

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**СІМПОНІ®**

**(SIMPONI®)**

### **Склад:**

*діюча речовина:* golimumab;

1 мл розчину містить голімумабу 100 мг;

*допоміжні речовини:* сорбітол (Е 420); L-гістидин; L-гістидину моногідрохлориду моногідрат; полісорбат 80; вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* безбарвний або світло-жовтий розчин.

**Фармакотерапевтична група.** Інгібітори фактора некрозу пухлин альфа (ФНП-α).

Код АТХ L04A B06.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

#### Механізм дії

Голімумаб є людським моноклональним антитілом, яке формує високоафінні стабільні комплекси з розчинними та трансмембранними біоактивними формами фактора некрозу пухлин альфа (ФНП-α) людини, що попереджує зв'язування ФНП-α з власними рецепторами. Зв'язування людського ФНП з голімумабом призводить до нейтралізації індукованої ФНП-α експресії на поверхні клітин молекул адгезії Е-селектину, молекули адгезії судинного ендотелію 1-го типу (VCAM-1) та молекул міжклітинної адгезії (ICAM-1) ендотеліальними клітинами людини. *In vitro* ФНП-індукована секреція інтерлейкіну-6 (IL-6), інтерлейкіну-8 (IL-8) та гранулоцито-макрофаго-колонієстимулювального фактора (GM-CSF) ендотеліальними клітинами людини також інгібувалася голімумабом.

На фоні терапії СІМПОНІ® відмічалася зменшення рівня С-реактивного білка (CRP) в порівнянні з групами плацебо, що призводило до значного зменшення в сироватці крові рівня

IL-6, ICAM-1, матричної металопротеїнази-3 (ММР-3) та фактора росту ендотелію судин (VEGF) у порівнянні з контрольною групою. Було продемонстровано зниження рівнів ФНП у пацієнтів з ревматоїдним артритом та анкілозивним спондилітом і рівнів IL-6 у пацієнтів із псоріатичним артритом. Ці зміни спостерігалися при першому обстеженні після введення першої дози препарату СІМПОНІ® (4-й тиждень) і зберігалися до 24 тижня.

### Імуногенність

Антитіла до голіумабу були виявлені у 5 % пацієнтів з ревматоїдним артритом, псоріатичним артритом і анкілозивним спондилітом, які отримували препарат СІМПОНІ® протягом 52 тижнів у дослідженнях III фази. Майже всі антитіла нейтралізувалися *in vitro*. Частота утворення антитіл була порівнянною у пацієнтів з різними ревматичними захворюваннями. У пацієнтів, які отримували супутню терапію метотрексатом, частота утворення антитіл була нижчою, ніж у пацієнтів, які приймали препарат СІМПОНІ® без метотрексату (3 % і 8 % відповідно).

У дослідженні застосування голіумабу пацієнтам з аксіальним спондилоартритом без рентгенологічного підтвердження до 52 тижня антитіла виявлялися у 7 % пацієнтів.

Антитіла до голіумабу виявлялися у 3 % пацієнтів з виразковим колітом, які отримували голіумаб протягом 54 тижнів під час II та III фази клінічних досліджень. У пацієнтів, які отримували супутню терапію імуномодуляторами (азатиоприном, 6-меркаптопурином та метотрексатом), частота утворення антитіл до голіумабу була нижчою, ніж у пацієнтів, які приймали препарат СІМПОНІ® без імуномодуляторів (1 % і 3 % відповідно).

Для ідентифікації антитіл до голіумабу під час досліджень поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артриту використовували імуноферментативний аналіз, специфічний до голіумабу. З огляду на вищу чутливість та покращену специфічність до голіумабу, очікувалося, що антитіла до голіумабу будуть виявлятися частіше при використанні специфічного до голіумабу імуноферментативного аналізу, ніж при використанні звичайного імуноферментативного аналізу. Під час фази III дослідження поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артриту (пЮІА) протягом 48 тижнів антитіла до голіумабу були виявлені за допомогою імуноферментативного аналізу, специфічного до голіумабу, у 40 % пацієнтів, які отримували голіумаб, у більшості з яких титри були нижчі, ніж 1:1000. Вплив на концентрацію голіумабу у сироватці крові спостерігався при титрах > 1:100, тоді як вплив на ефективність спостерігався при титрах > 1:1000, хоча кількість дітей з титрами > 1:1000 була малою (n = 8). У 39 % дітей, у яких були виявлені антитіла до голіумабу, були також виявлені нейтралізуючі антитіла. Вища частота виявлення антитіл до голіумабу з використанням імуноферментативного аналізу, специфічного до голіумабу, не мала явного впливу на концентрацію діючої речовини, ефективність та безпеку лікарського засобу (переважно через те, що титри були низькі), тому не являє собою нового сигналу з безпеки.

Присутність антитіл до голіумабу може збільшувати ризик розвитку реакцій у місці ін'єкції. Невелика кількість пацієнтів з антитілами до голіумабу не дає змоги точно оцінити зв'язок між імуногенністю та клінічною ефективністю або безпекою.

Оскільки аналіз імуногенності є продукт- і метод-специфічним, порівняння рівня антитіл при лікуванні іншими препаратами не є коректним.

### Фармакокінетика.

**Всмоктування.** Після одноразового підшкірного введення голіумабу здоровим добровольцям або пацієнтам з ревматоїдним артритом середній час досягнення максимальної концентрації

( $T_{max}$ ) у сироватці крові становив від 2 до 6 днів. Після підшкірного введення 50 мг голіумабу здоровим добровольцям  $C_{max}$  становила  $3,1 \pm 1,4$  мкг/мл (середнє  $\pm$  стандартне відхилення).

Всмоктування голіумабу було подібним після одноразового підшкірного введення в дозі 100 мг в ділянку плеча, живота і стегна, а середня абсолютна біодоступність дорівнювала 51 %. Зважаючи на практично пропорційну дозі фармакокінетику голіумабу після підшкірного введення, абсолютна біодоступність голіумабу в дозі 50 мг або 200 мг буде подібною.

*Розподіл.* Після одноразового внутрішньовенного введення препарату середній об'єм розподілу становив  $115 \pm 19$  мл/кг.

*Виведення.* Системний кліренс голіумабу становив  $6,9 \pm 2,0$  мл/день/кг. Кінцевий період напіввиведення у здорових добровольців і пацієнтів з ревматоїдним артритом, псоріатичним артритом, анкілозивним спондилітом або виразковим колітом був подібним і складав  $12 \pm 3$  дні.

У пацієнтів з ревматоїдним артритом, псоріатичним артритом або анкілозивним спондилітом, які отримували голіумаб підшкірно в дозі 50 мг кожні 4 тижні, сироваткові концентрації досягали рівноважного стану до 12 тижня. При одночасному застосуванні метотрексату з голіумабом підшкірно в дозі 50 мг кожні 4 тижні середня мінімальна залишкова концентрація в рівноважному стані складала  $0,6 \pm 0,4$  мкг/мл ( $\pm$  стандартне відхилення) у пацієнтів з активним ревматоїдним артритом, незважаючи на терапію метотрексатом, приблизно  $0,5 \pm 0,4$  мкг/мл у пацієнтів з активним псоріатичним артритом і близько  $0,8 \pm 0,4$  мкг/мл у пацієнтів з анкілозивним спондилітом. Рівноважна сироваткова концентрація голіумабу у пацієнтів з аксіальним спондилоартритом без рентгенологічного підтвердження була порівнянною з такою у пацієнтів з анкілозивним спондилітом після застосування 50 мг підшкірно кожні 4 тижні.

У пацієнтів з ревматоїдним артритом, псоріатичним артритом або анкілозивним спондилітом, які не отримували супутню терапію метотрексатом, мінімальна залишкова концентрація голіумабу в рівноважному стані була приблизно на 30 % нижча, ніж у пацієнтів, які отримували голіумаб з метотрексатом. У обмеженої кількості пацієнтів з ревматоїдним артритом, які отримували лікування голіумабом підшкірно протягом 6-місячного періоду, одночасне застосування метотрексату знижувало уявний кліренс голіумабу на 36 %. Однак популяційний фармакокінетичний аналіз показав, що поєднане застосування НПЗП, пероральних кортикостероїдів або сульфасалазину не впливає на уявний кліренс голіумабу.

Після введення індукційних доз 200 мг та 100 мг голіумабу на 0 та 2 тижні відповідно та надалі підтримувальних доз 50 мг та 100 мг підшкірно кожні 4 тижні пацієнтам з виразковим колітом сироваткові концентрації голіумабу досягали рівноважного стану приблизно на 14-му тижні після початку терапії. При застосуванні 50 мг або 100 мг голіумабу підшкірно кожні 4 тижні рівноважна залишкова концентрація у сироватці крові становила  $0,9 \pm 0,5$  мкг/мл та  $1,8 \pm 1,1$  мкг/мл відповідно.

