

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

СИМЗИЯ®

наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Симзия®

МНН: цертолизумаба пэгол

Лекарственная форма: раствор для подкожного введения

Состав

1 мл раствора содержит:

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.

Описание

Жидкость от прозрачной до опалесцирующей, от бесцветной до желтой,
свободная от видимых частиц.

Фармакотерапевтическая группа

Иммунодепрессанты; ингибиторы фактора некроза опухоли альфа
(ФНО-альфа).

Код АТХ: L04AB05

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Препарат Симзия® обладает высокой аффинностью в отношении ФНО- α человека и связывается с ним с константой диссоциации (КД) 90 пМ. ФНО- α — ключевой провоспалительный цитокин, играющий центральную роль в воспалительных процессах. Цертолизумаба пэгол обладает способностью нейтрализовать ФНО- α человека (концентрация для ингибирования 90% субстрата (IC₉₀) составляет 4 нг/мл для ингибирования ФНО- α in vitro в процессе цитотоксического анализа клеток мышинной фибросаркомы L929), но не обладает нейтрализующей активностью в отношении лимфотоксина α (ФНО- β).

Фармакодинамические эффекты

Доказано, что препарат Симзия® дозозависимо нейтрализует связанный с мембраной и растворимый человеческий ФНО- α . Инкубация человеческих моноцитов с препаратом Симзия® приводила к дозозависимому ингибированию липополисахарид (ЛПС)- индуцированного синтеза ФНО- α и ингибированию продукции моноцитами человека интерлейкина-1 бета (ИЛ-1 β).

Цертолизумаба пэгол не содержит кристаллизующегося фрагмента (Fc), который содержится в полном антителе, и поэтому не фиксирует комплемент и не приводит к развитию антителозависимой клеточной цитотоксичности в условиях in vitro. Цертолизумаба пэгол не вызывает апоптоз моноцитов и лимфоцитов периферической крови человека в условиях in vitro, а также не приводит к дегрануляции нейтрофилов.

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: по данным популяционного анализа параметров фармакокинетики цертолизумаба пэгола равновесный объем распределения

оценивался в диапазоне от 6 до 8 л у пациентов с ревматоидным артритом и болезнью Крона и на уровне 4,71 л у пациентов с бляшечным псориазом.

Метаболизм: метаболизм цертолизумаба пэгола в клинических исследованиях не изучался.

Выведение: Ковалентное присоединение полимеров полиэтиленгликоля (ПЭГ) к белкам – ПЭГилирование – способствует замедлению выведения этих комплексных соединений из кровотока посредством различных механизмов, включая снижение почечного клиренса, снижение протеолиза и иммуногенности. Таким образом, конъюгация с ПЭГ цертолизумаба, который является Fab'-фрагментом антитела, способствует увеличению периода полувыведения ($T_{1/2}$) Fab'-фрагмента до значения, сопоставимого с $T_{1/2}$ целого антитела.

$T_{1/2}$ цертолизумаба пэгола составляет около 14 дней для всех изученных доз. В ходе клинических исследований у здоровых добровольцев клиренс цертолизумаба пэгола при внутривенном введении составлял от 9,21 мл/ч до 14,38 мл/ч. По данным популяционного фармакокинетического анализа, у пациентов с болезнью Крона и ревматоидным артритом клиренс цертолизумаба пэгола при подкожном введении в среднем составлял 17 мл/ч и 21,0 мл/ч, соответственно. У пациентов с ревматоидным артритом и массой тела 70 кг клиренс цертолизумаба пэгола на 29% ниже, чем у пациентов с массой тела 40 кг, и на 38% выше, чем у пациентов массой тела 120 кг. Клиренс после подкожного введения у пациентов с псориазом составлял 14 мл/ч с колебаниями между пациентами в 22,2% (коэффициент вариабельности).

Fab'-фрагмент представляет собой белок, который в процессе протеолиза деградирует до простых белков и аминокислот. Деконъюгированный ПЭГ быстро выходит из плазмы и выводится из организма почками, но в какой пропорции - не установлено. Концентрация цертолизумаба пэгола в плазме крови пропорциональна дозе вводимого препарата.

Параметры фармакокинетики у пациентов с ревматоидным артритом, болезнью Крона и псориазом не отличаются от соответствующих показателей у здоровых добровольцев.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функций почек

Специальных клинических исследований для оценки влияния почечной недостаточности на фармакокинетику цертолизумаба пэгола не проводилось, однако предполагается, что фармакокинетика ПЭГ зависит от почечной функции. Недостаточно данных, позволяющих рекомендовать особый режим дозирования препарата при почечной недостаточности средней и тяжелой степени тяжести. Популяционный фармакокинетический анализ среди пациентов с легкой степенью почечной недостаточности не выявил влияния показателя клиренса креатинина на фармакокинетику препарата.

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 влияния возраста пациентов на фармакокинетику цертолизумаба пэгола.

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 пэгола.

Сопутствующее применение метотрексата не оказывало влияния на параметры фармакокинетики цертолизумаба пэгола у пациентов с болезнью Крона и ревматоидным артритом.

Только масса тела и присутствие антител к цертолизумаба 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 цертолизумаба пэголу увеличивало клиренс препарата в 3,6 раза.

Показания к применению

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 препарат 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

Препарат Симзия® показан для лечения тяжелого активного аксиального спондилоартрита у взрослых, включая:

- *Анкилозирующий спондилит (АС) (аксиальный спондилоартрит, подтвержденный результатами рентгенологического исследования)*

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 (нерентгенологический аксиальный спондилоартрит)*

Тяжелый активный аксиальный спондилоартрит без рентгенологических признаков АС, но с объективными признаками воспаления, проявляющимися повышением концентрации СРБ и/или 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.

Бляшечный псориаз

Лечение бляшечного псориаза умеренной и высокой степени активности у взрослых, которым показана системная терапия.

Противопоказания

- гиперчувствительность 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, 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) (см. раздел «Меры предосторожности»);
- одновременное применение анакинры, абатацепта и этанерцепта.

Меры предосторожности

Отслеживаемость

Чтобы биологический лекарственный препарат было проще отследить, необходимо четко указывать название и номер серии вводимого препарата.

