Инструкция по применению
Симзия Раствор 200 мг/мл шприц 1 мл 2 шт

Характеристики



Форма выпуска: Ампулы
Страна: Германия
Производитель: ЮСБ Фарма
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Цертолизумаба пэгол
Количество в упаковке: 2
Дозировка действующего вещества: 200 мг/мл

Описание

Раствор для подкожного введения. Прозрачная или опалесцирующая бесцветная или желтого цвета жидкость

Действующее вещество

Цертолизумаба пэгол

Состав

На 1 мл препарата активное вещество: цертолизумаба пэгол 200,0 мг, вспомогательные вещества: натрия ацетат 1,36 мг, натрия хлорид 7,31 мг, вода для инъекций до 1,00 мл.

Форма выпуска

Ампулы

Фармакокинетика

Всасывание: после подкожного введения максимальная концентрация цертолизумаба пэгола в плазме крови достигается через 54-171 ч. Биодоступность цертолизумаба пэгола составляет около 80% (от 76 до 88%). Распределение: у пациентов ревматоидным артритом и болезнью Крона по данным популяционного анализа параметров фармакокинетики цертолизумаба пэгола равновесный объем распределения оценивался в диапазоне от 6 до 8 л. Метаболизм: метаболизм

цертолизумаба пэгола в клинических исследованиях не изучался. В экспериментальных исследованиях на животных показано, что выведение цертолизумаба пэгола, в основном, осуществляется почками. Выведение: ПЭГилирование (ковалентное присоединение полимеров полиэтиленгликоля (ПЭГ) к белкам) способствует замедлению выведения этих соединений из кровотока вследствие различных механизмов, включая снижение почечного клиренса, снижения протеолиза и иммуногенности. Таким образом, конъюгация с ПЭГ цертолизумаба пэгола, который является Fab'-фрагментом антитела, способствует увеличению периода полувыведения (T1/2) Fab'-фрагмента до значения, сопоставимого с T1/2 целого антитела. T1/2 цертолизумаба пэгола составляет около 14 дней для всех изученных доз. У здоровых лиц скорость выведения цертолизумаба пэгола при внутривенном введении - от 9,21 мл/ч до 14,38 мл/ч. При болезни Крона клиренс цертолизумаба пэгола при подкожном введении составлял 17 мл/ч по данным популяционного фармакокинетического анализа. Аналогично, при ревматоидном артрите клиренс цертолизумаба пэгола при подкожном введении составлял 21,0 мл/ч по данным популяционного фармакокинетического анализа. При сравнении пациентов с ревматоидным артритом с различной массой тела показано, что у пациентов с массой тела 70 кг клиренс цертолизумаба пэгола на 29% ниже и на 38% выше, чем у пациентов массой тела 40 кг и 120 кг, соответственно. Fab'-фрагмент представляет собой белковое соединение, которое в процессе протеолиза деградирует до простых белков и аминокислот. Деконъюгированный ПЭГ быстро выводится из плазмы, при этом объем, выводимый почками, не установлен. Концентрация цертолизумаба пэгола в плазме крови определенно пропорциональна величине дозы. Параметры фармакокинетики у больных ревматоидным артритом и болезнью Крона не отличаются от соответствующих показателей у здоровых добровольцев. Особые группы пациентов Пациенты с нарушением функций почек Предполагается, что у пациентов с почечной недостаточностью клиренс цертолизумаба пэгола снижается, однако специальных клинических исследований для оценки влияния почечной недостаточности на фармакокинетику цертолизумаба пэгола не проводилось, поэтому недостаточно данных, позволяющих рекомендовать особый режим дозирования препарата при почечной недостаточности средней и тяжелой степени тяжести. Пациенты с нарушением функций печени Специальных клинических исследований по изучению фармакокинетики цертолизумаба пэгола у пациентов с нарушениями функций печени не проводилось. Пожилые пациенты (≥65 лет) Результаты популяционного фармакокинетического анализа не показали взаимосвязи с возрастом пациентов. Пол Пол пациентов не оказывал влияния на параметры фармакокинетики цертолизумаба пэгола. Поскольку с уменьшением массы тела клиренс снижается, у женщин может наблюдаться несколько большая системная экспозиция цертолизумаба пегола. Сопутствующее применение метотрексата и других

