

«Қазақстан Республикасы  
Денсаулық сақтау министрлігі  
Медициналық және  
фармацевтикалық бақылау  
комитеті» РММ төрағасының  
2024 ж. «05» ақпан  
№ N071349 бұйрығымен  
**БЕКІТІЛГЕН**

## **ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ**

### **1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТ АТАУЫ**

Симпони, инъекцияға арналған 50 мг/0.5 мл ерітінді SmartJect® құрылғысы бар автоинжекторда

### **2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ**

#### **2.1 Жалпы сипаттамасы**

Голимумаб\*

\* Рекомбинантты ДНҚ технологиясын қолдана отырып, тышқан гибридомасының жасушалар желісі өндіретін IgG1к класына жататын адамның моноклонды антиденесі.

#### **2.2 Сапалық және сандық құрамы**

Бір автоинжектордың ішінде

*белсенді зат* – голимумаб, 50 мг,

Дәрілік препарат құрамында бар екені ескерілу керек қосымша заттар - сорбитол, 20.5 мг.

Қосымша заттардың толық тізімін 6.1 тармағынан қараңыз.

### **3. ДӘРІЛІК ТҮРІ**

Инъекцияға арналған ерітінді

Түссізден ашық сары түске дейінгі боzaңданатын ерітінді.

### **4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕРІ**

#### **4.1 Қолданылуы**

*Ревматоидтық артрит (РА)*

Симпони метотрексатпен (МТ) біріктіріп қолдануға көрсетілген:

- метотрексатты қоса, ауруды модификациялайтын ревматизмге қарсы препараттармен (АМРҚП) емге қанағаттанарлықсыз жауап беретін ересектердегі белсенділігі орташа және ауыр ревматоидтық артрит емі ретінде
- бұрын метотрексатпен ем алмаған ересектердегі ауыр, белсенді және үдемелі ревматоидтық артрит емінде.

Симпони препаратын метотрексатпен біріктіру буындар патологиясының үдеу жиілігін төмендететіні көрсетілген, бұл рентгенография көмегімен көріністеледі және олардың функциялық жағдайын жақсартады.

*Ювенильді идиопатиялық артрит*

*Полиартикулярлық ювенильді идиопатиялық артрит (пЮИА)*

50 мг Симпони метотрексатпен (МТ) біріктірілімде метотрексатпен алдыңғы емдеуде жауап қанағаттанарлықсыз болғаны анықталған, 2 және одан жоғары жастағы балаларда ювенильді идиопатиялық артритті емдеу үшін көрсетілген.

*Псориаздық артрит (ПсА)*

Бұрын ауруды модификациялайтын ревматизмге қарсы препараттармен (АМРҚП) емдеуге қанағаттанарлықсыз жауап берген ересектерде Симпони монотерапия ретінде немесе метотрексатпен біріктіріліп белсенді және үдемелі псориаздық артритті емдеуге

көрсетілген. Симпони препаратының шеткері буындар патологиясының үдеу жиілігін төмендететіні көрсетілген, бұл көптеген буындарды симметриялық қамтыған аурудың қосалқы типтері бар пациенттерде рентгенография арқылы көріністелді, сондай-ақ функциялық жағдайды жақсартады.

*Аксиальді спондилоартрит*

*Шорбуынданатын спондилит (ШС)*

Симпони дәстүрлі емге жауабы қанағаттанарлықсыз болған ересектердегі белсенді ауыр шорбуынданатын спондилитті емдеуге көрсетілген.

*Рентгенографиялық емес аксиальді спондилоартрит (ре-АксСА)*

Симпони препараты қабынуға қарсы стероидты емес препараттармен (ҚҚСП) емдеуге қанағаттанарлықсыз жауап білінген немесе ҚҚСП-ға жақпаушылық болған ересек пациенттерде магниттік-резонанстық томография (МРТ) кезінде байқалған С-реактивті ақуыз (СРА) концентрациясының жоғарылауы және/немесе сәйкесінше өзгерістері сияқты қабынудың объективті белгілерімен байқалатын белсенді ауыр рентгенографиялық емес аксиальді спондилоартритті емдеу үшін көрсетілген.

*Ойықжаралы колит (ОЖК)*

Симпони дәстүрлі (кортикостероидтар мен 6-меркаптопурин немесе азатиоприн қолданылатын) емге жауап жеткіліксіз болып шыққан ересек пациенттерде, немесе дәстүрлі ем жақпайтын немесе қарсы көрсетілімдер болған жағдайда, ауырлық дәрежесі орташа және ауыр ойық жаралы колитті емдеу үшін қолданылады.

#### **4.2 Дозалау режимі және қолдану тәсілі**

Симпони емін ревматоидтық артритті, полиартикулярлық ювенальді идиопатиялық артритті, псориаздық артритті, шорбуынды спондилитті, рентгенографиялық емес аксиальді спондилоартритті немесе ойықжаралы колитті диагностикалау және емдеу тәжірибесі бар білікті дәрігерлердің бақылауымен бастау және жүргізу қажет.

Пациент ықтимал жағымсыз әсерлері, салдары туралы және қандай да бір жағымсыз құбылыстар туындаған кезде хабардар етілу керек.

##### **Дозалау режимі**

*Ревматоидтық артрит (РА)*

Симпони 50 мг дозада айына бір рет, айдың белгілі бір күнінде тері астына енгізіледі.

Симпони препаратын метотрексатпен біріктіріп қолдану қажет.

*Псориаздық артрит (ПсА), шорбуынданатын спондилит (ШС), рентгенографиялық емес аксиальді спондилоартрит (ре-АксСА)*

Симпони 50 мг дозада айына бір рет, айдың белгілі бір күнінде тері астына енгізіледі.

Қолда бар деректерге сай, барлық көрсетілімдер бойынша клиникалық жауапқа, әдетте, ем басталған соң (препараттың 3-4 дозасын енгізуден соң) 12-14 апта ішінде жетеді. Осы кезең ішінде емдегенде емдік әсер білінбеген пациенттерде емдеуді жалғастыру мәселесін қайта қарастыру қажет.

*Дене салмағы 100 кг асатын пациенттер.*

РА, ПсА, ШС немесе ре-АксСА бар, дене салмағы 100 кг асатын, препараттың 3-4 дозасын енгізуден кейін қанағаттанарлық клиникалық жауапқа жетпеген пациенттерде барлық жоғарыда көрсетілген көрсетілімдер үшін голимумабтың дозасын айына 1 рет 100 мг дейін арттыру мәселесін қарастыруға болады. Бұл орайда дәрілік препаратты 100 мг дозада қолдану аясында анықталған күрделі жағымсыз реакциялар қаупінің 50 мг дозамен салыстырғанда жоғарылауын ескеру қажет. Препараттың 3-4 қосымша дозасын (100 мг-ден) енгізуден кейін емдік әсері білінбеген пациенттерде емді жалғастырудың мақсатқа сай екендігін қарастыру керек.

*Ойықжаралы колит*

*Дене салмағы 80 кг-ден аз пациенттер*

Симпони бастапқы 200 мг (50 мг-ден 4 инъекциясы), содан соң 2-аптада 100 мг дозада (50 мг-нан 2 инъекция) тағайындалады. Қанағаттанарлық клиникалық жауапқа қол

жеткізген пациенттерге 6-аптада 50 мг дозада, содан соң әр 4 апта сайын тағайындалады. Клиникалық жауабы қанағаттанарлықсыз пациенттер 6-аптада 100 мг дозада (50 мг-ден 2 инъекциясы), содан соң әр 4 апта сайын жалғастыруына болады.

*Дене салмағы 80 кг тең немесе одан жоғары пациенттер*

Симпони бастапқы 200 мг дозада (50 мг-ден 4 инъекция), содан соң 2-аптада 100 мг (50 мг-ден 2 инъекция), содан соң әр 4 апта сайын 100 мг-ден (50 мг-ден 2 инъекция) тағайындалады.

Демеуші ем кезінде кортикостероидтардың дозасын клиникалық нұсқауларға сәйкес титрлеуге болады.

Қолжетімді мәліметтер клиникалық жауапқа, әдетте, 12-14 апта емделуден кейін (4 дозасынан соң) жетуге болатынын көрсетеді. Аталған мерзім ішінде емдік әсері байқалмаған пациенттерде емдеуді жалғастыру мәселесін қайта қарастыру қажет.

*Препаратты енгізуді өткізіп алу*

Егер пациент Симпони препаратын жоспарланған күні енгізуді ұмытса, өткізіп алған дозаны пациент бұл жөнінде еске түсірген бойда бірден енгізу қажет. Өткізіп алған дозаның орнын толтыру үшін препараттың қосарлы дозасын енгізу керек еместігін пациенттерге түсіндіру қажет.

Төменде берілген деректерге сай, препараттың келесі дозасын енгізу қажет:

- егер препаратты енгізуді өткізіп алғаннан кейін 2 аптадан аз уақыт өтсе, пациент препарат дозасын енгізіп, препаратты енгізудің бастапқы кестесін ұстануы тиіс
- егер препаратты енгізуді өткізіп алғаннан кейін 2 аптадан көп уақыт өтсе, пациент препарат дозасын енгізіп, осы инъекция жасалған күннен бастап, ары қарай препаратты енгізудің ай сайынғы жаңа кестесін ұстануы тиіс.

### **Пациенттердің ерекше топтары**

*Егде жастағы адамдар ( $\geq 65$  жас)*

Егде жастағы адамдарда дозасын түзету қажет емес.

*Бүйрек және бауыр функциясының бұзылуы*

Осы пациенттер қауымында Симпони препаратының әсері зерттелмеген. Препаратты дозалауға қатысты нұсқаулар жоқ.

*Балалар*

Полиартикулярлық ювенильді идиопатиялық артриті бар пациенттерді қоспағанда, 18 жасқа дейінгі пациенттерде Симпони препаратының қауіпсіздігі мен тиімділігі әзірге анықталмаған.

*Полиартикулярлық ювенильді идиопатиялық артрит*

Симпони 50 мг дозада айына бір рет тері астына, дене салмағы 40 кг кем болмайтын балаларға айдың үнемі бір күнінде енгізіледі. Салмағы 40 кг-нан аз полиартикулярлық ювенильді идиопатиялық артриті бар балалар үшін шприц-қаламда инъекцияға арналған Симпони ерітіндісі (VarioJect®), 45 мг/0.45 мл бар.

Қолда бар деректер әдетте клиникалық жауапқа емнің 12 аптасынан 14 аптасына дейінгі аралықта жететіндігін айғақтайды (3-4 дозадан кейін).

Бұл кезең ішінде емдік әсері анықталмаған балаларда емді жалғастыру туралы мәселені қайта қарастыру керек.

### **Қолдану тәсілі**

Симпони тері астына қолдануға арналған. Емдеуші дәрігердің шешімі бойынша, теріастылық инъекциялар әдістемесін қажетті үйренуден кейін пациенттер Симпони препаратын өз бетінше, қажет болса, ары қарай дәрігерлік бақылаумен енгізе алады. Пациенттерге төменде берілген препаратты енгізу жөніндегі толық нұсқаулыққа сәйкес Симпони препаратын толық көлемде енгізу қажеттігін түсіндіру қажет.

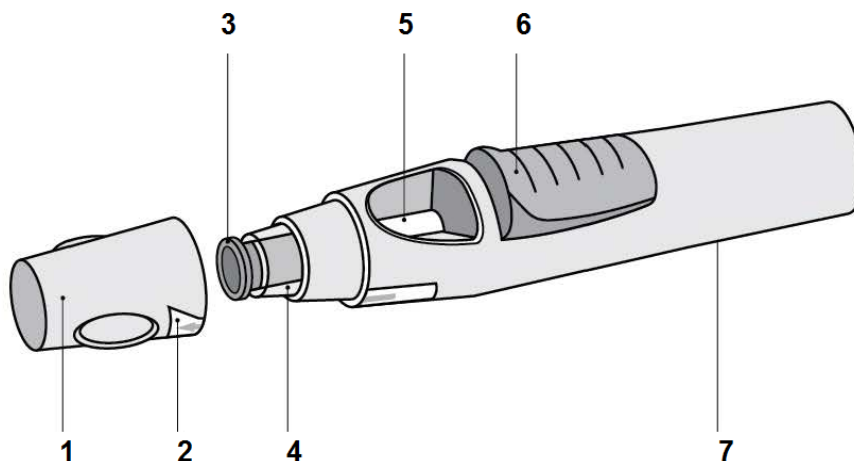
Инъекция алдында бір реттік SmartJect (Смарт Джект) автоинжекторын тоңазытқыштан шығарып алып, оны бөлме температурасында 30 минут бойы ұстау қажет. Сілкуге болмайды!