Инфекции

Пациенты должны быть тщательно обследованы на наличие инфекций, в том числе хронических и местных очагов инфекции, до назначения препарата Симзия[®], в ходе лечения и после его окончания. Принимая во внимание длительный период полувыведения препарата Симзия[®], выведение цертолизумаба пэгола может занять до 5 месяцев, в связи с чем наблюдение за пациентами должно осуществляться в течение этого периода после окончания лечения. Пациенты с впервые выявленной инфекцией на фоне лечения препаратом Симзия[®] должны находиться под тщательным наблюдением.

При применении ингибиторов ФНО α , включая препарат Симзия[®], сообщалось о сепсисе, туберкулезе и других тяжелых инфекциях с бактериальными, микобактериальными, инвазивными грибковыми, вирусными и/или паразитарными возбудителями.

Среди оппортунистических инфекций наиболее часто сообщалось о гистоплазмозе, аспергиллезе, кандидозе, кокцидиоидомикозе, нокардиозе, листериозе и пневмоцистозе.

В случае развития тяжелой инфекции лечение препаратом Симзия® следует прекратить.

Перед назначением препарата Симзия® следует тщательно оценить соотношение пользы и риска данной терапии у пациентов с хроническими или рецидивирующими или оппортунистическими инфекциями в анамнезе, у пациентов, которым проводят сопутствующую иммуносупрессивную терапию, при состояниях пациентов, предрасполагающих к развитию инфекций, а также при смене места жительства или поездках в районы с высокой заболеваемостью туберкулезом, микозами, гистоплазмозом и другими инфекциями.

У пациентов с ревматоидным артритом симптомы инфекционного заболевания могут носить стертый характер. Поэтому раннее выявление любого инфекционного заболевания, особенно атипичных клинических проявлений тяжелой инфекции, крайне важно для своевременной постановки диагноза и безотлагательного начала лечения.

Туберкулез

Как и на фоне применения других ингибиторов ФНО α , при лечении препаратом Симзия® отмечались случаи реактивации туберкулеза или новые случаи туберкулеза (включая милиарный легочный туберкулез, туберкулез внелегочной локализации и диссеминированный туберкулез).

До назначения препарата Симзия® необходимо оценить соотношение пользы и риска данной терапии с учетом факторов риска развития туберкулеза.

До начала лечения препаратом Симзия® всем пациентам необходимо провести обследование для исключения активного или скрытого (латентного) туберкулеза. Это обследование должно включать детальное

изучение анамнеза пациента с целью исключения перенесенного ранее туберкулеза, выявления возможных контактов с больными туберкулезом, а также получения данных о проведенной или продолжающейся иммуносупрессивной терапии. Всем пациентам проводят соответствующие исследования, которое включает туберкулиновый кожный тест, при необходимости – иное исследование для выявления латентного туберкулеза, и рентгенографию органов грудной клетки. Необходимо учитывать, что в некоторых случаях возможно получение ложноотрицательного результата туберкулинового теста, особенно у пациентов с тяжелыми заболеваниями и сниженным иммунным статусом. При проведении туберкулиновой пробы размер папулы 5 мм и более свидетельствует о положительной реакции на пробу, даже если ранее проводилась вакцинация БЦЖ (бацилла Кальметта-Герена). Следует рассмотреть необходимость проведения профилактического курса лечения туберкулеза до назначения препарата Симзия® у тех пациентов, у которых, при наличии указаний на ранее перенесенный туберкулез или признаки его латентного течения, невозможно подтвердить предшествующую адекватную противотуберкулезную терапию, а также у пациентов группы риска развития туберкулеза, несмотря на отрицательный результат обследования на латентный туберкулез. Для решения вопроса о необходимости курса противотуберкулезной терапии для каждого конкретного пациента необходима консультация врача-фтизиатра.

Несмотря на предшествующую или сопутствующую профилактическую противотуберкулезную терапию, у пациентов, получающих терапию ингибиторами ФНО α , включая препарат Симзия®, могли развиваться случаи активного туберкулеза. У некоторых пациентов, в прошлом успешно прошедших лечение по поводу активного туберкулеза, на терапии препаратом Симзия® туберкулез мог развиваться повторно.

Следует тщательно контролировать состояние пациентов, обращая внимание на возникновение таких симптомов, как упорный кашель, отделение мокроты, снижение массы тела, субфебрильная лихорадка, которые могут свидетельствовать о наличии туберкулеза. Если активный туберкулез диагностирован до начала терапии или на фоне лечения, не следует начинать или продолжать лечение препаратом Симзия[®], и должна быть начата соответствующая противотуберкулезная терапия.

Реактивация вирусного гепатита В (HBV)

Сообщалось о случаях реактивации вирусного гепатита В у пациентов, являющихся хроническими носителями данного вируса (в том числе имеющих положительный тест на поверхностный антиген), которые получали ингибиторы ФНО α , включая препарат Симзия[®]. В некоторых случаях заболевание имело летальный исход. Перед назначением препарата Симзия[®] пациенты должны пройти обследование для выявления вируса гепатита В. Пациентам, у которых результаты тестов на наличие вируса гепатита В оказались положительными, должна быть рекомендована консультация специалиста по лечению гепатита В.

Пациенты-носители вируса гепатита В, которым показано лечение препаратом Симзия[®], должны находиться под постоянным наблюдением для своевременного выявления признаков и симптомов активной HBV инфекции в течение всего курса терапии и в последующие несколько месяцев после окончания лечения. Соответствующие данные о лечении пациентов-носителей HBV инфекции противовирусными препаратами для профилактики реактивации HBV одновременно с ингибиторами ФНО α отсутствуют.

При появлении у пациентов симптомов реактивации вируса гепатита В следует прекратить применение препарата Симзия[®] и назначить эффективную противовирусную и соответствующую поддерживающую терапию.

Вакцинация

Вакцинация пациентов, получающих лечение препаратом Симзия[®], допускается, за исключением применения живых или живых ослабленных вакцин.