биологических препаратов, равно как и расовая принадлежность пациентов, не оказывали влияния на параметры фармакокинетики цертолизумаба пэгола у пациентов с болезнью Крона и ревматоидным артритом. Только масса тела и присутствие антител к цертолизумабу пэголу оказывали существенное влияние на фармакокинетику препарата. Тем не менее, результаты фармакодинамического анализа не подтвердили терапевтического преимущества применения дозовых режимов, рассчитанных по массе тела пациентов. Присутствие антител к цертолизумабу пэголу увеличивало клиренс препарата в 3,6 раза.

Показания

Ревматоидный артрит Лечение ревматоидного артрита умеренной и высокой степени активности у взрослых (с 18 лет): - в комбинации с метотрексатом при недостаточном ответе на лечение базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), включая метотрексат, или - в качестве монотерапии при непереносимости или нецелесообразности дальнейшего лечения метотрексатом. Было показано, что Симзия® при совместном применении с метотрексатом снижает прогрессирование повреждения суставов, оцениваемое с помощью рентгенографии, и улучшает физические функции. Болезнь Крона Лечение болезни Крона с умеренной и высокой степенью активности заболевания у взрослых при неэффективности терапии БПВП. Аксиальный спондилоартрит Симзия® показана для лечения тяжелого активного аксиального спондилоартрита у взрослых, включая: Анкилозирующий спондилит (АС) Тяжелый активный анкилозирующий спондилит при недостаточном ответе на лечение нестероидными противовоспалительными препаратами(НПВП) или при их непереносимости у взрослых. Аксиальный спондилоартрит без рентгенологических признаков анкилозирующего спондилита Тяжелый активный аксиальный спондилоартрит без рентгенологических признаков АС, но с объективными признаками воспаления, проявляющимися в повышении концентрации СРБ и/или с соответствующими изменениями при магнитно-резонансной томографии (МРТ), при недостаточном ответе на терапию НПВП или при их непереносимости. Псориатический артрит Лечение активного псориатического артрита у взрослых: - в комбинации с метотрексатом при недостаточном ответе на терапию БПВП, - в качестве монотерапии в случае непереносимости или нецелесообразности дальнейшего лечения метотрексатом.

Способ применения и дозы

Подкожно. Лечение должно назначаться и контролироваться врачом, имеющим опыт в диагностике и лечении заболеваний, при которых показано назначение препарата Симзия®. После надлежащего обучения пациента технике введения препарата врач