У пацієнтів з виразковим колітом, яким застосовували дози 50 мг та 100 мг голіумабу підшкірно кожні 4 тижні, одночасне застосування імуномодуляторів не мало значного впливу на рівноважні концентрації голіумабу.

Поява антитіл до голіумабу зазвичай супроводжувалася зниженням мінімальної залишкової концентрації в рівноважному стані.

*Лінійність.* У пацієнтів з ревматоїдним артритом фармакокінетика голіумабу була

пропорційною дозою в діапазоні від 0,1 до 10,0 мг/кг після одноразового внутрішньовенного введення. Після одноразового підшкірного введення здоровим добровольцям доз у діапазоні від 50 мг до 400 мг спостерігалася дозопропорційна фармакокінетика.

*Вплив маси тіла на фармакокінетику.* При популяційному фармакокінетичному аналізі виявлена тенденція до збільшення уявного кліренсу голіумабу при підвищенні маси тіла.

*Діти.* Фармакокінетика голіумабу оцінювалася за участю 173 дітей, хворих на поліартикулярний ювенільний ідіопатичний артрит, віком від 2 до 17 років. У дослідженні пЮІА у дітей, які отримували голіумаб у дозі 30 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла (максимум 50 мг) підшкірно кожні 4 тижні, рівноважні концентрації голіумабу були порівнянними у різних вікових групах, а також були зіставними або дещо вищими, ніж концентрації, що спостерігалися у дорослих пацієнтів, хворих на ревматоїдний артрит, які отримували голіумаб у дозі 50 мг кожні 4 тижні.

Популяційне фармакокінетичне/фармакодинамічне моделювання та симулювання у дітей з пЮІА підтвердили наявність зв'язку між сироватковою концентрацією голіумабу та клінічною ефективністю, а також те, що застосування голіумабу у дозуванні 50 мг кожні 4 тижні дітям з пЮІА з масою тіла не менше 40 кг забезпечує концентрації, які є зіставними з такими у дорослих пацієнтів та продемонстрували у них ефективність.

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

#### Ревматоїдний артрит

СІМПОНИ<sup>®</sup> у комбінації з метотрексатом показаний для:

- лікування ревматоїдного артриту в активній формі від середнього до важкого ступеня у дорослих, у яких відмічається незадовільна відповідь на терапію ХМПРП (хворобо-модифікуючі протиревматичні препарати), в тому числі метотрексатом;
- лікування важкого, активного та прогресуючого ревматоїдного артриту у дорослих, які раніше не отримували терапію метотрексатом.

Було продемонстровано, що СІМПОНИ<sup>®</sup> в комбінації з метотрексатом зменшує частоту прогресування пошкодження суглобів за даними рентгенографії, а також покращує їх функціонування.

#### Ювенільний ідіопатичний артрит

#### *Поліартикулярний ювенільний ідіопатичний артрит*

СІМПОНИ<sup>®</sup> у комбінації з метотрексатом показаний для лікування поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артриту у дітей з масою тіла не менше 40 кг, у яких відмічається незадовільна відповідь на попередню терапію метотрексатом

#### Псоріатичний артрит

СІМПОНІ® , як монотерапія або у комбінації з метотрексатом, показаний для лікування активного та прогресуючого псоріатичного артриту у дорослих, у яких раніше відмічалася незадовільна відповідь на терапію ХМПРП. СІМПОНІ® знижує частоту прогресування патології периферичних суглобів, що було продемонстровано за допомогою рентгенографії у пацієнтів, що мають підтипи захворювання із симетричним ураженням більшості суглобів, а також покращує фізичне функціонування.

#### Анкілозивний спондиліт

##### *Анкілозивний спондиліт*

СІМПОНІ® показаний для лікування тяжкого активного анкілозивного спондиліту у дорослих, у яких раніше відмічалася незадовільна відповідь на традиційну терапію.

##### *Аксіальний спондилоартрит без рентгенологічного підтвердження*

СІМПОНІ® показаний для лікування тяжкого активного аксіального спондилоартриту без рентгенологічного підтвердження у дорослих з об'єктивними ознаками запалення, на що вказує підвищений рівень С-реактивного білка та/або результати магнітно-резонансної томографії (МРТ), у разі незадовільної відповіді на терапію нестероїдними протизапальними лікарськими засобами або непереносимості зазначеної терапії у таких пацієнтів.

#### Виразковий коліт

СІМПОНІ® показаний для лікування активної форми виразкового коліту середнього або тяжкого ступеня у дорослих, у яких відмічається незадовільна відповідь на традиційну терапію, включаючи кортикостероїди, 6-меркаптопурин (6-МП) або азатіопрін, або є непереносимість чи медичні протипоказання до застосування цих видів терапії.

#### ***Протипоказання.***

Підвищена чутливість до голіумабу або до інших компонентів лікарського засобу. Туберкульоз в активній формі або інші тяжкі інфекції, такі як сепсис та опортуністичні інфекції (див. розділ «Особливості застосування»).

Помірна або тяжка серцева недостатність (класу III/IV за NYHA) (див. розділ «Особливості застосування»).

#### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Дослідження взаємодії не проводилися.

#### Одночасне застосування з іншими біологічними лікарськими засобами

Одночасне застосування з іншими біологічними лікарськими засобами для лікування тих

самих захворювань, для лікування яких застосовується СІМПОНІ<sup>®</sup>, включаючи анакінру та абатацепт, не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»).

#### Живі вакцини/ терапевтичні інфекційні речовини

Одночасне застосування живих вакцин або терапії іншими збудниками інфекцій із СІМПОНІ<sup>®</sup> не рекомендоване (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

#### Метотрексат

Незважаючи на те, що супутнє застосування метотрексату призводить до більш високих рівноважних мінімальних концентрацій СІМПОНІ<sup>®</sup> у пацієнтів з ревматоїдним артритом, псоріатичним артритом і анкілозивним спондилітом, ці дані не свідчать про необхідність корекції дози СІМПОНІ<sup>®</sup> або метотрексату (див. розділ «Фармакокінетика»).

### **Особливості застосування.**

#### Відстежування

Для поліпшення відстежування біологічних лікарських засобів слід чітко вказати назву та номер серії введеного препарату.

#### Інфекції

Пацієнтів потрібно ретельно обстежувати щодо виникнення інфекцій, включаючи туберкульоз, до, під час та після лікування СІМПОНІ<sup>®</sup>. Оскільки виведення голіумабу може тривати до 5 місяців, моніторинг необхідно продовжувати протягом цього періоду. Подальше лікування СІМПОНІ<sup>®</sup> потрібно відмінити у разі розвитку серйозної інфекції або сепсису (див. розділ «Протипоказання»).

Не слід проводити терапію СІМПОНІ<sup>®</sup> пацієнтам з клінічно значущими та активними формами інфекцій. Необхідно проявляти обережність при вирішенні питання про застосування СІМПОНІ<sup>®</sup> пацієнтам із хронічними інфекціями або наявністю рецидивних інфекцій в анамнезі. Необхідно рекомендувати пацієнтам по можливості уникати впливу факторів ризику розвитку інфекцій.

Пацієнти, що приймають блокатори ФНП, більшою мірою схильні до розвитку серйозних інфекцій. Повідомлялося про випадки бактеріальних (в т. ч. сепсис та пневмонія), мікобактеріальних (в т. ч. туберкульоз), інвазивних грибкових та опортуністичних інфекцій, включаючи летальні випадки, у пацієнтів, які отримували лікування СІМПОНІ<sup>®</sup>. Деякі з цих серйозних інфекцій відмічалися у пацієнтів, які отримували супутню імуносупресивну терапію, що на фоні основного захворювання могло підвищити схильність до розвитку інфекцій. Необхідно ретельно контролювати стан пацієнтів та проводити повну діагностичну оцінку при появі симптомів розвитку нової інфекції. Терапію СІМПОНІ<sup>®</sup> необхідно припинити при розвитку у пацієнта нової серйозної інфекції або сепсису, розпочати відповідну протимікробну чи протигрибкову терапію та проводити її до досягнення контролю захворювання.

У пацієнтів, які проживали у регіонах, де інвазивні грибкові інфекції (наприклад гістоплазмоз, кокцидіодомікоз або бластомікоз) є ендемічними, або подорожували до таких регіонів, слід

ретельно оцінити співвідношення ризику та користі перед початком терапії СІМПОНІ®. У пацієнтів з групи ризику при розвитку серйозного системного захворювання слід підозрювати інвазивну грибкову інфекцію. Таким пацієнтам слід проводити діагностику та застосовувати емпіричну протигрибкову терапію після консультації з фахівцем, який має досвід лікування інвазивних грибкових інфекцій.

### Туберкульоз

Повідомлялося про випадки туберкульозу у пацієнтів, які отримували терапію СІМПОНІ®. У більшості випадків туберкульоз був позалегеновим, в локальній або дисемінованій формі.