Ерітінді мөлдір немесе сәл бозанданатын, түссіз немесе ашық-сары түсті болады және ішінде мөлдір немесе ақ ақуыз бөлшектерінің аздаған мөлшері болуы мүмкін. Ақуызы бар ерітінділер үшін ішінде олардың болуына жол беріледі. Ауа көпіршіктерінің болуына жол беріледі. Егер ерітінді түсін өзгертсе, бұлыңғыр немесе ішінде көрінетін бөгде бөлшектері болса, Симпони препаратын қолдануға болмайды.

### **Препаратты енгізу жөніндегі нұсқаулар**

*Автоинжектор қандай болады*

Автоинжектор пластик корпусының ішіне салынған, алдын ала толтырылған шприцтен тұрады (төменнен қараңыз).



1 – қорғағыш қалпақша

2 – қорғағыш үлбір

3 – жасыл түсті сақтандырғыш төлке

4 – мөлдір бөлік

5 – тексеру терезесі

6 – түйме

7 – жарамдылық мерзімі көрсетілетін орын

### *Инъекция үшін ұсынылатын орындар*

Препаратты санның алдыңғы беткейінің ортаңғы бөлігіне енгізуге болады. Сонымен қатар Сіз препаратты ішіңіздің төменгі бөлігіне де, кіндік астындағы шамамен 5 см аумақты қоспағанда, кіндіктің астына енгізуіңізге болады. Препаратты терінің ауырсыну бар, көгерген, қызарған, қабыршықтанған немесе тығызданған бөліктеріне енгізбеңіз. Тыртықтар бар немесе созылған бөліктерге енгізбеңіз. Егер бірнеше инъекцияны енгізу қажет болса, онда инъекцияларды денедегі инъекцияға арналған түрлі орындарға енгізу керек.



*Инъекцияға арналған орындар*



Препараттың инъекциясын иыққа салмау керек, өйткені ол автоинжектордың сынып қалуына және/немесе байқаусызда жарақат алуға әкеп соқтыруы мүмкін.

*Препаратты бір реттік SmartJect® автоинжекторымен енгізу*

Ішінде препараты бар бір реттік автоинжекторды картон қорапшасынан суырып алыңыз. Автоинжектордың корпусы мен қорғағыш үлбірі зақымданбағанына көз жеткізіңіз.

*Қолыңызды жуыңыз және инъекция орнын тазалаңыз*

Қолыңызды әбден жуыңыз және инъекция орнын антисептикке малынған мақта тампонымен сүртіңіз.

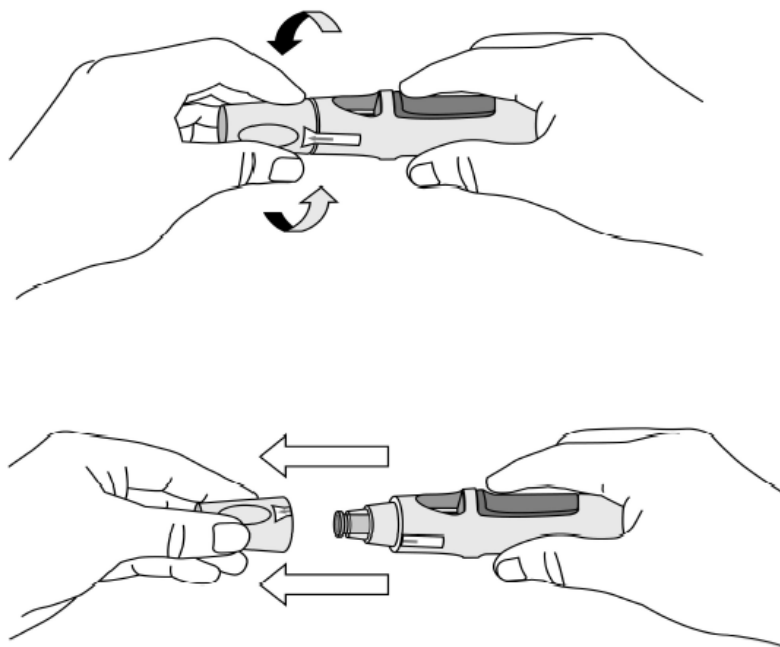
*Инъекцияны енгізу*

Егер Сіз препаратты енгізуге дайын болмасаңыз – қорғағыш қалпақшасын алып тастамаңыз, өйткені препаратты қорғағыш қалпақшасы алынып тасталғаннан кейін 5 минут ішінде енгізу қажет.

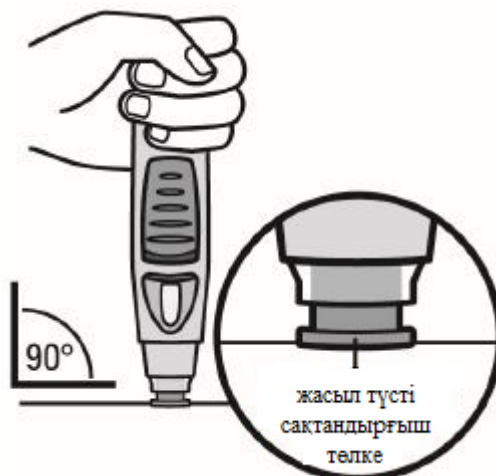
*Қалпақшасын ашу*

Сіз препаратты енгізуге дайын болған кезде – қорғағыш қалпақшасын абайлап, қорғағыш үлбірінің бүтіндігін бұзбайтындай қылып бұраңыз. Бір жағына қарай тартыңыз және қорғағыш қалпақшасын алып тастаңыз.

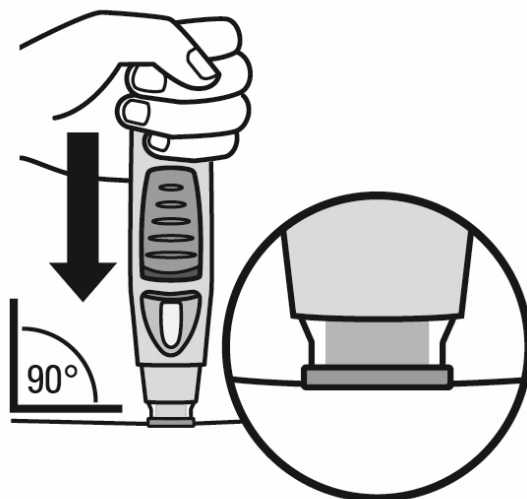
Қорғағыш қалпақшасын ашып тастағаннан кейін оны орнына қайта салуға болмайды - бұл құрылғының ішіндегі инені зақымдауы мүмкін. Егер Сіз қорғағыш қалпақшасы жоқ автоинжекторды жерге түсіріп алсаңыз, оны пайдаланбаңыз.



**Теріні жиырмай, автоинжекторды теріге тығыз тақаныз**



Автоинжекторды қолыңызға көгілдір түйменің үстіне, сізге оны ұстау ыңғайлы болатындай қылып орналастырыңыз. Жасыл түсті сақтандырғыш төлкесі теріге барынша тығыз тиіп тұрғанына көз жеткізіңіз. Егер препаратты енгізу кезінде құрылғы орнықсыз тұрса, инесінің майысып кету қаупі пайда болады. Препаратты енгізген кезде байқаусызда инені шаншып алмау үшін теріні жиырмау керек. Көгілдір түймеге қол тигізбеңіз және автоинжекторды инъекция орнына орналастыру кезінде оны басаңыз.

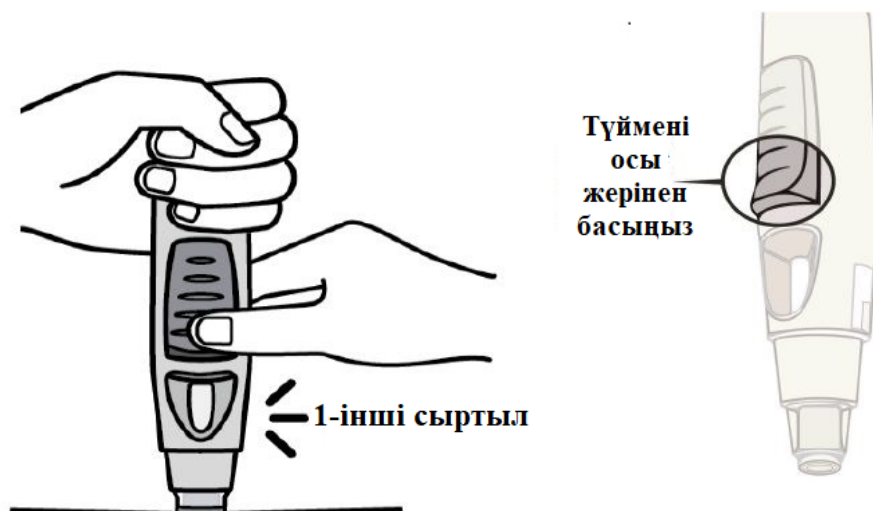


Автоинжектордың ашық ұшын теріге 90 градус бұрыштап, айтарлықтай басыңқырап, жасыл түсті сақтандырғыш төлке сі мөлдір секцияға келгенше тығыз тақаңыз. Мөлдір секцияның сыртында жасыл түсті сақтандырғыш төлкенің тек жалпағырақ бөлігі қалуы тиіс.

Сақтандырғыш төлке мөлдір секцияда тұрмайынша түймесін басаңыз. Сақтандырғыш төлке басылған сәтке дейін көгілдір түймені басу құрылғының істен шығуына алып келуі мүмкін.

Теріні жиырмай-ақ, инъекцияны жасай беріңіз.

**Препаратты енгізу үшін түймені басыңыз**



Автоинжекторды теріге тығыз тақап тұрып, енгізуді бастау үшін екінші қолыңызбен түйменің алдыңғы көтеріңкі бөлігін басыңыз. Автоинжектор теріге тығыз

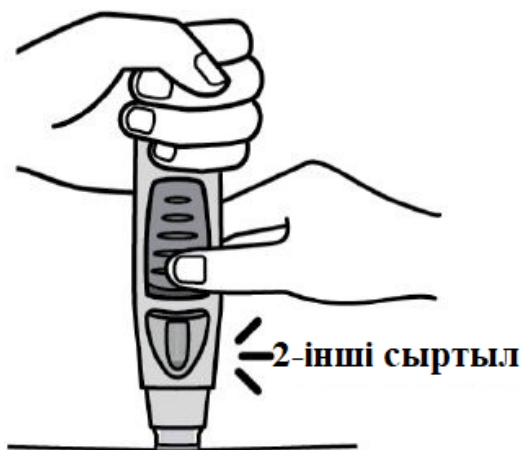
тақалмайынша, ал сақтандырғыш төлке мөлдір секцияның ішіне орналаспайынша, түймені басаңыз.

Түймені басқаннан кейін ол басылған қалпында қалады, сондықтан сізге оны басып тұруды жалғастыру керек емес.

*Ескертпе:* егер түймені басу қиынға соқса, оны қаттырақ басу керек емес. Түймені босатып, автоинжекторды көтеріңкіреңіз және манипуляцияны қайталаңыз. Сіз түймені, жасыл түсті сақтандырғыш төлке теріге барынша тығыз тақалмай тұрып басып тұрмағандығыңызға көз жеткізіңіз, және тек содан кейін ғана түймені басыңыз.

Бірінші сырт еткен дыбыс инъекцияның басталғанын білдіреді. Ондай сәтте ешбір жағдайда автоинжекторды инъекция аумағынан ажыратып алмаңыз! Егер сіз автоинжекторды теріден ажыратып алсаңыз, онда препараттың бүкіл дозасы енгізілмей қалуы мүмкін.

Екінші сырт еткен дыбыс естілгенге дейін автоинжекторды инъекция аумағына тығыз тақап тұра беріңіз. Әдетте бұл 3-6 секундқа созылады, бірақ 15 секундқа дейін созылуы да мүмкін. Екінші сырт еткен дыбыс инъекцияның аяқталғанын, және инесінің кері қарай автоинжекторға кіргенін білдіреді.



