

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «05» февраля 2024 г.
№ N071349

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Симпони, 50 мг/0.5 мл, раствор для инъекций в автоинжекторе с устройством SmartJect®

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1 Общее описание

Голимумаб*

*Человеческое моноклональное антитело класса IgG1κ, которое вырабатывается линией клеток мышины гибридомы с применением технологии рекомбинантной ДНК.

2.2 Качественный и количественный состав

Один автоинжектор содержит

активное вещество – голимумаб, 50 мг,

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата - сорбитол, 20.5 мг.

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для инъекций

Опалесцирующий раствор от бесцветного до светло-желтого цвета

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Ревматоидный артрит (РА)

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

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

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

Ювенильный идиопатический артрит

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит (пЮИИА)

Симпони 50 мг в комбинации с метотрексатом (МТ) показан для терапии ювенильного идиопатического артрита у детей в возрасте 2 лет и старше, у которых отмечается неудовлетворительный ответ на предыдущую терапию метотрексатом.

Псориатический артрит (ПсА)

Симпони, в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом, показан для лечения активного и прогрессирующего псориатического артрита у взрослых, у которых ранее отмечался неудовлетворительный ответ на болезнь-модифицирующие антиревматические препараты (БМАРП). Показано, что Симпони снижает частоту прогрессирования патологии периферических

суставов, что было продемонстрировано при помощи рентгенографии у пациентов с подтипами заболевания с симметричным вовлечением множества суставов, а также улучшает функциональное состояние.

Аксиальный спондилоартрит

Анкилозирующий спондилит (АС)

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

Нерентгенографический аксиальный спондилоартрит (nr-АксСА)

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

Язвенный колит (ЯК)

Симпони показан для лечения язвенного колита умеренной и тяжелой степени тяжести у взрослых пациентов, у которых ответ на традиционную терапию (с применением кортикостероидов и 6-меркаптопурина или азатиоприна) оказался недостаточным, или при наличии непереносимости или противопоказаний к традиционной терапии.

4.2 Режим дозирования и способ применения

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

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

Режим дозирования

Ревматоидный артрит (РА)

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

Симпони необходимо применять в комбинации с метотрексатом.

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

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

Согласно имеющимся данным, клинический ответ по всем показаниям обычно достигается в течение 12-14 недель после начала терапии (после введения 3-4 доз препарата). Необходимо пересмотреть вопрос о продолжении терапии у пациентов, у которых не отмечается терапевтический эффект в течение этого периода.

Пациенты с массой тела более 100 кг.

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

Язвенный колит

Пациенты с массой тела менее 80 кг

Симпони назначается в начальной дозе 200 мг (4 инъекции по 50 мг), затем 100 мг (2 инъекции по 50 мг) на 2-й неделе. Пациентам, у которых достигнут удовлетворительный клинический ответ назначается в дозе 50 мг на 6-й неделе, затем каждые 4 недели после этого. Пациенты, у которых неудовлетворительный клинический ответ, могут продолжить в дозе 100 мг (2 инъекции по 50 мг) на 6-й неделе, затем каждые 4 недели после этого.

Пациенты с массой тела равной или более 80 кг

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

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

Доступные данные указывают на то, что клинический ответ обычно достигается через 12-14 недель лечения (после 4 доз). Необходимо пересмотреть вопрос о продолжении терапии у пациентов, у которых не отмечается терапевтического эффекта в течение этого периода.

Пропуск введения препарата

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

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

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

Особые группы пациентов

Пожилые люди (≥ 65 лет)

Коррекции дозы у пожилых людей не требуется.

Нарушение функции почек и печени

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

Дети

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

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит

Симпони в дозе 50 мг вводится подкожно один раз в месяц, в один и тот же день месяца детям с массой тела не менее 40 кг. Для детей с полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом весом менее 40 кг имеется препарат Симпони раствор для инъекций в шприц-ручке (VarioJect®), 45 мг/0.45 мл.

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

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

Способ применения

Симпони предназначен для подкожного применения. По решению лечащего врача после необходимого обучения методике подкожных инъекций пациенты могут самостоятельно вводить Симпони, с последующим врачебным контролем при необходимости. Пациентам необходимо разъяснить, что нужно вводить препарат Симпони в полном объеме, в соответствии с подробной инструкцией по введению препарата, предоставленной ниже.

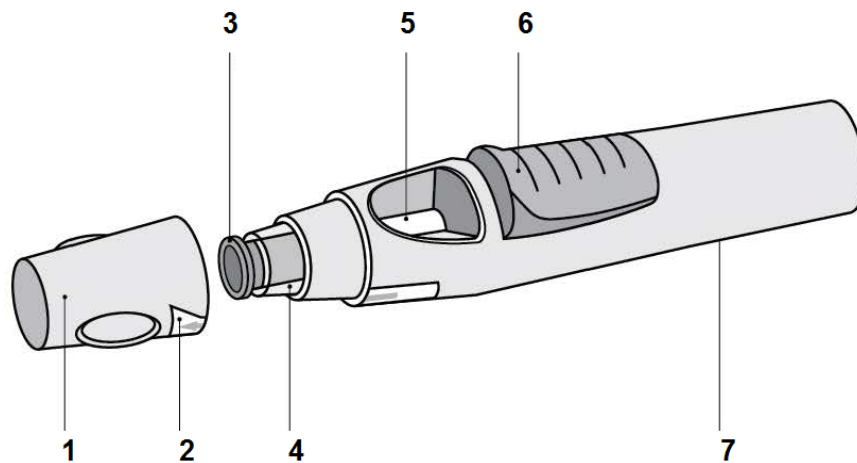
Перед инъекцией необходимо достать одноразовый автоинжектор SmartJect (Смарт Джек) из холодильника и в течение 30 минут подержать его при комнатной температуре. **Не встряхивать!**

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

Указания по введению препарата

Как выглядит автоинжектор

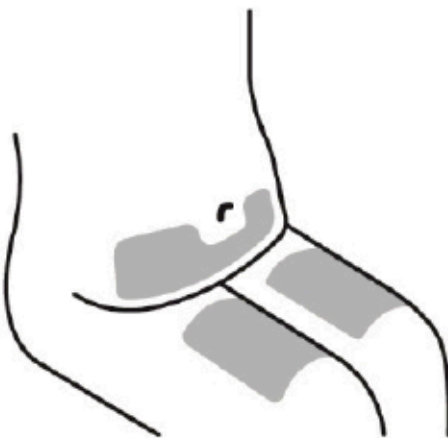
Автоинжектор состоит из предварительно заполненного шприца, встроенного в пластиковый корпус (см. ниже).



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

Рекомендованные места для инъекции

Вводить препарат можно в срединную часть передней поверхности бедер. Вы можете также ввести препарат в нижнюю часть живота под пупком, за исключением области примерно 5 см непосредственно под пупком. Не вводите препарат в те участки кожи, где имеются болезненность, синяки, покраснение, шелушение или уплотнение. Избегайте области, где имеются рубцы или растяжки. Если требуется введение нескольких инъекций, то инъекции следует вводить в различные места для инъекции на теле.



Места для инъекции

! Не следует выполнять инъекцию препарата в плечо, так как это может привести к поломке автоинжектора и/или непреднамеренному получению травмы.

Введение препарата одноразовым автоинжектором SmartJect®

Выньте одноразовый автоинжектор с препаратом из картонной пачки. Убедитесь, что корпус автоинжектора и защитная пленка не повреждены.

Вымойте руки и очистите место инъекции

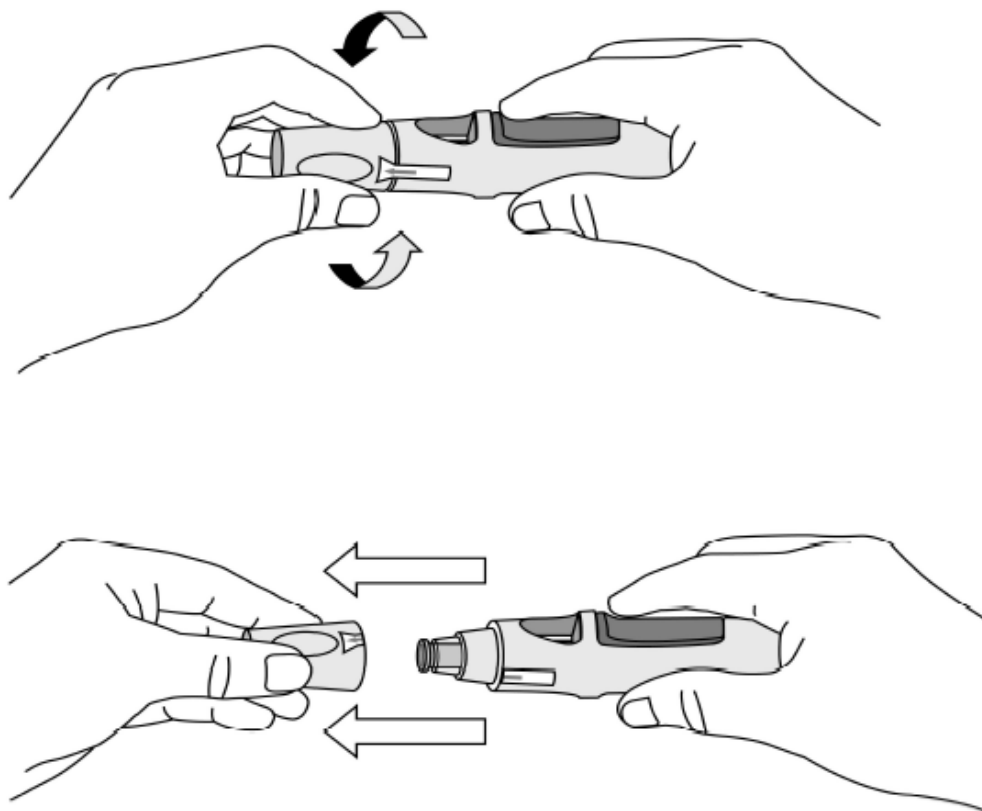
Тщательно вымойте руки и обработайте место инъекции ватным тампоном, смоченным антисептиком.

Введение инъекции

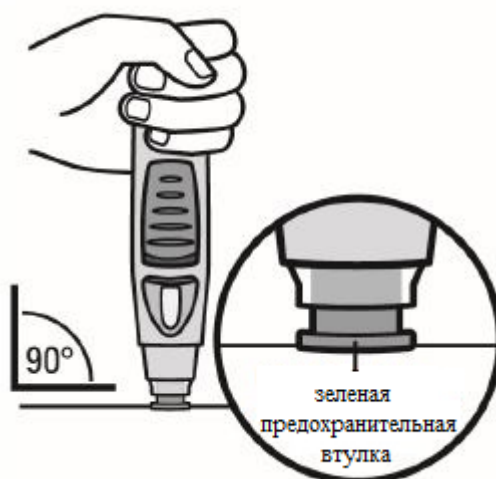
Если Вы не готовы ввести препарат - не снимайте защитный колпачок, так как препарат необходимо ввести в течение 5 минут после того, как был снят защитный колпачок. *Снятие колпачка*

Когда Вы будете готовы ввести препарат – аккуратно поверните защитный колпачок, так что бы нарушить целостность защитной пленки. Потяните в сторону и удалите защитный колпачок.

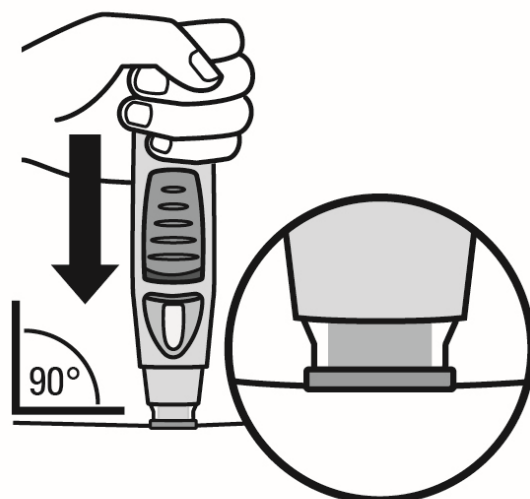
После снятия защитного колпачка его нельзя возвращать на место - это может повредить иглу внутри устройства. Не используйте автоинжектор, если вы уронили его без защитного колпачка.