может разрешить самостоятельное введение препарата (см. далее инструкцию по введению) с соответствующим медицинским наблюдением. Симзия® применяется в виде готового раствора для инъекций в дозировке 200 мг (одноразовый шприц, содержащий 1,0 мл цертолизумаба пэгола). Индукционная доза Рекомендуемая индукционная доза препарата Симзия® для взрослых пациентов составляет 400 мг в виде двух подкожных инъекций по 200 мг в первый день лечения, на второй и на четвертой неделе лечения. Поддерживающая доза Болезнь Крона После индукционной дозы рекомендованная поддерживающая доза препарата Симзия® для взрослых пациентов составляет 400 мг 1 раз в 4 недели. Ревматоидный артрит После индукционной дозы рекомендованная поддерживающая доза препарата Симзия® для взрослых пациентов составляет 200 мг 1 раз в 2 недели. Для поддерживающего лечения заболевания возможно использование альтернативного режима дозирования 400 мг 1 раз в 4 недели. Аксиальный спондилоартрит Анкилозирующий спондилит После индукционной дозы рекомендованная поддерживающая доза препарата Симзия® для взрослых пациентов составляет 200 мг 1 раз в 2 недели или 400 мг 1 раз в 4 недели. Аксиальный спондилоартрит без рентгенологических признаков анкилозирующего спондилита После индукционной дозы рекомендованная поддерживающая доза препарата Симзия® для взрослых пациентов составляет 200 мг 1 раз в 2 недели или 400 мг 1 раз в 4 недели. Псориатический артрит После индукционной дозы рекомендованная поддерживающая доза препарата Симзия® для взрослых пациентов составляет 200 мг 1 раз в 2 недели. После ответа на терапию возможно использование альтернативного режима дозирования 400 мг 1 раз в 4 недели. Данные, полученные в исследованиях ревматоидного артрита, аксиального спондилоартрита и псориатического артрита показывают, что клинический ответ обычно достигается в течение 12 недель лечения. Решение о дальнейшем лечении пациентов, у которых терапевтический эффект не развился в течение первых 12 недель терапии, должно быть тщательно взвешено. Пропущенная доза Пациентам, которые пропустили введение очередной дозы, нужно рекомендовать ввести пропущенную дозу препарата Симзия® как только они вспомнили об этом, а затем продолжить введение последующих доз согласно первоначальному плану лечения. Пожилые пациенты (65 лет и старше) Коррекции дозы не требуется. Инструкция по технике выполнения подкожной инъекции Подготовка к проведению инъекции Перед тем, как вводить препарат Симзия® в предварительно заполненном шприце, необходимо убедиться в следующем: на упаковке и шприце указано название препарата Симзия®, срок годности препарата не истек, целостность упаковки препарата не нарушена, защитные наклейки сохранены на нижней и верхней стороне картонной пачки, препарат в шприце не был заморожен и не подвергался

воздействию прямых солнечных лучей, содержимое предварительно заполненного шприца - прозрачный опалесцирующий бесцветный или желтого цвета раствор, в котором отсутствуют видимые частицы.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к цертолизумаба пэголу или другим компонентам, входящим в состав препарата, - сепсис или риск возникновения сепсиса, а также тяжелые хронические или локализованные инфекции в активной стадии (в том числе туберкулез, абсцесс, другие оппортунистические инфекции, включая грибковые (гистоплазмоз, кандидоз, аспергиллез, бластомикоз, кокцидиоидомикоз, нокардиоз, листериоз и др.)), пневмоцистные и вирусные инфекции, включая вирусный гепатит В в стадии реактивации, - сердечная недостаточность III-IV функционального класса по NYHA (классификация Нью-Йоркской ассоциации кардиологов), - детский возраст (до 18 лет), - одновременное применение анакинры, абатацепта и этанерцепта.

Побочные действия

Ревматоидный артрит Наиболее часто наблюдались нежелательные реакции, относящиеся к группе «инфекций и инвазий» - у 14,4% пациентов, получающих препарат Симзия®, и у 8,0% пациентов группы плацебо, «общие расстройства и реакции в месте введения» у 8,8% пациентов, получавших препарат Симзия®, и 7,4% - плацебо, а также «нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки» у 7,0% пациентов, получавших препарат Симзия® и 2,4% плацебо. Терапия была прекращена в связи с развитием нежелательных явлений у 4,4% пациентов, получавших препарат Симзия®, и у 2,7% пациентов, не получавших препарат (группа плацебо). Болезнь Крона У пациентов с болезнью Крона в контролируемых исследованиях серьезные нежелательные явления отмечены в 10,8% случаев, получающих лечение препаратом Симзия®, а в группе плацебо - в 8,6%. Наиболее частыми нежелательными реакциями были ринофарингит (11,1% и 6,7%, соответственно), тошнота (8% и 6,7%, соответственно), инфекции органов мочевыделительной системы (5,1% и 4,4%, соответственно), абдоминальная боль (9,3% и 8,8%, соответственно), артралгия (6,7% и 3,9%, соответственно), головная боль (14,8% и 13,8%, соответственно). Из-за нежелательных реакций терапию прекратили 11,3% пациентов, получавших препарат Симзия®, и 12,6% - получавших плацебо. Наиболее частыми нежелательными реакциями, приводившими к отмене препарата Симзия®, были: диарея (0,5%» и 0,2%, соответственно), боль в животе (0,9% и 0,4%), соответственно) и тошнота (0,4% и 0,2%, соответственно). Аксиальный спондилоартрит В плацебо-контролируемом исследовании оценивался профиль безопасности у 325 пациентов с активным аксиальным спондилоартритом, которые получали препарат Симзия® на протяжении