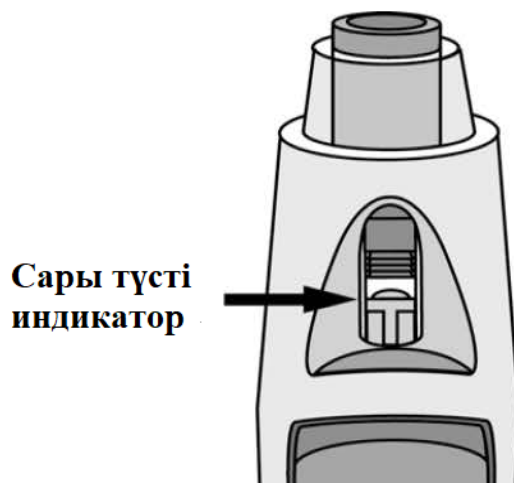
Автоинжекторды препарат енгізілген аумақтан ажыратып алыңыз.

*Ескертпе:* егер сіз сырт еткен дыбысты естімесеңіз, түймені алғаш басқан сәттен бастап 15 секунд есептеп санаңыз, содан соң автоинжекторды инъекция орнынан ажыратып алыңыз.

Инъекция орнында аздаған мөлшерде қан немесе сұйықтық пайда болуы мүмкін. Бұл қалыпты жағдай. Инъекция орнына антисептикке малынған мақта тампонын басыңыз және 10 секунд ұстап тұрыңыз. Инъекция орнын ысқыламаңыз. Қажет болса бұласырмен жабыстырып қойыңыз.

Бүріккеннен кейін сары индикатор пайда болғандығына көз жеткізу үшін, тексеру терезесін тексеріңіз. Бұл автоинжектордың тиісінше іске қосылғандығын көрсетеді.

Сары индикатор бір реттік шприцтің плунжерімен жалғанып тұрады. Егер тексеру терезесінде сары индикатор пайда болмаса, сәйкесінше плунжері жеткілікті жылжымайды және инъекция жасалынбайды. Сары индикатор тексеру терезесінің жартысына жуығын алып тұруы мүмкін. Бұл қалыпты жағдай. Егер сіз тексеру терезесінде сары индикаторды көріп тұрмасаңыз немесе сіз дозасы енгізілген жоқ деп есептесеңіз, дәрігердің көмегіне жүгініңіз. Екінші дозасын өзіңіздің дәрігеріңізбен келісіп алмай енгізбеңіз.



Пайдаланылған автоинжекторды қалдықтардың осындай түрлерін жоюға арналған жергілікті талаптарға сәйкес жою керек.

#### 4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар

- белсенді затқа немесе 6.1 бөлімінде аталған қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық
- туберкулездің (ТБ) белсенді түрі немесе басқа да ауыр инфекциялар, мысалы, сепсис және оппортунистік инфекциялар
- жүрек функциясының орташа немесе ауыр жеткіліксіздігі (NYHA III/IV класы)

#### 4.4 Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтандыру шаралары

##### *Қадағалануы*

Биологиялық дәрілік препараттардың қадағалануын жақсарту үшін, қолданылып отырған препараттың саудалық атауы мен серия нөмірі нақты көрсетілуі тиіс.

##### *Инфекциялар*

Голимуабпен емдеуді бастамас бұрын, сондай-ақ ем аясында және ем аяқталған соң, туберкулезді қоса, болуы мүмкін инфекцияларды анықтау үшін пациенттердің жай-күйіне тұрақты бақылау жасау қажет. Голимуабтың организмнен шығарылуы 5 айға дейін созылуы мүмкін болғандықтан, осы кезең ішінде бақылауды жалғастыру қажет. Егер пациентте ауыр инфекция немесе сепсис дамыса, голимуабпен ары қарай ем жүргізуге болмайды.

Инфекцияның клиникалық мәнді және белсенді түрлеріне шалдыққан пациенттерге голимуабпен ем жүргізуге болмайды. Созылмалы инфекциясы бар немесе анамнезінде инфекцияның қайталануы көрсетілген пациенттерді голимуабпен емдеу мәселесін шешуде сақ болу қажет. Пациенттерге инфекцияларды дамытатын әлеуетті қауіп факторларының әсерін мүмкіндігінше болдырмауға кеңес беру қажет.

ИНФ-α блокаторларын қабылдайтын пациенттер күрделі инфекциялардың дамуына көп дәрежеде бейім болып келеді.

Голимуабпен ем қабылдап жүрген пациенттерде бактериялық (сепсис және пневмонияны қоса), микобактериялық (туберкулезді қоса), инвазиялық зенді және оппортунистік инфекциялардың, соның ішінде өліммен аяқталумен бірге дамуы хабарланған. Осы күрделі инфекциялардың кейбірі қатарлас иммуносупрессиялық ем алған пациенттерде білінді, бұл бастапқы аурудың болуынан тыс, инфекциялардың дамуына бейімдеуі мүмкін. Пациенттердің жағдайын тұрақты бақылау және жаңа инфекциялары дамыған пациенттердің жай-күйіне толық диагностикалық баға беру қажет.

Голимуабпен емдеуді пациентте жаңа күрделі инфекция немесе сепсис дамығанда тоқтатып, сондай-ақ микробқа қарсы немесе зенге қарсы тиісті емді бастау және оны



инфекциялық ауруды бақылауға жеткенше жүргізу қажет. Инвазиялық зенді инфекциялар (мысалы, гистоплазмоз, кокцидиомикоз немесе бластомикоз) бойынша эндемиялық аумақтарда тұратын немесе уақытша болған пациенттерде емді бастамас бұрын голиумабпен емдеудің артықшылықтары мен қауіпін жан-жақты бағалау қажет. Голиумабпен ем қабылдаған қауіп тобындағыларда күрделі жүйелік аурулар дамыған жағдайда инвазивтік зендік инфекция қауіпін болжауға болады. Бұл пациенттерде диагностиканы және зенге қарсы емді егер ол мүмкін болса, инвазивтік зендік инфекциясы бар пациенттерді күтуден тәжірибесі бар дәрігермен кеңесуден кейін жүргізу керек.

#### *Туберкулез*

Голиумабпен ем қабылдап жүрген пациенттерде туберкулез дамығаны туралы хабарланған. Осы хабарламалардың көпшілігінде туберкулездің жергілікті немесе өкпеден тыс диссеминацияланған түрлерінің байқалғанын айта кету керек. Голиумабпен емдеуді бастар алдында туберкулездің белсенді немесе белсенді емес («латентті») түрлерінің бар-жоғын анықтау үшін пациенттерді тексеруден өткізу қажет. Бұл тексеруде пациенттегі ауру анамнезінің толық жиналуы, соның ішінде туберкулездің дамуы немесе бұрын туберкулезбен науқастармен болуы мүмкін қарым-қатынас туралы, сондай-ақ осының алдындағы және/немесе ағымдағы иммуносупрессиялық ем жөнінде деректер қамтылуы тиіс. Барлық пациенттерде тиісті скрининг тестілерін, яғни туберкулиндік тері сынамасын немесе қан талдауын және кеуде қуысы ағзаларына рентгенография (қолданыстағы нұсқауларға сәйкес) жасау қажет. Пациенттің картасына осы зерттеулер жөніндегі деректерді тіркеу ұсынылады. Препарат тағайындаған тұлғалар, атап айтқанда, ауыр сипатты аурулары немесе иммундық жүйесінің әлсіреуі бар пациенттерде туберкулиндік тері сынамасының жалған-теріс нәтижелерінің қауіпін жөнінде білуі тиіс.

Туберкулездің белсенді түрі диагнозы анықталған жағдайда, голиумабпен емдеуді бастауға болмайды.

Егер туберкулездің латентті түрінің болуына күдік туса, туберкулезді емдеу тәжірибесі бар дәрігерден кеңес алу қажет. Төменде сипатталған барлық жағдайларда голиумабпен емдеудің пайда/қауіп арақатынасын мұқият бағалау қажет.

Егер туберкулездің белсенді емес ("латентті") түрі диагнозы анықталса, голиумабпен емдеуді бастар алдында қолданыстағы нұсқауларға сәйкес туберкулезге қарсы препараттардың көмегімен туберкулездің латентті түрін емдеуді бастау керек.

Туберкулез дамуының бірнеше немесе елеулі қауіп факторлары бар, сондай-ақ туберкулездің латентті түріне тест нәтижелері теріс болған пациенттерде голиумабпен емдеуді бастар алдында туберкулезге қарсы ем тағайындау мәселесін қарастыру қажет. Бұрын туберкулездің латентті немесе белсенді түрі білінген және талапқа сай емдеу курсы жүргізілгеніне дәлел жоқ пациенттерді голиумабпен емдеуді бастар алдында да туберкулезге қарсы ем қолдануды қарастыру қажет.

Латентті туберкулезді емдеу кезінде және одан кейін ем қабылдап жүрген пациенттерде белсенді туберкулездің даму жағдайлары хабарланған. Голиумабпен ем қабылдап жүрген пациенттерге, соның ішінде латентті туберкулезге тест нәтижелері теріс болған пациенттер, және латентті туберкулез бойынша ем алатын пациенттер, және бұрын туберкулезден емделген пациенттерге белсенді туберкулез белгілері мен симптомдарының білінуі тұрғысынан мұқият қадағалау қажет болады.

Барлық пациенттерге голиумабпен емделу аясында туберкулездің дамуын айғақтайтын белгілер/симптомдар (мысалы, персистирлеуші (тұрақты) жөтел, жалпы әлсіздік/дене салмағының төмендеуі, субфебрильді температура) білінгенде дәрігерге қаралу керекін түсіндіру қажет.

#### *В гепатиті вирусының реактивациясы*

Голиумабты қоса, ИНФ-α антагонистерімен ем алатын, вирустың созылмалы тасымалдаушылары (яғни, вирустың беткейлік антигеніне оң реакция болады) болып

табылатын пациенттерде В гепатитінің реактивациясы туралы хабарламалар бар. Кейбір жағдайларда өліммен аяқталу болды.

Голимумабпен емдеуді бастар алдында HBV инфекциясына тексеру өткізу қажет. HBV инфекциясына оң реакция білінген пациенттер В гепатитін емдеу тәжірибесі бар дәрігерлерден кеңес алу қажет.

Емдеу аясында, сондай-ақ ем аяқталған соң бірнеше ай ішінде HBV инфекциясы белсенділенуінің болжамды белгілері мен симптомдарын анықтау үшін голимумабпен емдеу қажет болатын HBV вирусын тасымалдаушылардың жағдайын тұрақты бақылау қажет. HBV реактивациясының профилактикасына арналған ИНФ- $\alpha$  антагонистерімен біріктірілген вирусқа қарсы емді пайдаланумен HBV тасымалдаушылары болып табылатын пациенттерді емдеу жөнінде тиісті деректер жоқ. HBV реактивациясы дамиды пациенттерге голимумабпен емдеуді тоқтатып, демеуші еммен біріктірілген вирусқа қарсы тиімді емді бастау қажет.

#### *Қатерлі ісіктер және лимфопрлиферациялық аурулар*

Қатерлі ісіктердің дамуында ИНФ блокаторларымен емдеудің әлеуетті рөлі белгісіз. Қолда бар деректерге сай, ИНФ- $\alpha$  антагонистерімен ем алатын пациенттерде лимфомалар, лейкоздар немесе басқа да қатерлі ісіктердің болжамды даму қаупін жоққа шығаруға болмайды. Анамнезінде қатерлі ісіктері бар пациенттерде ИНФ- $\alpha$  блокаторларымен емдеуді тағайындау мәселесін шешуде, сондай-ақ қатерлі ісіктердің дамуы бар пациенттерде емді жалғастыру мәселесін шешуде сақ болу қажет.

#### *Балалардағы қатерлі ісіктер*

ИНФ- $\alpha$  бөгейіш препараттармен ем алған ( $\leq 18$  жаста емдеуді бастаған) балаларда, жасөспірімдерде және жас адамдарда (22 жасқа дейінгі) қатерлі ісіктердің (соның ішінде өліммен аяқталған) дамуы жөнінде постмаркетингтік хабарламалар бар. Осы жағдайлардың шамамен жартысында лимфомалардың дамуы білінді. Басқа жағдайларда, әдетте, иммуносупрессия кезінде дамиды, сирек түрлерін қоса, басқа да қатерлі ісіктер білінді. ИНФ бөгейіштерімен ем алатын балалар мен жасөспірімдерде қатерлі ісіктердің даму қаупін жоққа шығаруға болмайды.