Плотно прижмите автоинжектор к коже, не собирая кожу в складку



Расположите автоинжектор в руке над голубой кнопкой, таким образом, чтобы вам было удобно ее держать. Убедитесь, что зеленая предохранительная втулка максимально прилегает к коже. Если во время введения препарата устройство нестабильно, то появляется риск сгибания иглы. При введении препарата не следует собирать кожу в складку во избежание непреднамеренного укола иглой. Не прикасайтесь к голубой кнопке и не нажимайте ее во время размещения автоинжектора в месте инъекции.



Плотно прижмите открытый конец автоинъектора к коже под углом 90 градусов, достаточно надавливая, пока зеленая предохранительная втулка не окажется в прозрачной секции. Снаружи прозрачной секции должна остаться только более широкая часть зеленой предохранительной втулки.

Не нажимайте на кнопку до тех пор, пока предохранительная втулка не окажется в прозрачной секции. Нажатие голубой кнопки до момента вдавливания предохранительной втулки может привести к выходу устройства из строя.

Выполните инъекцию, не собирая кожу в складку.

Нажмите на кнопку, чтобы ввести препарат



Продолжая плотно прижимать автоинъектор к коже, другой рукой нажмите на переднюю приподнятую часть кнопки чтобы начать введение. Не нажимайте на кнопку до тех пор, пока автоинъектор не будет плотно прижат к коже, а предохранительная втулка не будет находиться внутри прозрачной секции.

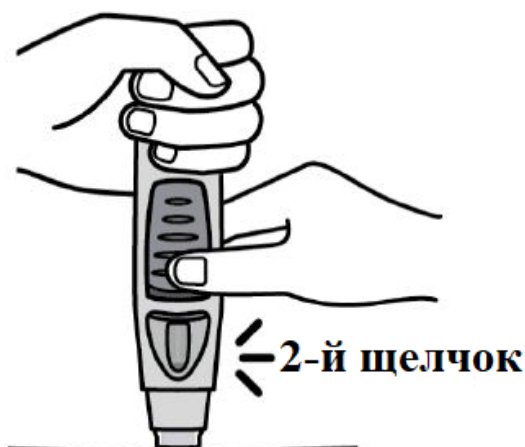
После нажатия кнопки она останется в нажатом положении, поэтому вам не нужно продолжать давить на нее.

Примечание: если кнопка трудно поддается нажатию, не следует давить на нее сильнее. Отпустите кнопку, приподнимите автоинъектор и повторите манипуляцию. Убедитесь, что вы не давите на кнопку до тех пор, пока зеленая предохранительная втулка не будет максимально прилегать к коже, и только после этого нажмите на кнопку.

Первый щелчок означает, что инъекция началась. В этот момент ни в коем случае не отнимайте автоинъектор от области инъекции! Если вы отнимите автоинъектор от кожи, то может быть

введена не вся доза препарата.

Продолжайте плотно прижимать автоинжектор к области инъекции до тех пор, пока не услышите второй щелчок. Обычно это занимает 3-6 секунд, но может занять до 15 секунд. Второй щелчок означает, что инъекция завершена, и игла втянулась обратно в автоинжектор.



Отнимите автоинжектор от области введения препарата.

Примечание: если вы не услышали второй щелчок, отсчитайте 15 секунд с момента первого нажатия кнопки, а затем отнимите автоинжектор от места инъекции.

Может появиться небольшое количество крови или жидкости в месте инъекции. Это нормально. Приложите ватный тампон, смоченный антисептиком, к месту инъекции и подержите 10 секунд. Не трите место инъекции. При необходимости заклейте пластырем.

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

Желтый индикатор соединен с плунжером одноразового шприца. Если желтый индикатор не появляется в смотровом окне, следовательно плунжер продвинулся недостаточно и инъекция не произошла.

Желтый индикатор может занимать около половины смотрового окна. Это нормально. Если вы не видите желтый индикатор в смотровом окне или вы считаете, что введение дозы не произошло, обратитесь за помощью к врачу. Не вводите вторую дозу без согласования с вашим врачом.



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

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1
- туберкулез (ТБ) в активной форме или другие тяжелые инфекции, например, сепсис и оппортунистические инфекции
- умеренная или тяжелая сердечная недостаточность (NYHA класса III/IV)

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Прослеживаемость

Для улучшения прослеживаемости биологических лекарственных препаратов, должны быть четко указаны торговое название и номер серии применяемого препарата.

Инфекции

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

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

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

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

Терапию голимумабом необходимо прекратить при развитии у пациента новой серьезной инфекции или сепсиса, а также начать соответствующую противомикробную или противогрибковую терапию и проводить ее до достижения контроля над инфекционным заболеванием. У пациентов, которые проживали или временно пребывали в регионах, эндемичных по инвазивным грибковым инфекциям (например, гистоплазмоз, кокцидиомикоз или бластомикоз), необходимо тщательно оценить преимущества и риски терапии голимумабом перед началом терапии. У пациентов в группе риска, получавших терапию голимумабом, следует подозревать инвазивную грибковую инфекцию, в случае развития серьезных системных заболеваний. Диагностику и противогрибковую терапию у этих пациентов необходимо проводить после консультации с врачом, имеющим опыт в уходе за пациентами с инвазивными грибковыми инфекциями, если это возможно.

Туберкулез

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

В случае установления диагноза активной формы туберкулеза начинать терапию голимумабом нельзя.

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

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

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

Сообщались случаи развития активного туберкулеза у пациентов, получавших терапию голимумабом во время и после лечения латентного туберкулеза. Пациенты, получающие терапию голимумабом, в том числе пациенты с отрицательными результатами теста на латентный туберкулез, пациенты, получающие терапию по поводу латентного туберкулеза, и пациенты, которых ранее лечили от туберкулеза, требуют тщательного наблюдения на предмет появления признаков и симптомов активного туберкулеза.

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

Реактивация вируса гепатита В

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

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

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

Злокачественные опухоли и лимфопролиферативные заболевания

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

Злокачественные опухоли у детей

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

Лимфома и лейкоз

В контролируемых фазах клинических исследований всех препаратов, блокирующих ФНО- α , включая голимумаб, случаи лимфомы наблюдались чаще среди пациентов, получавших терапию блокаторами ФНО- α , по сравнению с контрольной группой пациентов. В клинических исследованиях Симпони II и III фазы у пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом, анкилозирующим спондилитом, частота встречаемости лимфомы у пациентов, которые получали терапию голимумабом, была выше, чем ожидаемая частота в общей популяции. Сообщались случаи лейкозов у пациентов, которые получали терапию голимумабом. Отмечалось повышение исходного риска лимфомы и лейкозов у пациентов с ревматоидным артритом с длительным воспалительным заболеванием с высокой активностью, что осложняло оценку риска. При применении других блокаторов ФНО- α в редких случаях наблюдалось развитие гепатоспленарной Т-клеточной лимфомы (HSTCL). Этот редкий тип Т-клеточной лимфомы протекает крайне агрессивно и, как правило, приводит к смерти. Большинство из этих пациентов были подростками или совершеннолетними молодыми людьми мужского пола. Почти все пациенты во время постановки диагноза или до этого, вместе с блокаторами ФНО- α получали азатиоприн (АЗА) или 6-меркаптопурин (6-МР) при воспалительных заболеваниях кишечника. Потенциальный риск комбинации голимумаба и АЗА или 6-МР должен быть внимательно изучен. Риск развития гепатоспленарной Т-клеточной лимфомы у пациентов, находящихся на лечении блокаторами ФНО- α , нельзя исключать.

Другие злокачественные опухоли, помимо лимфомы

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

Дисплазия/злокачественная опухоль толстой кишки

Неизвестно, увеличивает ли голимумаб риск развития дисплазии или злокачественной опухоли толстой кишки. Все пациенты с язвенным колитом, подверженные повышенному риску развития дисплазии или злокачественной опухоли толстой кишки (например, пациенты с длительным язвенным колитом или первичным склерозирующим холангитом), или с ранее подтвержденной дисплазией или злокачественной опухолью толстой кишки, должны регулярно проходить обследование на выявление признаков дисплазии, как до начала, так и в период применения лекарственного препарата. Это обследование должно включать колоноскопию и биопсию, в соответствии с существующими рекомендациями.

Каждый случай дисплазии, впервые выявленной в период применения голимумаба, должен быть внимательно рассмотрен в связи с необходимостью принятия решения о продолжении или прекращении терапии; решение должно быть принято на основании оценки рисков и пользы терапии для каждого индивидуального случая.

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

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

Рак кожи

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

Застойная сердечная недостаточность (ЗСН)

На фоне терапии блокаторами ФНО- α (включая голимумаб) отмечались случаи декомпенсации застойной сердечной недостаточности (ЗСН), а также новые случаи ЗСН. Некоторые случаи имели летальный исход. В клинических исследованиях с применением других ФНО- α наблюдалось

прогрессирование сердечной недостаточности и повышение смертности по причине ЗСН. Применение голимумаба у пациентов с ЗСН не изучалось. Голимумаб необходимо применять с осторожностью у пациентов с легкой сердечной недостаточностью (NYHA класса I/II) и тщательно наблюдать за состоянием этих пациентов. Кроме того, следует прекратить терапию голимумабом у тех пациентов, у которых отмечается прогрессирование симптомов сердечной недостаточности или впервые развиваются симптомы сердечной недостаточности.

Неврологические явления

Применение блокаторов ФНО- α , включая голимумаб, было ассоциировано с впервые возникшими клиническими симптомами и/или радиологическими признаками демиелинизирующих нарушений центральной нервной системы или их обострением, включая рассеянный склероз и периферические демиелинизирующие нарушения. У пациентов с уже существующими или недавно развившимися демиелинизирующими расстройствами необходимо тщательно оценить преимущества и риски терапии блокаторами ФНО- α до начала терапии голимумабом. При развитии данных нарушений необходимо решить вопрос об отмене голимумаба.

Хирургические вмешательства

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

Иммуносупрессия

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

Аутоиммунные процессы

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

Гематологические реакции

Отмечались сообщения о развитии панцитопении, лейкопении, нейтропении, агранулоцитоза, апластической анемии и тромбоцитопении у пациентов, получавших терапию блокаторами ФНО- α , включая голимумаб. Всем пациентам следует рекомендовать немедленно обращаться к врачу при развитии признаков и симптомов, которые могут свидетельствовать о снижении концентрации клеточных элементов крови (например, персистирующей лихорадки, кровоподтеков, кровотечений, бледности). У пациентов с подтвержденными гематологическими нарушениями необходимо решение вопроса о прекращении терапии голимумабом.

Одновременная терапия антагонистами ФНО- α и анакинрой

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

Одновременная терапия антагонистами ФНО- α и абатацептом

В клинических исследованиях одновременная терапия антагонистами ФНО- α и абатацептом сопровождалась повышением риска инфекций, включая серьезные инфекции, по сравнению с монотерапией антагонистами ФНО- α , без усиления клинического эффекта. Не рекомендуется применять голимумаб в комбинации с абатацептом.

Совместное применение с другими биологическими препаратами

Недостаточно данных относительно совместного применения голимумаба и других биологических препаратов, предназначенных для применения по тем же показаниям. Совместное применение

голимумаба с данными препаратами не рекомендуется в виду возможного увеличения риска развития инфекций, а также других фармакологических взаимодействий.

Смена терапии различными биологическими болезнью-модифицирующими антиревматическими препаратами (БМАРП)

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

Вакцинация

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

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

Аллергические реакции

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

Чувствительность к латексу

Колпачок иглы на автоинъекторе изготовлен из сухого натурального каучука, содержащего латекс, и может вызывать аллергические реакции у лиц, чувствительных к латексу.