до 30 месяцев. Профиль безопасности препарата Симзия® при применении у больных аксиальным спондилоартритом соответствовал таковому у больных ревматоидным артритом и предшествующему опыту применения препарата. Псориатический артрит В плацебо-контролируемом исследовании оценивался профиль безопасности у 409 пациентов с псориатическим артритом, которые получали препарат Симзия® на протяжении до 30 месяцев. Профиль безопасности препарата Симзия® при применении у пациентов с псориатическим артритом соответствовал таковому у больных ревматоидным артритом и предшествующему опыту применения препарата. Побочные реакции сгруппированы по частоте возникновения: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10 000, <1/1000), очень редко (<1/10 000), частота не установлена (оценить по имеющимся данным невозможно). Инфекционные и паразитарные заболевания: часто - бактериальные инфекции (включая абсцесс), вирусные инфекции (включая вызванные вирусом герпеса, гриппа, папилломавирусом), нечасто - сепсис (включая полиорганную недостаточность и септический шок), туберкулез, грибковые инфекции (включая оппортунистические). Доброкачественные опухоли, злокачественные новообразования и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): нечасто -злокачественные заболевания крови и лимфатической системы, включая лимфому и лейкемию, солидные новообразования, злокачественные новообразования кожи, не включающие меланому, предопухолевые поражения (лейкоплакия слизистой оболочки полости рта, меланоцитарный невус), доброкачественные опухоли и кисты (включая папиллому кожи), редко - новообразования желудочно-кишечного тракта, меланома. Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: часто -эозинофилия, эозинопения, лейкопения (лимфопения и нейтропения), нечасто - анемия, тромбоцитопения, лимфаденопатия, тромбоцитоз, редко -панцитопения, спленомегалия, эритроцитоз, морфологические изменения лейкоцитов. Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто - васкулиты, СКВ (системная красная волчанка), повышенная лекарственная чувствительность, псориаз и родственные ему заболевания, аллергические нарушения, положительная реакция на аутоантитела, редко - ангионевротический отек, саркоидоз, сывороточная болезнь, панникулит (включая узловатую эритему). Нарушения со стороны эндокринной системы: редко - нарушение функции щитовидной железы. Нарушения со стороны обмена веществ и питания: нечасто - электролитные нарушения, дислипидемия, нарушение аппетита, изменение массы тела, редко - изменение концентрации глюкозы в плазме крови, гипоальбуминемия, гипопротеинемия, гемосидероз. Нарушения психики: нечасто — тревога (включая психическое напряжение), изменение настроения (и связанные с этим симптомы), редко - суицидальные попытки, делирий, снижение мыслительной активности, агрессия. Нарушения со стороны нервной системы: часто - головная боль (в том числе