Нет данных о реакции на вакцинацию и вторичной передаче инфекции через живую вакцину у пациентов, получающих препарат Симзия[®]. Живые вакцины и живые ослабленные вакцины не должны вводиться на фоне лечения препаратом Симзия[®]. Все необходимые мероприятия по вакцинации должны проводиться в соответствии с действующим национальным календарем прививок, по возможности, до начала лечения препаратом Симзия[®]. Препарат Симзия[®] не подавляет гуморальный иммунный ответ на введение инактивированных вакцин, в том числе пневмококковой полисахаридной вакцины или вакцины против гриппа.

Злокачественные и лимфоопролиферативные заболевания

В клинических исследованиях лимфома и другие злокачественные новообразования чаще встречались у пациентов, получавших препарат Симзия[®], по сравнению с пациентами группы плацебо. Однако ограниченное число пациентов контрольной группы и непродолжительное время их лечения не позволяют сделать однозначные выводы. Не было проведено исследований, в которых участвовали бы пациенты со злокачественными новообразованиями в анамнезе, или исследований, в которых лечение препаратом Симзия[®] было бы продолжено после выявления злокачественных новообразований. Поэтому у данной группы пациентов лечение препаратом Симзия[®] рекомендуется назначать с осторожностью.

У пациентов с ревматоидным артритом, особенно в подгруппе с очень высокой активностью заболевания, риск развития лимфомы повышен.

У пациентов с болезнью Крона и другими заболеваниями, при которых назначается длительная иммуносупрессивная терапия, риск развития

лимфомы, по сравнению с популяцией в целом, также может быть повышен, даже если терапия ингибиторами ФНО α не проводится.

Случаи острого и хронического лейкоза были зарегистрированы при применении ингибиторов ФНО α при ревматоидном артрите и при других показаниях. Даже в отсутствие терапии ингибиторами ФНО α , риск развития лейкоза у пациентов с ревматоидным артритом выше (примерно в 2 раза), чем в популяции в целом. Имеются сообщения о злокачественных новообразованиях, в том числе с летальным исходом, у детей, подростков и молодых людей в возрасте до 22 лет, получавших лечение ингибиторами ФНО α (при начале лечения в возрасте до 18 лет включительно). Приблизительно в половине этих случаев диагностированы лимфомы (включая лимфому Ходжкина и неходжкинские лимфомы). Оставшиеся случаи включали различные злокачественные новообразования, в том числе и редкие, которые, как правило, ассоциированы с иммуносупрессивной терапией. Злокачественные новообразования развивались в среднем через 30 месяцев лечения (от 1 до 84 месяцев). Большая часть пациентов получала сопутствующую терапию иммунодепрессантами. Об этих случаях было сообщено в пострегистрационном периоде, и получены они были из различных источников информации, включая регистры и спонтанные пострегистрационные сообщения.

В ходе пострегистрационного наблюдения у пациентов, получавших терапию ингибиторами ФНО α , были зарегистрированы случаи печеночно-селезеночной Т-клеточной лимфомы (hepatosplenic T-cell lymphoma - HSTCL) – редкого типа Т-клеточной лимфомы, имеющей чрезвычайно агрессивное течение заболевания и, как правило, летальный исход. Большинство случаев, связанных с применением ингибиторов ФНО α , наблюдалось у подростков и молодых мужчин с болезнью Крона и язвенным колитом. Почти все эти пациенты получали лечение иммунодепрессантами азатиоприном и/или 6-меркаптопурином в

комбинации с ингибиторами ФНО α на момент или до установления диагноза.

Рак кожи

При применении ингибиторов ФНО α , включая препарат Симзия[®], сообщалось о случаях меланомы и карциномы из клеток Меркеля. Рекомендуется проводить периодический осмотр кожи всех пациентов, и особенно тех, которые имеют факторы риска развития рака кожи.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)

В исследовании другого препарата из группы ингибиторов ФНО α у пациентов с умеренной и тяжелой ХОБЛ отмечено больше случаев злокачественных новообразований (в основном, с локализацией в легких, а также в области головы и шеи) в группе пациентов, получавших ингибитор ФНО α , по сравнению с группой контроля. Все пациенты были активными курильщиками. В связи с этим, следует соблюдать осторожность при лечении ингибиторами ФНО α пациентов с ХОБЛ, а также пациентов, имеющих повышенный риск развития злокачественных новообразований в связи с активным курением.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН)

При лечении ингибиторами ФНО α , включая препарат Симзия[®], имелись сообщения о случаях развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) и ее прогрессирования. Следует с осторожностью применять препарат у пациентов с ХСН I-II функционального класса по классификации NYHA. Препарат Симзия[®] следует отменить при впервые диагностированной ХСН или выявлении симптомов ее прогрессирования. Рекомендуется назначить симптоматическую терапию.

Реакции повышенной чувствительности

В редких случаях у пациентов отмечались тяжелые реакции гиперчувствительности. Следующие симптомы могли сопровождать реакции повышенной чувствительности после введения препарата Симзия[®]:

ангионевротический отек, одышка, снижение артериального давления, сыпь, сывороточная болезнь, крапивница. Некоторые из этих реакций отмечены после первого применения препарата Симзия®.

При возникновении вышеуказанных реакций введение препарата Симзия® следует немедленно прекратить и начать соответствующее лечение.

Данные о применении препарата Симзия® среди пациентов, у которых отмечались тяжелые реакции гиперчувствительности на другие ингибиторы ФНО α , ограничены. У таких пациентов препарат Симзия® должен назначаться с осторожностью.

Повышенная чувствительность к латексу

Колпачок иглы предварительно заполненного шприца с препаратом Симзия® содержит дериват натурального каучукового латекса. Контакт с натуральным каучуковым латексом может привести к развитию серьезных аллергических реакций у людей, чувствительных к латексу. В колпачке не выявлено присутствия латексного белка-антигена. Тем не менее, нельзя полностью исключить возможность развития реакций гиперчувствительности к латексу у предрасположенных лиц.

Неврологические нарушения

Применение ингибиторов ФНО α в редких случаях ассоциировалось с развитием вновь или нарастанием тяжести уже существующих клинических симптомов и/или рентгенологических признаков демиелинизирующих заболеваний, включая рассеянный склероз.