Перед початком терапії СІМПОНІ® слід провести обстеження пацієнтів для виключення активних та неактивних (латентних) форм туберкульозу. Обстеження має включати детальне вивчення анамнезу, у тому числі відомостей про захворювання на туберкульоз, можливі контакти з хворими на туберкульоз та попередню та/або супутню імуносупресивну терапію. Обов'язковим є проведення всім пацієнтам до початку терапії шкірного туберкулінового тесту і рентгенографії грудної клітки. Слід враховувати, що у тяжких хворих та імуноскомпроментованих пацієнтів може бути отримана псевдонегативна туберкулінова проба.

У разі встановлення діагнозу активної форми туберкульозу починати терапію СІМПОНІ® не можна (див. розділ «Протипоказання»).

При підозрі на наявність латентної форми туберкульозу необхідно проконсультуватися з фтизіатром. У всіх ситуаціях, описаних нижче, необхідно ретельно оцінювати співвідношення користі і ризику терапії препаратом СІМПОНІ®.

Якщо встановлено діагноз неактивної (латентної) форми туберкульозу, перед початком терапії СІМПОНІ® необхідно провести специфічне протитуберкульозне лікування.

Якщо пацієнт має кілька значних факторів ризику розвитку туберкульозу незважаючи на негативний результат тесту на латентну форму туберкульозу, необхідно розглянути питання про призначення протитуберкульозної терапії перед початком лікування препаратом СІМПОНІ®. Проведення протитуберкульозної терапії також може бути необхідним перед початком застосування СІМПОНІ® пацієнтам, у яких раніше відзначалася латентна або активна форма туберкульозу і немає підтвердження про проведений повний та адекватний курс протитуберкульозного лікування.

Повідомлялося про випадки розвитку активної форми туберкульозу у пацієнтів, які отримували СІМПОНІ® під час та після проведення лікування латентної форми туберкульозу. За пацієнтами, які лікуються СІМПОНІ®, слід ретельно спостерігати щодо виявлення ознак та симптомів активної форми туберкульозу, включаючи пацієнтів, результати обстеження на латентну форму яких були негативними, а також пацієнтів, які проходять лікування латентної форми туберкульозу або раніше проходили протитуберкульозне лікування.

Усіх пацієнтів слід попередити про необхідність консультації лікаря при появі симптомів, що нагадують туберкульоз (наприклад, постійний кашель, зменшення маси тіла, субфебрилітет), під час або після лікування СІМПОНІ®.

### Реактивація вірусу гепатиту В (HBV)

Є повідомлення про реактивацію гепатиту В у пацієнтів, які отримують терапію антагоністами

ФНП, включаючи СІМПОНІ<sup>®</sup>, та є хронічними носіями вірусу (тобто мають позитивну реакцію на поверхневий антиген вірусу). Деякі з випадків були летальними.

Перед початком лікування СІМПОНІ<sup>®</sup> необхідно провести обстеження на наявність вірусу гепатиту В. Пацієнтам з позитивними результатами аналізу на вірус гепатиту В рекомендовано звернутися до лікаря з досвідом лікування гепатиту В.

У носіїв вірусу гепатиту В, які потребують терапії з використанням СІМПОНІ<sup>®</sup>, слід проводити ретельний моніторинг ознак та симптомів активного гепатиту В протягом періоду лікування та декількох місяців після його закінчення. Даних щодо лікування пацієнтів, які є носіями вірусу гепатиту В, із застосуванням антивірусної терапії у комбінації з ФНП-антагоністом для запобігання реактивації вірусу гепатиту В немає. Пацієнтам, у яких спостерігається реактивація вірусу гепатиту В, потрібно припинити застосування СІМПОНІ<sup>®</sup> та розпочати ефективну антивірусну та підтримувальну терапію.

### Злоякісні новоутворення та лімфопроліферативні порушення

Потенційна роль терапії блокаторами ФНП у розвитку злоякісних пухлин невідома. Згідно з наявними даними, не можна виключити ризик розвитку лімфом, лейкемії або інших злоякісних новоутворень у пацієнтів, які отримують терапію антагоністами ФНП. Необхідно з обережністю приймати рішення щодо застосування ФНП-блокувальної терапії пацієнтам зі злоякісним новоутворенням в анамнезі або щодо продовження терапії пацієнтів, у яких розвинулися злоякісні новоутворення.

### Злоякісні пухлини у дітей

Під час постмаркетингового спостереження щодо застосування ФНП-блокаторів зафіксовано випадки злоякісних новоутворень, деякі з яких були летальними, у дітей, підлітків та молодих людей (віком до 22 років), які приймали ФНП-блокатори (терапію було розпочато у дітей віком ≤ 18 років). Приблизно половину випадків становили лімфоми. Інші випадки були пов'язані з різноманітними іншими злоякісними новоутвореннями, включаючи рідкісні злоякісні новоутворення, що пов'язані з імуносупресією. Роль ФНП-блокаторів у розвитку злоякісних новоутворень не може бути виключена.

### Лімфома і лейкемія

У контрольованих фазах клінічних досліджень всіх ФНП-блокаторів, включаючи СІМПОНІ<sup>®</sup>, випадки лімфоми спостерігалися частіше у пацієнтів, які отримували терапію блокаторами ФНП, у порівнянні з контрольною групою пацієнтів. У клінічних дослідженнях СІМПОНІ<sup>®</sup> ІІв і ІІІ фази частота розвитку лімфом у пацієнтів, які отримували терапію СІМПОНІ<sup>®</sup>, була вищою, ніж очікувана частота в загальній популяції. У постмаркетинговий період відзначалися випадки лейкемії у пацієнтів, які отримували терапію антагоністами ФНП. Існує підвищений ризик виникнення лімфоми та лейкемії у пацієнтів з ревматоїдним артритом, які страждають довготривалим, високоактивним запальним захворюванням, що ускладнює оцінку ризику.

У постмаркетинговий період повідомлялося про поодинокі випадки гепатолієнальної Т-клітинної лімфоми у пацієнтів, які отримували лікування ФНП-блокаторами (див. розділ «Побічні реакції»). Цей рідкісний вид Т-клітинної лімфоми зазвичай має дуже агресивний перебіг з летальним наслідком. Більшість таких випадків виникали у підлітків та молодих чоловіків, які одночасно з СІМПОНІ<sup>®</sup> застосовували азатіоприн або 6-меркаптопурин (6-МП) для лікування запального захворювання кишечника. Слід ретельно зважити усі ризики одночасного застосування азатіоприну та 6-МП з СІМПОНІ<sup>®</sup>. Не можна виключити ризику



розвитку гепатолієнальної Т-клітинної лімфоми у пацієнтів, які лікуються ФНП-блокаторами.

### Інші злоякісні новоутворення

У контрольованих фазах клінічних досліджень СІМПОНІ<sup>®</sup>, в яких брали участь пацієнти з ревматоїдним артритом, псоріатичним артритом, анкілозивним спондилітом та виразковим колітом, частота розвитку злоякісних пухлин (крім лімфоми і немеланоматозних злоякісних пухлин шкіри), була подібною в групі терапії СІМПОНІ<sup>®</sup> і контрольній групі.

### Дисплазія/карцинома товстої кишки

Невідомо, чи лікування голімумабом впливає на ризик розвитку дисплазії або раку товстої кишки. Усі пацієнти з виразковим колітом, що мають підвищений ризик дисплазії/раку кишечника (наприклад пацієнти з довготривалим виразковим колітом або первинним склерозуючим холангітом), або пацієнти з дисплазією чи раком товстої кишки в анамнезі повинні регулярно проходити обстеження щодо дисплазії перед початком та протягом терапії. Обстеження має включати колоноскопію та біопсію. Слід ретельно зважити усі ризики та переваги лікування СІМПОНІ<sup>®</sup>, а також необхідність продовжувати лікування пацієнтів, у яких на фоні терапії діагноз дисплазії товстої кишки встановлюється вперше.

У пошуковому клінічному дослідженні, в якому оцінювали застосування СІМПОНІ<sup>®</sup> пацієнтам з тяжкою персистувальною астмою, злоякісні пухлини частіше відзначалися у пацієнтів, які отримували терапію СІМПОНІ<sup>®</sup>, порівняно з пацієнтами з контрольної групи (див. розділ «Побічні реакції»). Значимість цих даних невідома.

У пошуковому клінічному дослідженні, у якому оцінювали застосування іншого блокатора ФНП – інфліксимабу у пацієнтів з помірними та тяжкими хронічними обструктивними захворюваннями легень (ХОЗЛ), злоякісні пухлини (особливо пухлини легень, голови і шиї) частіше відзначалися у пацієнтів, які отримували терапію інфліксимабом, порівняно з пацієнтами контрольної групи. У всіх пацієнтів в анамнезі відзначалося інтенсивне куріння. Таким чином, необхідно дотримуватися обережності при застосуванні будь-якого антагоніста ФНП пацієнтам з ХОЗЛ, а також пацієнтам з підвищеним ризиком злоякісних пухлин через інтенсивне куріння.