мигрень), нарушения чувствительности, нечасто - периферическая нейропатия, головокружение, тремор, неврит зрительного нерва, редко -демиелинизирующие заболевания, включая неврит черепного нерва, судорожный приступ, экстрапирамидные нарушения, невралгия тройничного нерва, нарушение координации движений и чувства равновесия, дисфония, маскообразное выражение лица, нарушение сна. Нарушения со стороны органа зрения: нечасто - нарушение зрительного восприятия (включая снижение остроты зрения), увеит и блефарит, дакриоаденит и дакриоцистит. Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто -вертиго, шум в ушах, редко - снижение слуха. Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - повышение артериального давления, нечасто - кардиомиопатия, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, аритмии (включая фибрилляцию предсердий (мерцательную аритмию)), ощущение сердцебиения, кровоизлияния, кровотечение, венозная тромбоэмболия (ТЭЛА, тромбофлебит), обморок, снижение артериального давления, отеки (лица, конечностей), экхимозы (гематомы, петехии), редко - перикардит, атриовентрикулярная блокада, шок, инсульт, атеросклероз, синдром Рейно, сетчатое ливедо, телеангиэктазии. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто - плевральный выпот (и связанные с ним симптомы), бронхиальная астма и ее проявления, одышка, застойные и воспалительные изменения в легких, кашель, редко - интерстициальные заболевания легких, пневмонит, изъязвления слизистой оболочки носа. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто - тошнота, рвота, нечасто - асцит, симптомы болезни Крона (стенозирование), язвенное поражение и перфорация (различных отделов ЖКТ), воспаление слизистой оболочки ЖКТ, диспепсия, стоматит, вздутие живота, сухость слизистой оболочки полости рта и глотки, редко - кишечная непроходимость, болезненное глотание, анальные трещины, повышенная моторика кишечника. Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто - гепатит, повышение активности «печеночных» ферментов, нечасто - заболевания печени, включая цирроз печени, холестаз, повышение концентрации билирубина в плазме крови, редко - холелитиаз. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто - сыпь, нечасто -алопеция, возникновение псориаза или утяжеление его симптомов, дерматит, экзема, нарушение функции потовых желез, изъязвления кожи, повышенная фоточувствительность, акне, нарушения пигментации кожи, сухость кожи, поражения ногтевой пластинки и ногтевого ложа, редко - острый фебрильный нейтрофильный дерматоз, эксфолиация и десквамация кожи, буллезный дерматит, изъязвления кожи, розовый лишай, стрии, розацея, нарушение структуры волос. Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата: нечасто - артрит, нарушение функции мышц, редко - нарушение функции сухожилий. Нарушения со стороны мочевыделительной системы: нечасто - нарушение функции почек, гематурия, нефролитиаз, уретрит, цистит, редко -

нефропатия, нефрит. Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы: нечасто - нарушения менструального цикла, маточное кровотечение, аменорея, дисфункция молочных желез, азооспермия, редко преждевременные роды, выделения из влагалища, сексуальная дисфункция, баланит. Общие расстройства и реакции в месте введения: часто - гипертермия, боль (неуточненной локализации), астения, зуд (неуточненной локализации), реакции в месте инъекции, нечасто - образование фистул (без уточнения локализации), озноб, гриппоподобный синдром, нарушение температурной чувствительности, ночная потливость, «приливы», повреждения кожных покровов, медленное заживление ран. Лабораторные и инструментальные данные: нечасто - повышение активности креатининфосфокиназы (КФК), щелочной фосфатазы, общего билирубина, увеличение времени свертывания крови, изменения общего анализа мочи, редко - повышение концентрации мочевой кислоты в крови. Следующие побочные реакции связывают с применением препаратов из класса антагонистов ФНОа: карцинома из клеток Меркеля, рассеянный склероз, синдром Гийена-Барре, но частота их возникновения при применении препарата Симзия® неизвестна. Инфекции В контролируемых исследованиях у больных ревматоидным артритом новые случаи инфекционных заболеваний наблюдались с частотой 1,03 пациентов в год у получавших лечение препаратом Симзия® и с частотой 0,92 пациента в год у получавших плацебо. Инфекции были представлены, в основном, заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей, заболеваниями мочевыделительной системы и вирусными герпетическими заболеваниями. В контролируемых исследованиях случаев серьезных инфекционных заболеваний в группе получавших лечение препаратом Симзия® отмечено больше (0,07 пациентов в год), чем у получавших плацебо (0,02 пациентов в год). Наиболее частыми серьезными инфекционными заболеваниями были пневмония и туберкулез. Не установлено повышения риска инфекций с увеличением продолжительности применения препарата Симзия®. Частота инфекций в контролируемых исследованиях у пациентов болезнью Крона составила 38,6% у получавших лечение препаратом Симзия® и 30,6% -у пациентов, получавших плацебо. В основном отмечались инфекционные заболевания дыхательных путей (18,9% у пациентов, получавших лечение препаратом Симзия® и у 12,4% - плацебо). Частота развития клинически значимых серьезных инфекций в ходе контролируемых исследований составила 2,6% пациентов в год среди получавших лечение препаратом Симзия® и 1,3% - плацебо. Серьезные инфекции включали как бактериальные, так и вирусные заболевания, пневмонию и пиелонефрит. Туберкулез Применение препаратов группы ингибиторов ФНОа может сопровождаться развитием активного туберкулеза. Имеются сообщения о тяжелых и летальных случаях туберкулеза на фоне лечения препаратом Симзия®. В завершенных и продолжающихся клинических исследованиях по всем известным показаниям среди 5118 пациентов, которые получали лечение препаратом Симзия®,