У пациентов с уже существующим или недавно развившимся демиелинизирующим заболеванием соотношение риск/польза должно быть тщательно взвешено перед началом терапии препаратом Симзия®. Редкие случаи неврологических заболеваний, включая судорожные расстройства, невриты и периферические нейропатии были отмечены при лечении препаратом Симзия®.

Иммуносупрессия

В связи с тем, что ФНО α является медиатором воспаления и модулирует клеточный иммунный ответ, при лечении ингибиторами ФНО α , включая препарат Симзия[®], нельзя исключить вероятность угнетения иммунной системы организма, снижения сопротивляемости организма инфекциям и развитию злокачественных новообразований.

Образование аутоантител

Лечение препаратом Симзия[®] может сопровождаться образованием антинуклеарных антител (АНА) и, нечасто, развитием «волчаночноподобного» синдрома.

Если на фоне лечения препаратом Симзия[®] у пациента развиваются симптомы, сходные с «волчаночноподобным» синдромом, лечение должно быть прекращено. Влияние длительной терапии препаратом Симзия[®] на развитие аутоиммунных заболеваний неизвестно. Специальные исследования препарата Симзия[®] при системной красной волчанке не проводились.

Гематологические реакции

Сообщалось о редких случаях панцитопении и, очень редко, апластической анемии при применении ингибиторов ФНО α . Следует проявлять осторожность при назначении препарата Симзия[®] пациентам, у которых в анамнезе отмечались выраженные изменения показателей крови. Все пациенты и их родственники должны быть осведомлены о необходимости немедленной медицинской помощи в случае развития у пациента на фоне лечения препаратом Симзия[®] признаков и симптомов, характерных для гематологических нарушений или инфекции (например, продолжительная лихорадка, боль в горле, образование гематом, кровотечение, бледность кожных покровов). Таким пациентам рекомендуется провести медицинское обследование, включая развернутый клинический анализ крови. При подтверждении диагноза панцитопении или других значимых

гематологических нарушениях лечение препаратом Симзия® следует прекратить.

Комбинированная терапия с другими биологическими препаратами

Сообщения о тяжелых инфекциях и нейтропении были получены в клинических исследованиях при комбинированном применении препарата Симзия® с другими биологическими препаратами: анакинрой (ингибитор интерлейкина-1) или абатацептом (модулятор С28), а также с другим ингибитором ФНОα этанерцептом. Совместное применение препарата Симзия® с этими и другими биологическими противоревматическими препаратами не показало дополнительного клинического преимущества и, поэтому, не рекомендуется.

Пожилые пациенты

В клинических исследованиях отмечена более высокая частота инфекционных заболеваний у пациентов в возрасте 65 лет и старше, по сравнению с более молодыми пациентами, хотя эти данные ограничены. Рекомендуется соблюдать осторожность при применении препарата Симзия® у пожилых пациентов; особого внимания требуют пожилые пациенты в отношении возможного развития инфекций.

Влияние на показатели свертываемости крови

На фоне применения препарата Симзия® возможно ложноположительное повышение АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время) у пациентов, не имеющих нарушений свертываемости крови. Повышение АЧТВ наблюдалось при использовании различных методов, включая тест с волчаночным антикоагулянтом. Не получено данных о влиянии терапии препаратом Симзия® на свертывание крови *in vivo*.

У пациентов, получающих лечение препаратом Симзия®, с особым вниманием нужно интерпретировать показатели свертывания крови, выходящие за рамки нормальных значений, независимо от аналитического метода.

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

Хирургические вмешательства

Имеются ограниченные данные о проведении хирургических операций у пациентов, получающих препарат Симзия®. При планировании хирургической операции необходимо учитывать, что период полувыведения цертолизумаба пэгола составляет 14 суток. Если во время лечения препаратом Симзия® пациенту требуется хирургическое вмешательство, необходимо обеспечить постоянное наблюдение за пациентом для своевременного выявления признаков инфекций и принятия соответствующих мер.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну дозу (200 мг или 400 мг цертолизумаба пэгола), то есть по сути не содержит натрия.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Данные о применении препарата Симзия® у более, чем 500 беременных женщин с известным исходом беременности, включая 400 случаев применения препарата в первом триместре беременности, свидетельствуют о том, что применение препарата Симзия® не вызывает пороков развития у плода. Однако, полученный на сегодняшний день клинический опыт весьма ограничен, чтобы уверенно говорить об отсутствии повышенного риска, связанного с применением препарата Симзия® во время беременности.

Ингибирование активности ФНО α при лечении препаратом Симзия® во время беременности может повлиять на формирование нормального иммунного ответа у новорожденного.

Препарат Симзия® следует применять во время беременности только при наличии терапевтической необходимости.

Результаты доклинических исследований свидетельствуют о низком или очень низком уровне трансплацентарного переноса гомолога Fab-фрагмента цертолизумаба пэгола (не имеет Fc-фрагмента).

В клиническом исследовании 16 женщин получали цертолизумаба пэгол в дозах 200 мг каждые 2 недели или 400 мг каждые 4 недели во время беременности. Концентрации цертолизумаба пэгола в крови были измерены у 14 детей сразу после рождения. У 13 из 14 детей концентрация цертолизумаба пэгола в крови была ниже предела количественного определения (ПКО); у одного ребенка она составляла 0,042 мкг/мл (отношение концентрации в крови ребенка к концентрации в крови матери в момент рождения составляло 0,09%). На 4 и 8 неделях после рождения концентрации препарата у всех детей были ниже ПКО. Клиническая значимость низких уровней цертолизумаба пэгола в крови у детей неизвестна. Вакцинацию ребенка живыми и живыми аттенуированными вакцинами (например, БЦЖ) рекомендуется отложить минимум на 5 месяцев от последнего введения препарата Симзия® матери во время беременности, за исключением тех случаев, когда польза от вакцинации явно перевешивает возможные связанные с ней риски.