Особые группы пациентов

Пожилые люди (≥ 65 лет)

В исследованиях III фазы, в которых участвовали пациенты с ревматоидным артритом, псориатическим артритом, анкилозирующим спондилитом и язвенным колитом, в целом не отмечалось различий по нежелательным явлениям, серьезным нежелательным явлениям и серьезным инфекциям у пациентов в возрасте 65 лет и старше, которые получали голимумаб, по сравнению с более молодыми пациентами. Тем не менее, необходимо соблюдать осторожность при лечении пожилых пациентов и уделять особое внимание возможному развитию инфекций. Не было пациентов с нерентгенографическим аксиальным спондилоартритом ≥ 45 лет

Нарушение функции почек и печени

У пациентов с нарушениями функции почек или печени специфических исследований голимумаба не проводилось. У пациентов с нарушением функции печени голимумаб необходимо применять с осторожностью.

Пациенты детского возраста

Вакцинации

Если это возможно, пациентам детского возраста рекомендуется пройти вакцинацию в соответствии с национальным календарем вакцинации до начала терапии голимумабом (см. «Вакцинация» выше).

Вспомогательные вещества

Симпони содержит сорбитол (E420). Препарат противопоказан пациентам с наследственной непереносимостью фруктозы.

Вероятность медицинской ошибки

Препарат Симпони необходимо применять строго в дозах, указанных в разделе *Режим дозирования* (см. раздел 4.2). Необходимо проконтролировать, чтобы пациенты получали нужное количество препарата.

4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования взаимодействия не проводились.

Одновременное применение с другими биологическими препаратами

Одновременное применение голимумаба с другими биологическими препаратами, используемыми по аналогичным показаниям, в том числе с анакинрой или абатацептом не рекомендуется.

Живые вакцины/лекарственные препараты, содержащие инфекционные агенты

Живые вакцины и лекарственные препараты, содержащие инфекционные агенты не следует применять в сочетании с голимумабом

Метотрексат

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

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Женщины репродуктивного возраста

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

Беременность

Зарегистрировано небольшое количество (около 400 случаев) проспективно собранных данных о применении голимумаба во время беременности, которые завершились рождением живых детей с известными исходами, включая 220 случаев применения препарата в первом триместре. В популяционном исследовании, проведенном в Северной Европе, включавшем 131 беременность (и 134 новорожденных), было зарегистрировано 6/134 (4.5%) случаев серьезных врожденных патологий после внутриутробного воздействия препарата Симпони, по сравнению с 599/10823 (5.5%) случаев при использовании системной небиологической терапии по сравнению с 4.6% в общей популяции исследования. Отношение рисков с поправкой на искажающие факторы составило ОР 0.79 (95% ДИ 0.35-1.81) для Симпони в сравнении с системной небиологической терапией и ОР 0.95 (95% ДИ 0.42-2.16) для Симпони в сравнении с общей популяцией, соответственно.

Вследствие ингибирования ФНО- α введение голимумаба во время беременности может повлиять на иммунный ответ у новорожденных. В исследованиях на животных не отмечалось прямых или непрямых отрицательных эффектов в отношении беременности, развития эмбриона/плода, родов или постнатального развития. Имеющийся клинический опыт ограничен. Назначать препарат во время беременности следует только при крайней необходимости. Голимумаб проникает через плаценту. Необходимо помнить, что после введения матери моноклональных антител блокирующих ФНО- α во время беременности, антитела обнаруживались до 6 месяцев в сыворотке рожденного ребенка. Таким образом, у таких детей может отмечаться повышенный риск инфекций. Введение живых вакцин детям, которые подвергались воздействию голимумаба во внутриутробном периоде, не рекомендуется в течение 6 месяцев после последнего введения голимумаба матери во время беременности.

Кормление грудью

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

Фертильность

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

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

Симпони оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами. После введения Симпони может возникнуть головокружение.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В контролируемых клинических исследованиях у пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом, анкилозирующим спондилитом, нерентгенографическим аксиальным спондилоартритом и язвенным колитом наиболее частой нежелательной реакцией была инфекция верхних дыхательных путей (в группах терапии с голимумабом частота составляла 12.6% по сравнению с 11% в контрольных группах). Самые серьезные нежелательные реакции включали: тяжёлые инфекции (включая сепсис, пневмонию, туберкулез, инвазивные грибковые и оппортунистические инфекции), демиелинизирующие заболевания, реактивацию вирусного гепатита В, застойную сердечную недостаточность, аутоиммунные заболевания (волчаночноподобный синдром), гематологические реакции, серьезные реакции системной гиперчувствительности (включая анафилактические реакции), васкулит, лимфому и лейкемию.

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице 1 перечислены все побочные действия, которые были отмечены в клинических исследованиях и в процессе постмаркетингового применения голимумаба.

Побочные реакции перечисляются в соответствии с классом системы органов и частотой их проявления. Категории по частоте определены следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$) и частота неизвестна (оценка частоты по имеющимся данным невозможна). В рамках каждой категории частоты побочные действия перечислены в порядке снижения степени серьезности.

Таблица 1. Список нежелательных реакций

<i>Инфекционные и паразитарные заболевания</i>	
Очень часто:	инфекции верхних дыхательных путей (назофарингит, фарингит, ларингит и ринит)
Часто:	бактериальные инфекции (такие как целлюлит), инфекции нижних дыхательных путей (такие как пневмония), вирусные инфекции (такие как грипп и герпес), бронхит, синусит, поверхностные грибковые инфекции, абсцесс
Нечасто:	септический шок, сепсис, пиелонефрит
Редко:	туберкулез, оппортунистические инфекции (такие как инвазивные грибковые инфекции [гистоплазмоз, кокцидиомикоз, пневмоцитоз], бактериальная, атипичная микобактериальная инфекция и протозойная инфекция), реактивация вируса гепатита В, бактериальный артрит, инфекционный бурсит
<i>Новообразования: доброкачественные, злокачественные и неопределенного характера</i>	
Нечасто:	новообразования (такие как злокачественные опухоли кожи, плоскоклеточная карцинома и меланоцитарный невус)
Редко:	лимфома, лейкоз, меланома, карцинома клеток Меркеля
Неизвестно:	Т-клеточная лимфома печени и селезенки*, саркома Капоши
<i>Нарушения работы кровеносной и лимфатической систем</i>	
Часто:	лейкопения (включая нейтропению), анемия
Нечасто:	тромбоцитопения, панцитопения
Редко:	апластическая анемия, агранулоцитоз
<i>Нарушения работы иммунной системы</i>	
Часто:	аллергические реакции (бронхоспазм, гиперчувствительность, крапивница), положительная реакция на аутоиммунные антитела
Редко:	серьезные системные реакции гиперчувствительности (включая анафилактическую реакцию), васкулит (системный), саркоидоз

Эндокринные расстройства Нечасто: нарушение со стороны щитовидной железы (такие как гипотиреоз, гипертиреоз и зоб)
Нарушения метаболизма и усвоения питательных веществ Нечасто: повышение уровня глюкозы, повышение уровня липидов
Психические расстройства Часто: депрессия, бессонница
Расстройства нервной системы Часто: головокружение, головная боль, парестезия Нечасто: нарушения равновесия Редко: демиелинизирующие нарушения (центральные и периферические), извращение вкуса
Нарушения работы органов зрения Нечасто: зрительные нарушения (такие как затуманивание зрения, снижения остроты зрения), конъюнктивит, аллергические заболевания глаз (такие как зуд, раздражение)
Нарушения работы сердечно-сосудистой системы Нечасто: аритмия, ишемическое поражение коронарных артерий Редко: застойная сердечная недостаточность (впервые возникшая или прогрессирующая)
Сосудистые расстройства Часто: гипертензия Нечасто: тромбоз (такие как тромбоз глубоких вен, аорты), гиперемия Редко: феномен Рейно
Нарушения работы органов дыхания, органов грудной клетки и средостения Часто: астма и сходные симптомы (такие как хрипы и гиперактивность бронхов) Нечасто: интерстициальная болезнь легких
Желудочно-кишечные расстройства Часто: диспепсия, боль в животе, тошнота, воспалительные нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (такие как гастрит и колит), стоматит Нечасто: запор, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
Расстройства гепатобилиарной системы Часто: повышение уровня аланинаминотрансферазы, повышение уровня аспартатаминотрансферазы Нечасто: холелитиаз, нарушения со стороны функции печени
Нарушения со стороны кожи и подкожной ткани Часто: зуд, сыпь, алопеция, дерматит Нечасто: буллезные кожные реакции, псориаз (впервые возникший или прогрессирующий, ладонный/подошвенный и пустулезный), крапивница, лихеноидные реакции, эксфолиация кожи, васкулит (кожный) ухудшение Редко: симптомов дерматомиозита Неизвестно:
Нарушения костно-мышечной системы и соединительной ткани Редко: волчаночноподобный синдром
Нарушения работы почек и мочевыводящих путей Редко: нарушения функции мочевого пузыря, нарушения со стороны функции почек
Нарушения работы репродуктивной системы и заболевания молочных желез Нечасто: заболевания молочных желез, менструальные нарушения

Общие расстройства и нарушения состояния участка введения препарата

Часто: гипертермия, астения, реакции в месте инъекции (такие как покраснение в месте инъекции, крапивница, уплотнение, боль, кровоподтек, зуд, раздражение и парестезия), дискомфорт в грудной клетке

Редко медленное заживление в месте инъекций

Травмы, отравления и осложнения, вызванные проведением процедур

Часто: переломы костей

* наблюдались на фоне других ингибиторов ФНО.

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

Описание отдельных нежелательных реакций**Инфекции**

Наиболее распространенной побочной реакцией в контролируемой фазе клинических исследованиях была инфекция верхних дыхательных путей. Она возникала у 12.6% пациентов, получавших голимумаб (в пересчете на 100 пациенто-лет: 60.8; 95% ДИ: 55.0, 67.1) и 11% пациентов контрольной группы (в пересчете на 100 пациенто-лет: 54.5; 95% ДИ: 46.1, 64.0). В контролируемых и неконтролируемых фазах исследований со средним периодом наблюдения пациентов в течение 4 лет (медиана) частота событий на 100 пациенто-лет для инфекций верхних дыхательных путей составила 34.9 (95% ДИ: 33.8, 36.0 в группе голимумаба).

В контролируемых исследованиях инфекции наблюдались у 23% пациентов, получавших голимумаб (частота на 100 пациенто-лет: 132; 95% ДИ: 123.3, 141.1) и 20.2% пациентов контрольной группы (частота на 100 пациенто-лет: 122.3; 95% ДИ: 109.5, 136.2). В контролируемых и неконтролируемых фазах исследований со средним периодом наблюдения пациентов в течение 4 лет (медиана) частота событий на 100 пациенто-лет инфекций составила 81.1; 95% ДИ: 79.5, 82.8 в группе голимумаба.

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

Частота серьезных инфекций в пересчете на 100 пациенто-лет наблюдения в контролируемых исследованиях у пациентов с РА, ПсА, АС и нр-АксСА составила 7.3; 95% ДИ: 4.6, 11.1 в группе голимумаба 100 мг; 2.9; 95% ДИ: 1.2, 6.0 в группе голимумаба 50 мг; и 3.6; 95% ДИ: 1.5, 7.0 в группе плацебо. В контролируемом периоде исследований пациентов с язвенным колитом с индукцией голимумаба серьезные инфекции наблюдались у 0.8% пациентов, получавших голимумаб и 1.5% пациентов контрольной группы.

Серьезные инфекции, наблюдаемые при лечении голимумабом, включали: туберкулез, бактериальные инфекции, в т.ч. сепсис, пневмонию, инвазивные грибковые и иные оппортунистические инфекции. Часть случаев закончилась летальным исходом. В контролируемых и неконтролируемых фазах исследований со средним периодом наблюдения пациентов до 3 лет (медиана) частота серьезных инфекций, включая оппортунистические инфекции и туберкулез, была выше в группе голимумаба 100 мг по сравнению с группой голимумаба 50 мг, и в пересчете на 100 пациенто-лет (95% ДИ) составила 4.1 (3.6, 4.5) и 2.6 (2.0, 3.1) соответственно.

