Симзия



Код АТХ:

- L04AB05

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Цертолизумаба пэгол

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	**1 мл**
цертолизумаба пэгол	200 мг

1 мл - шприцы однодозовые бесцветного стекла (1) в комплекте с инъекционной иглой - упаковки контурные пластиковые (2) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Иммунотропные средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

У больных ревматоидным артритом ингибитор фактора некроза опухоли (ФНОα) определяется в синовиальной жидкости и играет важную роль в прогрессировании воспалительных, пролиферативных и деструктивных изменений в суставах, что является основным проявлением заболевания.

Биологическая активность, которая описана для ФНОα, включает регуляцию адгезии молекул клеток и хемокинов, главного комплекса гистосовместимости молекул I и II класса и прямую активацию лейкоцитов. ФНОα стимулирует образование медиаторов воспаления, включая ИЛ-1, простагландины, фактор активации тромбоцитов, оксид азота.

Увеличение концентрации ФНОα играет ключевую роль в патофизиологических механизмах развития ревматоидного артрита и болезни Крона. Цертолизумаба пэгол избирательно связывается с ФНОα, устраняя его роль медиатора воспаления. При болезни Крона ФНОα в значительной концентрации определяется в стенках кишечника, а его концентрация в содержимом кишечника отражает клиническую тяжесть заболевания.

После лечения цертолизумабом пэголом у больных болезнью Крона подтверждено снижение концентрации С-реактивного белка (СРБ) в крови.

Фармакокинетика

Всасывание: цертолизумаба пэгол медленно всасывается из места введения, достигая C_{max} в плазме крови через 54-171 ч после применения однократной дозы цертолизумаба пэгола. Абсолютная бнодоступность составляет около 80% (от 76 до 88%).

Распределение: у больных ревматоидным артритом и болезнью Крона по данным популяционного анализа параметров фармакокинетики цертолизумаба пэгола показано, что объем распределения препарата при достижении равновесных концентраций оценивается от 6 до 8 л.

Метаболизм: метаболизм цертолизумаба пэгола в клинических исследованиях не изучался. В экспериментальных исследованиях на животных показано, что в основном выведение осуществляется почками.

Выведение: пэгилирование (ковалентное присоединение полимеров полиэтиленгликоля (ПЭГ) к белкам) способствует замедлению метаболизма и выведению этих соединений из организма вследствие различных механизмов, включая снижение почечного клиренса, протеолиза и иммуногенности. Цертолизумаб пэгол является Fab`-фрагментом антитела, конъюгированного с ПЭГ. Конъюгация увеличивает $T_{1/2}$ Fab`-фрагмента до значения, сопоставимого с $T_{1/2}$ целого антитела.

$T_{1/2}$ цертолизумаба пэгола при в/в введении составляет около 14 дней. У здоровых лиц скорость выведения цертолизумаба пэгола при в/в введении - от 9.21 мл/ч до 14.38 мл/ч. У пациентов с болезнью Крона при подкожном введении клиренс цертолизумаба пэгола составлял около 17 мл/ч.

При подкожном введении цертолизумаба пэгола при ревматоидном артрите клиренс составил около 21.0 мл/ч.

При сравнении больных с различной массой тела показано, что у больных с массой тела 70 кг клиренс цертолизумаба пэгола на 29% ниже и на 38% выше, чем у больных массой тела 40 кг и 120 кг соответственно.

Fab`-фрагмент представляет собой сложную белковую структуру, в процессе его метаболизма образуются простые белки и аминокислоты. Освобожденный ПЭГ быстро выводится почками, скорость его выведения не установлена. Концентрация цертолизумаба пэгола в плазме крови пропорциональна величине дозы.

Параметры фармакокинетики у больных ревматоидным артритом и болезнью Крона не отличаются от соответствующих показателей у здоровых добровольцев.

У пожилых больных не получено статистических различий фармакокинетических показателей по сравнению с молодыми больными.

Сопутствующее применение метотрексата, других препаратов, половая, расовая принадлежность не оказывали существенного влияния на параметры фармакокинетики цертолизумаба пэгола у больных болезнью Крона и ревматоидным артритом. Масса тела и присутствие антител к цертолизумабу пэголу оказывали влияние на фармакокинетику препарата. Тем не менее, в ходе анализа не получено подтверждения преимущества применения более высоких доз. Присутствие антител к цертолизумабу пэголу увеличивало клиренс препарата в 3.6 раз.

Предполагается, что у больных с почечной недостаточностью клиренс цертолизумаба пэгола снижается, однако клинических наблюдений, позволяющих рекомендовать особый режим дозирования препарата при умеренной и тяжелой почечной недостаточности, не проводилось.

Исследований по изучению фармакокинетики цертолизумаба пэгола у больных с нарушениями функции печени не проводилось.

Показания к применению:

Ревматоидный артрит. Лечение ревматоидного артрита средней и высокой активности у взрослых (монотерапия или в комбинации с базисными противовоспалительными средствами).