Лактация

В клиническом исследовании с участием 17 женщин, получавших препарат Симзия® в период лактации, было показано, что цертолизумаба пэгол поступает из крови в грудное молоко в минимальных концентрациях. Относительная детская доза цертолизумаба пэгола составляла 0,04–0,30%. Кроме того, поскольку цертолизумаба пэгол представляет собой белок, который после приема внутрь распадается в желудочно-кишечном тракте, ожидаемая абсолютная биодоступность препарата у ребенка, находящегося на грудном вскармливании, будет очень низкой.

Таким образом, препарат Симзия® может применяться в период грудного вскармливания.

Фертильность

Женщинам репродуктивного возраста следует использовать надежные методы контрацепции. У женщин, планирующих беременность, следует рассмотреть возможность использования надежных методов контрацепции в течение 10 недель после последней инъекции препарата Симзия®, что обусловлено скоростью выведения препарата. При принятии решения должна учитываться потребность пациентки в терапии.

В исследованиях у животных с использованием антител к ФНО α крысы негативного влияния препарата на фертильность животных или развитие плода выявлено не было. Однако этих данных недостаточно для оценки токсичности препарата в отношении репродуктивной функции у человека.

В исследованиях у самцов грызунов было обнаружено влияние препарата на подвижность и сокращение числа сперматозоидов без очевидного воздействия на фертильность.

В клиническом исследовании, в котором оценивалось влияние цертолизумаба пэгола на качественные характеристики спермы, 20 здоровых добровольцев были рандомизированы в группы на получение однократной дозы 400 мг цертолизумаба пэгола или плацебо. В течение 14 недель наблюдения влияния цертолизумаба пэгола на качество спермы, по сравнению с плацебо, выявлено не было.

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. Препарат Симзия® применяется в виде готового раствора для инъекций в дозировке 200 мг (одноразовый шприц, содержащий 1,0 мл раствора цертолизумаба пэгола).

Нагрузочная доза

Рекомендуемая нагрузочная доза препарата Симзия® для взрослых пациентов составляет 400 мг в виде двух подкожных инъекций по 200 мг в первый день лечения, и далее на второй и на четвертой неделе лечения.

Поддерживающая доза

Болезнь Крона

После нагрузочной дозы рекомендованная поддерживающая доза препарата Симзия® для взрослых пациентов с болезнью Крона составляет 400 мг 1 раз в 4 недели.

Ревматоидный артрит

После нагрузочной дозы рекомендованная поддерживающая доза препарата Симзия® для взрослых пациентов с ревматоидным артритом 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 нагрузочной дозы рекомендованная поддерживающая доза препарата Симзия® для взрослых пациентов с анкилозирующим спондилоартритом составляет 200 мг 1 раз в 2 недели или 400 мг 1 раз в 4 недели.

Аксиальный спондилоартрит без рентгенологических признаков анкилозирующего спондилита

После нагрузочной дозы рекомендованная поддерживающая доза препарата Симзия® для взрослых пациентов с аксиальным спондилоартритом без рентгенологических признаков анкилозирующего спондилита составляет 200 мг 1 раз в 2 недели или 400 мг 1 раз в 4 недели.

Псориатический артрит

После нагрузочной дозы 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.

Для ревматоидного артрита, аксиального спондилоартрита и псориатического артрита имеющиеся данные свидетельствуют, 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.

Бляшечный псориаз

После нагрузочной дозы рекомендованная поддерживающая доза препарата Симзия® для взрослых пациентов с бляшечным псориазом составляет 200 мг 1 раз в 2 недели. У пациентов с недостаточным ответом на терапию можно рассмотреть возможность назначения препарата Симзия® в дозе 400 мг 1 раз в 2 недели.

Данные, полученные в исследованиях с участием взрослых пациентов, свидетельствуют о том, что клинический ответ обычно возникает в течение 16 недель от начала лечения. У пациентов, не отвечающих на терапию препаратом Симзия® в течение первых 16 недель, следует тщательно пересмотреть целесообразность продолжения терапии. У некоторых пациентов с частичным ответом на терапию препаратом Симзия® к

16 неделе, возможно дальнейшее улучшение на фоне продолжающейся терапии после 16 недели.

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.

Пациенты в возрасте до 18 лет

Эффективность и безопасность цертолизумаба пэгола у детей и подростков до 18 лет не установлена, соответствующие данные отсутствуют.

Пожилые пациенты (65 лет и старше)

Коррекции дозы не требуется.

Инструкция по выполнению подкожной инъекции предварительно заполненным шприцем

После соответствующего обучения, пациент – самостоятельно или при помощи кого-то из членов семьи или друзей – может вводить себе препарат подкожно. Далее приводится инструкция по выполнению подкожной инъекции. Пожалуйста, прочтите инструкцию внимательно и следуйте пошаговым рекомендациям. Технику выполнения подкожной инъекции вам может показать врач или медработник. Не пытайтесь вводить себе препарат, пока вы не убедитесь, что вам понятно, как подготовить и выполнить инъекцию.

Препарат нельзя смешивать в одной инъекции ни с каким другим лекарственным препаратом.

1. Подготовка к выполнению инъекции

Выньте упаковку препарата Симзия® из холодильника.

Возьмите из упаковки один или два предварительно заполненных шприца, в зависимости от назначенной вам дозы, а также одну или две спиртовых салфетки, и разместите все на чистой ровной поверхности.

Не применяйте препарат с истекшим сроком годности. Дата истечения срока годности указана на упаковке и шприце. Датой истечения срока годности считается последний день указанного месяца.

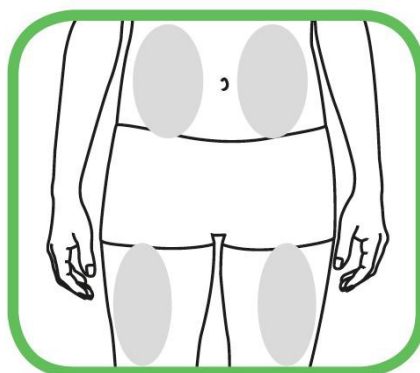
Дайте шприцу нагреться до комнатной температуры, обычно для этого требуется 30 минут. Это позволит уменьшить ощущение дискомфорта при введении препарата. Не подогревайте шприц – позвольте ему нагреться самому.