частота выявления туберкулеза составила приблизительно 0,61 на 100 пациентов в год. Наибольшее количество случаев наблюдалось в странах, эндемичных по туберкулезу. Сообщения включали случаи легочного и диссеминированного туберкулеза и, в редких случаях, оппортунистических инфекций. Отмечены редкие случаи летального исхода у больных туберкулезом и оппортунистическими инфекциями. Злокачественные и лимфопролиферативные заболевания В контролируемых исследованиях ингибиторов ФНОа больше случаев злокачественных новообразований и лимфомы было зарегистрировано в группе пациентов, получавших препарат Симзия®, по сравнению с контрольной группой. Из 4049 больных ревматоидным артритом, которые получали препарат Симзия®, лимфома была диагностирована у 5 пациентов. У пациентов ревматоидным артритом, особенно при выраженной активности заболевания, риск развития лимфомы повышен. Из 2657 пациентов, получавших препарат Симзия® по поводу болезни Крона, у 1 пациента диагностирована лимфома, также 1 случай лимфомы наблюдался в контрольной группе пациентов, включавшей 1319 человек. Частота развития злокачественных новообразований и лимфомы в клинических исследованиях препарата Симзия® не может быть сопоставлена с результатами исследований других ингибиторов ФНОа и не может служить основанием для прогнозирования частоты этих заболеваний при применении препарата Симзия® у более широкой популяции пациентов. У пациентов с болезнью Крона, которым требуется длительная терапия иммунодепрессантами, повышен риск развития лимфомы, по сравнению с популяцией в целом, даже если им не проводится лечение ингибиторами ФНОа. В клиническом исследовании у одного пациента с псориатическим артритом была диагностирована лимфома. Хроническая сердечная недостаточность На фоне лечения препаратом Симзия® отмечены как новые случаи ХСН, так и прогрессирование имевшихся ранее симптомов ХСН. Большая часть этих случаев были легкими или умеренными по свой тяжести и были диагностированы в течение первого года лечения препаратом. Иммуногенность Ревматоидный артрит Общее количество больных ревматоидным артритом с антителами к препарату Симзия®, которые определялись как минимум однократно, составило 9,6% в плацебо-контролируемых исследованиях препарата. Примерно у 1/3 этих пациентов антитела проявляли нейтрализующую активность in vitro. У пациентов, которые одновременно принимали иммунодепрессанты (метотрексат), скорость образования антител была ниже, чем у пациентов, которые их исходно не получали. Образование антител ассоциировалось с более низкой концентрацией препарата Симзия® в плазме крови, а у некоторых пациентов - с его более низкой эффективностью. Болезнь Крона При болезни Крона у 8% пациентов, получавших длительное лечение препаратом Симзия®, определялись антитела к препарату, примерно у 6% из них антитела нейтрализовались in vitro. Не установлено очевидной взаимосвязи между образованием антител и эффективностью препарата Симзия®. У