### Рак шкіри

Були отримані повідомлення про випадки меланоми та пухлини Меркеля у пацієнтів, що отримували терапію ФНП-блокаторами, включаючи СІМПОНІ<sup>®</sup> (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтам рекомендовано періодично проводити обстеження шкіри, особливо при наявності факторів ризику розвитку раку шкіри.

### Застійна серцева недостатність

На тлі терапії блокаторами ФНП (включаючи СІМПОНІ<sup>®</sup>) відзначалися випадки декомпенсації застійної серцевої недостатності, а також нові випадки застійної серцевої недостатності. Деякі випадки мали летальний наслідок. У клінічному дослідженні іншого антагоніста ФНП відзначалися випадки декомпенсації застійної серцевої недостатності та підвищення смертності через застійну серцеву недостатність. Застосування СІМПОНІ<sup>®</sup> пацієнтам із застійною серцевою недостатністю не вивчалось. СІМПОНІ<sup>®</sup> необхідно застосовувати з обережністю пацієнтам з легкою серцевою недостатністю (класу I/II NYHA). Необхідно ретельно спостерігати за станом пацієнтів та припинити терапію СІМПОНІ<sup>®</sup> при прогресуванні

симптомів серцевої недостатності або їх первинному розвитку (див. розділ «Протипоказання»).

### Неврологічні ефекти

Застосування блокаторів ФНП, включаючи СІМПОНІ<sup>®</sup>, було асоційоване з появою або загостренням клінічних симптомів та/або з радіографічними ознаками демієлінізуючих захворювань центральної нервової системи, включаючи розсіяний склероз і периферичні демієлінізуючі порушення. У пацієнтів з демієлінізуючими розладами, в тому числі в анамнезі, необхідно ретельно оцінити співвідношення користі і ризику терапії блокаторами ФНП. При появі симптомів таких порушень необхідно вирішити питання про припинення терапії СІМПОНІ<sup>®</sup> (див. розділ «Побічні реакції»).

### Хірургічні втручання

Є деякий досвід застосування препарату пацієнтам, яким проводились хірургічні процедури, включаючи артропластику. Необхідно враховувати тривалий період напіввиведення голіумабу у разі планування будь-яких хірургічних процедур. За станом пацієнтів, які потребують проведення хірургічної операції під час лікування препаратом, слід спостерігати через можливе виникнення інфекцій.

### Імуносупресія

Не виключена роль блокаторів ФНП, включаючи СІМПОНІ<sup>®</sup>, у впливі на імунологічні механізми, що захищають від інфекцій та злоякісних пухлин, оскільки ФНП є медіатором запалення і модулятором клітинної імунної відповіді.

### Аутоімунні процеси

Відносний дефіцит ФНП-α, спричинений анти-ФНП-терапією, може спричинити розвиток аутоімунного процесу. Якщо у хворого виникають симптоми, що нагадують вовчаковий синдром, а також виявляються антитіла до двоспіральної ДНК, лікування потрібно припинити (див. розділ «Побічні реакції»).

### Гематологічні реакції

Повідомлялося про випадки панцитопенії, лейкопенії, нейтропенії, агранулоцитозу, апластичної анемії та тромбоцитопенії у пацієнтів, які отримували блокатори ФНП, включаючи СІМПОНІ<sup>®</sup>. Усі пацієнти повинні одразу звернутися за медичною допомогою при появі симптомів, що свідчать про дискразію крові (таких як тривала лихоманка, утворення синців, кровотеча, блідість). Необхідно припинити застосування СІМПОНІ<sup>®</sup> пацієнтам із підтвердженими істотними гематологічними розладами.

### Одночасне застосування інгібітору ФНП та анакінри

Спостерігалися серйозні інфекції та нейтропенія у ході клінічних випробувань при супутньому застосуванні анакінри та етанерсепту (інгібітору ФНП), що не мало терапевтичних переваг порівняно з монотерапією етанерсептом. Зважаючи на характер небажаних реакцій, які спостерігалися на фоні такої комбінованої терапії, подібні токсичні ефекти можливі при застосуванні анакінри у комбінації з іншими блокаторами ФНП. Тому не рекомендується застосовувати СІМПОНІ<sup>®</sup> у комбінації з анакінрою.

### Одночасне застосування інгібітору ФНП та абатацепту

У ході клінічних випробувань супутнє застосування ФНП-блокувальних агентів та абатацепту

асоціювалося з підвищенням ризику виникнення інфекцій, включаючи тяжкі інфекції, порівняно з монотерапією ФНП-блокувальними агентами, без підвищення клінічної користі. Не рекомендується застосовувати СІМПОНІ® в комбінації з абатацептом.

### Одночасне застосування з іншими біологічними лікарськими засобами

Інформації щодо одночасного застосування голіумабу з іншими біологічними лікарськими засобами, які використовують для лікування тих самих станів, що і голіумаб, недостатньо. Не рекомендовано застосовувати СІМПОНІ® одночасно з біологічними терапевтичними лікарськими засобами через можливість підвищення ризику виникнення інфекції та інших потенційних фармакологічних взаємодій.

### Перехід з одного біологічного базисного модифікуючого протиревматичного препарату на інший

Під час переходу з одного біологічного препарату на інший слід ретельно спостерігати за клінічним станом пацієнта, оскільки перехресна біологічна активність підвищує ризик побічних реакцій, включаючи інфекції.

### Вакцинації/ терапія збудниками інфекцій

Пацієнти, які отримують терапію СІМПОНІ®, можуть проводити вакцинацію, за винятком вакцинації живими вакцинами (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Доступні лише обмежені дані результатів вакцинації або вторинного інфікування живими вакцинами пацієнтів, що отримують анти-ФНП-терапію. Використання живих вакцин може призвести до клінічних проявів інфекцій, включаючи дисеміновані.

Застосування терапії іншими збудниками інфекцій, такими як живі ослаблені бактерії (наприклад, інстиляції сечового міхура БЦЖ для лікування раку), може призвести до клінічних проявів інфекцій, включаючи дисеміновані. Не рекомендується призначати терапію збудниками інфекції одночасно з СІМПОНІ®.

### Алергічні реакції

З досвіду післяреєстраційного застосування після введення СІМПОНІ® відзначалися випадки серйозних системних реакцій гіперчутливості (включаючи анафілактичні реакції). Деякі з цих реакцій відзначалися після першого введення СІМПОНІ®. При розвитку анафілактичної реакції або інших серйозних алергічних реакцій необхідно негайно припинити терапію СІМПОНІ® і розпочати відповідне лікування.

### Чутливість до латексу

Ковпачок голки ручки для ін'єкцій виготовлено з сухого натурального каучуку, що містить латекс, який може викликати алергічні реакції в чутливих до латексу осіб.

### Особливості застосування деяким категоріям пацієнтів.

#### *Пацієнти літнього віку (≥ 65 років)*

У дослідженнях III фази за участю пацієнтів з ревматоїдним артритом, псоріатичним артритом, анкілозивним спондилітом та виразковим колітом не було відмінностей у небажаних реакціях, серйозних небажаних реакціях та серйозних інфекціях між пацієнтами у віці 65 років, які

отримували лікування препаратом СІМПОНІ<sup>®</sup>, та молодшими пацієнтами. Однак слід бути обережними при лікуванні пацієнтів літнього віку, особливо через можливий розвиток інфекції. У дослідженнях застосування голіумабу хворим на аксіальний спондилоартрит без рентгенологічного підтвердження не було пацієнтів віком від 45 років.

### *Пацієнти з порушеннями функції нирок і печінки*

За участю пацієнтів з порушеннями функції нирок або печінки специфічних досліджень СІМПОНІ<sup>®</sup> не проводилося. Пацієнтам з порушенням функції печінки СІМПОНІ<sup>®</sup> необхідно застосовувати з обережністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

### *Діти*

#### Вакцинація

Перед початком застосування лікарського засобу СІМПОНІ<sup>®</sup> пацієнтам дитячого віку рекомендовано виконати за можливості усі щеплення згідно з місцевим календарем профілактичних щеплень.

### *Допоміжні речовини*

СІМПОНІ<sup>®</sup> містить сорбітол (Е 420). Пацієнтам з рідкісними спадковими порушеннями, пов'язаними з непереносимістю фруктози, не слід приймати Сімпоні<sup>®</sup>.

### *Вибір препарату*

Зареєстровано два дозування СІМПОНІ<sup>®</sup> для підшкірного введення – 50 мг та 100 мг. Перед введенням лікарського засобу важливо впевнитись, що обрано правильну дозу, як вказано у розділі «Спосіб застосування та дози». Слід бути обережними, щоб уникнення передозування або введення недостатньої дози.

### *Застосування у період вагітності або годування груддю.*

#### Жінки репродуктивного віку.

Жінки репродуктивного віку мають використовувати адекватні методи контрацепції до, під час лікування та протягом 6 місяців після завершення лікування голіумабом.

