ФНОα 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 со смертельным исходом, среди 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 иммунодепрессантами, такими как метотрексат, азатиоприн или 6-меркаптопурин. Роль ингибиторов ФНО в развитии злокачественных опухолей у детей и подростков остается неясной.

Лимфома

В контролируемых клинических исследованиях при лечении всеми ингибиторами ФНО, включая препарат Симпони, случаи лимфомы регистрировали чаще у пациентов, получавших лечение ингибиторами ФНО, чем в контрольной группе. В клинических исследованиях препарата Симпони 2 и 3 фазы частота лимфомы у пациентов, получавших Симпони, была выше ожидаемой частоты в общей популяции. У пациентов с ревматоидным артритом и другими хроническими воспалительными заболеваниями, особенно у пациентов с высокой активностью болезни и/или пациентов, подвергаемых длительной терапии иммунодепрессантами, риск развития лимфомы выше (в несколько раз), чем в общей популяции, даже без лечения ингибиторами ФНО.

Лейкозы

В ходе постмаркетингового применения ингибиторов ФНО для лечения ревматоидного артрита и других заболеваний сообщалось о случаях острого и хронического лейкозов. Даже в отсутствии терапии ингибиторами ФНО, пациенты с ревматоидным артритом могут быть подвержены повышенному риску (приблизительно в 2 раза) развития лейкозов по сравнению с общей популяцией.

Другие злокачественные опухоли

В контролируемых клинических исследованиях препарата Симпони 2 и 3 фазы у пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом и анкилозирующим спондилитом 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. Значимость данного факта не установлена.

В клиническом исследовании с применением другого ингибитора ФНОα инфликсимаба у пациентов с умеренной и тяжелой ХОБЛ зарегистрирована большая частота опухолей легких, головы и шеи в группе ингибитора ФНО по сравнению с контролем. Поэтому предосторожность должна быть соблюдена при назначении ингибиторов ФНО пациентам с ХОБЛ, а также пациентам с высоким риском, например хроническим курильщикам.

Застойная сердечная недостаточность

При лечении ингибиторами ФНО наблюдались случаи нарастания или развития застойной сердечной недостаточности, в т.ч. при терапии препаратом Симпони. 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 застойной сердечной недостаточностью. 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.

Неврологические нарушения

Применение ингибиторов ФНО, включая препарат Симпони, в редких случаях сопровождалось появлением или нарастанием клинических и/или рентгенологических признаков демиелинизирующих заболеваний ЦНС (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 т.ч. артропластику, ограничены. При планировании операций необходимо учитывать длительный $T_{1/2}$. При выполнении операций пациентам, получающим терапию препаратом Симпони, необходим тщательный мониторинг инфекций и своевременная их терапия в случае возникновения.

Иммуносупрессия

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

Аутоиммунные процессы

Относительный дефицит ФНОα на фоне терапии ингибиторами ФНО может приводить к развитию аутоиммунных процессов. При появлении клинических симптомов волчаночноподобного синдрома и положительных тестах на антитела к двуспиральной ДНК терапия препаратом Симпони должна быть прекращена.

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. Вследствие характера побочных реакций, наблюдаемых при этой комбинированной терапии, аналогичные виды токсичности могут возникать при комбинированной терапии препаратом анакинра 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 инфекций, включая серьезные инфекции, по сравнению с применением только одних ингибиторов ФНО, без усиления клинического эффекта. Ввиду характера побочных реакций, наблюдаемых при комбинированной терапии ингибиторами ФНО и абатацептом, комбинация Симпони и абатацепта не рекомендуется.

Смена биологических базисных противовоспалительных препаратов

При переводе с одного биологического препарата на другой следует продолжить наблюдение пациентов на наличие признаков инфекции.

Гематологические реакции

В ходе постмаркетингового исследования имеются сообщения о панцитопении, лейкопении, нейтропении 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 Симпони должна быть прекращена.

Аллергические реакции

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

Вакцинация

Пациентам, получающим препарат Симпони, может проводиться сопутствующая вакцинация, но не живыми вакцинами. Данные об ответе на вакцинацию, риске инфекции или возможности передачи инфекции при применении живых вакцин у пациентов, получающих препарат Симпони, отсутствуют. У пациентов с псориатическим артритом, получавших препарат Симпони в одном исследовании 3 фазы, отмечен эффективный В-клеточный иммунный ответ на пневмококковую полисахаридную вакцину. У сопоставимого числа пациентов с псориатическим артритом, получавших и не получавших препарат Симпони, наблюдалось по крайней мере двукратное увеличение титров антител. Доля пациентов, ответивших на пневмококковую вакцину, в группе препарата Симпони и контрольной группе пациентов, получавших метотрексат, была ниже, чем у пациентов, не получавших метотрексат. В целом полученные данные свидетельствуют о том, что препарат Симпони не подавлял гуморальный иммунный ответ на эту вакцину.