Болезнь Крона. Лечение болезни Крона у взрослых со средней и тяжелой степенью тяжести заболевания при неэффективности терапии базисными противовоспалительными препаратами.

Относится к болезням:

- Артрит
- Артроз

Противопоказания:

Повышенная чувствительность к цертолизумабу пэголу и другим компонентам, входящим в состав препарата; сепсис или риск возникновения сепсиса, включая хронические или локализованные инфекции в активной стадии (в том числе туберкулез, грибковые заболевания - гистоплазмоз, кандидоз, аспергиллез, бластомикоз, кокцидиоидомикоз,

нокардиоз, листериоз и др., пневмоцистные и вирусные инфекции); умеренная и тяжелая сердечная недостаточность (III-IV функционального класса (ФК) по NYHA(классификация американской ассоциации кардиологов)), беременность и период лактации; детский возраст (до 18 лет); одновременное применение анакинры, абатацепта и этанерцепта.

С осторожностью. Хроническая сердечная недостаточность I-II ФК, состояния иммунодефицита, выраженные изменения клеточного состава крови (лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения и др.), заболевания, предрасполагающие к развитию или активации инфекций (сахарный диабет, гепатит и др.), почечная недостаточность умеренной и тяжелой степени тяжести, рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания, пожилой возраст.

Способ применения и дозы:

Подкожно.

Лечение должно назначаться и контролироваться врачом, имеющим опыт в диагностике и лечении ревматоидного артрита или болезни Крона. Возможно самостоятельное введение препарата пациентами после обучения технике подкожного введения препарата и под контролем медицинского персонала.

Симзия применяется в виде готового раствора 200 мг (одноразовый шприц, содержащий 1.0 мл препарата).

Ревматоидный артрит

Начальная рекомендуемая доза составляет 400 мг в виде двух подкожных инъекций по 200 мг в один день на 1-й, 2-й и 4-й неделе лечения, в дальнейшем 200 мг - 1 раз в 2 недели. Для поддерживающего лечения после достижения низкой активности заболевания рекомендуется вводить 400 мг 1 раз в 4 недели.

Болезнь Крона

Начальная рекомендуемая доза составляет 400 мг в виде двух подкожных инъекции по 200 мг в один день на 1-й, 2-й и 4-й неделе лечения; затем - 400 мг 1 раз в 4 недели.

Инструкция по технике выполнения подкожной инъекции

Подготовка к проведению инъекции

Перед тем, как вводить препарат, необходимо убедиться в следующем:

— название препарата указано на упаковке и шприце;

— срок годности препарата не истек;

— целостность упаковки препарата не нарушена, защитные печати сохранены на нижней и верхней стороне картонной пачки;

— препарат не был заморожен и не подвергался воздействию прямых солнечных лучей;

— содержимое шприца прозрачно, цвет не изменен, в растворе отсутствуют видимые частицы.

Если все перечисленные требования соблюдены, препарат может быть использован по назначению.

Каждая упаковка препарата содержит одноразовый шприц, снабженный иглой и двумя индивидуально упакованными спиртовыми тампонами.

Для инъекции используют 1 шприц и 1 спиртовой тампон. Также необходимо дополнительно иметь 1 ватный тампон (не включен в комплект) и контейнер для уничтожения использованных игл и шприцев, предназначенный для предотвращения риска инфицирования и получения колющей травмы при работе с иглами.

В каждом шприце содержится доза препарата, достаточная для одной инъекции (200 мг). В соответствии с назначениями врача в первый день, возможно, Вам будет необходимо ввести препарат более одного раза. Если препарат назначен в дозе 400 мг, то вводят по 200 мг 2 раза в один день (2 подкожные инъекции). Препарат вводится под кожу в области живота и передней поверхности бедра. Если необходимо дважды ввести препарат, его следует вводить в анатомически различные участки (например, правая и левая сторона, или живот и бедро).

Извлеките упаковку из холодильника, поместите на чистую, хорошо освещенную ровную рабочую поверхность. Выньте шприц с препаратом и оставьте его на 30 минут для того, чтобы он нагрелся до комнатной температуры.

Выбор и подготовка места инъекции

Тщательно вымойте руки с мылом. Определите место(а) для инъекции(й), учитывая необходимость введения препарата в анатомически разные области. Расстояние между ранее используемыми местами инъекций должно быть не менее 3 см (следует отмечать места инъекций). Не вводите препарат в участки, где кожа повреждена или

покраснела. При инъекциях под кожу передней брюшной стенки не следует вводить препарат в радиусе 5 см от пупка. Чередуйте места введения во избежание риска развития местных кожных реакций.

Используйте салфетку, содержащую спирт, для обработки места инъекции. Не прикасайтесь к обработанному участку кожи до инъекции.