#### Вагітність.

Даних щодо застосування голіумабу під час вагітності недостатньо. Внаслідок пригнічення ФНП введення голіумабу під час вагітності може впливати на імунну відповідь у новонародженого. В дослідженнях на тваринах не відмічалось прямих або опосередкованих ознак впливу на вагітність, розвиток ембріона/плода, пологи чи постнатальний розвиток. Застосування голіумабу під час вагітності не рекомендоване. Застосування голіумабу можливе лише за умови ретельної оцінки співвідношення користь/ризик.

Голіумаб проникає через плаценту. Після лікування жінки ФНП-блокаторами у період вагітності антитіла виявлялися у сироватці крові немовлят до 6-місячного віку. Таким чином, ці немовлята мають підвищений ризик розвитку інфекцій. Введення живих вакцин немовлятам, які піддавалися впливу голіумабу внутрішньоутробно, не рекомендується протягом 6 місяців

після останньої інфузії голіумабу, проведеної матері під час вагітності (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### Годування груддю.

Невідомо, чи екскретується голіумабу у грудне молоко жінки або абсорбується після прийому всередину. Жінки мають утримуватися від годування груддю під час та протягом 6 місяців після припинення лікування голіумабом.

#### Фертильність.

Дослідження фертильності у тварин на фоні введення голіумабу не проводилося. Дослідження з використанням аналогічних антитіл, що вибірково пригнічують функціональну активність ФНП мишей, не виявили впливу на фертильність.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

СІМПОНІ® може мати незначний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом та роботі з іншими механізмами. Після застосування СІМПОНІ® може виникати запаморочення (див. розділ «Побічні реакції»).

#### **Спосіб застосування та дози.**

Терапію СІМПОНІ® необхідно розпочинати та проводити під наглядом кваліфікованих лікарів, які мають досвід діагностики та лікування ревматоїдного артриту, поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артриту, псоріатичного артриту, анкілозивного спондиліту, аксіального спондилоартриту без рентгенологічного підтвердження або виразкового коліту.

Пацієнти, які лікуються лікарським засобом СІМПОНІ®, повинні отримати картку нагадування для пацієнта.

#### Дозування

*Ревматоїдний артрит.* Призначають по 50 мг один раз на місяць шляхом підшкірної ін'єкції в один і той же день місяця. СІМПОНІ® необхідно застосовувати в комбінації з метотрексатом.

*Псоріатичний артрит, анкілозивний спондиліт або аксіальний спондилоартрит без рентгенологічного підтвердження.* Застосовують по 50 мг один раз на місяць шляхом підшкірної ін'єкції в один і той же день місяця.

Для усіх показань, зазначених вище, клінічна відповідь зазвичай досягається протягом 12-14 тижнів після початку лікування (після введення 3-4 доз препарату). Необхідно повторно розглянути питання про доцільність продовження терапії для пацієнтів, у яких відсутній терапевтичний ефект протягом вказаного періоду лікування.

### *Пацієнти з масою тіла більше 100 кг*

За всіма показаннями, зазначеними вище, для пацієнтів з масою тіла більше 100 кг, у яких не було досягнуто позитивної клінічної відповіді після введення 3–4 доз препарату, можливе підвищення дози голіумабу до 100 мг 1 раз на місяць. Однак необхідно врахувати підвищення ризику небажаних реакцій на лікарський препарат при застосуванні в дозі 100 мг порівняно з дозою 50 мг. Якщо після введення 3–4 додаткових доз препарату (по 100 мг) не відмічається позитивного терапевтичного ефекту, слід розглянути доцільність продовження терапії для таких пацієнтів.

### *Виразковий коліт.*

### *Пацієнти з масою тіла менше 80 кг*

Призначають початкову дозу СІМПОНІ® 200 мг, наступну – 100 мг на тижні 2. Пацієнтам, у яких спостерігається адекватна відповідь, призначають 50 мг на тижні 6 та у подальшому кожні 4 тижні. Для пацієнтів, які мають неадекватну відповідь, можливе підвищення дози до 100 мг на тижні 6 та у подальшому кожні 4 тижні.

### *Пацієнти з масою тіла 80 кг або більше*

Призначають початкову дозу 200 мг, наступну – 100 мг на тижні 2, потім по 100 мг кожні 4 тижні.

Протягом підтримувального лікування можна поступово знижувати дозу кортикостероїдів згідно з клінічними рекомендаціями.

Доступні дані демонструють, що клінічна відповідь зазвичай досягається на 12–14-му тижнях лікування (після введення 4 доз). При відсутності терапевтичного ефекту слід розглянути питання щодо продовження терапії СІМПОНІ® до цього часу.

### *Пропуск введення препарату.*

Якщо пацієнт пропустив чергове введення СІМПОНІ® в запланований день, то пропущену дозу слід ввести відразу після того, як пацієнт згадав про це. Не потрібно вводити подвійну дозу препарату, щоб компенсувати пропуск дози. Введення наступної дози має бути проведено згідно з вказівками нижче:

- якщо після пропуску введення препарату пройшло менше 2 тижнів, то пацієнт повинен ввести пропущену дозу препарату та надалі дотримуватися попереднього графіку введення препарату;
- якщо після пропуску введення препарату пройшло більше 2 тижнів, то пацієнт повинен ввести пропущену дозу препарату та надалі дотримуватись нового щомісячного графіку, починаючи з дати цієї ін'єкції.

### *Пацієнти літнього віку ( ≥ 65 років).*

Корекція дози пацієнтам літнього віку не потрібна.

### *Пацієнти з порушенням функції нирок та/або печінки.*

Дослідження застосування препарату пацієнтам цієї групи не проводилося. Рекомендації

відносно дозування препарату відсутні.

*Поліартикулярний ювенільний ідіопатичний артрит.* Дітям з масою тіла не менше 40 кг призначають по 50 мг один раз на місяць шляхом підшкірної ін'єкції в один і той же день місяця.

Наявні дані свідчать, що клінічна відповідь зазвичай досягається протягом 12-14 тижнів після початку лікування (після введення 3-4 доз препарату). Необхідно повторно розглянути питання про доцільність продовження терапії для пацієнтів, у яких відсутній терапевтичний ефект протягом вказаного періоду лікування.

-

### Спосіб застосування

Для підшкірного введення. За рішенням лікаря та після проведення навчання методики підшкірних ін'єкцій пацієнти можуть самостійно вводити СІМПОНІ® з подальшим контролем лікаря у разі необхідності. Пацієнтів слід проінструктувати щодо необхідності введення препарату в повному об'ємі та відповідно до детальної інструкції з техніки введення.

### **Інструкція із самостійного введення СІМПОНІ®.**

Якщо пацієнт хоче проводити ін'єкції самостійно, з ним повинен провести тренування медичний персонал щодо підготовки ін'єкції та її проведення. Якщо тренування не проведено, слід звернутися до лікаря.

### **Попередньо наповнена ручка з автоін'єктором.**

#### 1. Підготовка ручки до використання.

- Не струшуйте ручку для ін'єкцій.
- Не знімайте захисну кришку ручки, доки це не буде потрібно за інструкцією.

*Перевірте термін придатності,* вказаний на ручці (або коробці). Наведений термін трактується як останній день вказаного місяця та року. Якщо термін придатності минув, не можна використовувати ручку для ін'єкцій.

*Перевірте захисну кришку ручки.* Не використовуйте лікарський засіб у разі пошкодження наклейки контролю першого відкриття.

*Зачекайте 30 хвилин для нагріву ручки до кімнатної температури.*

Перед застосуванням препарату слід дістати його з холодильника та коробки і залишити ручку для ін'єкцій на 30 хвилин при кімнатній температурі у недоступному для дітей місці. Не слід нагрівати ручку жодним чином (у мікрохвильовій печі, в гарячій воді). Кришку не знімати.

*Підготовка іншого обладнання.*

Під час очікування нагріву ручки підготуйте всі інші засоби, що можуть вам знадобитися для проведення ін'єкції (ватний диск, дезінфекційний розчин).

### *Перевірка розчину для ін'єкції.*

Роздивіться розчин через віконце спостереження. Впевніться, що розчин на вигляд прозорий чи злегка опалесцентний (має перламутровий блиск), безбарвний або світло-жовтого кольору. Рідина може містити невелику кількість прозорих або білих білкових частинок, що допустимо для розчинів, які містять білок. Ви можете помітити також бульбашку повітря всередині контейнера. Не використовуйте лікарський засіб, якщо рідина містить осад або інші тверді включення. У такому випадку зверніться до лікаря.

### 2. Вибір місця ін'єкції.

- Рекомендованим місцем для ін'єкції при самостійному введенні є передня середня частина стегна.
- Альтернативним місцем введення препарату є нижня частина живота нижче пупка, але не ближче ніж 5 см до пупка.
- Не вводьте лікарський препарат у ділянки, де шкіра є ніжною, має синці, почервоніння, лущення, затвердіння, шрами або розтяжки.

### *Вибір місця ін'єкції за участю помічника.*

Якщо ін'єкцію проводить ваш помічник, можна також використати зовнішню поверхню верхньої частини плеча.