Злокачественные опухоли**Лимфома**

Частота лимфомы у пациентов, получавших голимумаб в клинических исследованиях, была выше ожидаемой частоты в общей популяции. В контролируемых и неконтролируемых клинических

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

Другие злокачественные опухоли, помимо лимфомы

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

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

В контролируемых и неконтролируемых клинических исследованиях при медиане наблюдения до 3 лет иные опухоли (за исключением меланомы, лимфомы и немеланомного рака кожи) был диагностированы у 5 пациентов в группе плацебо, 21 пациента в группе голимумаба 50 мг и 34 - в группе голимумаба 100 мг с частотой событий в пересчете на 100 пациенто-лет 0.48 (95% ДИ: 0.36, 0.62) в группах голимумаба (объединенные данные) и 0.87 (95% ДИ: 0.28, 2.04) в группе плацебо.

Случаи, сообщавшиеся в клинических исследованиях у пациентов с астмой

В клинических исследованиях у пациентов с тяжелой персистирующей астмой введение голимумаба производилось подкожно (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 52-й недели. Были диагностированы 8 случаев опухоли 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 пациентов с иными опухолями. Кластер-эффект новообразований не выявлен.

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

Неврологические нарушения

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

Повышение активности печеночных ферментов

В контролируемых клинических исследованиях наблюдалось легкое повышение активности АЛТ (>1 и <3 раз от верхней границы нормы) у сопоставимого процента пациентов с ревматоидным артритом и псориатическим артритом в группе голимумаба и контрольной группе (22.1-27.4% пациентов); в исследовании у пациентов с анкилозирующим спондилитом, нерентгенографическим аксиальным спондилоартритом частота умеренного повышения АЛТ в группе голимумаба была выше (26.9%), чем в контрольной группе (10.6%). В контролируемых и неконтролируемых клинических исследованиях при медиане наблюдения 5 лет частота легкого повышения активности АЛТ у пациентов с ревматоидным артритом и псориатическим артритом была сопоставимой в группе голимумаба и контрольной группе. В контролируемых исследованиях язвенного колита легкое повышение активности АЛТ (>1 и <3 раз от верхней границы нормы) отмечалось у

сопоставимого процента пациентов, получивших индукционные дозы голимумаба, и контрольной группы (8% и 6.9% соответственно). В контролируемых и неконтролируемых клинических исследованиях у пациентов с язвенным колитом, при медиане наблюдения 2 года, легкое повышение активности АЛТ отмечалось у 24.7% пациентов, получавших голимумаб во время исследования поддерживающей стадии терапии.

В контролируемых клинических исследованиях у пациентов с ревматоидным артритом и анкилозирующим спондилитом повышение активности АЛТ ≥ 5 раз от верхней границы нормы отмечалось нечасто. Частота повышения активности АЛТ в группе голимумаба была выше (0.4-0.9%), чем в контрольной группе (0.0%). Эта тенденция не наблюдалась у пациентов с псориатическим артритом. В контролируемых и неконтролируемых клинических исследованиях у пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом и анкилозирующим спондилитом при медиане наблюдения 5 лет частота повышения активности АЛТ ≥ 5 раз от верхней границы нормы была сопоставимой в группе голимумаба и контрольной группе в исследованиях. В большинстве случаев это повышение было бессимптомным и снижалось/разрешалось после прекращения терапии голимумабом или коррекции сопутствующего лечения. Не было зарегистрировано таких случаев в контролируемых и неконтролируемых клинических исследованиях нр-АксСА (до 1 года).

В контролируемых клинических исследованиях у пациентов с язвенным колитом повышение активности АЛТ ≥ 5 раз от верхней границы нормы наблюдалось у сопоставимого процента пациентов, получивших индукционные дозы голимумаба и получивших плацебо (0.3% и 1% соответственно). В контролируемых и неконтролируемых клинических исследованиях у пациентов с язвенным колитом при медиане наблюдения 2 года повышение активности АЛТ ≥ 5 раз от верхней границы нормы отмечалось у 0.8% пациентов, получающих голимумаб во время исследования поддерживающей стадии терапии.

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

Реакции в месте инъекции

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

В контролируемых исследованиях РА, АС, ПсА, нр-АксСА, тяжелой персистирующей астмы Пб и III фазы, и исследованиях ЯК II/III фазы ни у одного из пациентов, которые получали голимумаб, не развились анафилактические реакции.

Аутоиммунные антитела

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

Пациенты детского возраста

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит (пЮИА)

Профиль безопасности голимумаба изучался в исследованиях III фазы у 173 детей от 2 до 17 лет с пЮИА. Средняя продолжительность наблюдения составила около двух лет. В этом исследовании,

тип и частота нежелательных явлений были в целом аналогичны наблюдавшимся у взрослых пациентов с РА.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях ЛП через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РК.

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

<http://www.ndda.kz>

4.9 Передозировка

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Иммуносупрессанты. Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α). Голимумаб.

Код АТХ L04AB06

Механизм действия

Голимумаб является человеческим моноклональным антителом, которое формирует высокоаффинные стабильные комплексы с растворимыми и трансмембранными биоактивными формами ФНО- α (фактор некроза опухоли- α) человека, что предотвращает связывание ФНО- α с рецепторами.

Фармакодинамические эффекты

Показано, что связывание человеческого фактора некроза опухоли (ФНО) с голимумабом приводит к нейтрализации ФНО- α -индуцированной экспрессии на поверхности клеток молекул адгезии E-селектина, молекул адгезии сосудистого эндотелия (VCAM)-1 и молекул межклеточной адгезии (ICAM)-1 эндотелиальными клетками человека. *In vitro*, ФНО-индуцированная секреция интерлейкина ИЛ-6, ИЛ-8 и гранулоцитарно-макрофагально-колониестимулирующего фактора (GM-CSF) эндотелиальными клетками человека также ингибировалась голимумабом.

Улучшение уровней С-реактивного белка (СРБ) наблюдалось относительно групп плацебо, и на фоне терапии препаратом Симпони отмечалось значительное уменьшение уровней ИЛ-6, ICAM-1, матриксной металлопротеиназы (ММП)-3 и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в сыворотке от исходных значений, по сравнению с контрольной группой. Также отмечалось снижение уровня ФНО- α у пациентов с ревматоидным артритом и анкилозирующим спондилитом, а также уровня ИЛ-8 у пациентов с псориатическим артритом. Эти изменения отмечались при первом обследовании (4-я неделя) после начала терапии Симпони и в целом сохранялись до 24-й недели.

Клиническая эффективность

Ревматоидный артрит

Эффективность Симпони была продемонстрирована в трех многоцентровых, рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях у более 1500 пациентов в возрасте ≥ 18 лет с умеренной или тяжелой степенью активного РА, диагностированным в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов (ACR) по меньшей мере за 3 месяца до включения в исследования. У пациентов было по крайней мере 4 припухших и 4 болезненных сустава. Симпони или плацебо вводили подкожно каждые 4 недели.

Исследование GO-FORWARD оценивало 444 пациента, у которых, несмотря на прием постоянной дозы метотрексата в дозе более 15 мг/неделю, наблюдался активный ревматоидный артрит, и

которые ранее не получали лечение ФНО-антагонистами. Пациенты были рандомизированы в следующие группы: плацебо + метотрексат, Симпони 50 мг + метотрексат, Симпони 100 мг + метотрексат или Симпони 100 мг + плацебо. Через 24 недели пациенты, получавшие плацебо + метотрексат, были переведены на Симпони 50 мг + метотрексат. На 52-й неделе, пациенты вошли в открытое долгосрочное исследование, являющееся продолжением предыдущего.

Исследование GO-AFTER оценивало 445 пациентов, которые ранее получали лечение с применением одного или более ФНО-антагонистов - адалимумаба, этанерцепта или инфликсимаба. Пациенты были рандомизированы в группы, получавшие плацебо, Симпони 50 мг или Симпони 100 мг. В течение исследования пациентам было разрешено продолжать сопутствующее лечение БМАРП: метотрексатом, сульфасалазином и/или гидроксихлорохином. Указанными причинами прекращения предыдущей терапии ФНО-антагонистами являлись: недостаточная эффективность (58%), непереносимость (13%), и/или причины, не касающиеся безопасности и эффективности (29%, главным образом, финансовые причины).

Исследование GO-BEFORE включало 637 пациентов с активным ревматоидным артритом, которые никогда ранее не принимали метотрексат и ФНО-антагонисты. Пациенты были рандомизированы в группы, получавшие: плацебо + метотрексат, Симпони 50 мг + метотрексат, Симпони 100 мг + метотрексат или Симпони 100 мг + плацебо. На 52-й неделе пациенты перешли в открытое долгосрочное исследование, при этом пациенты, получавшие плацебо + метотрексат, у которых отмечался, по крайней мере, 1 болезненный или опухший сустав, переведены на Симпони 50 мг + метотрексат.

В исследовании GO-FORWARD, первичными конечными точками являлись: процент пациентов, достигших ответа ACR 20 по критериям Американской коллегии ревматологов на 14-й неделе, и улучшения по результатам Опросника оценки состояния здоровья (HAQ), по сравнению с исходными показателями, на 24-й неделе. В исследовании GO-AFTER первичной конечной точкой был процент пациентов, достигших ответа ACR20 на 14-й неделе. В GO-BEFORE со-первичными конечными точками были: процент пациентов, достигших ответа ACR 50 на 24-й неделе, и изменение показателя по Ван-дер-Хейде-Шарпу (vdH-S), по сравнению с исходным показателем, на 52-й неделе. В дополнение к первичной конечной точке (точкам) были проведены дополнительные оценки влияния лечения Симпони на признаки и симптомы артрита, радиографическую реакцию, физическое функционирование и качество жизни, связанное со здоровьем.

В целом, никаких клинически значимых различий в показателях эффективности между двумя режимами дозирования Симпони 50 мг и 100 мг с сопутствующим применением метотрексата не наблюдалось до 104-й недели исследований GO-FORWARD и GO-BEFORE, и 24 недели исследования GO-AFTER. В каждом исследовании РА в соответствии с дизайном, пациенты, участвующие в долгосрочном исследовании, по усмотрению врача могли переводиться между 50 мг и 100 мг Симпони.

Клинические проявления и симптомы

Ключевые результаты по критериям ACR на 14, 24 и 52-й неделе исследований GO-BEFORE, GO-AFTER и GO-FORWARD для дозировки Симпони 50 мг приведены в таблице 2 и описаны ниже. Ответ на терапию наблюдался уже при первой оценке показателей (4-я неделя) после первого введения Симпони.

В исследовании GO-FORWARD среди 89 пациентов, рандомизированных в группу Симпони 50 мг + метотрексат, 48 пациентов продолжали терапию на 104-й неделе. Среди них, на 104-й неделе у 40, 33 и 24 пациентов наблюдался ответ ACR 20/50/70, соответственно. Среди пациентов, которые продолжали лечение препаратом Симпони с начала исследования, аналогичные показатели ответа ACR 20/50/70 наблюдались с 104-й по 256-ю неделю.

В исследовании GO-AFTER процент пациентов, достигших ответа ACR 20, был выше среди получавших Симпони, чем для пациентов, получавших плацебо, вне зависимости от причины, по которой были прекращены один или несколько предыдущих курсов лечения ФНО-антагонистами.

Таблица 2. Ключевые результаты эффективности в контролируемой части исследований GO-FORWARD, GO-AFTER и GO-BEFORE.