#### *Лимфома және лейкоз*

Голимумабты қоса, ИНФ- $\alpha$  бөгейіш барлық препараттардың клиникалық зерттеулерінің бақыланатын фазаларында лимфома жағдайлары, пациенттердің бақылау топтарымен салыстырғанда, ИНФ- $\alpha$  блокаторларымен ем алған пациенттер арасында жиірек байқалды. Симпони препаратының ІІв және ІІІ фазадағы клиникалық зерттеулерінде голимумабпен ем қабылдап жүрген пациенттердегі лимфоманың кездесу жиілігі жалпы қауымда күтілген жиілігінен жоғары болды. Голимумабпен ем қабылдаған пациенттерде лейкоз жағдайлары білінді. Белсенділігі жоғары қабыну ауруларының ұзаққа созылуымен ревматоидты артриті бар пациенттерде лимфоманың және лейкоздың бастапқы қаупінің жоғарылауы білінеді, бұл қауіптің бағалануын қиындатады.

Басқа ИНФ-бөгейіштерін қолданғанда сирек жағдайларда гепатоспленарлық Т-жасушалық лимфоманың (HSTCL) дамуы байқалған. Бұл Т-жасушалық лимфоманың сирек типі аса агрессивті өтеді және, әдетте, өлімге алып келеді. Осы пациенттердің көпшілігі ер жынысты жасөспірімдер немесе кәмелеттік жастағы жас адамдар болды. Пациенттердің барлығы дерлік диагноз қою кезінде немесе бұған дейін ИНФ бөгейіштерімен бірге азатиопринді (АЗА) немесе 6-меркаптопуринді (6-МР) қабылдаған. Голимумаб пен АЗА немесе 6-МР біріктірілімінің ықтимал қауіптілігі мұқият зерттелуі тиіс. ИНФ бөгейіштерімен емделіп жүрген пациенттерде гепатолиенальді Т-жасушалық лимфоманың даму қаупін жоққа шығаруға болмайды.

#### *Лимфомадан тыс, басқа да қатерлі ісіктер*

Ревматоидтық артриті, псориаздық артриті және шорбуынданатын спондилиті және ойықжаралы колиті бар пациенттер қатысқан Симпони препаратының бақыланатын клиникалық зерттеулерінің ІІв және ІІІ фазаларында қатерлі ісіктердің (терінің

меланомалы емес қатерлі ісіктерін қоспағанда) жиілігі голimumабпен емделу тобы мен бақылау тобында ұқсас болды.

#### *Дисплазия/жуан ішектің қатерлі ісігі*

Голimumабтың дисплазияны немесе жуан ішектің қатерлі ісігінің даму қаупін арттыратын-арттырмайтыны белгісіз. Дисплазияның немесе жуан ішектің қатерлі ісігінің жоғары даму қаупіне бейім (мысалы, ұзаққа созылған ойық жаралы колиті немесе бастапқы склероздаушы холангиті бар пациенттер) немесе бұрын расталған дисплазиясы немесе жуан ішектің қатерлі ісігі бар ойық жаралы колитке ұшыраған барлық пациенттер дисплазия белгілерін анықтау үшін дәрілік препаратты қолдану басталғанға дейін де, қолдану кезеңінде де жүйелі тексеруден өтуі тиіс. Бұл тексеру қолданыстағы нұсқауларға сәйкес колоноскопия мен биопсияны қамтуы керек. Голimumабты қолдану кезеңінде алғаш анықталған дисплазияның әр жағдайы емдеуді жалғастыру немесе тоқтату шешімін қабылдаудың қажеттілігімен байланысты мұқият қарастырылуы тиіс; шешім әр жеке жағдайда емнің қауіптері пен пайдасын бағалау негізінде қабылдануы тиіс.

Ауыр персистенетін демікпеге шалдыққан пациенттерде голimumабты қолдану бағаланатын клиникалық зерттеуде голimumабты қабылдаған пациенттердегі қатерлі ісіктер бақылау тобындағыдан жиірек кездесті. Осы деректің мәнділігі анықталмаған. ИНФ-α басқа тежегіші – инфликсимаб қолданылған клиникалық зерттеуде орташа және ауыр ӨСОА бар пациенттерде, бақылау тобымен салыстырғанда, ИНФ тежегіші тобында өкпе, бас және мойын ісіктерінің жоғары жиілігі тіркелген. Пациенттердің барлығы шылымқорлар болған. Өкпенің созылмалы обструкциялық аурулары бар пациенттерде, сондай-ақ қарқынды шылым шегу салдарынан қатерлі ісіктер қаупінің жоғарылауы бар пациенттерде кез келген ИНФ-α антагонисін қолдану кезінде сақ болу қажет.

#### *Тері обыры*

Меланома және Меркель карциномасы ИНФ-бөгейіштерімен, соның ішінде голimumабпен емделген пациенттерде тіркелген. Теріні мезгіл-мезгіл тексеріп отыру барлық пациенттер үшін, әсіресе, тері обырын дамытатын қауіп факторлары бар болғанда ұсынылады.

#### *Жүрек функциясының іркілісті жеткіліксіздігі (ЖФІЖ)*

ИНФ-α бөгейіштерімен (гоlimумабты қоса) ем аясында жүрек функциясының іркілісті жеткіліксіздігінің (ЖФІЖ) декомпенсациясы жағдайлары, сондай-ақ жаңа ЖФІЖ жағдайлары болды. Кейбір жағдайлар өліммен аяқталған. Басқа ИНФ-α қолданылған клиникалық зерттеулерде жүрек функциясы жеткіліксіздігінің үдеуі және ЖФІЖ себебінен өлімнің жоғарылауы байқалған. ЖФІЖ бар пациенттерде голimumабты қолдану зерттелмеген. Голimumабты жүрек функциясының жеңіл жеткіліксіздігі (NYHA I/II класы) бар пациенттерде абайлап қолданып, осы пациенттердің жағдайын мұқият бақылап отыру қажет. Бұдан басқа, жүрек функциясының жеткіліксіздігі симптомдарының үдеуі білінген немесе жүрек функциясы жеткіліксіздігінің симптомдары алғаш рет дамитын пациенттерде голimumабпен емдеуді тоқтату керек.

#### *Неврологиялық құбылыстар*

Голimumабты қоса, ИНФ-α бөгейіштерін қолдану, жайылған склерозды және шеткері демиелинизациялаушы бұзылуларды қоса, орталық жүйке жүйесінің демиелинденетін бұзылуларының алғаш туындаған клиникалық симптомдарымен және/немесе радиологиялық белгілерімен немесе олардың өршуімен астасқан. Демиелинденетін бұзылыстары бұрыннан бар немесе таяуда дамыған пациенттерде ИНФ-α бөгейіштерімен емдеу үшін пайда мен қауіп арақатынасын жан-жақты бағалау қажет. Осындай бұзылулардың дамуында голimumабты тоқтату мәселесін шешу қажет.

#### *Хирургиялық араласулар*

Артропластиканы қоса, хирургиялық араласулар жүргізілетін пациенттерде голimumабпен емдеудің қауіпсіздігіне қатысты шектеулі тәжірибе бар. Хирургиялық араласу жоспарланғанда препараттың жартылай шығарылу кезеңінің ұзаққа созылуын

ескеру қажет. Хирургиялық араласуды талап ететін және голимумабпен ем қабылдап жүрген пациенттің жағдайын дамуы мүмкін инфекцияларды анықтау үшін, қажет болса, талапқа сай шаралардың қабылдануымен мұқият тұрақты бақылау қажет.

#### *Иммуносупрессия*

Голимумабты қоса, ИНФ тежегіштерінің ИНФ-α арқылы жүзеге асатын қабыну блокадасымен және жасушалық жауап модуляциясымен байланысты инфекциялар мен ісіктерге қарсы иммунитетке әлеуетті әсер ету ықтималдығы бар.

#### *Аутоиммундық процестер*

ИНФ-α бөгейіштерімен емдеу аясында ИНФ-α салыстырмалы тапшылығы аутоиммундық үдерістердің дамуына әкелуі мүмкін. Егер голимумабпен емдеуден кейін пациентте жегі тәрізді синдромды айғақтайтын симптомдар дамыса, сондай-ақ қос тізбекті ДНҚ-ға антиденелердің оң реакциясы білінсе, голимумабпен емдеуді тоқтату қажет.

#### *Гематологиялық реакциялар*

Голимумабты қоса, ИНФ-α бөгейіштерімен ем қабылдап жүрген пациенттерде панцитопения, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, аплазиялық анемия және тромбоцитопенияның дамығаны жөнінде хабарламалар болды. Барлық пациенттерге қанның жасушалық элементтері концентрациясының төмендеуін (мысалы, персистерлеуші қызба, қанталаулар, қан кетулер, бозару) айғақтауы мүмкін белгілер мен симптомдар дамығанда дәрігерге дереу қаралуға кеңес беру керек. Гематологиялық бұзылулары расталған пациенттерде голимумабпен емдеуді тоқтату мәселесін шешу қажет.

#### *ИНФ-α антагонистері және анакинрамен бір мезгілде емдеу*

Клиникалық зерттеулерде анакинрамен және басқа да ИНФ-α бөгейіштерімен, этанерцептпен бір мезгілде емдеу, клиникалық артықшылық бермей-ақ, күрделі инфекциялармен және нейтропениямен қатар жүрген. Осы біріктірілген ем аясында білінген жағымсыз құбылыстар сипатын ескеріп, осыған ұқсас уытты әсерлерді анакинраны басқа ИНФ-α бөгейіштерімен біріктіріп қолдану кезінде байқауға болады. Осылайша, голимумабты анакинрамен біріктіріп қолдану ұсынылмайды.

#### *ИНФ-α антагонистерімен және абатацептпен бір мезгілде емдеу*

Клиникалық зерттеулерде ИНФ-α антагонистерімен және абатацептпен бір мезгілде емдеу, клиникалық тиімділігінің күшеюінсіз, ИНФ-α антагонистері монотерапиясымен салыстырғанда күрделі инфекцияларды қоса, инфекция қаупінің артуымен қатар жүрген. Голимумабты абатацептпен біріктіріп қолдану ұсынылмайды.

#### *Басқа биологиялық препараттармен бірге қолдану*

Голимумабты және дәл сол көрсетілімдер бойынша қолданылатын басқа биологиялық препараттарды бірге қолдануға қатысты деректер жеткіліксіз. Инфекциялардың даму қаупінің, сондай-ақ басқа фармакологиялық өзара әрекеттесулердің болуы мүмкін екеніне орай, голимумабты аталған препараттармен бірге қолдану ұсынылмайды.

#### *Ауруды модификациялайтын ревматизмге қарсы әртүрлі биологиялық препараттармен (АМРҚП) емді ауыстыру*

Биологиялық бір препаратты басқасына ауыстырғанда сақ болу керек, өйткені айқаспалы биологиялық белсенділігі жағымсыз әсерлердің, соның ішінде инфекциялардың даму қаупін арттыруы мүмкін.

#### *Вакцинация*

Голимумабпен ем қабылдап жүрген пациенттер, тірі вакциналарды қоспағанда, вакциналарды қабылдай алады. ИНФ бөгейіштерімен ем қабылдап жүрген пациенттердегі вакцинацияға реакцияларға немесе тірі вакциналармен салдарлы инфекция жұқтыруға қатысты деректер шектеулі. Тірі вакциналарды пайдалану клиникалық, соның ішінде жайылған инфекциялардың дамуына себеп бола алады.

Клиникалық инфекцияларға, соның ішінде жайылған инфекциялардың дамуына тірі әлсіретілген бактериялар сияқты емдік инфекциялық агенттердің басқа түрлері де әкелуі мүмкін (мысалы, обырды емдеу үшін қуықты Кальметт-Герен бациллаларымен

инстиляциялауда). Емдік инфекциялық агенттерді голимумабпен біріктіріп қолдану ұсынылмайды.

#### *Аллергиялық реакциялар*

Маркетингтен кейінгі қолданылу тәжірибесіне сәйкес, голимумабты енгізуден кейін жүйелі аса жоғары сезімталдықтың күрделі реакциялары (анафилаксиялық реакцияларды қоса) білінген. Осы реакциялардың кейбіреулері голимумабты алғаш енгізгеннен кейін білінді. Анафилаксиялық реакция немесе басқа да күрделі аллергиялық реакциялар дамығанда голимумабпен емдеуді дереу тоқтату және тиісті емдеуді бастау қажет.

#### *Латекске сезімталдық*

Автоинжектордағы иненің қалпақшасы құрамында латекс бар құрғақ табиғи резеңкеден жасалған және латекске сезімтал адамдарда аллергиялық реакциялар туындатуы мүмкін.