Всі вказані ділянки можуть бути використані для ін'єкції незалежно від типу та розміру тіла.

### *Підготування місця введення.*

- Ретельно вимийте руки теплою водою з милом.
- Перед проведенням ін'єкції продезінфікуйте руки та протріть місце ін'єкції ватним диском, змоченим дезінфікуючим розчином (наприклад спиртом).
- Залиште місце ін'єкції до висихання перед введенням. Не дмухайте та не торкайтеся продезінфікованої ділянки шкіри.

### 3. Введення лікарського засобу.

Не слід знімати захисну кришку, доки ви не будете готові проводити ін'єкцію препарату. Ін'єкцію необхідно провести не пізніше ніж через 5 хвилин після зняття кришки.

### *Зняття захисної кришки.*

У разі готовності до проведення ін'єкції легко поверніть кришку для видалення наклейки контролю першого відкриття. Зніміть ковпачок та викиньте його.

Не слід повертати кришку на місце знову, оскільки це може пошкодити голку всередині ручки. Не використовуйте ручку, якщо вона впала після того, як кришка була знята.



*Притисніть ручку до обраного місця введення.*

Зручно візьміть ручку в руку. Не натискайте на кнопку в цей момент. Оберіть один з двох способів введення: рекомендований спосіб без защипування ділянки шкіри (рис. 1) або, за бажанням, із защипуванням шкіри з метою створення більш твердої поверхні для ін'єкції (рис. 2). Не натискаючи на кнопку, легко притисніть відкритий кінець ручки до шкіри під прямим кутом (рис. 3).

Рисунок 1

Рисунок 2

Рисунок 3

*Натисніть кнопку для введення лікарського засобу (рис. 4).*

Продовжуючи тримати ручку відповідним чином, натисніть частину кнопки, що виступає. Ви не зможете натиснути на кнопку, якщо ручка розміщена невірно відносно поверхні шкіри та поки муфта безпеки не зсунеться.

Після натискання кнопка залишиться в такому положенні, подальший тиск на кнопку можна припинити. Перше голосне «клацання» («клік») вказує на те, що голка введена та ін'єкцію розпочато. Укол голки ви можете не відчувати.

**Не слід підіймати ручку над шкірою. Якщо ви піднімете ручку, ви можете не отримати повну дозу препарату.**

Рисунок 4

*Продовжуйте тримати ручку на шкірі, доки не почуєте друге «клацання» («клік»).*

Продовжуйте тримати ручку відповідним чином, поки не почуєте друге «клацання». Зазвичай введення дози лікарського засобу триває 3-6 секунд, але може зайняти до 15 секунд. Друге «клацання» («клік») означає, що ін'єкція закінчилась і голка повернулась до ручки. Приберіть ручку з місця ін'єкції.

Примітка: Якщо у вас є вади слуху, відрахуйте 15 секунд від моменту натискання на кнопку, а потім приберіть ручку з місця ін'єкції.

#### 4. Після ін'єкції.

*Використайте ватний диск або тампон.* Просушіть місце ін'єкції за допомогою ватного диска або тампона у разі появи невеликої кількості крові або рідини та заклейте пластиром. Не тріть шкіру в місці ін'єкції.

*Перевірте віконце спостереження.* Після ін'єкції перевірте віконце спостереження та переконайтеся, що з'явився жовтий індикатор. Якщо жовтий індикатор не з'явився або якщо ви вважаєте, що не отримали ін'єкцію лікарського засобу, зверніться за допомогою до лікаря. Не вводьте другу дозу без консультації з лікарем.

*Відразу ж після використання необхідно викинути ручку у контейнер для сміття.*

Викиньте ручку в контейнер відразу після проведення ін'єкції.

Якщо ви відчуваєте, що щось пішло не так із системою введення, або якщо ви не впевнені, що правильно провели ін'єкцію, зверніться до свого лікаря.

#### **Попередньо наповнений шприц з пристроєм UltraSafe.**

##### 1. Підготовка шприца до використання.

*Тримайте попередньо наповнений шприц ВИКЛЮЧНО за корпус.*

Не слід:

- тримати шприц за будь-які інші частини, окрім корпусу;
- відтягувати поршень назад;
- струшувати попередньо наповнений шприц;
- завчасно знімати захисний ковпачок з голки;
- торкатися затискача активації запобіжника голки (позначені \* на схематичному зображенні шприца) для попередження передчасного закриття голки запобіжником.

*Перевірте термін придатності, вказаний на шприці, дивлячись крізь віконце спостереження.* Якщо ви не бачите термін придатності, візьміть шприц за корпус та поверніть ковпачок голки до появи терміну придатності у віконці спостереження. Термін придатності також наведено на зовнішній картонній коробці. Наведений термін трактується як останній день вказаного місяця та року. Якщо термін придатності минув, не можна використовувати шприц для ін'єкцій.

*Зачекайте 30 хвилин для нагріву шприца до кімнатної температури.*

Перед застосуванням препарату слід дістати його з холодильника та коробки і залишити шприц для ін'єкцій на 30 хвилин при кімнатній температурі у недоступному для дітей місці. Не слід нагрівати шприц жодним чином (у мікрохвильовій печі, в гарячій воді). Захисний ковпачок не знімати.

### *Підготовка іншого обладнання.*

Під час очікування нагріву шприца підготуйте всі інші засоби, що можуть вам знадобитися для проведення ін'єкції (ватний диск, дезінфекційний розчин).

### *Перевірка розчину для ін'єкції.*

Роздивіться розчин через віконце спостереження. Впевніться, що розчин на вигляд прозорий чи злегка опалесцентний (має перламутровий блиск), безбарвний або світло-жовтого кольору. Рідина може містити невелику кількість прозорих або білих білкових частинок, що допустимо для розчинів, які містять білок. Не використовуйте лікарський засіб, якщо рідина містить осад або інші тверді включення. У такому випадку зверніться до лікаря.

### 2. Вибір місця ін'єкції.

- Рекомендованим місцем для ін'єкції при самостійному введенні є передня середня частина стегна.
- Альтернативним місцем введення препарату є нижня частина живота нижче пупка, але не ближче ніж 5 см до пупка.
- Не вводьте лікарський препарат у ділянки, де шкіра є ніжною, має синці, почервоніння, лущення, затвердіння, шрами або розтяжки.

### *Вибір місця ін'єкції за участю помічника.*

Якщо ін'єкцію проводить ваш помічник, можна також використати зовнішню поверхню верхньої частини плеча.

Всі вказані ділянки можуть бути використані для ін'єкції незалежно від типу та розміру тіла.

### *Підготування місця введення.*

- Ретельно вимийте руки теплою водою з милом.
- Перед проведенням ін'єкції продезінфікуйте руки та протріть місце ін'єкції ватним диском, змоченим дезінфікуючим розчином (наприклад спиртом).
- Залиште місце ін'єкції до висихання перед введенням. Не дмухайте та не торкайтеся продезінфікованої ділянки шкіри.

### 3. Введення лікарського засобу.

Не слід знімати захисний ковпачок, доки ви не будете готові проводити ін'єкцію препарату. Ін'єкцію необхідно провести не пізніше ніж через 5 хвилин після зняття ковпачка.

### *Зняття захисного ковпачка.*

Якщо Ви готові до проведення ін'єкції, візьміть шприц за корпус однією рукою. Потягніть за ковпачок другою рукою та зніміть його. Не торкайтеся поршня голки під час зняття кришки.

Ви можете помітити бульбашку повітря всередині контейнера та краплю рідини на кінці голки, які не слід видаляти.

Введіть лікарський засіб одразу після зняття захисного ковпачка.

Не торкайтеся голки та не допускайте її контакту з будь-якою іншою поверхнею.

Не використовуйте попередньо наповнений шприц, якщо він упав після зняття ковпачка.

*Розташування шприца для проведення ін'єкції.* Візьміть попередньо наповнений шприц за корпус однією рукою між середнім та вказівним пальцями і розташуйте великий палець на верхівці головки поршня. Другою рукою обережно затисніть попередньо продезінфіковану поверхню шкіри в обраному для введення місці. Тримайте шприц обережно та не відтягуйте поршень до себе.

*Введення лікарського засобу.* Розташуйте голку під кутом приблизно 45 градусів до шкіри. Одним швидким рухом введіть голку у шкіру на всю її довжину.

Натискаючи на поршень, вводьте розчин лікарського засобу, доки головка поршня повністю не розташується між крилами запобіжника голки. Продовжуючи тиснути на головку поршня, вийміть голку та відпустіть шкіру.

Повільно зніміть великий палець з головки поршня; порожній шприц почне рухатись, доки вся голка не буде закрита запобіжником.

#### 4. Після ін'єкції.

*Використайте ватний диск або тампон.*

Просушіть місце ін'єкції за допомогою ватного диска або тампона у разі появи невеликої кількості крові або рідини та заклейте пластиром. Не тріть шкіру в місці ін'єкції.