Использование предварительно заполненных шприцев

Снимите колпачок с иглы, потянув вверх за пластиковое кольцо. Соблюдайте осторожность, не прикасайтесь к игле. Огложите колпачок иглы в сторону.

Поверните шприц иглой вверх и удалите пузырьки воздуха из раствора, аккуратно постукивая по шприцу и слегка надавливая на поршень. Допускается появление капли препарата из иглы.

Поверните шприц иглой вниз, не касаясь иглой кожи рук и других участков тела. Держите шприц в одной руке, другой рукой соберите кожную складку обработанного заранее участка кожи. Введите иглу под углом 45° к поверхности тела быстрым движением, но не применяя чрезмерного усилия.

Придерживая основание шприца, начните медленно тянуть поршень вверх, чтобы убедиться, что игла не попала в кровеносный сосуд. Если в шприце появится кровь, это означает, что Вы попали в кровеносный сосуд, вводить препарат в этом случае нельзя, иглу осторожно вынимают, и препарат выбрасывают. *Не используйте этот шприц вновь!*

Если кровь не появляется в шприце, медленно введите весь раствор подкожно, с постоянным небольшим усилием.

Завершив введение препарата, извлеките иглу из кожи, не изменяя угла наклона, затем приложите к месту инъекции ватный тампон на 10 секунд. Не протирайте место инъекции. Возможно небольшое кровотечение, для его остановки при необходимости можно наложить повязку на место введения.

Если необходимо проведение повторной инъекции, описанная выше процедура повторяется вновь для введения следующих 200 мг препарата.

Утилизация отходов

Никогда не используйте шприц и иглу повторно, не надевайте колпачок на иглу. Использованные шприцы и иглы подлежать утилизации, их помещают в специальный защитный контейнер для последующего уничтожения. При наполнении контейнера на 2/3 части, его запечатывают и направляют на уничтожение.

Побочное действие:

Наиболее серьезными побочными реакциями были инфекции, онкологические заболевания и сердечная недостаточность. В контролируемых исследованиях наиболее часто отмечались инфекции верхних дыхательных путей (18%), кожные высыпания (9%) и инфекции мочевыделительной системы (8%).

У больных ревматоидным артритом в контролируемых исследованиях при лечении препаратом Симзия нежелательные реакции отмечены в 10.7% случаев, а в группе плацебо — в 6.6%.

Наиболее часто наблюдались нежелательные реакции, относящиеся к области «инфекций и инвазии» - у 15.5% больных, получающих препарат Симзия, и у 7.6% больных группы плацебо; а также - «общие нарушения и осложнения, связанные со способом введения препарата» у 10.0% больных, получавших препарат Симзия, и 9.7% - плацебо.

Лечение прекратили в связи с развитием нежелательных реакций у 5% больных, получавших лечение препаратом Симзия* и у 2.5% больных, не получавших препарат (группа плацебо). Наиболее часто лечение препаратом Симзия прекращали по следующим причинам: туберкулез (0.5%), гипертермия, крапивница, пневмония и кожные высыпания (0.3%).

При болезни Крона в контролируемых исследованиях наиболее частыми нежелательными реакциями были следующие: инфекции верхних дыхательных путей (ринофарингит, ларингит, острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ)) у 20% больных, получавших лечение препаратом Симзия, и у 13% больных, не получавших препарат; инфекции органов мочевыделительной системы (цистит, бактериурия) у 7% больных, получавших препарат Симзия, и у 6% - плацебо; артралгия - у 6% больных, получавших препарат Симзия, и у 4% - плацебо; головная боль - у 14.8% больных, получавших препарат Симзия и у 13.5% - плацебо, боль в животе - у 9.3% больных, получавших препарат Симзия, и у 8.8% - плацебо.

Из исследования были исключены по причине выраженных нежелательных реакций 11.3% больных, получавших лечение препаратом Симзия и 12.6% - не получавших препарат. Наиболее часто такими реакциями были: диарея (0.4% и 0% соответственно), боль в животе (0.4% и 0.2%) и тошнота (0.4% и 0.2%).

Побочные реакции сгруппированы по частоте возникновения: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, < 1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10 000, <1/1000); очень редко (<1/10 000), включая отдельные сообщения.

Инфекции и инвазии: часто - бактериальные инфекции (абсцесс), вирусные инфекции (вызванные вирусом герпеса, папиломавирусом, гриппа); нечасто - сепсис (включая полиорганную недостаточность и септический шок), туберкулез, грибковые инфекции (включая оппортунистические).

Доброкачественные опухоли, злокачественные новообразования и другие образования (включая кисты и полипы): нечасто - солидные опухоли, немеланомный рак кожи, предраковые состояния (лейкоплакия слизистой оболочки полости рта, меланоцитарный невус), доброкачественные опухоли и кисты (включая папилломы); редко - лимфома, опухоли желудочно-кишечного тракта, меланома.

Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы: часто - эозинофилия, эозинопения, лейкопения (лимфопения и нейтропения); нечасто - анемия, тромбоцитопения, лимфаденопатия, тромбоцитоз; редко - панцитопения, спленомегалия, эритроцитоз, морфологически измененные лейкоциты.

Со стороны иммунной системы: нечасто — васкулиты, СКВ (системная красная волчанка), повышенная чувствительность к препарату, псориаз и родственные ему заболевания, аллергические нарушения, положительная реакция на аутоантитела; редко — ангионевротический отек, саркоидоз, сывороточная болезнь, панникулит (включая узловатую эритему).

Со стороны эндокринной системы: редко — нарушение функции щитовидной железы.

Метаболические нарушения: нечасто — электролитные нарушения, дислипидемия, нарушение аппетита, изменение массы тела; редко - изменение концентрации глюкозы в плазме крови, гипоальбуминемия, гипопротеинемия, гемосидероз.

Психические нарушения: нечасто — тревога (включая беспокойство), изменение настроения (и связанные с ним симптомы); редко — суицидальные попытки, делирий, снижение мыслительной активности, агрессия.

Со стороны нервной системы: часто — головная боль (в том числе мигрень), нарушения чувствительности; нечасто — периферическая нейропатия, головокружение, тремор, неврит зрительного нерва; редко - неврит слухового нерва, судорожный приступ, экстрапирамидные нарушения, невралгия тройничного нерва, нарушение координации движений и чувства равновесия, дисфония, маскообразное выражение лица, нарушение сна; частота не известна - рассеянный склероз.

Со стороны органа зрения: нечасто — нарушение зрительного восприятия (включая снижение остроты зрения), увеит и флебарит, дакриоаденит и дакриоцистит, нарушение слезотечения.

Со стороны органа слуха: нечасто - вертиго; редко - снижение слуха, шум в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - повышение артериального давления; нечасто - кардиомиопатия, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, аритмии (включая мерцательную аритмию), учащенное сердцебиение, геморрагии, кровотечение, гиперкоагуляция (ТЭЛА, тромбофлебит), обморок, снижение артериального давления, отеки (лица, конечностей), экхимозы (гематомы, петехии); редко - перикардит, атриовентрикулярная блокада, инсульт, атеросклероз, синдром Рейно, сетчатое ливедо, телеангиоэктазии.

Со стороны дыхательной системы: нечасто — плевральный выпот (и связанные с ним симптомы), бронхиальная астма и ее проявления, одышка, застойные и воспалительные изменения в легких, кашель; редко — интерстициальные изменения в легких, пневмонит, изъязвления слизистой оболочки носа.

Со стороны пищеварительной системы: часто — тошнота, рвота; нечасто — асцит, симптомы болезни Крона (стенозирование), язвенное пораженение и перфорация (различных отделов ЖКТ), воспаление слизистой ЖКТ, диспепсия, стоматит, симптомы раздражения брюшины, сухость слизистой оболочки полости рта и горла; редко - кишечная непроходимость, дисфагия, анальные трещины, повышенная моторика кишечника.

Со стороны гепатобилиарной системы: часто - гепатит, повышение активности «печеночных» ферментов; нечасто — цирроз печени, холестаз, повышение концентрации билирубина в плазме крови; редко — холелитиаз.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: часто — сыпь; нечасто — алопеция, дерматит, экзема, нарушение функции потовых желез, язвенный дерматит, повышенная фоточувствительность, акне, участки депигментации, сухость кожи, поражения ногтевой пластинки и ногтевого ложа, ; редко — острый фебрильный нейтрофильный дерматоз, эксфолиация и десквамация кожи, буллезный дерматит, розовый лишай, стрии, нарушение структуры волос.

Со стороны опорно-двигательной системы: нечасто - артрит, нарушения функции мышц; редко - нарушение функции сухожилий.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто - нарушение функции почек, гематурия, нефролитиаз, уретрит, цистит; редко - нефропатия, нефрит.

Со стороны репродуктивной системы: нечасто — нарушения менструального цикла, маточное кровотечение, аменорея, дисфункция молочных желез, азооспермия; редко — преждевременные роды, выделения из влагалища, сексуальная дисфункция, баланит. Другие: часто - гипертермия, боль (неуточненной локализации), астения, зуд (неуточненной локализации), кожные реакции в месте инъекции; нечасто — образование фистул (без уточнения локализации), озноб, гриппоподобный синдром, нарушение температурной чувствительности, повышение потливости

в ночное время, «приливы»; повреждения кожных покровов, медленное заживление ран.

Со стороны лабораторных показателей: нечасто — повышение активности креатининфосфокиназы (КФК), щелочной фосфатазы, общего билирубина, увеличение времени свертывания крови, изменения общего анализа мочи; редко — повышение мочевой кислоты в крови.