Не снимайте защитный колпачок шприца, пока вы не будете готовы к выполнению инъекции.

Тщательно вымойте руки.

2. Выбор и подготовка места введения

Выберите участок кожи на животе или бедре.



Чередуйте места для инъекции – каждый раз выбирайте для инъекции новое место, отличное от предыдущего места введения.

Не вводите препарат в участки кожи с кровоизлияниями, а также в участки, где кожа затвердела, покраснела или повреждена.

Обработайте место инъекции спиртовой салфеткой – круговыми движениями от центра кнаружи.

Не прикасайтесь к обработанному месту до инъекции.

3. Введение препарата

Не встряхивайте шприц.

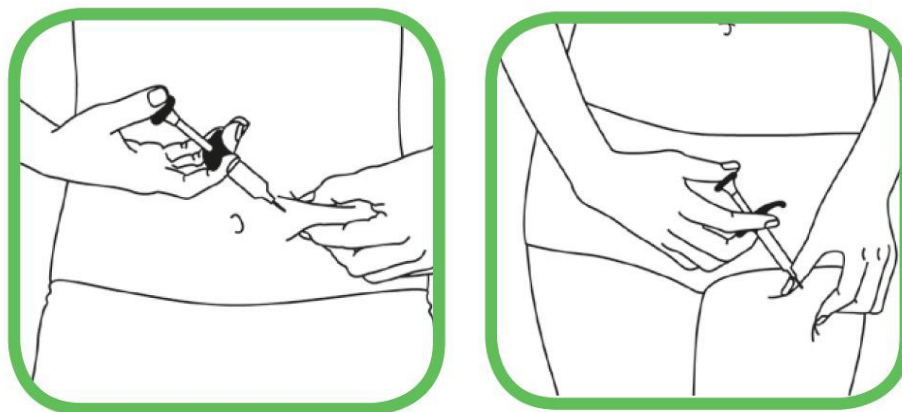
Убедитесь в наличии препарата в шприце.

Не используйте шприц, если раствор внутри шприца изменил цвет, помутнел или содержит видимые частицы.

Вы можете увидеть пузырьки воздуха. Это нормально. Подкожное введение раствора, содержащего пузырьки воздуха, безопасно.

Снимите колпачок с иглы, потянув вверх за пластиковое кольцо. Соблюдайте осторожность, не дотрагивайтесь до иглы и не прикасайтесь иглой ни к чему. Не сгибайте иглу. Выполните инъекцию до истечения 5 минут после снятия колпачка.

Рукой мягко соберите кожную складку заранее обработанного участка кожи и крепко ее удерживайте.



Другой рукой держите шприц, расположив иглу под углом 45° к поверхности кожи. Одним быстрым коротким движением введите иглу на всю толщину кожной складки. Нажмите поршень шприца и удерживайте его до полного введения раствора под кожу, это может занять до 10 секунд.

После этого осторожно извлеките иглу из кожи под тем же углом, под которым она была введена, и отпустите кожную складку.

Прижмите место инъекции марлевым тампоном на несколько секунд.

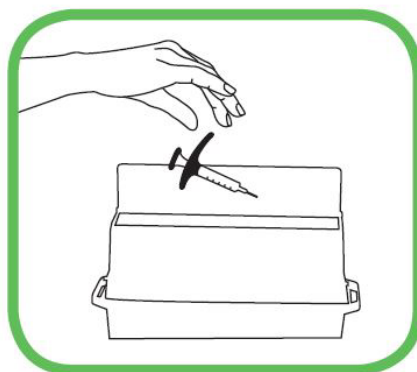
Не протирайте место инъекции!

Можно наложить небольшую давящую повязку на место введения, при необходимости.

4. *Использованные шприцы и иглы*

Шприцы повторному использованию не подлежат. Не закрывайте иглу использованного шприца колпачком.

Немедленно после инъекции выбросьте использованные шприцы и иглы в специальный контейнер, рекомендованный вам врачом, медсестрой или работником аптеки.



Держите этот контейнер в недоступном для детей месте.

Повторите описанные выше шаги, если Вам требуется вторая инъекция (с шага 2).

Нежелательные реакции

В рамках плацебо-контролируемых и открытых клинических исследованиях (КИ) продолжительностью до 92 месяцев препарат Симзия® получали 4049 пациентов с *ревматоидным артритом*.

Самые частые нежелательные лекарственные реакции (НЛР) относились к системно-органным классам «Инфекционные и паразитарные заболевания» (отмечены у 14,4 % пациентов, получавших препарат Симзия[®], и у 8,0 % пациентов, получавших плацебо), «Общие нарушения и реакции в месте введения» (наблюдались у 8,8 % пациентов, получавших препарат Симзия[®], и 7,4 % пациентов, получавших плацебо), а также «Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей» (наблюдались у 7,0 % пациентов, получавших препарат Симзия[®], и 2,4 % пациентов, получавших плацебо). Профиль безопасности у пациентов с *аксиальным спондилоартритом* или *псориазическим артритом* согласовывался с таковым, наблюдавшимся у пациентов с ревматоидным артритом в рамках КИ, и с предыдущим опытом применения препарата Симзия[®]. У пациентов с *бляшечным псориазом* самые частые НЛР относились к системно-органным классам «Инфекционные и паразитарные заболевания» (наблюдались у 6,1 % пациентов, получавших препарат Симзия[®], и 7 % пациентов, получавших плацебо), «Общие нарушения и реакции в месте введения» (наблюдались у 4,1 % пациентов, получавших препарат Симзия[®], и 2,3 % пациентов, получавших плацебо), а также «Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей» (наблюдались у 3,5 % пациентов, получавших препарат Симзия[®], и 2,8 % пациентов, получавших плацебо).

Нежелательные реакции сгруппированы по частоте возникновения: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); неизвестно (исходя из имеющихся данных частоту возникновения определить невозможно).

Инфекции и инвазии: часто – бактериальные инфекции (включая абсцесс), вирусные инфекции (включая вызванные вирусом герпеса, гриппа, папилломавирусом); *нечасто* – сепсис (включая полиорганную недостаточность и септический шок), туберкулез (включая милиарный,

диссеминированный и внелегочный), грибковые инфекции (включая оппортунистические).