*Відразу ж після використання необхідно викинути шприц у контейнер для сміття.* Викиньте шприц в контейнер відразу після проведення ін'єкції. Не намагайтеся знову надіти на нього кришку.

В жодному разі не використовуйте шприц повторно. Якщо ви відчуваєте, що щось пішло не так під час введення, або якщо ви не впевнені, що правильно провели ін'єкцію, зверніться до свого лікаря.

*Діти.*

СІМПОНІ® застосовують дітям з масою тіла не менше 40 кг для лікування поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артриту. Для усіх інших показань безпека та ефективність застосування СІМПОНІ® дітям не встановлені.

***Передозування.***

У одному з клінічних досліджень вводилися одноразові дози до 10 мг/кг внутрішньовенно, при цьому дозообмежувальної токсичності не спостерігалось. При передозуванні рекомендується контроль стану пацієнта для виявлення можливих побічних реакцій та проведення негайної відповідної симптоматичної терапії.

### **Побічні реакції.**

Під час клінічних досліджень інфекція верхніх дихальних шляхів була найчастішою побічною реакцією, про яку повідомлялося. Найбільш серйозні небажані реакції, про які повідомлялося, включали серйозні інфекції (в тому числі сепсис, пневмонію, туберкульоз, інвазивні грибові та опортуністичні інфекції), демієлінізуючі порушення, реактивацію вірусу гепатиту В (HBV), застійну серцеву недостатність, аутоімунні процеси (вовчакоподібний синдром), гематологічні реакції, серйозні системні реакції гіперчутливості (включаючи анафілактичні реакції), васкуліт, лімфому та лейкомію (див. розділ «Особливості застосування»).

Побічні реакції, які спостерігалися в клінічних дослідженнях та про які повідомлялося під час післяреєстраційного застосування голімумабу, наведено нижче. В рамках зазначених класів систем та органів небажані реакції на лікарський препарат поділені за частотою таким чином: дуже часті (понад 10 %), часті (1-10 %), нечасті (0,1-1 %), поодинокі (0,01-0,1 %), рідкісні (менше 0,01 %) та невідомо (частота не може бути визначена з доступних даних). Всередині кожного класу частоти небажані реакції представлені у порядку зменшення серйозності.

Системи	Частота реакції	Характер реакції
Інфекції та інвазії	дуже часті	інфекції верхніх дихальних шляхів (назофарингіт, фарингіт, ларингіт та риніт)
	часті	бактеріальні інфекції (запалення підшкірної клітковини), інфекція нижніх дихальних шляхів (пневмонія), вірусні інфекції (грип та герпес), бронхіт, синусит, поверхневі грибові інфекції, абсцес
	нечасті	сепсис, у т. ч. з септичним шоком, пієлонефрит
	поодинокі	туберкульоз, опортуністичні інфекції (інвазивні грибові інфекції [гістоплазмоз, кокцидіоїдомікоз, пневмоцистоз], бактеріальна, атипична мікобактеріальна інфекція і протозойна інфекція), реактивація вірусу гепатиту В, бактеріальний артрит, інфекційний бурсит
Новоутворення доброякісні, злоякісні та неуточнені	нечасті	новоутворення (злоякісні пухлини шкіри, плоскоклітинна карцинома і меланоцитарний невус)
	поодинокі	лімфома, лейкомія, меланома, меркеліома
	невідомо	гепатолієнальна Т-клітинна лімфома*, саркома Капоші
З боку крові та лімфатичної системи	часті	лейкопенія (включаючи нейтропенію), анемія
	нечасті	тромбоцитопенія, панцитопенія
	поодинокі	апластична анемія, агранулоцитоз
З боку імунної системи	часті	алергічні реакції (бронхоспазм, гіперчутливість, кропив'янка), позитивна реакція на аутоантитіла
	поодинокі	серйозні системні реакції гіперчутливості (включаючи анафілактичну реакцію), васкуліт (системний), саркоїдоз
Порушення з боку ендокринної системи	нечасті	порушення з боку щитовидної залози (гіпотиреоз, гіпертиреоз і зоб)

Порушення харчування та обміну речовин	нечасті	підвищення рівня глюкози крові, підвищення рівня ліпідів
Психічні порушення	часті	депресія, безсоння
Порушення з боку нервової системи	часті	запаморочення, головний біль, парестезія
	нечасті	порушення рівноваги
	поодинокі	дем'єлінізуючі порушення (центральні і периферичні), дисгевзія
Порушення з боку органів зору	нечасті	порушення зору (розмитість зору, зниження гостроти зору), кон'юнктивіт, алергічні захворювання очей (свербіж, подразнення)
Кардіологічні порушення	нечасті	аритмія, ішемічні порушення коронарних артерій
	поодинокі	застійна серцева недостатність (поява або прогресування)
Порушення з боку судинної системи	часті	гіпертензія
	нечасті	тромбоз (тромбоз глибоких вен, аорти), припливи
	поодинокі	феномен Рейно
Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення	часті	астма і супутні симптоми (хрипи і гіперактивність бронхів)
	нечасті	інтерстиціальна хвороба легенів
Порушення з боку травної системи	часті	диспепсія, біль в епігастральній ділянці та в животі, нудота, запальні порушення шлунково-кишкового тракту (гастрит і коліт), стоматит
	нечасті	запор, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба
Порушення з боку печінки	часті	підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), підвищення рівня аспартатамінотрансферази (АСТ)
	нечасті	холелітіаз, порушення з боку печінки
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини	часті	свербіж, висип, алопеція, дерматит
	нечасті	бульозні шкірні реакції, псоріаз (розвиток або прогресування наявного, долонний/підшовний і пустульозний), кропив'янка
	поодинокі	ліхеноїдні реакції, лущення шкіри, васкуліт (шкірний)
	невідомо	погіршення симптомів дерматомиозиту
Порушення з боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини	поодинокі	вовчакоподібний синдром
Порушення з боку сечовидільної системи та нирок	поодинокі	порушення з боку сечового міхура, порушення з боку нирок
Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз	нечасті	порушення з боку молочних залоз, менструальні порушення
Системні порушення і ускладнення в місці введення	часті	лихоманка, астенія, реакції в місці ін'єкції (почервоніння в місці ін'єкції, кропив'янка, ущільнення, біль, синець, свербіж, подразнення і парестезія), дискомфорт у грудній клітці
	поодинокі	уповільнене загоювання ран
Травми, отруєння та ускладнення процедури	часті	переломи кісток

\* Спостерігалися на тлі застосування інших блокаторів ФНП.

У цьому розділі середня тривалість періоду спостереження (приблизно 4 роки) загалом представлена для усього застосування голіумабу. Там, де уточнюється доза голіумабу, середня тривалість періоду спостереження може бути різною (приблизно 2 роки для дози 50 мг, приблизно 3 роки для дози 100 мг), оскільки пацієнти могли переходити з одного дозування на інше.

## Опис окремих побічних реакцій

### Інфекції

Під час клінічних досліджень інфекції верхніх дихальних шляхів були найбільш частими побічними реакціями на лікарський засіб, про які повідомлялося у 12,6 % пацієнтів у групі голіумабу у порівнянні з 11,0 % у контрольній групі. У дослідженнях з періодом спостереження 4 роки частота виникнення інфекцій верхніх дихальних шляхів становила 34,9 випадку на 100 пацієнто-років. Інфекції спостерігалися у 23,0 % пацієнтів, які отримували голіумаб, у порівнянні з 20,2 % пацієнтів контрольної групи, серйозні інфекції спостерігалися у 1,2 % пацієнтів, які отримували лікування голіумабом, та у 1,2 % контрольної групи. Під час досліджень індукції ремісії виразкового коліту серйозні інфекції спостерігалися у 0,8 % пацієнтів, які отримували голіумаб, у порівнянні з 1,5 % пацієнтів, які отримували плацебо. Тяжкі інфекції у пацієнтів, які отримували голіумаб, включали туберкульоз, бактеріальні інфекції, у т. ч. із сепсисом та пневмонією, інвазивні грибкові інфекції та інші опортуністичні інфекції. Деякі випадки були летальними. У дослідженнях з періодом спостереження до 3 років у пацієнтів, які отримували голіумаб у дозі 100 мг, спостерігалася вища частота виникнення тяжких інфекцій, включаючи опортуністичні інфекції та туберкульоз, ніж у пацієнтів, які отримували голіумаб у дозі 50 мг.