пациентов, одновременно принимавших иммунодепрессанты, уровень образования антител был ниже, чем у пациентов, их не принимавших (3% и 11%, соответственно). Псориатический артрит Общее количество пациентов с псориатическим артритом в плацебо-контролируемом исследовании, у которых, как минимум, однократно в течение 24 недель были выявлены антитела к препарату Симзия®, составило 11,7%. Образование антител ассоциировалось с более низкой концентрацией препарата в плазме крови. Количество пациентов с антителами к препарату Симзия® было недостаточно для того, чтобы дать определенную оценку взаимосвязи между титром антител и эффективностью препарата. Аксиальный спондилоартрит В ходе плацебо-контролируемого исследования при аксиальном спондилоартрите общее количество пациентов, у которых, как минимум, однократно в течение 24 недель были выявлены антитела к препарату Симзия®, составило 4,4 %. Образование антител ассоциировалось с более низкой концентрацией препарата в плазме крови. Количество пациентов с антителами к препарату было недостаточно для того, чтобы дать определенную оценку взаимосвязи между титром антител и эффективностью препарата. Образование антител В клинических исследованиях у 4% пациентов с болезнью Крона, получавших препарат Симзия®, и у 2% пациентов, получавших плацебо, отмечено образование антинуклеарных антител (АНА). В исследованиях препаратов-ингибиторов ФНОа, в том числе препарата Симзия®, у отдельных пациентов с ревматоидным артритом также отмечено образование антинуклеарных антител (АНА). В клинических исследованиях препарата Симзия® при ревматоидном артрите и болезни Крона у некоторых пациентов наблюдалось развитие симптомов, сходных с волчаночноподобным синдромом. Влияние длительного лечения препаратом Симзия® на развитие аутоиммунного процесса не установлено. Реакции повышенной чувствительности Следующие симптомы, которые имеют сходство с реакциями повышенной чувствительности, наблюдались в редких случаях после введения препарата Симзия® пациентам: ангионевротический отек, аллергический дерматит, зудящая сыпь, одышка, «приливы», снижение артериального давления, реакции в месте введения, ощущение недомогания, гипертермия, сыпь, сывороточная болезнь и обморок. Реакции в месте введения препарата У некоторых пациентов на фоне лечения препаратом Симзия® наблюдались следующие реакции в месте введения препарата: эритема, зуд, подкожная гематома, боль, отек или образование «синяков». Случаев отмены препарата в связи с развитием местных реакций не отмечено. Повышение активности креатинфосфокиназы (КФК) Частота случаев повышения активности КФК у пациентов с аксиальным спондилоартритом (АСА) была, в целом, выше, чем в популяции пациентов с ревматоидным артритом (РА). Эта частота была выше и у пациентов с АСА и РА, получавших плацебо, соответственно, 2,8% и 0,4%, и на фоне лечения препаратом Симзия®, соответственно, 4,7% и 0,8%. Повышение активности КФК у пациентов с АСА в большинстве случаев было