Чувствительность к латексу

Защитный колпачок иглы на предварительно заполненном шприце изготовлен из сухого натурального каучука, содержащего латекс, который может вызвать аллергические реакции у пациентов, чувствительных к латексу.

Пациенты пожилого возраста

В исследованиях 3 фазы у пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом и анкилозирующим спондилитом 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. Количество пациентов старше 65 лет с язвенным колитом было недостаточно для установления отличий их ответа на терапию по сравнению с ответом пациентов с язвенным колитом в возрасте от 18 до 65 лет. В целом у пожилых пациентов была отмечена более высокая частота инфекций, поэтому при лечении пожилых пациентов следует соблюдать осторожность.

Почечная и печеночная недостаточность

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

Клиническая эффективность при лечении ревматоидного артрита

Эффективность и безопасность препарата Симпони изучали в трех многоцентровых, рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях у более 1500 пациентов в возрасте ≥18 лет со средне-тяжелым или тяжелым активным ревматоидным артритом, диагностированным в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов (ACR) по крайней мере за 3 месяца до скрининга. Препарат Симпони вводили подкожно в дозах 50 мг или 100 мг (с МТ или без него) каждые 4 недели. Длительность плацебо-контролируемой фазы составляла 24 недели.

В целом клиническая эффективность препарата Симпони в дозах 50 мг и 100 мг существенно не отличалась.

Во всех исследованиях 3 фазы доля пациентов, адекватно ответивших на лечение через 14 и 24 недели, в группах препарата Симпони была выше, чем в контрольных группах. Ответ наблюдался через 4 недели после начала лечения препаратом Симпони (когда в первый раз оценивали результаты) и сохранялся в течение 24 недель.

При лечении препаратом Симпони по сравнению с плацебо было выявлено клинически и статистически значимое улучшение качества жизни. Отмечено статистически значимое улучшение трудоспособности и снижение утомляемости.

Клиническая эффективность при лечении псориатического артрита

Безопасность и эффективность препарата Симпони изучали в многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании у 405 взрослых пациентов с активным псориатическим артритом, не ответивших на терапию НПВП или базовыми противовоспалительными препаратами. В этом исследовании время с момента постановки диагноза псориатического артрита составляло, по крайней мере, 6 месяцев до включения в исследование, диаметр бляшечного поражения кожи – не менее 2 см. В исследование включали пациентов с различными подтипами псориатического артрита, в т.ч. полиартритом без ревматоидных узелков (43%), асимметричным периферическим артритом (30%), артритом дистальных межфаланговых суставов (15%), спондилитом с периферическим артритом (11%) и мутилирующим артритом (1%). Предыдущая терапия антагонистом ФНО была критерием исключения. Препарат Симпони вводили п/к в дозах 50 мг или 100 мг каждые 4 недели с метотрексатом или без него. Рандомизированным пациентам назначали плацебо (n=113), препарат Симпони 50 мг (n=146) и препарат Симпони 100 мг (n=146). Первичной конечной точкой была доля пациентов, достигших 20% улучшения по критериям ACR (ACR 20) через 14 недель. Результаты лечения сравнивали с плацебо в течение 24 недель.

В целом клиническая эффективность препарата Симпони в дозах 50 мг и 100 мг существенно не отличалась.

Улучшение по основным параметрам, характеризующим активность заболевания, было отмечено уже при первом обследовании (через 4 недели) после начала лечения и сохранялось в течение 24 недель. Частота ответа через 14 недель была сходной у пациентов с различных подтипами псориатического артрита, в т.ч. полиартритом без ревматоидных узелков, асимметричным периферическим артритом, артритом дистальных межфаланговых суставов и спондилитом с периферическим артритом. Число пациентов с мутилирующим артритом было недостаточным для оценки эффективности. Частота ответа на лечение препаратом Симпони была сопоставимой у пациентов, получавших и не получавших метотрексат.

При лечении препаратом Симпони наблюдалось улучшение показателей активности псориатического артрита, в т.ч. числа опухших суставов, числа болезненных суставов, дактилита и энтезита. Кроме того, у пациентов, получавших препарат Симпони, выявлено значительное улучшение псориаза кожи и ногтей.