#### *Пациенттердің ерекше топтары*

##### *Егде жастағы адамдар (≥ 65 жас)*

Ревматоидтық артрит, псориаздық артрит, шорбуынданатын спондилит және ойықжаралы колиті бар пациенттер қатысқан III фаза зерттеулерінде, жалпы алғанда, голимумабты қабылдаған 65 жастағы және одан үлкен пациенттерде, жастау пациенттермен салыстырғанда, жағымсыз құбылыстар, күрделі жағымсыз құбылыстар және күрделі инфекциялар бойынша айырмашылықтар білінбеген. Дегенмен, егде жастағы адамдарды емдегенде сақ болып, инфекциялардың дамуы мүмкін екеніне ерекше көңіл бөлу қажет. Рентгенографиялық емес аксиальді спондилоартриті бар ≥ 45 жас шамасындағы пациенттер болған жоқ.

##### *Бүйрек және бауыр функциясының бұзылуы*

Бүйрек немесе бауыр функциясы бұзылған пациенттерде голимумабқа спецификалық зерттеулер жүргізілмеген. Бауыр функциясы бұзылған пациенттерде голимумабты абайлап қолдану қажет.

##### *Бала жасындағы пациенттер*

##### *Вакцинациялар*

Егер бұл мүмкін болса, бала жастағы пациенттерге голимумабпен емдеуді бастағанға дейін вакцинацияны ұлттық вакцинация күнтізбесіне сәйкес жүргізу ұсынылады («Вакцинация» жоғарыдан қараңыз).

##### *Қосымша заттар*

Симпони құрамында сорбитол (E420) бар. Препарат тұқым қуалайтын фруктоза жақпаушылығы бар пациенттерге қарсы көрсетілімді.

##### *Медициналық қате ықтималдылығы*

Симпони препаратын *Дозалау режимі* бөлімінде көрсетілген дозаларда қатаң қолдану қажет (4.2 бөлімін қараңыз). Пациенттер препараттың қажетті мөлшерін қабылдауы үшін оларды бақылау қажет.

## **4.5 Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің басқа түрлері**

Өзара әрекеттесуге зерттеулер жүргізілген жоқ.

##### *Басқа биологиялық препараттармен бір мезгілде қолдану*

Голимумабты осыған ұқсас көрсетілімдер бойынша пайдаланылатын басқа биологиялық препараттармен, соның ішінде анакинрамен немесе абатацептпен бір мезгілде қолдану ұсынылмайды.

##### *Тірі вакциналар/құрамында инфекциялық агенттер бар дәрілік препараттар*

Тірі вакциналар мен құрамында инфекциялық агенттер бар дәрілік препараттарды голимумабпен біріктіріп қолданбау керек.

##### *Метотрексат*

Метотрексатты қатарлас қолданудың ревматоидтық артрит, псориаздық артрит немесе шорбуынданатын спондилиті бар пациенттерде голимумабтың едәуір жоғары тепе-тең ең төмен концентрацияларына әкелетініне қарамастан, бұл деректер голимумабтың немесе метотрексаттың дозасын түзету қажеттілігін көрсетпейді.

#### **4.6 Фертильділік, жүктілік және лактация**

##### *Ұрпақ өрбіту жасындағы әйелдер*

Ұрпақ өрбіту жасындағы әйелдер жүктіліктен сақтандыратын талапқа сай контрацепция шараларын орындап, сондай-ақ оларды голимумабтың соңғы енгізілуінен кейін кемінде 6 ай бойы қадағалауды жалғастыруы тиіс.

##### *Жүктілік*

Голимумабтың жүктілік кезінде қолданылғаны туралы проспективті жинақталған деректердің аздаған саны (400-ге жуық жағдай) тіркелді, олар препарат бірінші триместрде қолданылған 220 жағдайды қоса, белгілі нәтижелермен, балалардың тірі туылуымен аяқталған. Солтүстік Еуропада жүргізілген, 131 жүктілікті (және жаңа туған 134 нәрестені) қамтыған популяциялық зерттеуде, зерттеудің жалпы популяциясындағы 4.6%-бен салыстырғандағы, биологиялық емес жүйелі емді пайдаланғандағы 599/10823 (5.5%) жағдаймен салыстырғанда, Симпони препаратының құрсақішілік әсер етуінен кейінгі туа біткен күрделі патологиялардың 6/134 (4.5%) жағдайы тіркелді. Бұрмалау факторларын түзетумен қауіптердің арақатынасы биологиялық емес жүйелі еммен салыстырғанда Симпони үшін ҚА 0.79 құрады (95% СА 0.35-1.81) және жалпы популяциямен салыстырғанда Симпони үшін сәйкесінше ҚА 0.95 (95% СА 0.42-2.16) құрады.

ИНФ-α тежелуі салдарынан, жүктілік кезінде голимумабты енгізу жаңа туған нәрестелердегі иммундық жауапқа әсер етуі мүмкін. Жануарларға жүргізілген зерттеулерде буаздыққа, эмбрион/ұрық дамуына, тууға немесе постнатальді дамуға қатысты тікелей немесе тікелей емес теріс әсерлері байқалмады. Қолда бар клиникалық тәжірибе шектеулі. Препаратты жүктілік кезінде тек аса қажет болған жағдайда ғана тағайындау керек. Голимумаб плацента арқылы өтеді. Жүктілік кезінде анасына ИНФ-α бөгейтін моноклональді антиденелерді енгізгеннен кейін, антиденелер туылған баланың сарысуында 6 айға дейін анықталғанын есте ұстау қажет. Сол себепті, ондай балаларда инфекциялар қаупінің жоғарылығы байқалуы мүмкін.

Құрсақішілік кезеңде голимумабтың әсеріне ұшыраған балаларға, жүктілігі кезінде анасына голимумабтың соңғы енгізілуінен кейінгі 6 ай бойы тірі вакциналарды енгізу ұсынылмайды.

##### *Бала емізу*

Ішке қабылдаудан кейін голимумабтың адамның сүтіне енуі және оның жүйелі қан ағымында сіңірілуі жөнінде деректер жоқ. Әйелдерде иммуноглобулиндер сүтпен экскрецияланатындықтан, голимумабпен емделу аясында, сондай-ақ ем аяқталған соң кемінде 6 ай бойы бала емізуге кеңес берілмейді.

##### *Фертильділік*

Жануарларда голимумабты енгізу аясында фертильділігіне зерттеулер жүргізілмеген. ИНФ-α функциялық белсенділігін селективті тежейтін ұқсас антиденелерді енгізу аясында тышқандардағы фертильділікті зерттеу кезінде фертильділікке айтарлықтай әсер еткен жоқ).

#### **4.7 Көлік құралдарын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсері**

Симпони автокөлік жүргізу және механизмдерді басқару қабілетіне мардымсыз ықпал етуі мүмкін. Симпони препаратымен емдеу аясында бас айналуы дамуы мүмкін.

#### **4.8 Жағымсыз реакциялар**

##### *Қауіпсіздік бейінінің түйіндемесі*

Ревматоидтық артрит, псориаздық артрит, шорбуынданатын спондилит, рентгенографиялық емес аксиальді спондилоартрит және ойықжаралы колит бар пациенттерде бақыланатын клиникалық зерттеулерде ең көп жиі жағымсыз реакция жоғарғы тыныс жолдарының инфекциясы болды (жиілігі, бақылау топтарындағы 11%-бен салыстырғанда, голимумабпен емдеу топтарында 12,6% құрады). Ең күрделі жағымсыз реакциялар: ауыр инфекциялар (сепсис, пневмония, туберкулез, инвазиялық зенді және оппортунистік инфекцияларды қоса), демиелинизациялаушы аурулар, В вирустық гепатитінің қайта белсенділенуін, жүрек функциясының іркілісті жеткіліксіздігін, аутоиммундық аурулар (жегі тәрізді синдром), гематологиялық реакциялар, жүйелі аса жоғары сезімталдықтың күрделі реакцияларын (анафилаксиялық реакцияларды қоса), васкулит, лимфома және лейкомияны қамтыды.

*Жағымсыз реакциялардың кестелік түйіндемесі*

1-кестеде голимумабтың клиникалық зерттеулерінде және маркетингтен кейінгі қолдану процесінде аталған барлық жағымсыз әсерлері атап көрсетілді.

Жағымсыз реакциялары ағзалар жүйелерінің класына және олардың көрініс беру жиілігіне сәйкес тізбеленеді. Жиілігі бойынша санаттары келесі үлгіде белгіленді: өте жиі ( $\geq 1/10$ ), жиі ( $\geq 1/100$ -ден  $< 1/10$  дейін), жиі емес ( $\geq 1/1000$ -нан  $< 1/100$  дейін), сирек ( $\geq 1/10000$ -нан  $< 1/1000$  дейін), өте сирек ( $< 1/10000$ ) және белгісіз (қолда бар деректер негізінде бағалау мүмкін емес). Әр санат шеңберінде жағымсыз әсерлері күрделілік дәрежесінің кему ретімен тізбеленген.

*1-кесте. Жағымсыз реакциялар тізімі*

***Инфекциялық және паразиттік аурулар***

- Өте жиі: жоғарғы тыныс жолдарының инфекциясы (назофарингит, фарингит, ларингит және ринит)
- Жиі: бактериялық инфекциялар (целлюлит сияқты), төменгі тыныс жолдарының инфекциялары (пневмония сияқты), вирустық инфекциялар (тұмау және герпес сияқты), бронхит, синусит, беткейлік зенді инфекциялары, абсцесс
- Жиі емес: сепсистік шок, сепсис, пиелонефрит
- Сирек: туберкулез, оппортунистік инфекциялар (инвазиялық зенді инфекциялары сияқты [гистоплазмоз, кокцидиомироз, пневмоцитоз], бактериялық, атиптік микобактериялық инфекция және протозойлық инфекция), В гепатиті вирусының қайта белсенділенуі, бактериялық артрит, инфекциялық бурсит

***Жаңа түзілімдер: қатерсіз, қатерлі және анықталмаған сипаттағы***

- Жиі емес: жаңа түзілімдер (терінің қатерлі ісіктері, жалпақ жасушалы карцинома және меланоцитарлық невус сияқты)
- Сирек: лимфома, лейкоз, меланома, Меркель жасушаларының карциномасы
- Белгісіз: Бауыр мен көкбауырдың Т-жасушалық лимфомасы\*, Капоши саркомасы

***Қан және лимфа жүйелері жұмысының бұзылуы***

- Жиі: лейкопения (нейтропенияны қоса алғанда), анемия
- Жиі емес: тромбоцитопения, панцитопения
- Сирек: аплазиялық анемия, агранулоцитоз

***Иммундық жүйе жұмысының бұзылуы***

- Жиі: аллергиялық реакциялар (бронх түйілуі, аса жоғары сезімталдық, есекжем), аутоиммундық антиденелерге оң реакция
- Сирек: аса жоғары сезімталдықтың күрделі жүйелі реакциялары (анафилаксиялық реакцияны қоса), васкулит (жүйелі), саркоидоз

<b>Эндокриндік бұзылулар</b>	
Жиі емес:	қалқаншабез тарапынан бұзылу (гипотиреоз, гипертиреоз және зоб сияқты)
<b>Метаболизм және қоректік заттар сіңірілуінің бұзылулары</b>	
Жиі емес:	глюкоза деңгейінің жоғарылауы, липидтер деңгейінің жоғарылауы
<b>Психикалық бұзылулар</b>	
Жиі:	депрессия, ұйқысыздық
<b>Жүйке жүйесінің бұзылуы</b>	
Жиі:	бас айналу, бас ауыру, парестезия
Жиі емес:	тепе-теңдіктің бұзылуы
Сирек:	демиелинизациялайтын бұзылулар (орталық және шеткері), дәм сезудің бұрмалануы
<b>Көру мүшелері жұмысының бұзылуы</b>	
Жиі емес:	көру бұзылулары (көрудің бұлыңғырлануы, көз көргіштігінің төмендеуі сияқты), конъюнктивит, көздің аллергиялық аурулары (қышыну, тітіркену сияқты)
<b>Жүрек-қантамыр жүйесі жұмысының бұзылуы</b>	
Жиі емес:	аритмия, коронарлық артериялардың ишемиялық зақымдануы
Сирек:	жүрек функциясының іркілісті жеткіліксіздігі (алғаш туындаған немесе үдемелі)
<b>Тамырлық бұзылулар</b>	
Жиі:	гипертензия
Жиі емес:	тромбоз (терең веналардың, қолқаның тромбозы сияқты),
Сирек:	гиперемия Рейно феномені
<b>Тыныс алу ағзаларының, кеуде және көкірекорта ағзалары жұмысының бұзылуы</b>	
Жиі:	демiкпе және ұқсас симптомдар (сырылдар және бронхтардың аса жоғары белсенділігі сияқты)
Жиі емес:	өкпенің интерстициальді ауруы
<b>Асқазан-ішек бұзылыстары</b>	
Жиі:	диспепсия, іштің ауыруы, жүрек айну, асқазан-ішек жолы тарапынан қабынулы бұзылулар (гастрит және колит сияқты), стоматит
Жиі емес:	іш қату, гастрозофагеальді рефлюкс ауруы
<b>Гепатобилиарлық жүйе бұзылыстары</b>	
Жиі:	аланинаминотрансфераза деңгейінің жоғарылауы, аспартатаминотрансфераза деңгейінің жоғарылауы
Жиі емес:	холелитиаз, бауыр функциясы тарапынан бұзылулар
<b>Тері және тері асты тiнi тарапынан бұзылулар</b>	
Жиі:	қышу, бөртпе, алопеция, дерматит
Жиі емес:	терінің буллезді реакциялары, псориаз (алғаш туындаған немесе үдемелі, алақандағы/табандағы және пустулезді),
Сирек:	есекжем
Белгісіз:	лихеноидты реакциялар, терінің эксфолиациясы, васкулит (терілік) дерматомиозит симптомдарының нашарлауы
<b>Сүйек-бұлшықет жүйесінің және дәнекер тіннің бұзылулары</b>	
Сирек:	жегі тәрізді синдром