Новообразования доброкачественные, злокачественные и неуточненные (включая кисты и полипы): нечасто – злокачественные заболевания крови и лимфатической системы, включая лимфому и лейкоз, солидные опухоли органов, немеланоцитарный рак кожи, предраковые поражения (лейкоплакия слизистой оболочки полости рта, меланоцитарный невус), доброкачественные опухоли и кисты (включая папиллому кожи); *редко* – опухоли желудочно-кишечного тракта, меланома; *неизвестно* - карцинома из клеток Меркеля, саркома Капоши.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: часто – эозинофильные расстройства, лейкопения (т.ч. лимфопения и нейтропения); *нечасто* - анемия, тромбоцитопения, лимфаденопатия, тромбоцитоз; *редко* – панцитопения, спленомегалия, эритроцитоз, нарушение морфологии лейкоцитов.

Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто – васкулиты, красная волчанка, лекарственная гиперчувствительность, включая анафилактический шок, аллергические реакции, положительный тест на аутоантитела; *редко* – ангионевротический отек, саркоидоз, сывороточная болезнь, панникулит (включая узловатую эритему), ухудшение симптомов дерматомиозита.

Эндокринные нарушения: *редко* – заболевания щитовидной железы.

Нарушения метаболизма и питания: нечасто – электролитные нарушения, дислипидемия, нарушение аппетита, изменение массы тела; *редко* – гемосидероз.

Психические нарушения: нечасто – тревога и расстройства настроения (включая сопутствующие симптомы); *редко* – попытки суицида, делирий, психическое расстройство.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головная боль (в том числе мигрень), нарушения чувствительности; *нечасто* – периферическая нейропатия, головокружение, тремор; *редко* – судороги, воспаление черепных нервов, нарушение координации или равновесия; *неизвестно* – рассеянный склероз, синдром Гийена-Барре.

Нарушения со стороны органа зрения: нечасто – нарушения зрения (включая снижение остроты зрения), воспаление глаз и век, нарушение слезоотделения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта: нечасто – шум в ушах, головокружение.

Нарушения со стороны сердца: нечасто – кардиомиопатии (включая сердечную недостаточность), ишемические поражения коронарных артерий, аритмии (включая мерцательную аритмию), сердцебиение; *редко* – перикардит, атриовентрикулярная блокада.

Нарушения со стороны сосудов: часто – гипертензия; *нечасто* – кровоизлияние или кровотечение (любой локализации), гиперкоагуляция (включая тромбоз, тромбоз легочной артерии), обморок, отек (включая периферический, лицевой), экхимозы (включая гематомы, петехии); *редко* – нарушение мозгового кровообращения, артериосклероз, феномен Рейно, ретикулярное ливедо, телеангиэктазии.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто – астма и связанные с ней симптомы, плевральный выпот и симптомы, заложенность и воспаление дыхательных путей, кашель; *редко* – интерстициальные заболевания легких, пневмонит.

Желудочно-кишечные нарушения: часто – тошнота; *нечасто* – асцит, язвы и перфорации желудочно-кишечного тракта, воспаление желудочно-кишечного тракта (любой локализации), стоматит, диспепсия, вздутие живота, сухость в ротоглотке; *редко* – одинофагия, гипермобильность.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – гепатит (в т.ч. повышение активности печеночных ферментов); *нечасто* – гепатопатия (в т.ч. цирроз печени), холестаза, повышение уровня билирубина в крови; *редко* – желчекаменная болезнь.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – сыпь; *нечасто* – алопеция, возникновение псориаза или утяжеление его симптомов (в том числе ладонно-подошвенный пустулезный псориаз) и родственные состояния, дерматит и экзема, поражение потовых желез, изъязвления кожи, фотосенсибилизация, акне, изменение цвета кожи, сухость кожи, заболевания ногтей и ногтевого ложа; *редко* – эксфолиация и десквамация кожи, буллезные состояния, нарушение структуры волос, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, лихеноидные реакции.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: нечасто – мышечные нарушения, повышение уровня креатинфосфокиназы в крови.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто – почечная недостаточность, кровь в моче, симптомы со стороны мочевого пузыря и уретры; *редко* – нефропатия (включая нефрит).

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: нечасто – нарушения менструального цикла и маточные кровотечения (включая аменорею), заболевания молочных желез; *редко* – сексуальная дисфункция.

Общие нарушения и реакции в месте введения: часто – лихорадка, боль (в любом месте), астения, зуд (в любом месте), реакции в месте инъекции; *нечасто* – озноб, гриппоподобное состояние, изменение восприятия температуры, ночная потливость, приливы; *редко* – свищ (любая локализация).

Лабораторные и инструментальные данные: нечасто – повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, увеличение времени свертывания крови; редко – повышение концентрации мочевой кислоты в крови.

Травмы, интоксикации и осложнения процедур: нечасто – повреждения кожи, нарушение заживления.

Помимо вышеуказанных НЛР при применении препарата Симзия® нечасто наблюдались: стеноз и непроходимость желудочно-кишечного тракта, ухудшение общего физического состояния, самопроизвольный выкидыш и азооспермия.

Описание отдельных нежелательных реакций

Инфекции

Частота новых случаев инфекций в плацебо-контролируемых КИ ревматоидного артрита составила 1,03 на пациента в год для всех пациентов, получавших препарат Симзия®, и 0,92 на пациента в год для пациентов, получавших плацебо. (В группу инфекций были включены) Инфекции состояли в основном из инфекций верхних дыхательных путей, инфекций мочевыводящих путей, инфекций нижних дыхательных путей и вирусных инфекций герпеса.

В плацебо-контролируемых КИ ревматоидного артрита было больше новых случаев серьезных инфекций в группах лечения препаратом Симзия® (0,07 на пациента в год; все дозы) по сравнению с плацебо (0,02 на пациента в год). Наиболее частыми тяжелыми инфекциями были пневмония, туберкулезная инфекция. Серьезные инфекции также включали инвазивные оппортунистические инфекции (например, пневмоцистоз, грибковый эзофагит, нокардиоз и диссеминированный опоясывающий герпес). Нет

данных о повышенном риске инфекций при длительном контакте с течением времени.