преходящим, клинически незначимым, и не являлось причиной прекращения участия в исследовании ни у одного пациента. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами Одновременное применение препарата Симзия® с глюкокортикостероидами, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), анальгетиками, салицилатами, антибактериальными, противовирусными препаратами, а также иммунодепрессантами (азатиоприн, меркаптопурин, метотрексат) не оказывало влияния на параметры фармакокинетики препарата. Применение во время беременности и в период грудного вскармливания Женщинам репродуктивного возраста следует использовать надежные методы контрацепции во время лечения и в течение, по крайней мере, 10 недель после его окончания. Активный трансплацентарный перенос иммуноглобулинов (IgG) происходит за счет связывания Fc фрагмента антитела с неонатальным Fc рецептором (FcRn). Цертолизумаба пэгол состоит только из Fab фрагмента антитела и не содержит Fc фрагмент. При проведении исследования репродуктивности на крысах было показано, что во время беременности TN3 y1 (полное суррогатное антитело к цертолизумабу пэголу, включающее Fc фрагмент) передавалось плоду. Однако TN3 PF (суррогатный Fab фрагмент антитела к цертолизумаба пэголу без Fc фрагмента) передавался плоду в незначительных или неподдающихся измерению количествах в сравнении с концентрацией фрагмента Fc в плазме крови матери, что свидетельствует о важной роли Fc фрагмента в трансплацентарном переносе. Кроме того, подтверждающие эти наблюдения данные были получены in vitro с использованием модели замкнутого контура плацентарного транспорта человека. Было показано, что концентрация цертолизумаба пегола в контуре плода была ниже или около нижнего предела его количественного определения. В рамках независимого клинического исследования у 10 пациенток с болезнью Крона, получавших препарат Симзия® во время беременности, измерялась концентрация цертолизумаба пэгола в крови матерей, в пуповиной крови, а также в крови новорожденных (n=12) в день родоразрешения. Концентрация цертолизума пэгола была очень низкой в пуповинной крови (<0,41 - 1,66 мкг/мл) и крови новорожденных (<0,41 - 1,58 мкг/мл) по сравнению с концентрацией в материнской крови (1,87 - 59,57 мкг/мл). Концентрация ПЭГ (полиэтиленгликоля) была ниже предельного уровня определения во всех образцах пуповинной крови и крови новорожденных. Доклинические и клинические данные позволяют судить об отсутствии активной FcRn - зависимой трансплацентарной передаче цертолизумаба пэгола. Поскольку данные хорошо контролируемых исследований препарата Симзия® у беременных отсутствуют, его не следует применять во время беременности за исключением случаев явной необходимости. В связи с ингибированием фактора некроза опухоли (ФНОа), препарат Симзия®, применяемый во время беременности, может повлиять на параметры нормального иммунного ответа новорожденного. Хотя концентрация

цертолизумаба пэгола в крови младенцев низкая, клиническая значимость этих данных не ясна. Соотношение риск/польза при использовании живых вакцин в течение первых 12 недель жизни младенца должно оцениваться педиатрами. Однако препарат Симзия® не подавляет гуморальный иммунный ответ при использовании неживых вакцин у взрослых. У самцов грызунов были обнаружены уменьшение подвижности сперматозоидов и тенденция к снижению их числа без видимого влияния на фертильность животных. В ходе клинического исследования по оценке воздействия цертолизумаба пегола на качественные показатели спермы (объем спермы, количество и концентрация сперматозоидов, прогрессивная подвижность, процент общей подвижности, жизнеспособность и морфология сперматозоидов) были обследованы 20 здоровых мужчин, которые рандомизированно получали однократную подкожную инъекцию 400 мг цертолизумаба пэгола или плацебо. В течение 14 недель наблюдения не было выявлено воздействия цертолизумаба пэгола на качественные показатели спермы по сравнению с плацебо. Не установлено, выделяется ли цертолизумаба пэгол с грудным молоком. Однако известно, что иммуноглобулины способны проникать в грудное молоко, поэтому риск для ребенка, находящегося на грудном вскармливании, не может быть устранен. Если лечение препаратом Симзия® необходимо в период лактации, грудное вскармливание следует прекратить.

Передозировка

В рамках клинических исследований не зарегистрирована взаимосвязь проявлений токсичности и дозы препарата. При подкожном введении препарата Симзия® до 800 мг и внутривенном введении 20 мг/кг симптомов передозировки не отмечено. В случае возникновения симптомов передозировки необходимо тщательное наблюдение за состоянием пациента и проведение симптоматической терапии.

Особые указания

Влияние на способность управления транспортными средствами и другими механизмами После введения препарата Симзия® возможно появление головокружения, нарушения зрительного восприятия и ощущения усталости, что может оказывать неблагоприятное влияние на способность к осуществлению видов деятельности, требующих концентрации внимания и высокой скорости психомоторных реакций. Поэтому, при появлении указанных симптомов следует воздержаться от управления транспортными средствами и сложными механизмами.

Условия хранения

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