<b>Бүйрек және несеп шығару жолдары жұмысының бұзылуы</b>	
Сирек:	қуық функциясының бұзылулары, бүйрек функциясы тарапынан бұзылулар
<b>Ұрпақ өрбіту жүйесі жұмысының бұзылуы және сүтбездердің аурулары</b>	
Жиі емес:	сүтбездердің аурулары, етеккір бұзылулары
<b>Жалпы бұзылыстар және препарат енгізілген бөлік жағдайының бұзылуы</b>	
Жиі:	гипертермия, астения, инъекция орнындағы реакциялар (инъекция салған жердің қызаруы, есекжем, қатаю, ауыру, қанталау, қышыну, тітіркену және парестезия), кеуденің жайсыздығы
Сирек	инъекция салған жердің баяу жазылуы
<b>Жарақаттар, уланулар және емшалар жасаудан болатын асқынулар</b>	
Жиі:	сүйектердің сынуы

\* басқа ИНФ тежегіштері аясында байқалды.

Бүкіл осы бөлім бойына, орташа қадағалау ұзақтығы (4 жылға жуық созылды), әрі, әдетте, голимумабтың барлық көрсетілімдері үшін ұсынылды. Голимумабты қолдану дозаларда сипатталған жерде бақылау ұзақтығының медианасы өзгереді (50 мг доза үшін 2 жыл, 100 мг доза үшін 3 жыл), өйткені пациенттер бір дозадан екіншісіне ауыса алды. *Жекелеген жағымсыз реакциялардың сипаттамасы*

#### *Инфекциялар*

Клиникалық зерттеулердің бақыланатын фазасында ең көп таралған жағымсыз реакция жоғарғы тыныс жолдарының инфекциясы болды. Ол голимумаб алған пациенттердің 12.6%-да (100 пациент-жылға шаққанда: 60.8; 95% СА: 55.0, 67.1) және бақылау тобы пациенттерінің 11%-да (100 пациент-жылға шаққанда: 54.5; 95% СА: 46.1, 64,0) туындады. Пациенттерді 4 жыл бойы орташа қадағалау кезеңімен (медиана) зерттеулердің бақыланатын және бақыланбайтын фазаларында жоғарғы тыныс жолдарының инфекциялары үшін 100 пациент-жылға оқиғалар жиілігі 34.9 құрады (95% СА: 33.8, 36.0 голимумаб тобында).

Бақыланатын зерттеулерде инфекциялар голимумаб алған пациенттердің 23%-да (100 пациент-жылға жиілігі: 132; 95%т СА: 123.3, 141.1) және бақылау тобындағы пациенттердің 20.2%-да (100 пациент-жылға жиілігі: 122.3; 95%т СА: 109.5, 136.2) байқалды. Пациенттерді 4 жыл бойы орташа қадағалау кезеңімен (медиана) зерттеулердің бақыланатын және бақыланбайтын фазаларында инфекциялардың 100 пациент-жылға оқиғалар жиілігі 81.1; 95% СА: 79.5, 82.8 голимумаб тобында.

Ревматоидтық артрит, псориаздық артрит, шорбуынданатын спондилит, рентгенографиялық емес аксиальді спондилоартрит бар пациенттерде бақыланатын зерттеулерде күрделі инфекциялар голимумаб қабылдаған пациенттердің 1.2%-да және бақылау тобы пациенттерінің 1.2%-да байқалды.

Пациенттерде РА, ПсА, ШС және ре-АксСА бақыланатын зерттеулерде қадағаланған 100 пациент-жылға шаққанда күрделі инфекциялар жиілігі 100 мг голимумаб тобында 7.3; 95% СА: 4.6, 11.1; 50 мг голимумаб тобында 2.9; 95% СА: 1.2, 6.0; ал плацебо тобында 3.6; 95% СА: 1.5, 7.0 құрады. Ойықжаралы колит бар пациенттерде жүргізілген зерттеулердің бақылау кезеңінде голимумаб индукциялаған күрделі инфекциялар голимумаб алған пациенттердің 0.8%-да және бақылау тобындағы пациенттердің 1.5%-да байқалды.

Голимумабпен емдеу кезінде байқалатын күрделі инфекциялар: туберкулез, бактериялық инфекциялар, оның ішінде сепсис, пневмония, инвазиялық зеңді және өзге оппортунистік инфекцияларды қамтыды. Жағдайлардың жартысында өліммен аяқталу

болды. Пациенттерді 3 жылға дейін орташа қадағалау кезеңімен (медиана) жүргізілген зерттеулердің бақыланатын және бақыланбайтын фазаларында, оппортунистік инфекциялар мен туберкулезді қоса, күрделі инфекциялар жиілігі, 50 мг голимумаб тобымен салыстырғанда, 100 мг голимумаб тобында 100 пациент-жылға шаққанда (95% СА), тиісінше, 4.1 (3.6, 4.5) және 2.6 (2.0, 3.1) құрады.

#### *Қатерлі ісіктер*

##### *Лимфома*

Клиникалық зерттеулерде голимумаб қабылдаған пациенттердегі лимфома жиілігі жалпы қауымда күтілетін жиіліктен жоғары болды. Бақыланатын және бақыланбайтын клиникалық зерттеулерде 3 жылға дейін қадағалау медианасында лимфома жиілігі, 50 мг голимумаб тобымен (1 пациент) және плацебо тобымен салыстырғанда, 100 мг голимумаб тобында (10 пациент) жоғары болды және 100 пациент-жылға шаққанда (95% СА), тиісінше, 0.03 (0.00, 0.15), 0.13 (0.06, 0.24) және 0.00 (0.00, 0.57) құрады. Жағдайлардың көпшілігі аурудың ұзаққа созылуы және рефрактерлігі болған, өзге ИНФ тежегіштерінен ауыстырылған пациенттердің қатысуымен GO-After зерттеуінде тіркелді.

##### *Лимфомадан тыс, басқа да қатерлі ісіктер*

Бақыланатын клиникалық зерттеулерде және 4 жылға жуық жалғасқан қадағалау кезінде басқа қатерлі ісіктердің жиілігі (терінің меланомалы емес обырын қоспағанда) голимумаб тобында және бақылау тобында салыстырмалы болды. 4 жылға жуық қадағалау барысында лимфоцитарлық емес қатерлі ісіктер (терінің меланомалы емес обырын қоспағанда) жиілігі жалпы қауымдағы жиілікпен салыстырмалы болды.

Бақыланатын және бақыланбайтын клиникалық зерттеулерде 3 жылға дейін қадағалау медианасында терінің меланомалы емес обыры плацебо тобында 5 пациентте, 50 мг голимумаб тобында 10 пациентте және 100 мг голимумаб тобында 31 пациентте диагностикаланып, 100 пациент-жылға шаққанда оқиғалар жиілігі голимумаб тобында 0.36 (95% СА: 0.26, 0.49) (біріккен деректер) және плацебо тобында 0.87 (95% СА: 0.28, 2.04) болды.

Бақыланатын және бақыланбайтын клиникалық зерттеулерде 3 жылға дейін қадағалау медианасында өзге ісіктер (меланома, лимфома және терінің меланомалы обырын қоспағанда) плацебо тобында 5 пациентте, 50 мг голимумаб тобында 21 пациентте және 100 мг голимумаб тобында 34 пациентте диагностикаланып, 100 пациент-жылға шаққанда оқиғалар жиілігі голимумаб тобында 0.48 (95% СА: 0.36, 0.62) (біріккен деректер) және плацебо тобында 0.87 (95% СА: 0.28, 2.04) болды.

##### *Клиникалық зерттеулерде демікпесі бар пациенттерде мәлімделген жағдайлар*

Ауыр персистирленетін демікпесі бар пациенттерде жүргізілген клиникалық зерттеулерде голимумаб енгізу 0 аптада ревматизм көрсетілімдерінде ұсынылуынан едәуір жоғары дозада (150%) тері астына (т/а) жасалып, одан кейін 52 аптаға дейін созылатын әр 4 апта сайын 200 мг, 100 мг және 50 мг голимумаб инъекциялары жасалды. Голимумаб тобында 8 ісік жағдайы (n=230) диагностикаланды, ал плацебо тобында бір де бір жағдай (n=79) болмады: 1 пациентте лимфома, 2 пациентте терінің меланомалы емес обыры, 5 өзге ісік болды. Жаңа түзілімдердің кластер-әсері анықталмады.

Зерттеудің плацебо-бақыланатын бөлігінің барысында 100 пациент-жылға барлық ісіктердің даму жиілігі голимумаб тобында 3.19 (95% СА: 1.38, 6.28), оның ішінде: лимфома 0.40 (0.01, 2.20), терінің меланомалы емес обыры 0.79 (0.10, 2.86) және өзге ісіктер 1.99 (0.64, 4.63) құрады. Плацебо тобында оқиғалар жиілігі, тиісінше, 0.00 (0.00, 2.94) болды. Демікпемен науқастар популяциясында осы деректің мәні анықталмады.

##### *Неврологиялық бұзылулар*

Бақыланатын және бақыланбайтын клиникалық зерттеулерде 3 жылға дейін қадағалау медианасында, 50 мг голимумаб тобымен салыстырғанда, 100 мг голимумаб тобында демиелинизациялаушы аурулар жиілігінің көп екені байқалды.

*Бауыр ферменттері белсенділігінің жоғарылауы*

Бақыланатын клиникалық зерттеулерде голимумаб тобында және бақылау тобында (22.1-27.4% пациент) ревматоидтық артрит пен псориаздық артрит бар пациенттердің салыстырмалы пайызында АЛТ белсенділігінің жеңіл жоғарылауы (қалыптың жоғарғы шегінен  $>1$  және  $<3$  есе) байқалды; шорбуынданатын спондилит, рентгенографиялық емес аксиальді спондилоартрит бар пациенттердегі зерттеуде АЛТ орташа жоғарылау жиілігі, бақылау тобына (10.6%) қарағанда, голимумаб тобында жоғары (26.9%) болды. Бақыланатын және бақыланбайтын клиникалық зерттеулерде 5 жыл қадағалау медианасында ревматоидтық артрит бар пациенттерде АЛТ белсенділігінің жеңіл жоғарылау жиілігі голимумаб тобында және бақылау тобында салыстырмалы болды. Ойықжаралы колиттің бақыланатын зерттеулерінде АЛТ белсенділігінің жеңіл жоғарылауы (қалыптың жоғарғы шегінен  $>1$  және  $<3$  есе) голимумабтың индукциялық дозаларын алған пациенттердің салыстырмалы пайызында және бақылау тобында (тиісінше, 8% және 6.9%) білінді. Бақыланатын және бақыланбайтын клиникалық зерттеулерде ойық жаралы колит бар пациенттерде 2 жыл қадағалау медианасында АЛТ белсенділігінің жеңіл жоғарылауы демеуші ем сатысындағы зерттеу кезінде голимумаб алған пациенттердің 24.7%-да білінді.