Инфекции

В контролируемых исследованиях у больных ревматоидным артритом новые случаи инфекционных заболеваний наблюдались с частотой 0.91 пациентов в год у получавших лечение препаратом Симзия и у не получавших препарат - с частотой 0.72 пациента в год. Инфекции включали заболевания верхних дыхательных путей, вирусные герпетические заболевания, инфекционные заболевания мочевыводящей системы и нижних дыхательных путей.

В контролируемых исследованиях случаев серьезных инфекционных заболеваний в группе получавших лечение препаратом Симзия отмечено больше (0.06 пациентов в год), чем у не получавших лечение препаратом (0.02 пациентов в год). Серьезные инфекционные заболевания включали: туберкулез, пневмонию, воспаление подкожной клетчатки, пиелонефрит. Не установлено повышения риска инфекций с увеличением продолжительности применения препарата Симзия.

Частота инфекций в контролируемых исследованиях у больных болезнью Крона составила 38.0% у получавших лечение препаратом Симзия и 30.0% - у больных, не получавших препарат. В основном отмечались инфекционные заболевания дыхательных путей (20.0% у больных, получавших лечение препаратом Симзия и у 13.0% - плацебо). Частота развития клинически значимых серьезных инфекций в ходе контролируемых исследований составила 3.0% среди получавших лечение препаратом Симзия и у 1.0% - плацебо. Серьезные инфекции включали как бактериальные, так и вирусные заболевания, пневмонию и пиелонефрит.

Туберкулез

Применение препаратов группы ингибиторов ФНОα, может сопровождаться развитием активности туберкулезного процесса, при лечении препаратом Симзия также имеются сообщения о тяжелых и летальных случаях туберкулеза. В завершенных и продолжающихся клинических исследованиях по всем известным показаниям среди 5118 больных, которые получали лечение препаратом Симзия, частота туберкулеза составила приблизительно 0.61 на 100 пациентов в год. Наибольшее количество случаев наблюдалось в странах, эндемичных по туберкулезу. Сообщения включают случаи легочного и диссеминированного туберкулеза. В единичных случаях — оппортунистические инфекции. Отмечены случаи летального исхода у больных туберкулезом и оппортунистическими инфекциями.

Злокачественные и лимфопролиферативные заболевания

В контролируемых исследованиях ингибиторов ФНОα отмечена тенденция к увеличению частоты случаев злокачественных новообразований и лимфомы по сравнению с больными, не получающими ингибиторов ФНОα.

У больных *ревматоидным артритом* из 2367 больных, которые получали препарат Симзия лимфома диагностирована у 3-х больных, что примерно в 2 раза чаще, чем ожидаемо в среднем в популяции. У больных ревматоидным артритом, особенно при активности заболевания, повышается риск развития лимфомы.

Из 2657 больных *болезнью Крона*, получавших препарат Симзия, зарегистрирован 1 случай лимфомы, и 1 случай лимфомы наблюдался у больных, не получавших препарат Симзия (из группы контроля, включавшей 1319 больных).

Частоту развития злокачественных новообразований и лимфомы в клинических исследованиях препарата Симзия не следует сопоставлять с результатами исследований ингибиторов ФНОα, и ожидаемая распространенность этих заболеваний также не может быть предсказана при использовании в клинической практике. У больных болезнью Крона, которым проводится *длительная терапия иммунодепрессантами*, повышен риск развития лимфомы, по сравнению с популяцией в целом, даже если им не проводится лечение ингибиторами ФНОα.

Сердечная недостаточность

На фоне лечения препаратом Симзия отмечены случаи возникновения и прогрессировать хронической сердечной недостаточности. Они носили умеренный характер, диагностика проводилась в течение первого года лечения препаратом Симзия.

Иммунная система

Общее количество больных *ревматоидным артритом* с антителами к препарату Симзия, которые определялись как минимум однократно, составило 7.7% в исследованиях препарата III фазы. Около 1/3 больных (2.6% от общей популяции) имели антитела с нейтрализующей активностью *in vitro*. У больных, которым проводили лечение иммунодепрессантами (метотрексат), скорость образования антител была ниже, чем у больных, которые их не получали. Образование антител ассоциировалось с более низкой концентрацией препарата Симзия в плазме крови, а у некоторых больных - с его более низкой эффективностью.

При *болезни Крона* у получавших лечение препаратом Симзия, общее число больных с положительной реакцией на антитела к препарату при длительной терапии составило 8%, и около 6% нейтрализовались *in vitro*. Не установлено очевидной взаимосвязи между образованием антител и эффективностью препарата Симзия при его применении в соответствии с режимом дозирования. У больных с одновременным применением иммунодепрессантов уровень образования антител был ниже (3% и 11% соответственно).

Образование аутоантител

При *болезни Крона* в клинических исследованиях у 4% больных, получавших препарат Симзия, и у 2% больных, его не получавших, отмечено образование аутоантител. В исследованиях препаратов-ингибиторов ФНОα, в том числе и при применении препарата Симзия, у отдельных больных ревматоидным артритом отмечено появление аутоантител. В исследованиях как при ревматоидном артрите, так и при болезни Крона, случаи «волчаночноподобного» синдрома отмечены нечасто. Влияние длительного лечения препаратом Симзия на развитие аутоиммунного процесса не установлено.