### Злоякісні новоутворення

*Лімфома.* Частота розвитку лімфом у пацієнтів, які отримували лікування голіумабом, за даними клінічних досліджень була більшою, ніж очікувана частота в загальній популяції. У дослідженні з наступним спостереженням до 3 років частота виникнення лімфоми була вищою у пацієнтів, які отримували голіумаб у дозі 100 мг, ніж у пацієнтів, які отримували 50 мг голіумабу. Лімфому діагностували у 11 пацієнтів (у 1 пацієнта у групі 50 мг голіумабу та у 10 пацієнтів у групі 100 мг голіумабу). Більшість лімфом виникали під час дослідження за участю пацієнтів, які раніше отримували лікування інгібіторами ФНП- $\alpha$ , з більшою тривалістю захворювання, а також з захворюванням, резистентним до лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

*Інші злоякісні новоутворення.* У контрольованих фазах клінічних досліджень та під час подальшого спостереження протягом 4 років частота розвитку злоякісних пухлин (крім лімфоми і немеланоматозних злоякісних пухлин шкіри) була подібною в групі терапії СІМПОНІ® і контрольній групі. За результатами подальшого спостереження протягом 4 років частота розвитку злоякісних пухлин (крім лімфоми і немеланоматозних злоякісних пухлин шкіри) була подібною до частоти у загальній популяції. У дослідженнях з періодом спостереження до 3 років немеланоматозний рак шкіри діагностували у 5 пацієнтів, які отримували плацебо, 10 пацієнтів, які отримували голіумаб у дозі 50 мг, та 31 пацієнта, які отримували голіумаб у дозі 100 мг. Під час базисних досліджень з періодом спостереження до 3 років злоякісні пухлини, окрім лімфоми і немеланоматозних злоякісних пухлин шкіри, були діагностовані у 5

пацієнтів, які отримували плацебо, 21 пацієнта, які отримували голімумаб у дозі 50 мг, та 34 пацієнтів, які отримували голімумаб у дозі 100 мг (див. розділ «Особливості застосування»).

#### Побічні реакції під час клінічних досліджень у пацієнтів з астмою

У пошуковому клінічному дослідженні пацієнти з тяжкою персистувальною астмою отримували дозу насичення голімумабу (150 % звичайної терапевтичної дози) підшкірно на 0 тижні, надалі – 200 мг, 100 мг або 50 мг голімумабу через кожні 4 тижні протягом 52 тижнів терапії. Повідомлялося про 8 випадків злоякісних новоутворень у групі голімумабу та відсутність випадків у групі плацебо. Лімфома була діагностована у 1 пацієнта, немеланоматозна злоякісна пухлина шкіри – у 2 пацієнтів, у 5 пацієнтів – інші злоякісні новоутворення. Специфічного групування за типами злоякісних новоутворень не було.

Протягом плацебо-контрольованого дослідження частота виникнення злоякісних новоутворень усіх типів становила 3,19 на 100 пацієнто-років у групі голімумабу. У цьому дослідженні частота лімфоми становила 0,40, немеланоматозного раку шкіри – 0,79 та інших злоякісних пухлин – 1,99 на 100 пацієнто-років у групі голімумабу. У групі плацебо частота злоякісних пухлин становила 0,00 на 100 пацієнто-років. Значимість цих даних невідома.

#### Неврологічні ефекти

У клінічних дослідженнях з подальшим періодом спостереження до 3 років відмічалася збільшення частоти випадків демієлінізації у пацієнтів, що отримували голімумаб у дозі 100 мг, у порівнянні з пацієнтами, що отримували 50 мг голімумабу (див. розділ «Особливості застосування»).

#### Підвищення рівнів печінкових ферментів

У клінічних дослідженнях ревматоїдного артриту та псоріатичного артриту незначні підвищення рівнів аланінамінотрансферази (АЛТ) (до 3-х разів від верхньої межі норми) були подібними у пацієнтів з ревматоїдним артритом та псоріатичним артритом (22,1 % до 27,4 %). У дослідженні анкілозивного спондиліту та аксіального спондилоартриту без рентгенологічного підтвердження незначне підвищення АЛТ спостерігалася у більшій кількості пацієнтів у групі голімумабу (26,9 %), ніж у групі плацебо (10,6 %). Під час досліджень ревматоїдного та псоріатичного артриту та подальшого періоду спостереження протягом 5 років частота підвищень рівня АЛТ була подібною у групах голімумабу в обох дослідженнях. У дослідженні індукції ремісії виразкового коліту незначне підвищення рівня АЛТ (до 3-х разів від верхньої межі) спостерігалася майже в однаковій кількості пацієнтів у групі голімумабу та контрольній групі (8,0 % та 6,9 % відповідно). У дослідженні підтримувальної терапії виразкового коліту з подальшим періодом спостереження протягом 2 років частота незначного підвищення рівня АЛТ у пацієнтів, які отримували голімумаб, становила 24,7 %.

У дослідженнях ревматоїдного артриту та анкілозивного спондиліту підвищення рівня АЛТ більше ніж у 5 разів від верхньої межі норми спостерігалася нечасто, здебільшого у пацієнтів, які отримували голімумаб (0,4 % до 0,9 %) у порівнянні з пацієнтами контрольної групи (0,0 %). Такої залежності не спостерігалася у пацієнтів із псоріатичним артритом. Під час досліджень ревматоїдного артриту, псоріатичного артриту та анкілозивного спондиліту з подальшим періодом спостереження 5 років частота підвищення рівня АЛТ більше ніж у 5 разів від верхньої межі норми була подібною у групі голімумабу та у контрольній групі. Загалом, такі підвищення рівня АЛТ були безсимптомними та знижувалися або нормалізувалися протягом лікування або після припинення лікування голімумабом або при зміні лікарських засобів, які



застосовувалися одночасно. У дослідженнях застосування голіумабу пацієнтам з аксіальним спондилоартритом без рентгенологічного підтвердження про такі випадки не повідомлялося (період спостереження до 1 року). У контрольованому дослідженні індукції ремісії виразкового коліту підвищення рівня АЛТ більше ніж у 5 разів від верхньої межі норми спостерігалось майже в однаковій кількості пацієнтів у групі голіумабу та контрольній групі (0,3 % та 1,0 % відповідно). У дослідженні підтримувальної терапії виразкового коліту з періодом спостереження 2 роки підвищення рівня АЛТ більше ніж у 5 разів від верхньої межі спостерігалось у 0,8 % у пацієнтів, які отримували голіумаб.

Протягом базисних досліджень ревматоїдного артриту, псоріатичного артриту, анкілозивного спондиліту та аксіального спондилоартриту без рентгенологічного підтвердження в одного пацієнта з існуючими порушеннями функції печінки, який отримував голіумаб при одночасному застосуванні інших лікарських засобів, розвинувся неінфекційний гепатит з жовтяницею, що мав летальний наслідок. Роль голіумабу як сприяючого або загострюючого фактора не може бути виключена.

#### Реакції у місці введення

У контрольованих клінічних дослідженнях у групі пацієнтів, які отримували голіумаб, частота розвитку небажаних реакцій у місці введення становила 5,4 % у порівнянні з 2,0 % в контрольній групі. Наявність антитіл до голіумабу може підвищувати ризик розвитку небажаних реакцій у місці введення. Більшість таких реакцій були від легкого до помірного ступеня тяжкості, найчастіше повідомлялося про почервоніння в місці ін'єкції. Реакції в місці введення зазвичай не призводили до відміни лікування препаратом.

У клінічних дослідженнях у жодного з пацієнтів з ревматоїдним артритом, псоріатичним артритом, анкілозивним спондилітом, аксіальним спондилоартритом без рентгенологічного підтвердження, тяжкою персистувальною астмою та з виразковим колітом не виникло анафілактичних реакцій.

#### Аутоімунні антитіла

У контрольованих клінічних дослідженнях та за результатами постмаркетингового спостереження через рік встановлено, що 3,5 % пацієнтів, які отримували голіумаб, та 2,3 % пацієнтів контрольної групи стали позитивними за результатами тесту на антинуклеарні антитіла (ANA-позитивні) та мали титри 1:160 та вище. Частота появи антитіл до двоспіральної ДНК через рік становила 1,1 %.

#### *Діти*

#### Поліартикулярний ювенільний ідіопатичний артрит

Безпека застосування голіумабу вивчалася у дослідженнях III фази за участю 173 пацієнтів віком від 2 до 17 років, хворих на поліартикулярний ювенільний ідіопатичний артрит. Середня тривалість періоду спостереження становила 2 роки. У ході цього дослідження тип та частота побічних реакцій, про які повідомлялося, були порівнянними з такими у дорослих пацієнтів з ревматоїдним артритом.

**Термін придатності.**

2 роки.

**Умови зберігання.**

Не струшувати. Зберігати у зовнішній упаковці для захисту від світла. Зберігати в холодильнику при температурі від 2 °С до 8 °С. Не заморожувати. Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 0,5 мл або 1,0 мл розчину у попередньо наповненому шприці із скла типу 1 з гумовим наконечником та голкою, вкритою ковпачком, з пристроєм для введення UltraSafe; по 1 шприцу в картонній коробці.

По 0,5 мл або 1,0 мл розчину у попередньо наповненому шприці із скла типу 1 з гумовим наконечником та голкою, вкритою ковпачком, у ручці з автоін'єктором; по 1 ручці в картонній коробці.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

Сілаг АГ/ Cilag AG.

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Хохштрассе 201, Шаффхаузен 8200, Швейцарія /

Hochstrasse 201, 8200 Schaffhausen, Switzerland.