Лечение препаратом Симпони привело к значительному улучшению физической функции, а также качества жизни. Трудоспособность значительно увеличилась, а время пребывания с пациентом лиц, осуществляющих уход или лечение, сократилось.

Клиническая эффективность при лечении анкилозирующего спондилита

Безопасность и эффективность препарата Симпони изучали в многоцентровом, рандомизированном, плацебо-контролиируемом исследовании у 356 взрослых пациентов с активным анкилозирующим спондилитом. В исследование включали пациентов, у которых сохранялись признаки активности анкилозирующего спондилита, несмотря на лечение НПВП или базисными противовоспалительными препаратами. Они ранее не получали антагонисты ФНО. Из исследования исключали пациентов с полным анкилозом позвоночника. Препарат Симпони вводили п/к каждые 4 недели. Рандомизированным пациентам назначали плацебо (n=78), препарат Симпони 50 мг (n=138) и препарат Симпони 100 мг (n=140). Первичной конечной точкой была доля пациентов, достигших улучшения в виде ASAS 20 через 14 недель. Эффективность сравнивали с плацебо в течение 24 недель.

В целом клиническая эффективность препарата Симпони в дозах 50 мг и 100 мг существенно не отличалась.

По сравнению с плацебо лечение препаратом Симпони привело к значительному уменьшению симптомов через 14 и 24 недели. Улучшение основных показателей активности анкилозирующего спондилита отмечалось при первой оценке результатов лечения (4 недели) и сохранялось в течение 24 недель.

Лечение препаратом Симпони вызывало значительное увеличение физической функции, которую оценивали через 14 и 24 недели. У пациентов, получавших препарат Симпони, улучшение физической функции сохранялось в течение 24 недель. Качество жизни также значительно улучшилось через 14 и 24 недели. Кроме того, выявлено значительное улучшение сна и трудоспособности.

Клиническая эффективность при лечении язвенного колита

Эффективность препарата Симпони изучали в двух рандомизированных, плацебо контролируемых, двойных слепых исследованиях у взрослых пациентов.

В исследовании индукции ремиссии (PURSUIT-Induction) оценивали пациентов со среднетяжелым или тяжелым активным язвенным колитом (от 6 до 12 баллов по шкале Мейо, не менее 2 по подшкале эндоскопии), у которых ответ на стандартную терапию был недостаточным или отсутствовал или у которых была зависимость от кортикостероидов. В части исследования по подбору дозы пациенты были рандомизированы в 4 группы: 400 мг препарата Симпони п/к на неделе 0 и 200 мг на неделе 2 (400/200 мг), 200 мг препарата Симпони п/к на неделе 0 и 100 мг на неделе 2 (200/100 мг), 100 мг препарата Симпони п/к на неделе 0 и 50 мг на неделе 2 (100/50 мг), плацебо п/к на неделе 0 и на неделе 2 (плацебо). В части исследования по подтверждению дозы 771 пациентов было рандомизировано в 3 группы: 400 мг препарата Симпони п/к на неделе 0 и 200 мг на неделе 2, 200 мг препарата Симпони п/к на неделе 0 и 100 мг на неделе 2, плацебо п/к на неделе 0 и на неделе 2. Допускался одновременный прием постоянных доз аминосалицилатов, кортикостероидов, и/или иммуносупрессантов перорально. В данном исследовании оценивалась эффективность препарата Симпони в течение 6 недель.

Результаты исследования поддерживающий терапии (PURSUIT-Maintenance) основаны на оценке данных 463 пациентов, у которых был достигнут клинический ответ на предыдущую терапию препаратом Симпони в стадии индукции. Пациенты были рандомизированы в 3 группы: 50 мг препарата Симпони, 100 мг препарата Симпони или плацебо; препарат вводили п/к каждые 4 недели. Допускался одновременный прием постоянных доз аминосалицилатов, кортикостероидов, и/или иммуносупрессантов перорально. В данном исследовании оценивалась эффективность препарата Симпони в течение 54 недель.