Реакции повышенной чувствительности

Возможно развитие следующих реакций повышенной чувствительности: ангионевротический отек, аллергический дерматит, зудящая сыпь, одышка, «приливы», снижение артериального давления, кожные реакции в месте введения препарата, ощущение недомогания, гипертермия, сыпь, сывороточная болезнь и обморок.

Реакции в месте введения препарата

Наблюдались следующие симптомы: эритема, зуд, подкожная гематома, боль. Случаев отмены препарата в связи с развитием местных реакций не отмечено.

Передозировка:

Максимально переносимая доза цертолизумаба пэгола не установлена. При подкожном введении препарата Симзия до 800 мг и в/в введении 20 мг/кг симптомов передозировки не отмечено. В случае возникновения симптомов передозировки необходимо тщательное наблюдение за состоянием пациента и проведение симптоматической терапии.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Беременным не рекомендуется лечение препаратом Симзия в связи с отсутствием опыта применения этого препарата во время беременности. Женщинам репродуктивного возраста следует использовать надежные методы контрацепции во время лечения и в течение, по крайней мере, 10 недель после его окончания. Не установлено, выделяется ли цертолизумаба пэгол с грудным молоком. Однако известно, что иммуноглобулины способны проникать в грудное молоко, поэтому при лечении препаратом Симзия грудное вскармливание следует прекратить.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Одновременное применение глюкокортикостероидов, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и анальгетиков, антибактериальных и противовирусных препаратов, а также иммунодепрессантов (азатиоприн, меркаптопурин, метотрексат) не оказывало влияния на параметры фармакокинетики препарата.

Возможно значительное повышение частоты серьезных инфекций и нейтропении на фоне комбинированной терапии препарата Симзия с анакинрой, абатацептом, а также этанерцептом. Совместный прием препарата Симзия с этими препаратами не показал клинического преимущества и не рекомендуется.

Особые указания и меры предосторожности:

Инфекции

Больные должны обследоваться на наличие инфекций, в том числе хронических и местных очагов инфекции, до назначения препарата, в ходе лечения и после его окончания, принимая во внимание длительность лечения препаратом Симзия и большую продолжительность его $T_{1/2}$. Пациенты с впервые выявленной инфекцией на фоне лечения препаратом Симзия должны находиться под тщательным наблюдением. При применении препарата сообщалось о сепсисе, туберкулезе и тяжелых инфекциях, в том числе оппортунистических, включая инвазивные грибковые инфекции. В случае развития тяжелой инфекции лечение следует прекратить.

При назначении препарата следует тщательно оценить соотношение польза/риск и соблюдать осторожность у больных с рекуррентными инфекциями в анамнезе; у больных, которым проводят сопутствующую иммуносупрессивную терапию; а также при таких состояниях больных, которые могут явиться предрасполагающими факторами развития инфекций, особенно при смене места жительства, поездках в эндемичные районы заболеваемости туберкулезом, микозами, гистоплазмозом и другим инфекционными заболеваниями.

У больных ревматоидным артритом симптомы инфекционного заболевания могут носить стертый характер. Поэтому ранняя диагностика заболевания, с учетом возможных нетипичных проявлений тяжелых инфекционных заболеваний,

особенно важна для своевременного и правильного лечения.

Туберкулез

Как при применении других ингибиторов ФНОα у больных, получающих лечение препаратом Симзия, отмечались случаи развития активного туберкулеза (включая милиарный легочный туберкулез, туберкулез внелегочной локализации и диссеминированную форму заболевания).

До назначения препарата необходимо оценить соотношение польза/риск для конкретного больного, учитывая факторы риска развития туберкулеза. До назначения препарата проводят обследование для исключения активного или латентного туберкулеза, которое включает изучение анамнеза больного с целью исключения перенесенного ранее туберкулеза, выявления возможных контактов с больными туберкулезом, а также получения данных о проведенной или продолжающейся иммуносупрсссивной терапии. Всем больным проводят туберкулиновый кожный тест и рентгенографию органов грудной клетки. Необходимо учитывать, что в некоторых случаях возможно получение ложноотрицательного результата туберкулинового теста, особенно у больных с тяжелым клиническим состоянием и сниженным иммунным статусом. При проведении туберкулиновой пробы размер папулы 5 мм и более считается положительным, даже если ранее проводилась вакцинация БЦЖ (бацилла Кальметта-Герена). Необходимо внимательно изучить анамнез больного, при наличии указаний на ранее перенесенный туберкулез или признаки его латентного течения, следует провести профилактический курс лечения туберкулеза до назначения препарата. Также лечение показано больным при наличии факторов риска туберкулеза и отрицательном результате туберкулиновой пробы. В перечисленных случаях необходима консультация врача-фтизиатра, лечение проводится при его активном участии.