Бақыланатын клиникалық зерттеулерде ревматоидтық артрит пен шорбуынданатын спондилит бар пациенттерде АЛТ белсенділігінің қалыптың жоғарғы шегінен  $\geq 5$  есе жоғарылауы жиі емес болды. Голимумаб тобында АЛТ белсенділігінің жоғарылау жиілігі бақылау тобындағыдан (0.0%) жоғары (0.4-0.9%) болды. Бұл процесс псориаздық артрит бар пациенттерде байқалмады. Бақыланатын және бақыланбайтын клиникалық зерттеулерде ревматоидтық артрит, псориаздық артрит және шорбуынданатын спондилит бар пациенттерде 5 жыл қадағалау медианасында АЛТ белсенділігінің қалыптың жоғарғы шегінен  $\geq 5$  есе жоғарылау жиілігі зерттеулердегі голимумаб тобында және бақылау тобында салыстырмалы болды. Көптеген жағдайларда осы жоғарылау симптомсыз болды және голимумабпен емді тоқтатудан немесе қатар жүргізілетін емдеуді түзетуден кейін төмендеді/басылды. Осындай жағдайлар ре-АксСА (1 жылға дейін) бақыланатын және бақыланбайтын клиникалық зерттеулерінде тіркелмеді.

Бақыланатын клиникалық зерттеулерде ойықжаралы колит бар пациенттерде АЛТ белсенділігінің қалыптың жоғарғы шегінен  $\geq 5$  есе жоғарылауы голимумабтың индукциялық дозаларын және плацебо қабылдаған пациенттердің салыстырмалы пайызында (тиісінше, 0.3% және 1%) білінді. Бақыланатын және бақыланбайтын клиникалық зерттеулерде ойықжаралы колит бар пациенттерде 2 жыл қадағалау медианасында АЛТ белсенділігінің қалыптың жоғарғы шегінен  $\geq 5$  есе жоғарылауы демеуші ем сатысындағы зерттеу кезінде голимумаб алған пациенттердің 0.8%-да білінді.

Ревматоидтық артрит, псориаздық артрит, шорбуынданатын спондилит және рентгенографиялық емес аксиальді спондилоартрит бар пациенттерде жүргізілген негізгі клиникалық зерттеулер барысында РА бар пациенттердегі клиникалық зерттеуде осының алдында бауыр функциясының бұзылулары болған және әртүрлі дәрілік заттар қабылдаған 1 пациентте өліммен аяқталған сарғаюмен бірге инфекциялық емес гепатит дамыды. Ауру көрінісіне ықтималдықпен түрткі болған немесе күшейткен фактор ретіндегі голимумаб рөлін толық жоққа шығаруға болмайды.

### *Инъекция орнындағы реакциялар*

Бақыланатын клиникалық зерттеулерде инъекция орнындағы реакциялар, бақылау топтарындағы пациенттердің 2.0%-мен салыстырғанда, голимумаб топтарындағы пациенттердің 5.4%-да байқалды. Голимумабқа антиденелердің болуы инъекция орнындағы реакциялар қауіпін арттыруы мүмкін. Инъекция салған жердегі реакциялардың көпшілігі жеңіл немесе орташа болды; ең көп жиі көрініс инъекция салған жердің қызаруы болды. Инъекция салған жердегі реакциялар тұсында, әдетте, дәрілік препаратты тоқтату қажет болмайды.

РА, ШС, ПсА, ре-АксСА, ауыр персистирленетін демікпенің ІІв және ІІІ фазалы бақыланатын зерттеулерде және ОК ІІ/ІІІ фазалы зерттеулерде голимумаб қабылдаған бір де бір пациентте анафилаксиялық реакциялар дамымады.

### *Аутоиммундық антиденелер*

Бақыланатын және бақыланбайтын клиникалық зерттеулерде 1 жыл ішінде голимумаб топтарында 3.5% және бақылау топтарында 2.3% нейтрофилге қарсы антиденелер (1:160 немесе одан жоғары титрлерде) алғаш анықталды. Бастапқыда екі тізбектік ДНҚ антиденелері болмаған пациенттерде 1 жыл ішінде екі тізбектік ДНҚ антиденелері 1.1% жиілікпен білінді.

### *Бала жасындағы пациенттер*

#### *Полиартикулярлық ювенильді идиопатиялық артрит (пЮИА)*

пЮИА бар 2-ден 17 жасқа дейінгі 173 балада жүргізілген ІІІ фаза зерттеулерінде голимумаб қауіпсіздік бейіні зерттелді. Орташа қадағалау ұзақтығы екі жылға жуық созылды. Осы зерттеулерде жағымсыз құбылыстар типі мен жиілігі жалпы РА бар ересек пациенттерде байқалғанымен ұқсас болды.

#### **Күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлау**

Дәрілік препараттың «пайда-қауіп» арақатынасын үздіксіз мониторингтеуді қамтамасыз ету мақсатында дәрілік препаратты тіркеуден кейін күмән тудыратын жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медициналық қызметкерлерге ҚР жағымсыз реакциялар туралы ұлттық хабарландыру жүйесі арқылы дәрілік препараттың кез келген күмәнді жағымсыз реакциялары туралы мәлімдеуге кеңес беріледі.

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК

<http://www.ndda.kz>

### **4.9 Артық дозалану**

Клиникалық зерттеулердің бірінде вена ішіне 10 мг/кг дейінгі бір реттік дозалары енгізілді, осы орайда дозаға тәуелді уыттылығы білінбеді. Артық дозалану кезінде жағымсыз әсерлерінің болжамды белгілері мен симптомдарын анықтау үшін пациенттің жай-күйін тұрақты қадағалауға кеңес беріледі және олар көрініс берген жағдайда шұғыл тиісті симптоматикалық ем жүргізу талап етіледі.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ**

### **5.1. Фармакодинамикалық қасиеттері**

Фармакотерапиялық тобы: Иммуносупрессанттар. Альфа ісік некрозы факторының ( $\alpha$ -ІНФ) тежегіштері. Голимумаб.

АТХ коды L04AB06

#### *Әсер ету механизмі*

Голимумаб адамның  $\alpha$ -ІНФ ( $\alpha$ -ісік некрозы факторы) еритін және жарғақшааралық биобелсенді түрлерімен жоғары аффинді тұрақты кешендер түзетін адамның моноклонды антиденесі болып табылады, бұл рецепторлармен  $\alpha$ -ІНФ байланысуын болдырмайды.

*Фармакодинамикалық әсерлері*

Адамның ісік некрозы факторының (ИФ) голимуабпен байланысуының Е-селектин адгезиясы молекулаларының, тамырлық эндотелий (VCAM)-1 адгезиясы молекулаларының және адамның (ICAM)-1 эндотелий жасушаларымен жасуша аралық адгезия молекулаларының жасушалар беткейінде  $\alpha$ -ИФ-индукцияланған экспрессиясын бейтараптандыруға әкелетіні көрсетілді. *In vitro* голимуаб адамның эндотелий жасушаларымен интерлейкин ИЛ-6, ИЛ-8 және гранулоцитарлық-макрофагтық-колония стимуляциялау факторының (GM-CSF) ИФ-индукцияланған секрециясын да тежеген. С-реактивті ақуыз (CРА) деңгейлерінің плацебо топтарына қатысты жақсаруы байқалды, ал Симпони препаратымен ем барысында ИЛ-6, ICAM-1, матриктік металлопротеиназа (ММР)-3 және тамырлар эндотелийінің өсу факторының (VEGF) сарысудағы деңгейлерінің, бақылау тобымен салыстырғанда, бастапқы мәндерінен едәуір азаюы болды. Ревматоидтық артрит пен шорбуынданатын спондилит бар пациенттерде  $\alpha$ -ИФ деңгейінің, сондай-ақ псориаздық артрит бар пациенттерде ИЛ-8 деңгейінің төмендеуі де болды. Бұл өзгерістер Симпони емінің басталуынан кейін бірінші тексеру тұсында (4-апта) білінді және жалпы 24-аптаға дейін сақталды

#### *Клиникалық тиімділігі*

##### *Ревматоидтық артрит*

Америкалық ревматологтар алқасы (ACR) критерийлеріне сәйкес, скринингке дейін кемінде 3 ай бұрын диагностикаланған белсенді РА орташа немесе ауыр дәрежесіндегі  $\geq 18$  жастағы 1500-нан астам пациенттерде жүргізілген көп орталықтық рандомизацияланған салыстырмалы жасырын плацебо-бақыланатын үш зерттеуде Симпони тиімділігі көріністелді. Пациенттерде, кем дегенде, 4 ісінген және 4 ауырсындыратын буын болды. Симпони немесе плацебо әр 4 апта сайын тері астына енгізілді.

GO-FORWARD зерттеуінде 15 мг/аптадан артық метотрексаттың тұрақты дозасын қабылдағанына қарамастан белсенді ревматоидтық артрит байқалды және бұрын ИФ-антагонистерімен ем қабылдамаған 444 пациент бағаланды. Пациенттер келесі: плацебо + метотрексат, Симпони 50 мг + метотрексат, Симпони 100 мг + метотрексат немесе Симпони 100 мг + плацебо топтарында рандомизацияланды. Плацебо + метотрексат қабылдаған пациенттер 24 апта өткен соң Симпони 50 мг + метотрексатқа ауыстырылды. Пациенттер 52-аптада алдыңғысының жалғасы болған ашық ұзақ мерзімді зерттеуге қосылды.

GO-AFTER зерттеуінде бұрын бір немесе одан көп ИФ-антагонистерін – адалимумаб, этанерцепт немесе инфликсимаб қолданумен ем қабылдаған 445 пациент бағаланды. Пациенттер плацебо, Симпони 50 мг немесе Симпони 100 мг қабылдаған топтарда рандомизацияланды. Зерттеу кезінде пациенттерге метотрексатпен, сульфасалазиндермен және/немесе гидроксихлорохинмен қатар жүргізілген АМРҚП емін жалғастыруға рұқсат етілді. Осының алдында ИФ-антагонистерімен емді тоқтатудың көрсетілген себептері: жеткіліксіз тиімділік (58%), жақпаушылық (13%), және/немесе қауіпсіздігі мен тиімділігіне қатыссыз себептер (29%, ең алдымен, қаржылық себептер) болды.

GO-BEFORE зерттеуіне бұрын ешқашан метотрексат пен ИФ-антагонистерін қабылдамаған белсенді ревматоидтық артрит бар 637 пациент қосылды. Пациенттер плацебо + метотрексат, Симпони 50 мг + метотрексат, Симпони 100 мг + метотрексат немесе Симпони 100 мг + плацебо қабылдаған топтарда рандомизацияланды. Пациенттер 52-аптада ашық ұзақмерзімді зерттеуге ауысты, осы орайда, кем дегенде, 1 ауырсындыратын немесе ісіп кеткен буыны бар плацебо + метотрексат қабылдаған пациенттер Симпони 50 мг + метотрексатқа ауыстырылды.

GO-FORWARD зерттеуінде (бірлескен) бастапқы соңғы нүктелер: Америкалық ревматологтар алқасының критерийлері бойынша 14-аптада ACR 20 жауабына және 24-аптада Денсаулық жағдайын бағалау сауалнамасының (HAQ) нәтижелері бойынша жақсаруға жеткен пациенттер пайызы болды. GO-AFTER зерттеуінде бастапқы соңғы

нүкте 14-аптада ACR 20 жауабына жеткен пациенттер пайызы болды. GO-BEFORE зерттеуінде бірлескен-бастапқы соңғы нүктелер: 24-аптада ACR 50 жауабына және 52-аптада, бастапқысымен салыстырғанда, Ван-дер-Хейде-Шарп (vdH-S) көрсеткішінің өзгеруіне жеткен пациенттер пайызы болды. Бастапқы соңғы нүктені (нүктелерді) толықтыру ретінде Симпонимен емдеудің артрит белгілері мен симптомдарына, радиографиялық реакцияға, физикалық функцияға және денсаулықпен байланысты өмір сапасына әсер етуіне қосымша бағалаулар жүргізілді.

Жалпы, метотрексатты қатарлас қолданумен Симпони 50 мг және 100 мг екі дозалау режимінің арасындағы тиімділік көрсеткіштерінде ешқандай клиникалық мәнді айырмашылықтар GO-FORWARD және GO-BEFORE зерттеулерінің 104-ші аптасына және GO-AFTER зерттеуінің 24 аптасына дейін байқалмады. Дизайнға сәйкес әр РА зерттеуінде, дәрігер ұйғарымы бойынша, ұзақ мерзімді зерттеуге қатысқан пациенттерді 50 мг және 100 мг Симпони арасында ауыстыруға болады.