	GO-FORWARD Активное течение	GO-AFTER Активный ревматоид-ный	GO-BEFORE Активный ревматоидный
--	--------------------------------	------------------------------------	------------------------------------

	ревматоидного артрита, несмотря на прием метотрексата		артрит, в прошлом лечившийся одним или более ФНО-антагонистами		артрит, никогда не лечившийся метотрексатом	
	Плацебо + Метотрексат	Симпони 50 мг + Метотрексат	Плацебо	Симпони 50 мг	Плацебо + Метотрексат	Симпони 50 мг + Метотрексат
n ^a	133	89	150	147	160	159
Пациенты, ответившие на лечение, % от общего числа пациентов						
ACR 20						
Неделя 14	33%	55%*	18%	35%*	Н/П	Н/П
Неделя 24	28%	60%*	16%	31% p=0.002	49%	62%
Неделя 52	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	52%	60%
ACR 50						
Неделя 14	10%	35%*	7%	15% p=0.021	Н/П	Н/П
Неделя 24	14%	37%*	4%	16%*	29%	40%
Неделя 52	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	36%	42%
ACR 70						
Неделя 14	4%	14% p=0.008	2%	10% p=0.005	Н/П	Н/П
Неделя 24	5%	20%*	2%	9% p=0.009	16%	24%
Неделя 52	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	22%	28%
^a n отражает число рандомизированных пациентов; фактическое число пациентов, оцениваемых по каждой конечной точке, может варьировать в разные временные интервалы. * $p \leq 0.001$ Н/П: Не применимо						

В GO-BEFORE первичный анализ у пациентов с ревматоидным артритом с умеренной или тяжелой степенью (объединенные группы Симпони 50 и 100 мг + метотрексат по сравнению с монотерапией метотрексатом в категории ответа ACR50) не был статистически значимым на 24-й неделе ($p = 0.053$). На 52-й неделе в общей популяции, доля пациентов в группе Симпони 50 мг + метотрексат, которые достигли ответа ACR, была в целом выше, но несущественно отличалась от монотерапии метотрексатом (см. Таблицу 2). Дополнительные анализы были проведены в субпопуляции, представляющих указанную популяцию пациентов с тяжелым, активным и прогрессирующим ревматоидным артритом. В общем, в указанной популяции был продемонстрирован больший эффект от терапии Симпони 50 мг + метотрексат, чем от применения только метотрексата по сравнению с общей популяцией.

В GO-FORWARD и GO-AFTER, клинически значимые и статистически достоверные ответы, оцененные по индексу активности заболевания DAS28, были обнаружены в каждой заданной точке времени, на 14-й и на 24-й неделе ($p \leq 0.001$). Среди пациентов, которые продолжали лечение Симпони с начала исследования, ответы по индексу DAS28 сохранялись до 104-й недели. Среди пациентов, продолжавших участие в исследовании и получавших Симпони, ответы по индексу DAS28 между 104-й и 256-й неделями были аналогичны.

В GO-BEFORE, измерялся значительный клинический ответ, определенный как сохранение ответа ACR 70 в течение непрерывного 6-месячного периода. На 52-й неделе 15% пациентов в группе Симпони 50 мг + метотрексат достигли значительного клинического ответа, по сравнению с 7% пациентов в группе плацебо + метотрексат ($p=0.018$). Среди 159 пациентов, рандомизированных в группу Симпони 50 мг + метотрексат, 96 все еще продолжали это лечение на 104-й неделе. Среди них, 85, 66 и 53 пациента показали ответ ACR 20/50/70, соответственно, на 104-й неделе. Среди пациентов, продолжавших участие в исследовании и получавших Симпони, схожая пропорция ответов ACR 20/50/70 наблюдалась между 104-й и 256-й неделями.

Рентгенографический ответ

В GO-BEFORE для оценки степени структурного повреждения была использована степень изменения по сравнению с исходным показателем модифицированного метода Ван-дер-Хейде-

Шарпа (vdH-S), являющегося составным показателем структурного повреждения, который при помощи рентгенологического исследования измеряет количество и размер эрозии суставов и степень сужения суставной щели в суставах рук / запястий и ног. Ключевые результаты исследования на 52-й неделе для Симпони 50 мг представлены в таблице 3.

Число пациентов без новых эрозий или изменений, по сравнению с исходным уровнем, общего показателя $vdH-S \leq 0$ был значительно выше в группе получавших Симпони, чем в контрольной группе ($p = 0.003$). Показатели рентгенографического исследования, полученные на 52-й неделе, сохранялись до 104-й недели. Среди пациентов, продолжавших участие в исследовании и получавших Симпони, рентгенографические показатели с 104-й до 256-й недели были схожими.

Таблица 3. Стандартное отклонение (СО) при рентгенографическом контроле общего показателя vdH-S на 52-й неделе в общей популяции GO-BEFORE, по сравнению с исходным значением

	Плацебо + метотрексат	Симпони 50 мг + метотрексат
n ^a	160	159
Общий показатель		
Исходный	19.7 (35.4)	18.7 (32.4)
Изменения от исходного	1.4 (4.6)	0.7 (5.2)*
Показатель эрозии		
Исходный	11.3 (18.6)	10.8 (17.4)
Изменения от исходного	0.7 (2.8)	0.5 (2.1)
Показатель сужения суставной щели		
Исходный	8.4 (17.8)	7.9 (16.1)
Изменения от исходного	0.6 (2.3)	0.2 (2.0)**
^a n отражает число рандомизированных пациентов * p=0.015 **p = 0.044		

Функциональный статус и качество жизни, связанное с состоянием здоровья

Функциональный статус и нетрудоспособность оценивались как отдельная конечная точка в исследованиях GO-FORWARD и GO-AFTER по результатам опросника оценки состояния здоровья (индекс инвалидизации) (HAQ-DI). В этих исследованиях Симпони продемонстрировал клинически значимое и статистически достоверное улучшение HAQ-DI по сравнению с исходным уровнем по сравнению с контролем на 24-й неделе. Пациенты, которые продолжали лечение Симпони, в группах, в которые они были рандомизированы в начале исследования, улучшение показателей HAQ-DI сохранились до 104-й недели. Среди пациентов, продолжавших участие в исследовании и получавших Симпони, улучшение показателей HAQ-DI с 104-й до 256-й недели были схожими.

В GO-FORWARD клинически значимое и статистически достоверное улучшение было продемонстрировано в показателях качества жизни, связанном с состоянием здоровья, которое измерялось по показателю физического здоровья опросника SF-36 у пациентов, получавших Симпони по сравнению с группой плацебо на 24-й неделе. Среди пациентов, которые продолжали лечение Симпони, к которому они были рандомизированы в начале исследования, улучшение физического здоровья по опроснику SF-36 сохранялось до 104-й недели. Среди пациентов, продолжавших участие в исследовании и получавших Симпони, улучшение физического здоровья в опроснике SF-36 с 104-й до 256-й недели было схожим. В исследованиях GO-FORWARD и GO-AFTER статистически достоверные улучшения наблюдались по шкале функциональной оценки терапии хронического заболевания — подшкала утомляемости (FACIT-F).

Псориатический артрит

Безопасность и эффективность препарата Симпони оценивались в многоцентровом рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании (GO-REVEAL) с участием 405 взрослых пациентов с активным псориатическим артритом (≥ 3 припухших суставов и ≥ 3 болезненных суставов), несмотря на прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) или терапию БМАРП. Диагноз псориатический артрит был поставлен пациентам по

крайней мере за 6 месяцев до начала исследования, у пациентов, также была диагностирована псориазная болезнь по крайней мере в умеренной степени. В исследование были включены пациенты с каждым подтипом псориазного артрита, в том числе полиартикулярный артрит без ревматоидных узелков (43%), асимметричный периферический артрит (30%), артрит дистальных межфаланговых суставов (15%), спондилит с периферическим артритом (11%) и мутилирующий артрит (1%).

Предшествующая терапия ФНО-антагонистами не допускалась. Симпони или плацебо вводили подкожно каждые 4 недели. Пациенты были рандомизированы в группы: плацебо, Симпони 50 мг или Симпони 100 мг. Пациенты, получавшие плацебо, были переведены на прием Симпони 50 мг после 24-й недели. На 52-й неделе пациенты перешли в открытое долгосрочное исследование. Примерно 48% пациентов продолжали прием стабильных доз метотрексата (≤ 25 мг/неделю). Со-первичными конечными точками были: процент пациентов, достигших ответа ACR 20 на 14-й неделе, и изменения по сравнению с исходным уровнем в общей оценке, модифицированного для псориазного артрита индекса vdH-S на 24-й неделе.

Таким образом, до 104-й недели не наблюдалось никаких клинически значимых различий в показателях эффективности между двумя режимами дозирования Симпони - 50 мг и 100 мг. В соответствии с дизайном исследования, пациенты, участвовавшие в дополнительном долгосрочном исследовании, по усмотрению врача, могли переводиться между дозами Симпони 50 мг и 100 мг.

Клинические проявления и симптомы

Ключевые результаты исследования для дозировки Симпони 50 мг на 14-й и 24-й неделях приведены в таблице 4 и описаны ниже.

Таблица 4. Ключевые результаты эффективности по данным исследования

GO-REVEAL

	Плацебо	Симпони 50 мг*
n ^a	113	146
Пациенты, ответившие на лечение, % от общего числа пациентов		
ACR 20		
Неделя 14	9%	51%
Неделя 24	12%	52%
ACR 50		
Неделя 14	2%	30%
Неделя 24	4%	32%
ACR 70		
Неделя 14	1%	12 %
Неделя 24	1%	19 %
PASI^b 75^c		
Неделя 14	3 %	40 %
Неделя 24	1%	56 %

*p ≤ 0.005 для всех сравниваемых показателей

^a n отражал число рандомизированных пациентов; фактическое число пациентов, оцениваемых по каждой конечной точке, может варьироваться в разные временные интервалы

^b PASI – индекс площади распространения и степени тяжести псориаза

^c Основан на подгруппе пациентов с исходным показателем BSA (площади тела) $\geq 3\%$, пораженной псориазом, что составляет 79 пациентов (69.9%) в группе плацебо и 109 (74.3%) в группе Симпони 50 мг.

Пациенты, отвечающие на лечение, наблюдались при первой оценке показателей (4-я неделя) после начальной инъекции Симпони. Схожие ответы ACR 20 на 14-й неделе наблюдались у пациентов с полиартикулярным артритом без ревматоидных узелков и с асимметричным периферическим артритом псориазных подтипов. Количество пациентов с другими подтипами псориазного артрита было недостаточным для оценки. Ответы, наблюдавшиеся в группах, получавших Симпони, были сходными у пациентов, получавших и не получавших одновременно метотрексат. Среди 146 пациентов, рандомизированных в группу Симпони 50 мг, 70 еще

продолжали лечение на 104-й неделе. Из этих 70 пациентов, у 64, 46 и 31 пациентов наблюдался ответ ACR 20/50/70, соответственно. Среди пациентов, продолживших участие в исследовании и получавших Симпони, наблюдались похожие цифры ACR 20/50/70 между 104-й и 256-й неделями. Статистически значимые ответы, оцененные по индексу активности заболевания DAS28, наблюдались также на 14-й и 24-й неделях ($p < 0.05$).

На 24-й неделе улучшение показателей периферической активности, характерных для псориатического артрита (например, количество припухших суставов, количество болезненных суставов с разной степенью выраженности боли, дактилита и энтезита), отмечалось у пациентов, получавших Симпони. Лечение Симпони привело к значительному улучшению функционального статуса по результатам опросника оценки состояния здоровья (индекс инвалидизации) (HAQ-DI), а также значительному улучшению качества жизни, связанному со здоровьем, которое оценивалось по суммарным баллам физических и психических компонентов опросника SF-36. Среди пациентов, которые продолжали лечение Симпони, к которому они были рандомизированы в начале исследования ответы, оцененные по индексу активности заболевания DAS28 и по результатам Опросника оценки состояния здоровья (индекс инвалидизации) (HAQ-DI) сохранялись до 104-й недели. Среди пациентов, оставшихся в исследовании и получавших лечение Симпони, ответы, оцененные по индексу активности заболевания DAS28 и по результатам Опросника оценки состояния здоровья (индекс инвалидизации) (HAQ-DI) были схожими с 104-й по 256-ю неделю.

Рентгенографический ответ

Структурные повреждения обеих рук и ног оценивали рентгенографическим путем по изменению показателя vdH-S по сравнению с исходным значением, модифицированного для псориатического артрита и учитывали также дистальные межфаланговые суставы кисти.