В период лечения препаратом следует контролировать клиническое состояние больного, обращая внимание на возникновение таких симптомов, как упорный кашель, отделение мокроты, снижение массы тела, субфебрильную лихорадку, которые могут свидетельствовать о наличии туберкулеза. Если диагностирован туберкулез, лечение препаратом пациенту не назначают, а проводят необходимые противоэпидемические мероприятия и лечение туберкулеза.

Активный вирусный гепатит В

Сообщалось о случаях активного вирусного гепатита В у больных, являющихся носителями данного вируса, которые получали ингибиторы ФНОα, включая препарат Симзия. В единичных случаях заболевание сопровождалось летальным исходом. Перед назначением препарата больным, входящим в группу высокого риска заболевания гепатитом В, необходимо провести соответствующий диагностический поиск. Особую осторожность следует соблюдать при назначении препарата больным носителям вируса гепатита В. При появлении у таких больных симптомов активности гепатита В, применение препарата прекращают и проводят необходимое лечение по поводу гепатита В.

В дальнейшем возобновление терапии препаратом проводят с осторожностью, контролируя клиническое состояние и лабораторные показатели в период лечения и в течение 5 месяцев после прекращения терапии.

Вакцинация

Живые вакцины не следует вводить на фоне лечения препаратом Симзия. Нет данных о вторичной передаче инфекции через живую вакцину пациентам, получающим препарат. Рекомендуется проведение всех необходимых мероприятий по вакцинации в соответствии с действующим национальным календарем прививок, если возможно, до начала лечения препаратом.

Злокачественные и лимфопролиферативные заболевания

В клинических исследованиях отмечена более высокая частота развития злокачественных новообразований и лимфомы у получающих препарат Симзия по сравнению с больными группы плацебо. Однако ограниченное число больных контрольной группы и непродолжительное время их лечения не позволяют сделать однозначные выводы. В исследования не включали больных со злокачественными новообразованиями в анамнезе, а при выявлении новообразований дальнейшее лечение препаратом Симзия не проводили. Поэтому у таких больных лечение препаратом рекомендуется проводить с осторожностью. У больных ревматоидным артритом, особенно в активной фазе заболевания, также повышен риск развития лимфомы. При болезни Крона и других заболеваниях, когда проводится иммуносупрессивная терапия, также повышается риск развития лимфомы, даже если терапия ингибиторами ФНОα не проводится.

Случаи острого и хронического лейкоза известны при применении ингибиторов ФНОα, причем у больных ревматоидным артритом риск лейкоза в 2 выше, чем в популяции в целом. Имеются сообщения о злокачественных новообразованиях, в том числе с летальным исходом, у взрослых и детей (при начале лечения в возрасте до 18 лет), получавших лечение ингибиторами ФНОα. В половине этих случаев диагностированы лимфомы (Ходжкина и неходжкинские). Оставшиеся случаи включали злокачественные новообразования, в том числе и редкие, в ряде случаев сочетавшиеся с терапией иммунодепрессантами. Опухоли развивались в среднем через 30 месяцев лечения (от 1 до 84 месяцев). Большей части больных проводили терапию иммунодепрессантами. Эта информация получена в период после регистрации препарата из спонтанных сообщений и медицинских регистров.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)

В исследовании по изучению других препаратов группы ингибиторов ФНОα у больных с умеренной и тяжелой ХОБЛ отмечают повышение риска злокачественных новообразований (с поражением легких, а также органов области

головы и шеи) по сравнению с группой контроля. При указании в анамнезе у больных ХОБЛ на длительное курение рекомендуется применять ингибиторы ФНОα с осторожностью, учитывая возможное повышение риска злокачественных новообразований.

Хроническая сердечная недостаточность

В исследованиях по изучению других препаратов группы ингибиторов ФНОα имелись сообщения о случаях развития хронической сердечной недостаточности. Следует с осторожностью применять препарат у больных с хронической сердечной недостаточности I-II ФК. При выявлении симптомов ухудшения течения хронической сердечной недостаточности, препарат Симзия следует отменить.

Реакции повышенной чувствительности

При применении препарата возможны реакции повышенной чувствительности: ангионевротический отек, одышка, снижение артериального давления, сыпь, сывороточная болезнь и крапивница.

При возникновении тяжелых реакций повышенной чувствительности следует немедленно прекратить применение препарата и начать соответствующее лечение.

Поражение центральной нервной системы

Перед назначением препарата рекомендуется оценить соотношение польза/риск, и провести оценку неврологического статуса больных с тем, чтобы исключить демиелинизирующее заболевание. Зарегистрированы случаи заболеваний центральной нервной системы, которые связаны с изменением демиелинизации нервных волокон у взрослых пациентов, получающих препарат Симзия. Применение препарата у больных рассеянным склерозом не изучали, в исследованиях других ингибиторов ФНОα при этом сопутствующем заболевании показана возможность его обострения.