Частота новых случаев инфекций в плацебо-контролируемых КИ псориаза составила 1,37 на пациента в год для всех пациентов, получавших препарат Симзия[®], и 1,59 на пациента в год для пациентов, получавших плацебо. Инфекции состояли в основном из инфекций верхних дыхательных путей и вирусных инфекций (включая инфекции герпеса). Частота серьезных инфекций составила 0,02 на пациента в год у пациентов, получавших препарат Симзия[®]. Серьезных инфекций у пациентов, получавших плацебо, зарегистрировано не было. Данных за повышение риска развития инфекций с увеличением продолжительности применения препарата Симзия[®] получено не было.

Злокачественные новообразования и лимфопролиферативные заболевания

Исключая немеланомный рак кожи, в КИ препарата Симзия[®] у 4049 пациентов с *ревматоидным артритом* (9277 пациенто-лет) зарегистрировано 121 злокачественное новообразование (включая 5 случаев лимфомы). Случай лимфомы возникали с частотой 0,05 на 100 пациенто-лет, а меланомы — с частотой 0,08 на 100 пациенто-лет при применении препарата Симзия[®] в КИ ревматоидного артрита. Один случай лимфомы также наблюдался в КИ фазы III псориатического артрита.

За исключением немеланомного рака кожи, 11 злокачественных новообразований, включая 1 случай лимфомы, наблюдались в КИ препарата Симзия[®] по показанию «псориаз», в которых в общей сложности лечили 1112 пациентов, что составляет 2300 пациенто-лет.

Аутоиммунитет

В опорных КИ ревматоидного артрита у пациентов с отрицательным результатом на антинуклеарные антитела (ANA) в начале исследования у

16,7 % пациентов, принимавших препарат Симзия[®], развились положительные титры ANA по сравнению с 12,0 % пациентов в группе плацебо. Среди пациентов, у которых исходно был отрицательный результат на антитела к двухцепочечной ДНК, у 2,2% пациентов, принимавших препарат Симзия[®], развились положительные титры антител против двухцепочечной ДНК, по сравнению с 1,0% пациентов в группе плацебо. Как в плацебо-контролируемых, так и в открытых КИ ревматоидного артрита редко сообщалось о случаях волчаночноподобного синдрома. Были редкие сообщения о других иммуноопосредованных состояниях; причинно-следственная связь с приемом препарата Симзия[®] неизвестна. Влияние длительного лечения препаратом Симзия[®] на развитие аутоиммунных заболеваний неизвестно.

Реакции в месте введения

В плацебо-контролируемых КИ ревматоидного артрита у 5,8% пациентов, получавших препарат Симзия[®], развились реакции в месте инъекции, такие как эритема, зуд, гематома, боль, отек или кровоподтеки, по сравнению с 4,8% пациентов, получавших плацебо. Боль в месте инъекции наблюдалась у 1,5% пациентов, принимавших препарат Симзия[®], и ни в одном случае не приводила к синдрому отмены.

Повышение уровня креатинфосфокиназы

Частота повышения креатинфосфокиназы (КФК) в целом была выше у пациентов с аксиальным спондилоартритом по сравнению с популяцией с ревматоидным артритом. Частота была увеличена как у пациентов, получавших плацебо (2,8% против 0,4% в популяциях с аксиальным спондилоартритом и ревматоидным артритом соответственно), так и у пациентов, получавших препарат Симзия[®] (4,7% против 0,8% в популяциях с аксиальным спондилоартритом и ревматоидным артритом

соответственно). Повышение уровня КФК в исследовании аксиального спондилоартрита было в основном от легкого до умеренного, переходящим по своей природе и неизвестной клинической значимости; ни один из случаев не приводил к отмене лечения.

Передозировка

В рамках клинических исследований не было выявлено ограничений по дозе ввиду токсичности. При подкожном введении препарата Симзия® в дозе до 800 мг и внутривенном введении в дозе 20 мг/кг серьезных нежелательных явлений отмечено не было. В случае передозировки необходимо тщательное наблюдение за симптомами и состоянием пациента и проведение симптоматической терапии.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Одновременное применение препарата Симзия® с глюкокортикостероидами, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), анальгетиками, салицилатами, антибактериальными, противовирусными препаратами, а также иммунодепрессантами (азатиоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат) не оказывало влияния на параметры фармакокинетики препарата.

Влияние на способность управления транспортными средствами, 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.

Форма выпуска

Раствор для подкожного введения 200 мг/мл.

По 1,0 мл препарата в однодозовые шприцы из прозрачного бесцветного боросиликатного стекла (тип I) с асимметричным упором для пальцев и шток-поршнем с резиновым уплотнителем, снабженные инъекционной иглой из нержавеющей стали 25G x 1/2” с резиновым (бутадиеновая резина, содержащая 7% эпоксипрена-производное натурального латекса) защитным колпачком и внешним колпачком из полипропилена, оборудованным кольцом для удобства вскрытия.

По 2 шприца помещают в контурную упаковку из листового пластика (коррекс).

По 1 коррексу в комплекте с 2 индивидуально упакованными салфетками, пропитанными изопропанолом 70%, вместе с инструкцией по применению помещают в картонную упаковку-книжечку типа «Бумажник».

Вторичная упаковка имеет систему контроля первого вскрытия и защитную голограмму.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре от 2 до 8°C.

Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

Германия

Веттер Фарма-Фертигунг ГмбХ и Ко. КГ,
Айзенбанштрассе 2-4, 88085 Лангенарген.

Организация, осуществляющая упаковку и выпускающий контроль качества

Бельгия

ЮСБ Фарма СА,
Шемин дю Форе, Б-1420 Брэйи-л`Аллю.

Владелец регистрационного удостоверения

Бельгия

ЮСБ Фарма СА,
Алле де ля Решерш 60, Б-1070 Брюссель.

Представитель владельца регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ЮСБ Фарма»,

105082, Москва, Переведеновский пер., д.13, стр. 21.

Тел.: +7 (495) 644-3322.

Факс: +7 (495) 644-3329.