Лечение препаратом Симпони 50 мг снижало частоту прогрессии повреждения периферических суставов на 24-й неделе по сравнению с плацебо, что измерялось по изменению общего модифицированного показателя vdH-S по сравнению с исходным значением (среднее значение показателя \pm стандартное отклонение составляло: 0.27 ± 1.3 в группе плацебо по сравнению с -0.16 ± 1.3 в группе Симпони; $p = 0.011$). Из 146 пациентов, рандомизированных в группу Симпони 50 мг, данные рентгенографического обследования на 52-й неделе были получены для 126 пациентов, из которых, у 77% не выявлено прогрессирования по сравнению с исходными показателями. На 104-й неделе данные рентгенографического обследования получены для 114 пациентов, и у 77% не выявлено прогрессирования по сравнению с исходными показателями. Схожие показатели были среди пациентов, продолживших участие в исследовании и получавших Симпони с 104-й по 256-ю неделю.

Аксиальный спондилоартрит

Анкилозирующий спондилит

Безопасность и эффективность Симпони оценивали у 356 взрослых пациентов с активным анкилозирующим спондилитом в многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании GO-RAISE.

Активность заболевания оценивалась показателем индекса активности заболевания анкилозирующего спондилита BASDAI ≥ 4 и уровнем показателя визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) ≥ 4 , где выраженность боли оценивалась от 0 до 10 см.

Пациенты, включенные в это исследование, имели активное течение заболевания, несмотря на текущую или предыдущую терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) или болезнь модифицирующими антиревматическими препаратами (БМАРП), а также ранее они не получали ФНО-антагонисты. Симпони или плацебо вводили подкожно каждые 4 недели. Пациенты были рандомизированы в группы: получавшие плацебо, Симпони 50 мг или Симпони 100 мг. В течение исследования пациентам было разрешено продолжать сопутствующее лечение БМАРП: метотрексатом, сульфасалазином и/или гидроксихлорохином. Первичной конечной точкой была доля пациентов, достигших улучшения по критерию ASAS20 (ASAS - международное общество по изучению спондилоартритов) на 14-й неделе. Данные плацебо-контролируемой эффективности были собраны и проанализированы в течение 24-х недель.

Ключевые результаты исследования для дозировки Симпони 50 мг приведены в таблице 5 и описаны ниже.

В общем, никаких клинически значимых различий в показателях эффективности между двумя режимами дозирования Симпони - 50 мг и 100 мг в течение 24-х недель не наблюдалось. В соответствии с дизайном исследования, пациенты, участвовавшие в дополнительном долгосрочном исследовании, по усмотрению врача могли переводиться между дозами Симпони 50 мг и 100 мг.

Таблица 5. Ключевые результаты эффективности по данным исследования
GO-RAISE

	Плацебо	Симпони 50 мг*
n ^a	78	138
Пациенты, ответившие на лечение, % от общего числа пациентов		
ASAS 20		
Неделя 14	22%	59%
Неделя 24	23%	56%
ASAS 40		
Неделя 14	15%	45%
Неделя 24	15%	44%
ASAS 5/6		
Неделя 14	8%	50%
Неделя 24	13%	49 %
*p ≤ 0.001 для всех сравниваемых показателей		
^a n отражал число рандомизированных пациентов; фактическое число пациентов, оцениваемых по каждой конечной точке, может варьироваться в разные временные интервалы		

Среди пациентов, продолживших участие в исследовании и получавших Симпони, доля пациентов с ответом ASAS 20 и ASAS 40 была схожей с 24-й по 256-ю неделю.

Статистически значимые ответы с индексами BASDAI 50, 70 и 90 (p ≤ 0.017) также наблюдались на 14-й и 24-й неделях. Улучшение ключевых показателей активности заболевания наблюдались при первой оценке показателей (4-я неделя) после начальной инъекции Симпони и сохранялись до 24-й недели. Среди пациентов, продолживших участие в исследовании и получавших Симпони, схожие изменения наблюдались по сравнению с исходными показателями BASDAI в период с 24-й по 256-ю неделю. В соответствии с ответами ASAS 20 на 14-й неделе, стабильная эффективность наблюдалась независимо от приема БМАРП (метотрексата, сульфасалазина и/или гидроксихлорохина), антигенов *HLA-B27* или исходного уровня С-реактивного белка.

Лечение препаратом Симпони привело к значительному улучшению функционального статуса, что оценивалось по изменению индекса BASFI (Батский индекс функциональных нарушений при анкилозирующем спондилоартрите) на 14-й и 24-й неделях по сравнению с исходным уровнем.

Значительно улучшилось и качество жизни, связанное с состоянием здоровья на 14-й и 24-й неделях, которое измерялось по показателю физического компонента здоровья по опроснику SF-36.

Среди пациентов, продолжавших участие в исследовании и получавших Симпони, улучшение физических функций и качество жизни, связанное с состоянием здоровья было схожими с 24-й до 256-й неделями.

Нерентгенографический аксиальный спондилоартрит

Исследование GO-AHEAD

Безопасность и эффективность препарата Симпони оценивали в многоцентровом рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании (GO- AHEAD) с участием 197 взрослых пациентов с тяжелой активной формой нерентгенографического аксиального спондилоартрита (пациенты, отвечающие критериям аксиального спондилоартрита по классификации ASAS, но не отвечающие модифицированным Нью-Йоркским критериям AC).

Пациенты, включенные в это исследование, имели активное заболевание (определяемое как: BASDAI ≥ 4 и общие боли в спине ≥ 4 по визуально-аналоговой шкала (VAS 0-10 см), несмотря на текущую или предыдущую терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), а также ранее не получавшие биологическую терапию, включая антагонисты - ФНО.

Пациенты были рандомизированы в группы, получавшие плацебо или Симпони 50 мг, подкожно каждые 4 недели. С 16-й недели начиналась открытая стадия исследования, в которой все пациенты получали терапию препаратом Симпони 50 мг подкожно каждые 4 недели до 48-й недели, с выполнением оценки эффективности на 52 неделе, и последующим наблюдением по безопасности до 60-й недели.

Приблизительно 93% пациентов, которые получали Симпони в начале открытой стадии исследования (16 недель) продолжили лечение до конца исследования (52 недели).

Анализ проведен по двум показателям для всех пациентов (АТ, N=197) и пациентов с объективными признаками воспаления (OSI, N=158, таким как повышение концентрации СРБ и/или с подтвержденным МРТ сакроилеитом в начале исследования). В данном исследовании оценивалась эффективность препарата Симпони в течение 16 недель по сравнению с плацебо. Первичной конечной точкой исследования была доля пациентов, достигших улучшения по критерию ASAS 20 на 16-й неделе. Ключевые результаты исследования представлены в таблице 6 и описаны ниже.

Таблица 6. Ключевые результаты эффективности по данным исследования на 16-й неделе

GO-AHEAD

Улучшения клинических проявлений и симптомов				
	Все пациенты (АТ)		Пациенты с объективными признаками воспаления (OSI)	
	Плацебо	Симпони 50 мг	Плацебо	Симпони 50 мг
n ^a	100	97	80	78
Пациенты, ответившие на лечение, %				
ASAS 20	40%	71%**	38%	77%**
ASAS 40	23%	57%**	23%	60%**
ASAS 5/6	23%	54%**	23%	63%**
ASAS частичная ремиссия	18%	33%*	19%	35%*
ASDAS-C ^b <1/3	13%	33%*	16%	35%*
BASDAI 50	30%	58%**	29%	59%**
Снижение воспаления в крестцово-подвздошных суставах, определяемое с помощью МРТ				
	Плацебо	Симпони 50 мг	Плацебо	Симпони 50 мг
n ^c	87	74	69	61
среднее изменение в крестцово-подвздошных суставах, определенное с помощью МРТ по шкале SPARCC ^d	-0.9	-5.3**	-1.2	-6.4**
^a n - количество рандомизированных и получавших назначенную терапию пациентов ^b индекс активности АС - концентрация СРБ (АТ-плацебо, N=90; АТ- Симпони 50 мг, N=88; OSI-плацебо, N=71; OSI - Симпони 50 мг, N=71); ^c n - количество пациентов, для которых есть исходные и полученные на 16-й неделе данные МРТ; ^d SPARCC (Канадский консорциум по изучению спондилоартрита) ** p<0.0001 для Симпони в сравнении с плацебо * p<0.05 для Симпони в сравнении с плацебо				

Статистически значимое улучшение в симптомах и признаках тяжелого активного рентгенографического аксиального спондилоартрита было показано у пациентов, получавших терапию препаратом Симпони 50 мг в сравнении с пациентами, получавшими плацебо на 16-й

неделе (см. таблицу 6). Улучшение по основным параметрам, характеризующим активность заболевания, было отмечено уже при первом обследовании (через 4 недели) после начальной инъекции Симпони.

Статистически значимое уменьшение воспаления в крестцово-подвздошных суставах, определяемое с помощью МРТ по шкале SPARCC, наблюдалось у пациентов, получавших терапию препаратом Симпони 50 мг в сравнении с пациентами, получавшими плацебо на 16-й неделе (см. таблицу 6). Боль, оцениваемая как общая боль в спине и ночная боль по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), и активность заболевания, определяемая по шкале ASDAS-C, также показали статистически значимое улучшение на 16-й неделе в сравнении с исходными значениями у пациентов, получавших терапию препаратом Симпони 50 мг, в сравнении с пациентами, получавшими плацебо на 16-й неделе ($p < 0.0001$).

Было выявлено статистически значимое улучшение в подвижности позвоночника, определенное по метрологическому индексу заболевания АС (BASMI) и статистически значимое улучшение физической функции, определенное по функциональному индексу АС (BASFI) у пациентов, получавших терапию препаратом Симпони 50 мг, в сравнении с пациентами, получавшими плацебо ($p < 0.0001$).

У пациентов, получавших терапию препаратом Симпони, наблюдалось значительно большее улучшение качества жизни, связанное с состоянием здоровья при оценке по опросникам ASQoL и EQ-5D, физических и психических компонентов по опроснику SF-36, а также значительное улучшение продуктивности при оценке по опроснику WPAI, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо.

У пациентов с объективными признаками воспаления (OSI) на 16-й неделе также демонстрировались статистически значимые результаты для всех конечных точек, описанных ранее.

В обеих популяциях АТ и OSI на 16-й неделе было выявлено улучшение в симптомах и признаках подвижности позвоночника и функционального статуса среди пациентов, получавших Симпони 50 мг и продолживших участие в исследовании до 52-й недели.

Исследование GO-BACK

Эффективность и безопасность непрерывного лечения голимумабом (с соблюдением полной или сокращенной схемы лечения) по сравнению с отменой терапии оценивалась у взрослых пациентов (18-45 лет) с активным нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом (нр-АксСА), достигших устойчивой ремиссии в течение 10 месяцев ежемесячного применения препарата Симпони (в исследовании GO-BACK). Пациенты, удовлетворяющие критериям включения (достигшие клинического ответа к 4-му месяцу и в стадии ремиссии заболевания (индекс ASDAS < 1.3) на 7-м и 10-м месяцах, включенные в двойную слепую фазу отмены терапии, были рандомизированы для продолжения применения препарата Симпони 1 раз в месяц (полная схема лечения, N = 63), применения препарата Симпони 1 раз в 2 месяца (сокращенная схема лечения, N = 63) или применения плацебо (отмена лечения, N = 62) в течение приблизительно 12 месяцев.

Первичной конечной точкой эффективности была доля пациентов без обострений заболевания. Пациентам с обострением заболевания, т.е. при 2-х последовательных оценках отмечался либо абсолютный балл по ASDAS ≥ 2.1 , либо его увеличение после отмены на ≥ 1.1 по сравнению с 10-м месяцем (окончание открытой фазы), вновь назначался Симпони для применения каждый месяц в открытой фазе повторного лечения для оценки клинического ответа.

Клинический ответ после двойной слепой фазы отмены лечения

Среди 188 пациентов с неактивным заболеванием, получивших хотя бы одну дозу в двойной слепой фазе лечения, у значительно ($p < 0.001$) большей доли пациентов не наблюдалось обострения заболевания при продолжении приема Симпони по полной (84.1%) или сокращенной (68.3%) схемам лечения по сравнению с отменой лечения (33.9%) (таблица 7).