Иммуносупрессия

В связи с тем, что ФНОα участвует в процессах воспаления и способен модулировать клеточный иммунный ответ, при лечении препаратом Симзия нельзя исключить вероятность угнетения иммунной системы организма и повышения риска инфекций и злокачественных новообразований. Однако у взрослых больных ревматоидным артритом и болезнью Крона на фоне лечения препаратом не было выявлено случаев снижения реакций гиперчувствительности замедленного типа, а также концентрации иммуноглобулина или изменения числа иммунокомпетентных клеток. Пациентам, которые имели контакт с больными ветряной оспой, следует временно прекратить применение препарата и назначить профилактическое лечение иммуноглобулином против вируса Varicella Zoster.

Образование аутоиммунных антител

Лечение может сопровождаться образованием аутоиммунных антител. Эти антитела не относятся к нейтрализующим, они обычно быстро исчезают. Корреляции между образованием антител и клинической эффективностью препарата, а также частотой развития побочных реакций не отмечено.

У больных ревматоидным артритом (с положительным ревматоидным фактором) отмечены единичные случаи формирования дополнительных аутоантнтел в сочетании с «волчаночноподобным» синдромом и кожными высыпаниями, которые характерны для подострой или дискоидной формы системной красной волчанки (СКВ) (данные клинического обследования и биопсии). При появлении клинических симптомов, позволяющих предположить СКВ, следует прекратить лечение препаратом Симзия.

Гематологические реакции

Сообщалось о редких случаях панцитопении и очень редких случаях апластической анемии, в том числе со смертельным исходом. Следует проявлять осторожность при назначении препарата пациентам, имеющим в анамнезе изменения клинического анализа крови. Все пациенты и их родственники должны быть осведомлены о том, что, если у пациента во время лечения развиваются признаки и симптомы, характерные для инфекции или гематологических нарушений (например, продолжительная лихорадка, ангина, гематомы, кровотечение, бледность кожных покровов), им следует немедленно обратиться за медицинской помощью. У таких пациентов рекомендуется провести обследование, включая развернутый клинический анализ крови. При подтверждении диагноза панцитопении лечение препаратом следует прекратить.

Комбинированная терапия

При исследовании безопасности комбинированной терапии препаратом Симзия и метотрексатом неожиданных результатов не выявлено. Долгосрочное изучение безопасности комбинированного лечения продолжается. Данные о безопасности препарата Симзия, который назначали вместе с метотрексатом, были сходными с данными из периодических отчетов по безопасности Симзия и метотрексата в отдельности. Долгосрочная безопасность при приеме в комбинации с другими базисными противовоспалительными препаратами не исследовалась.

У пожилых

В клинических исследованиях отмечена более высокая частота инфекционных заболеваний у больных старше 65 лет, поэтому применение препарата Симзия у пожилых больных рекомендуется с осторожностью

Влияние на показатели свертываемости крови

На фоне применения препарата Симзия возможно ложноположительные повышение АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время) у больных с отсутствием нарушений свертываемости крови. Повышение АЧТВ определялось различными методами, включая тест с волчаночным антикоагулянтом. В исследованиях in vivo не установлено влияния препарата Симзия на показатели свертываемости крови.

При лечении препаратом Симзия следует внимательно оценивать показатели АЧТВ.

Влияния на другие показатели свертываемости крови (тромбиновое время, протромбин и др.) не установлено.

Влияние на способность управления транспортными средствами и другими механизмами. В период лечения препаратом Симзия возможно появление головокружения, нарушения зрительного восприятия и ощущения усталости, что может оказывать неблагоприятное влияние на способность к управлению автомобилем и сложными механизмами, поэтому при появлении указанных симптомов следует воздержаться от выполнения видов деятельности, требующих концентрации внимания и высокой скорости психомоторных реакций.

При нарушениях функции почек

С осторожностью: почечная недостаточность умеренной и тяжелой степени тяжести.

При нарушениях функции печени

С осторожностью при заболеваниях, предрасполагающих развитие или активацию инфекций (гепатит).

Перед назначением препарата больным, входящим в группу высокого риска заболевания гепатитом В, необходимо провести соответствующий диагностический поиск. Особую осторожность следует соблюдать при назначении препарата больным носителям вируса гепатита В. При появлении у таких больных симптомов активности гепатита В, применение препарата прекращают и проводят необходимое лечение по поводу гепатита В.

Применение в пожилом возрасте

В клинических исследованиях отмечена более высокая частота инфекционных заболеваний у больных старше 65 лет, поэтому применение препарата Симзия у пожилых больных рекомендуется с осторожностью.

Применение в детском возрасте

Противопоказан детям до 18 лет.

Условия хранения:

В защищенном от света месте при температуре от 2 до 8°С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности. 2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

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