Таблица. Основные результаты исследований PURSUIT-Induction и PURSUIT-Maintenance

PURSUIT-Induction		
	Плацебо n=256	**Симпони 200/100 мг** n=257
Процент пациентов		
Пациенты с клиническим ответом на 6 неделе[a]	30%	52%[b]
Пациенты с клинической ремиссией[c] на 6 неделе	6%	19%[b]
Пациенты с заживлением слизистой[d] на 6 неделе	29%	43%[b]
Изменение исходного результата IBDQ на 6 неделе	15±31	27±34[b]
PURSUIT-Maintenance		
	Плацебо n=156	**Симпони® 100 мг** n=154
Процент пациентов		
Поддержание ответа (пациенты с клиническим ответом на 54 неделе)[e]	31%	51%[b]
Стойкая ремиссия (пациенты с клинической ремиссией на 30 и 54 неделях)[f]	15%	29%[g]
Стойкой заживление слизистой (пациенты с заживлением слизистой на 30 и 54 неделях)	27%	44%[b]

n - количество пациентов;
[a] определяется как уменьшение исходного результата по шкале Мейо на ≥30% и на ≥3 баллов, сопровождающееся уменьшением количества баллов по шкале ректального кровотечения на ≥1, или если количество баллов по этой шкале от 0 до 1;
[b] p≤0.001, для группы голимумаба по сравнению с плацебо;

[c] определялся как результат по шкале Мейо ≤2 баллов, при отсутствии результатов по индивидуальным подшкалам >1;
[d] определяется как результат по подшкале эндоскопии от 0 до 1 балла;
[e] активность язвенного колита у пациентов оценивали по частичному результату шкалы Мейо каждые 4 недели (потеря ответа подтверждалась эндоскопией). Следовательно, пациенты, сохранившие ответ, были в стадии продолжительного клинического ответа при каждой оценке в течение 54 недель;
[f] пациент в стадии ремиссии и на неделе 30, и на неделе 54 (без признаков потери ответа в любую точку времени в течение 54 недель) для достижения стойкой ремиссии;
[g] p = 0.003, для группы голимумаба по сравнению с плацебо.

Иммуногенность

Антитела к голимумабу были выявлены у 5% (105/2115) пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом и анкилозирующим спондилитом, получавших препарат Симпони в течение 52 недель в исследованиях 3 фазы. Частота антителообразования была сопоставимой у пациентов с различными ревматическими заболеваниями. У пациентов, получавших сопутствующую терапию метотрексатом, частота антител была ниже, чем у пациентов, которые принимали препарат Симпони без метотрексата (3% (41/1262) и 8% (64/853) соответственно).

Антитела к голимумабу были выявлены у 3% (26/946) пациентов с язвенным колитом, получавших препарат Симпони в течение 54 недель в исследованиях 2 и 3 фазы. У 68% (21/31) антитело-положительных пациентов нейтрализующие антитела были обнаружены in vitro.

При лечении с использованием сопутствующей терапии иммуносупрессантами (азатиоприном, 6-меркаптопурином и метотрексатом) число пациентов с антителами к голимумабу (2%; 6/389) было меньше, чем при лечении без сопутствующей терапии (4%; 28/809).

Присутствие антител к голимумабу может увеличивать риск развития реакций в месте инъекции. Низкая частота образования антител к голимумабу не позволяет определенно судить о связи между иммуногенностью и клинической эффективностью или безопасностью.

Поскольку анализ иммуногенности является продукт-специфичным и специфичным для каждого отдельного набора реактивов, сравнение уровня антител к различным продуктам не является корректным.

Использование в педиатрии

Специальные исследования препарата Симпони у детей не проводились. Препарат противопоказан у детей и подростков до 18 лет, т.к. безопасность и эффективность у этой категории пациентов не изучены.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами

Препарат Симпони может оказывать незначительное влияние на способность управлять автомобилем и работать с механизмами в связи возможным развитием побочных реакций со стороны нервной системы и органа зрения.

При нарушениях функции почек

Действие препарата Симпони не изучалось у пациентов с нарушением функцией почек. Необходимо соблюдать осторожность при лечении таких пациентов. Дать какие-либо рекомендации по дозированию нельзя.

При нарушениях функции печени

Действие препарата Симпони не изучалось у пациентов с нарушением функцией печени. Необходимо соблюдать осторожность при лечении таких пациентов. Дать какие-либо рекомендации по дозированию нельзя.

Применение в пожилом возрасте

Коррекция дозы у пожилых пациентов (≥ 65 лет) не требуется.

Применение в детском возрасте

Из-за недостаточности данных по эффективности и безопасности в этой возрастной группе применение препарата Симпони у детей и подростков в возрасте до 18 лет противопоказано.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре от 2° до 8°C. Не замораживать. Не встряхивать.

Срок годности:

2 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Simponi