Таблица 7 Анализ доли пациентов без обострения заболевания^a

Популяция для полного анализа (период 2 - двойная слепая фаза)

Вариант лечения	n/N	%	Разница в % по сравнению с плацебо	
			Оценка (95% ДИ) ^b	p-значение ^b
Голимумаб п/к 1 раз в месяц	53/63	84.1	50.2 (34.1; 63.6)	< 0.001
Голимумаб п/к 1 раз в 2 месяца	43/63	68.3	34.4 (17.0; 49.7)	< 0.001

Плацебо	21/62	33.9		
---------	-------	------	--	--

Популяция для полного анализа включает всех рандомизированных пациентов, которые достигли неактивного заболевания в период 1 и получили хотя бы одну дозу в слепой фазе исследования.

^a Определяется как ASDAS на двух последовательных визитах, во время которых наблюдается либо абсолютный балл ≥ 2.1 , либо его увеличение после отмены на ≥ 1.1 по сравнению с 10-м месяцем (визит 23).

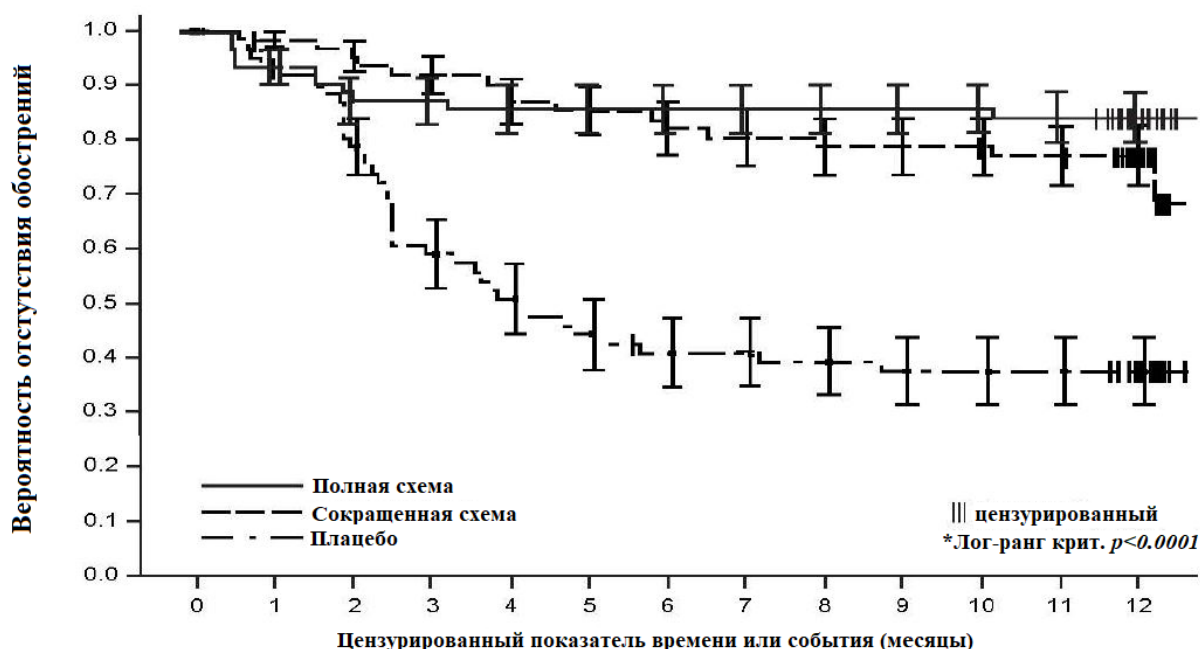
^b Частота ошибок типа I при множественных сравнениях лечения (Голимумаб п/к каждый месяц в сравнении с плацебо и Голимумаб п/к каждые 2 месяца в сравнении с плацебо) контролировалась с помощью процедуры последовательного (ступенчатого) тестирования. Выведено на основе стратифицированного метода Миеттинена и Нурминена с уровнем С-реактивного белка (> 6 мг/л или ≤ 6 мг/л) в качестве фактора стратификации. Пациенты, досрочно завершившие исследование в период 2 и до наступления обострения, считаются имеющими обострение.

N = общее число пациентов; n = число пациентов без обострения;

п/к = подкожно.

Разница во времени до первого обострения между группой отмены лечения и любой из групп лечения Симпони представлена на рис. 1 (логранговый критерий $p < 0.0001$ для каждого сравнения). В группе плацебо обострения начались примерно через 2 месяца после отмены Симпони, причем большинство обострений возникло в течение 4 месяцев после отмены лечения (рис. 1).

Рисунок 1. Анализ времени до первого обострения по методу Каплана-Мейера



Количество пациентов в группе риска

Голимумаб 1 раз в месяц	63	59	55	55	54	54	54	54	54	54	54	53	24
Голимумаб 1 раз в 2 месяца	63	61	58	56	53	52	50	49	48	48	46	45	19
Плацебо	62	57	48	36	31	27	24	24	23	22	22	22	10

*Конечная точка расч. без поправки на множественность. Стратификация по уровню СРБ (> 6 мг/л или менее 6 мг/л). Обострение заболевания определялось как оценка по шкале ASDAS на двух последовательных визитах, на которых оба показателя были либо абсолютный 2.1 балла, либо его увеличение после отмены на 1.1 балла по сравнению с 10-м месяцем (визит 23). Для участников без обострения, цензурирование проводилось в момент прекращения лечения или на 13-м месяце 2-го двойного слепого периода. Начало второго периода исследования представляет собой первый день проведения анализа методом Каплана-Мейера для полного набора аналитических данных.

Клинический ответ на повторное лечение при обострении заболевания

Клинический ответ определялся как улучшение показателей индекса BASDAI на ≥ 2 балла или на $\geq 50\%$ по сравнению со средним значением двух последовательных оценок BASDAI, относящихся к обострению заболевания. Из 53 пациентов в группе сокращенной схемы лечения или в группе отмены лечения, у которых было подтверждено обострение заболевания, у 51 (96.2%) был

достигнут клинический ответ на применение Симпони в течение первых 3 месяцев после возобновления лечения, хотя у меньшего числа пациентов (71.7%) сохранился ответ в течение всех 3 месяцев.

Язвенный колит

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

В исследовании индукционной терапии (PURSUIT-Induction) была проведена оценка пациентов с активной формой язвенного колита от умеренной до тяжелой степени тяжести (от 6 до 12 баллов по шкале Мейо, не менее 2 по подшкале эндоскопии), у которых был неудовлетворительный ответ или непереносимость традиционной терапии, или у которых была зависимость от кортикостероидов.

В части исследования по подтверждению дозы 761 пациент был рандомизирован в 3 группы: 400 мг препарата Симпони подкожно на неделе 0 и 200 мг на 2-й неделе, 200 мг препарата Симпони подкожно на неделе 0 и 100 мг на 2-й неделе, плацебо подкожно на неделе 0 и на 2-й неделе. Допускался одновременный прием постоянных доз аminosалицилатов, кортикостероидов и/или иммуносупрессантов перорально.

В данном исследовании оценивалась эффективность препарата Симпони в течение 6 недель.

Результаты исследования поддерживающей терапии (PURSUIT-Maintenance) основаны на оценке данных 456 пациентов, у которых был достигнут клинический ответ на предыдущую терапию Симпони в стадии индукции. Пациенты были рандомизированы в три группы: Симпони 50 мг, Симпони 100 мг или плацебо; Симпони или плацебо вводили подкожно каждые 4 недели. Допускался одновременный прием постоянных доз аminosалицилатов и/или иммуносупрессантов перорально. Дозы кортикостероидов должны были быть снижены в начале исследования поддерживающей дозы.

В данном исследовании была проведена оценка эффективности Симпони вплоть до 54-й недели. Пациенты, завершившие исследование поддерживающей дозы через 54 недели, продолжали лечение в дополнительном исследовании с оценкой эффективности через 216 недель.

Оценка эффективности в дополнительном исследовании основана на изменении применения кортикостероидов, активности болезни по общей оценке врача (PGA) и улучшении качества жизни, оцененному по опроснику качества жизни пациентов с ВЗК (IBDQ).

Таблица 8. Ключевые результаты эффективности по данным исследования

PURSUIT-Induction и PURSUIT-Maintenance

PURSUIT-Induction			
	Плацебо N=251	Симпони 200/100 мг, N=253	
Процент пациентов			
Пациенты с клиническим ответом на 6-ой неделе ^a	30%	51% **	
Пациенты с клинической ремиссией на 6-ой неделе ^b	6%	18% **	
Пациенты с заживлением слизистой на 6-ой неделе ^c	29%	42% *	
PURSUIT -Maintenance			
	Плацебо ^d N=154	Симпони 50 мг N=151	Симпони 100 мг N=151
Процент пациентов			
Поддержание ответа (пациенты с клиническим ответом на 54-ой неделе) ^e	31%	47% *	50% **
Стойкая ремиссия (пациенты с клинической ремиссией на 30-ой и 54-ой неделях) ^f	16%	23% ^g	28%*
N - количество пациентов ** p ≤ 0.001 * p ≤ 0.01 ^a определялся 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 определялся как результат по шкале Мейо ≤ 2 баллов при отсутствии результатов по индивидуальным подшкалам > 1 ^c определялся как результат по подшкале эндоскопии от 0 до 1 балла ^d только стадия индукции Симпони			

^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 должен быть в стадии ремиссии и на 30-й неделе, и на 54-й неделе (без признаков потери ответа в любой точке времени в течение 54 недель) для достижения стойкой ремиссии
^g среди пациентов массой менее 80 кг большее количество пациентов, получавших поддерживающую терапию голимумабом по 50 мг, продемонстрировали стойкую клиническую ремиссию по сравнению с пациентами, получавшими плацебо.

Количество пациентов, у которых было стойкое заживление слизистой (пациенты с заживлением слизистой на 30-й и 54-й неделях) было больше в группе препарата Симпони (42% в группе 50 мг (номинальное значение $p < 0.05$) и 42% в группе 100 мг (номинальное значение $p < 0.005$)) по сравнению с группой плацебо (27%).

Среди 54% пациентов (247/456), получавших сопутствующую терапию кортикостероидами на момент начала поддерживающей терапии (PURSUIT-Maintenance), доля пациентов с клиническим ответом без применения кортикостероидов на 54-й неделе была больше в группах, получавших препарат Симпони в дозе 50 мг (38%, 30/78) и в дозе 100 мг (30%, 25/82) по сравнению с группой плацебо (21%, 18/87). Доля пациентов, которые прекратили прием кортикостероидов к 54-й неделе, была больше в группах препарата Симпони в дозе 50 мг (41%, 32/78) и в дозе 100 мг (33%, 27/82) по сравнению с группой плацебо (22%, 19/87). Среди пациентов включенных в дополнительное долгосрочное исследование, доля пациентов, не нуждающихся в терапии кортикостероидами поддерживалась даже через 216 недель.

Пациенты без клинического ответа на 6-й неделе исследования PURSUIT-Induction, в исследовании PURSUIT-Maintenance каждые 4 недели получали Симпони 100 мг. На 14-й неделе, 28% данных пациентов достигли клинического ответа по шкале Мейо (снижение на ≥ 3 пункта по сравнению с началом индукции). На 54-й неделе клинические ответы у этих пациентов были схожими с ответами, полученными у пациентов на 6 неделе.

К 6-ой неделе применение препарата Симпони значительно улучшило качество жизни пациентов, что подтверждено улучшением показателей, специфичных для заболевания (IBDQ), по сравнению с исходным уровнем. Среди пациентов, получавших поддерживающую терапию препаратом Симпони, улучшение качества жизни, оценённое по опроснику IBDQ, поддерживалось в течение 54 недель.

Приблизительно 63% пациентов, получавших Симпони в начале дополнительного исследования (56-я неделя) продолжили терапию до конца исследования (последний прием голимумаба зарегистрирован на 212-й неделе).

Иммуногенность

На протяжении III фазы исследований РА, ПсА и АС до 52-й недели антитела к голимумабу были обнаружены методом иммуноферментного анализа (ИФА) у 5% (105/2062) пациентов, получавших голимумаб, почти все антитела были нейтрализующими *in vitro*. Частота антителообразования была сопоставимой у пациентов с различными ревматологическими заболеваниями. У пациентов, получавших сопутствующую терапию метотрексатом, частота образования антител была ниже, чем у пациентов, которые получали голимумаб без метотрексата (приблизительно 3% [41/1235] против 8% [64/827], соответственно). При нр-АксСА антитела к голимумабу были обнаружены методом ИФА у 7% (14/193) пациентов, получавших голимумаб, на 52-й неделе.

Антитела к голимумабу были обнаружены методом ИФА у 3% (26 из 946) пациентов с язвенным колитом, получавших голимумаб в течение 54 недель в исследованиях II и III фазы. У 68% (21 из 31) антител-положительных пациентов имели нейтрализующие антитела *in vitro*. При лечении с использованием сопутствующей терапии иммуносупрессантами (азатиоприн, 6-меркаптопурин и метотрексат) снижалась доля пациентов с антителами к голимумабу, по сравнению с пациентами, получавшими голимумаб без иммуномодуляторов (1% (4/308) в сравнении с 3% (22/638) соответственно). Среди пациентов, которые продолжили терапию и имели анализируемые образцы на 228-й неделе, антитела к голимумабу были обнаружены у 4% (23/604) пациентов, получавших голимумаб. 82% (18/22) антител-положительных пациентов имели нейтрализующие антитела *in vitro*.

В исследовании пЮИА для выявления антител к голимумабу применяли толерантный к

лекарствам метод ИФА. Вследствие более высокой чувствительности и улучшенной толерантности к лекарственным средствам ожидается более высокий процент обнаружения антител к голимумабу по сравнению с обычным методом ИФА. В исследовании III фазы пЮИА на 48-й неделе толерантным к лекарствам методом ИФА, были обнаружены антитела к голимумабу у 40% (69/172) детей, получавших голимумаб, большинство из которых имели титр ниже 1: 1000. Влияние на концентрацию сывороточного голимумаба наблюдалось при титрах > 1:100, тогда как влияние на эффективность не наблюдалось до титров > 1: 1000, хотя число детей с титрами > 1: 1000 было низким (N = 8). Среди детей с положительным результатом теста на антитела к голимумабу, у 39% (25/65) обнаружены нейтрализующие антитела. Более высокая частота выявления антител при применении толерантного к лекарствам метода ИФА толерантного к лекарственному средству, связана с низким титром антител, не оказала видимого влияния на уровни, эффективность и безопасность лекарственного средства и, следовательно, не представляет никакого нового сигнала безопасности.

Наличие антител к голимумабу может увеличить риск развития реакции в месте введения. Небольшое число пациентов с положительным результатом на антитела к голимумабу, ограничивает возможность сделать окончательные выводы о связи между антителами к голимумабу и клинической эффективностью или мерами безопасности.

Поскольку анализы на иммуногенность являются специфичными для препарата и метода анализа, невозможно провести сравнение уровней антител к другим препаратам.

Пациенты детского возраста

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит (пЮИА)

Безопасность и эффективность препарата Симпони оценивалась в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании с отменой препарата (GO-KIDS) у 173 детей (в возрасте от 2 до 17 лет) с активным пЮИА, с вовлечением, по крайней мере, 5 активных суставов, и неадекватным ответом на метотрексат. Дети с полиартикулярным вариантом ЮИА (полиартрит с положительным или отрицательным ревматоидным фактором, обширным олигоартритом, юношеским псориатическим артритом или системным ЮИА без каких-либо активных системных симптомов), были включены в исследование. Исходное среднее количество активных суставов составляло 12, а средний показатель СРБ 0.17 мг/дл.

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

После обострения заболевания дети получали препарат Симпони в дозировке 30 мг/м² (максимум 50 мг) + метотрексат. На 48-й неделе дети вступали в долгосрочное дополнительное исследование. Дети в данном исследовании продемонстрировали ответы по критериям ACR Ped 30, 50, 70 и 90 уже на 4-й неделе.

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

На 16-ой неделе по всем компонентам ACR Ped продемонстрировано клинически значимое улучшение по сравнению с исходными значениями (см. таблицу 9).

Таблица 9 Улучшения по сравнению с исходными значениями по компонентам ACR Ped на 16-й неделе

	Среднее процентное улучшение
	Симпони 30 мг/м ²

	n ^b = 173
Общая оценка заболевания врачом (ВАШ ^c 0-10 см)	88%
Общая оценка общего самочувствия (ВАШ 0-10 см)	67%
Количество активных суставов	92%
Количество суставов с ограниченным диапазоном движения	80%
Физическая функция по СНАQ ^d	50%
СОЭ (мм/ч) ^e	33%

^a Исходное значение = неделя 0

^b «n» отражает количество включенных в исследование пациентов

^c ВАШ: визуально-аналоговая шкала

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

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

Первичная конечная точка ответа на лечение по критерию ACR Ped 30 на 16-ой неделе и отсутствие обострения заболевания между 16-ой и 48-ой неделями не была достигнута. У большей части детей не наблюдалось обострения между 16-й и 48-й неделями (59% в группе Симпони + метотрексат, и 53% в группе плацебо + МТХ, соответственно; $p = 0.41$).

Анализ первичной конечной точки в зависимости от исходного СРБ (≥ 1 мг/дл по сравнению с < 1 мг/дл) в предварительно заданных подгруппах показал более высокий уровень обострения в группе плацебо + метотрексат по сравнению с пациентами, получавшими Симпони + метотрексат с исходным значением СРБ ≥ 1 мг/дл (87% по сравнению с 40%, $p = 0.0068$).

На 48-й неделе, у 53% и 55% детей в группе Симпони + метотрексат и в группе плацебо + метотрексат, соответственно, наблюдался ответ на лечение ACR Ped 30, и у 40% и 28% в группе Симпони + метотрексат и в группе плацебо + метотрексат, соответственно, было состояние неактивного заболевания.

Пациенты детского возраста

Европейское агентство по лекарственным средствам отложило обязательство предоставлять результаты исследований Симпони в одной или нескольких подгрупп детей с язвенным колитом (информацию о применении у детей см. в разделе 4.2).

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После однократного подкожного введения голимумаба здоровым людям или пациентам с ревматоидным артритом медиана времени достижения максимальных концентраций в сыворотке (T_{max}) варьировала от 2 до 6 дней. После подкожной инъекции голимумаба в дозе 50 мг здоровым людям отмечалась максимальная концентрация в сыворотке (C_{max} , среднее значение \pm стандартное отклонение), равная 3.1 ± 1.4 мкг/мл.

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

Распределение

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

Элиминация

Системный клиренс голимумаба составил 6.9 ± 2.0 мл/сут/кг. $T_{1/2}$ у здоровых добровольцев и пациентов с ревматоидным артритом, псориазическим артритом, анкилозирующим спондилитом или язвенным колитом составил 12 ± 3 сут.

При подкожном введении 50 мг голимумаба пациентам с ревматоидным артритом, псориазическим артритом, или анкилозирующим спондилитом каждые 4 недели равновесная концентрация в сыворотке устанавливается к 12-й неделе. При сопутствующем применении метотрексата на фоне терапии голимумабом подкожно в дозе 50 мг каждые 4 недели отмечались средние (\pm стандартное отклонение) равновесные минимальные концентрации в сыворотке, которые составляли 0.6 ± 0.4 мкг/мл у пациентов с ревматоидным артритом, у которых отмечалась активная форма

ревматоидного артрита, несмотря на терапию метотрексатом, и 0.5 ± 0.4 мкг/мл у пациентов с активной формой псориатического артрита, а также 0.8 ± 0.4 мкг/мл у пациентов с анкилозирующим спондилитом.

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

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

После назначения пациентам с язвенным колитом (ЯК) начальных доз по 200 мг и 100 мг голимумаба на 0-й и 2-й неделе соответственно 50 мг или 100 мг голимумаба подкожно каждые 4 недели сывороточные уровни голимумаба достигли равновесного состояния приблизительно через 14 недель после начала терапии. Лечение подкожными дозами 50 мг и 100 мг каждые 4 недели во время поддерживающей терапии привело к возникновению равновесной концентрации приблизительно 0.9 ± 0.5 мкг/мл и 1.8 ± 1.1 мкг/мл соответственно.

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

У пациентов, у которых отмечалось появление антител к голимумабу, наблюдались более низкие минимальные равновесные концентрации голимумаба в сыворотке (см. раздел 5.1).

Линейность

Для голимумаба отмечалась примерно дозопропорциональная фармакокинетика у пациентов с ревматоидным артритом для диапазона доз от 0.1 до 10.0 мг/кг после однократного внутривенного введения. После однократного подкожного введения здоровым людям, примерно дозопропорциональная ФК также наблюдалась в диапазоне от 50 мг до 400 мг.

Влияние веса на фармакокинетику

Отмечалась тенденция к более высокому клиренсу голимумаба при повышении массы тела (см. раздел 4.2).

Пациенты детского возраста

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

В исследовании пЮИА у детей, которые получали голимумаб в дозировке 30 мг/м² (максимум 50 мг) подкожно каждые 4 недели, наблюдались средние концентрации голимумаба в равновесном состоянии, которые были сходными в разных возрастных группах, и которые также были аналогичны или немного выше, чем наблюдаемые у взрослых пациентов с РА, получавших 50 мг голимумаба каждые 4 недели.

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

5.3. Данные доклинической безопасности

Доклинические данные не показывают никакой особой опасности для человека на основе исследований токсичности при повторных дозах, репродуктивной токсичности и неблагоприятного воздействия на внутриутробное развитие, в том числе оценки фармакологической безопасности.

Исследования мутагенности, влияния на фертильность животных и долгосрочных исследований

канцерогенности голимумаба не проводились.

При исследовании фертильности и общей репродуктивной функции у мышей на фоне введения аналогичных антител, которые селективно ингибируют функциональную активность ФНО- α , количество беременных мышей уменьшалось.

Не известно, было ли это связано с воздействием на самцов и/или самок. В исследовании отдаленной токсичности, проведенном на мышах, после введения аналогичных антител, а также в исследовании голимумаба у обезьян *Cynomolgus*, не выявлено признаков токсичности для беременной самки, эмбриотоксичности или тератогенного действия.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Сорбитол

L-гистидин

Полисорбат 80

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость.

В связи с отсутствием исследований по совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными средствами.

6.3 Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

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

Используемая упаковка препарата может храниться в течение 30 дней при комнатной температуре (не выше 25°C). Если препарат не был использован до конца этого периода, его необходимо утилизировать.

Хранить в недоступном для детей месте!

6.5 Форма выпуска и упаковка

По 0.5 мл препарата поставляют в одноразовом автоинжекторе с устройством SmartJect®. Автоинжектор состоит из предварительно заполненного шприца, встроенного в пластиковый корпус.

1 автоинжектор с устройством SmartJect® вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещается в картонную пачку.

6.6 Особые меры предосторожности при использовании и уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Симпони поставляется в виде одноразового автоинжектора с устройством SmartJect®. К каждой упаковке Симпони прилагается инструкция по применению (листок-вкладыш) с подробным описанием применения автоинжектора.

Перед инъекцией необходимо достать одноразовый автоинжектор SmartJect® из холодильника и в течение 30 минут подержать ее при комнатной температуре. Не встряхивать!

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

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

Подробная инструкции по подготовке и введению инъекции Симпони в автоинжекторе находится в упаковке.

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

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ООО «Джонсон & Джонсон»

Российская Федерация, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, 17/2

Тел.: +7 (495) 755 83 57

Факс: +7 (495) 755 83 58

DrugSafetyRU@ITS.JNJ.com

7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Казахстан

Филиал ООО «Джонсон & Джонсон» в Республике Казахстан

050040, г. Алматы,

ул. Тимирязева, 42, павильон № 23 «А»

Тел.: +7 (727) 356 88 11

Факс: +7 (727) 356 88 13

DrugSafetyKZ@its.jnj.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РК-БП-5№020824

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 11 января 2013

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации): 05 августа 2019

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте www.ndda.kz