*Клиникалық көріністері және симптомдары*

Симпони 50 мг дозасына жүргізілген GO-BEFORE, GO-AFTER және GO-FORWARD зерттеулерінің 14, 24 және 52-аптасында ACR критерийлері бойынша шешуші нәтижелер 2-кестеде берілген және төменде сипатталған. Емге жауап Симпониі бірінші енгізгеннен кейін көрсеткіштердің алғашқы бағалауында (4-апта) байқалды.

Симпони 50 мг + метотрексат тобында рандомизацияланған 89 пациент арасында жүргізілген GO-FORWARD зерттеуінде 48 пациент 104-аптада әлі де осы емделуде болды. Олардың арасында 104-аптада 40, 33 және 24 пациентте, тиісінше, ACR 20/50/70 жауабы байқалды. Зерттеудің басында Симпони препаратымен емделуді жалғастырған пациенттер арасында 104-аптадан 256-аптаға дейін осыған ұқсас ACR 20/50/70 жауабының көрсеткіштері байқалды.

GO-AFTER зерттеуінде, осының алдында бір немесе бірнеше ИНФ-антагонистерімен емдеу курстарының тоқтатылу себептеріне қарамастан, Симпони қабылдағандар арасында ACR 20 жауабына жеткен пациенттер пайызы, плацебо қабылдаған пациенттерге қарағанда, жоғары болды.

*2-кесте. GO-FORWARD, GO-AFTER және GO-BEFORE зерттеулерінің бақыланатын бөлігіндегі шешуші тиімділік нәтижелері.*

	GO-FORWARD Метотрексат қабылдауға қарамастан белсенді ревматоидтық артрит		GO-AFTER Бұрын бір немесе бірнеше ИНФ- антагонистерімен емделген белсенді ревматоидтық артрит		GO-BEFORE Метотрексат пен ешқашан емделмеген белсенді ревматоидтық артрит	
	Плацебо + Метотрексат	Симпони 50 мг + Метотрексат	Плацебо	Симпони 50 мг	Плацебо + Метотрексат	Симпони 50 мг + Метотрексат
n <sup>a</sup>	133	89	150	147	160	159
<b>Емдеуге жауап берген пациенттер, пациенттердің жалпы санынан %</b>						
<b>ACR 20</b>						
14-апта	<b>33%</b>	<b>55%*</b>	<b>18%</b>	<b>35%*</b>	Қ/Е	Қ/Е
24-апта	28%	60%*	16%	31% p=0.002	49%	62%
52-апта	Қ/Е	Қ/Е	Қ/Е	Қ/Е	52%	60%
<b>ACR 50</b>						
14-апта	10%	35%*	7%	15% p=0.021	Қ/Е	Қ/Е
24-апта	14%	37%*	4%	16%*	<b>29%</b>	<b>40%</b>
52-апта	Қ/Е	Қ/Е	Қ/Е	Қ/Е	36%	42%
<b>ACR 70</b>						

14-апта	4%	14% p=0.008	2%	10% p=0.005	Қ/Е	Қ/Е
24-апта	5%	20%*	2%	9% p=0.009	16%	24%
52-апта	Қ/Е	Қ/Е	Қ/Е	Қ/Е	22%	28%
<p><sup>a</sup> n рандомизацияланған пациенттер санын көрсетеді; әр соңғы нүктеде бағаланған пациенттердің нақты саны әртүрлі уақыт аралығында өзгеріп отыруы мүмкін.</p> <p>*p ≤ 0.001</p> <p>Қ/Е: Қатысты емес</p>						

GO-BEFORE бастапқы талдауы ревматоидтық артриттің орташа немесе ауыр дәрежесіндегі пациенттерде (ACR 50 жауап санатында метотрексат монотерапиясымен салыстырғанда, Симпони 50 және 100 мг + метотрексат біріктірілген топтарда) 24-аптада статистикалық мәнді болмады (p=0.053). Жалпы популяцияда 52-аптада ACR жауабына жеткен Симпони 50 мг + метотрексат тобындағы пациенттер үлесі жалпы жоғары болды, бірақ метотрексатпен монотерапиядан елеулі ерекшеленбеді (2-кестені қараңыз). Атап көрсетілген ауыр, белсенді және үдемелі ревматоидтық артриті бар пациенттер популяциясын ұсынатын субпопуляцияда қосымша талдаулар жасалды. Жалпы алғанда, көрсетілген қауымда Симпони 50 мг + метотрексат емінің, жалпы қауыммен салыстырғанда, тек метотрексатты қолдану кезіндегіден әсерінің көбірек болатыны көріністелді.

GO-FORWARD және GO-AFTER зерттеуінде ауру белсенділігінің шкаласы (DAS)28 бойынша бағаланған клиникалық мәнді және статистикалық нақты жауаптар 14- және 24-аптада әр берілген уақыт нүктесінде анықталды (p ≤ 0.001). Зерттеудің басынан Симпонимен емделуді жалғастырған пациенттер арасында DAS28 шкаласы бойынша жауаптар 104-аптаға дейін сақталды. Зерттеуге қатысуды жалғастырған және Симпони алған пациенттер арасында DAS28 шкаласы бойынша жауаптар 104- және 256 апталар арасында ұқсас болды.

GO-BEFORE зерттеуінде 6 айлық үздіксіз кезең бойына ACR 70 жауабының сақталуы ретінде айқындалған елеулі клиникалық жауабы өлшенді. Симпони 50 мг + метотрексат тобындағы пациенттердің 15%-ы 52-аптада, плацебо + метотрексат тобындағы пациенттердің 7%-мен салыстырғанда, клиникалық мәнді жауапқа жетті (p = 0.018). Симпони 50 мг + метотрексат тобында рандомизацияланған 159 пациент арасында 96-сы 104 аптада осылай емделуді әлі де жалғастырумен болды. Олардың арасында 85, 66 және 53 пациент, тиісінше, 104-аптада ACR 20/50/70 жауабын көрсетті. Зерттеуге қатысуды жалғастырған және Симпони алған пациенттер арасында ACR 20/50/70 жауаптарының ұқсас пропорциясы 104 және 256 апталар арасында байқалды.

#### *Рентгенографиялық жауап*

GO-BEFORE зерттеуінде құрылымдық зақымдану дәрежесін бағалау үшін құрылымдық зақымданудың құрамдас көрсеткіші болып табылатын Ван-дер-Хейде-Шарп (vdH-S) модификацияланған нақты әдісінің бастапқы көрсеткішімен салыстырмалы өзгеріс дәрежесі пайдаланылды, ол рентгенологиялық зерттеу көмегімен буындар эрозиясының саны мен көлемін және қол/білезік және аяқ буындарындағы буын саңылауының тарылу дәрежесін өлшейді. Симпони 50 мг үшін 52-аптадағы зерттеудің шешуші нәтижелері 5-кестеде берілді.

Жаңа эрозияларсыз немесе өзгерістерсіз пациенттер саны, бастапқы деңгеймен салыстырғанда, vdH-S ≤ 0 жалпы көрсеткіші, бақылау тобына қарағанда, Симпонимен емделу тобында едәуір жоғары болды (p = 0.003). Рентгенографиялық зерттеу көрсеткіштері 52-аптада алынып, 104-аптаға дейін сақталды. Зерттеуге қатысуды жалғастырған және Симпони қабылдаған пациенттер арасында рентгенографиялық көрсеткіштер 104-тен 256 аптаға дейін ұқсас болды.

*3-кесте. GO-BEFORE жалпы популяциясында, бастапқы мәнімен салыстырғанда, 52-аптадағы vdH-S жалпы көрсеткішінің рентгенографиялық бақылауы кезіндегі*

*стандартты ауытқу (CA)*

	<b>Плацебо + метотрексат</b>	<b>Симпони 50 мг + метотрексат</b>
n <sup>a</sup>	<b>160</b>	<b>159</b>
<b>Жалпы көрсеткіш</b>		
Бастапқы	19.7 (35.4)	18.7 (32.4)
Бастапқысынан өзгерістері	1.4 (4.6)	0.7 (5.2)*
<b>Эрозия көрсеткіші</b>		
Бастапқы	11.3 (18.6)	10.8 (17.4)
Бастапқысынан өзгерістері	0.7 (2.8)	0.5 (2.1)
<b>Буын саңылауының тарылу көрсеткіші</b>		
Бастапқы	8.4 (17.8)	7.9 (16.1)
Бастапқысынан өзгерістері	0.6 (2.3)	0.2 (2.0)**
<sup>a</sup> n рандомизацияланған пациенттер санын көрсетеді * p=0.015 **p = 0.044		

*Функциялық статус және денсаулық жағдайына байланысты өмір сүру сапасы*  
 Функциялық статус және еңбекке қабілетсіздік GO-FORWARD және GO-AFTER зерттеулерінде Денсаулық жағдайын бағалау сауалнамасының (мүгедектікке ұшырау индексі) (HAQ-DI) нәтижелері бойынша жеке соңғы нүкте ретінде бағаланды. Осы зерттеулерде Симпони, 24-аптадағы бақылаумен салыстырмалы бастапқы деңгеймен салыстырғанда, HAQ-DI клиникалық мәнді және статистикалық нақты жақсаруын көріністеді. Симпонимен емделуді жалғастырған, зерттеудің басында осыған рандомизацияланған пациенттер арасында HAQ-DI көрсеткіштерінің жақсаруы 104-аптаға дейін сақталды. Зерттеуге қатысуды жалғастырған және Симпони қабылдаған пациенттер арасында HAQ-DI көрсеткіштерінің жақсаруы 104-тен 256 аптаға дейін ұқсас болды.

GO-FORWARD зерттеуінде, 24-аптадағы плацебо тобымен салыстырғанда, Симпони қабылдаған пациенттерде SF-36 сауалнамасында физикалық денсаулық көрсеткіші бойынша өлшенген денсаулық жағдайына байланысты өмір сүру сапасының көрсеткіштерінің клиникалық мәнді және статистикалық нақты жақсаруы көріністелді. Симпонимен емделуді жалғастырған, зерттеудің басында осыған рандомизацияланған пациенттер арасында SF-36 сауалнамасы бойынша физикалық денсаулықтың жақсаруы 104-аптаға дейін сақталды. Зерттеуге қатысуды жалғастырған және Симпони қабылдаған пациенттер арасында SF-36 сауалнамасындағы физикалық денсаулықтың жақсаруы 104-тен 256 аптаға дейін ұқсас болды. GO-FORWARD және GO-AFTER зерттеулерінде созылмалы аурудың емін функциялық бағалау шкаласы — қажып кетудің қосалқы шкаласы (FACIT-F) бойынша статистикалық нақты жақсарулар байқалды.

*Псориаздық артрит*

Симпони препаратының қауіпсіздігі мен тиімділігі, қабынуға қарсы стероидты емес препараттар (КҚСП) қабылдауға немесе АМРҚП еміне қарамастан, белсенді псориаздық артриті ( $\geq 3$  ісіп кеткен буыны және  $\geq 3$  ауырсындыратын буынды) бар ересек 405 пациент қатысқан көп орталықтық рандомизацияланған салыстырмалы жасырын плацебо-бақыланатын зерттеуінде (GO-REVEAL) бағаланды. Псориаздық артрит диагнозы зерттеудің басталуына дейін, кем дегенде, 6 ай бұрын қойылды, сондай-ақ пациенттерде, ең болмаса, орташа дәрежедегі псориаз ауруы диагностикаланды. Зерттеуге псориаздық артриттің әр қосалқы типі, оның ішінде ревматоидтық түйіндерсіз полиартикулярлық артрит (43%), асимметриялық шеткері артрит (30%), дистальді фалангаралық буындар артриті (15%), шеткері артритпен спондилит (11%) және мутиляцияланатын артрит (1%) бар пациенттер қосылды.



Осының алдына ИНФ-антагонистерімен емдеуге рұқсат етілмеді. Симпони немесе плацебо әр 4 апта сайын тері астына енгізілді. Пациенттер плацебо, Симпони 50 мг немесе Симпони 100 мг топтарында рандомизацияланды. Плацебо қабылдаған пациенттер 24-апта өткен соң Симпони 50 мг қабылдауға ауыстырылды. Пациенттер 52-аптада ашық ұзақмерзімді зерттеуге ауысты. Пациенттердің 48% шамасы метотрексаттың тұрақты дозаларын ( $\leq 25$  мг/апта) қабылдауды жалғастырды. Бірлескен-бастапқы соңғы нүктелер: 14-аптада ACR 20 жауабына жеткен және 24-аптада vdH-S модификациялануында псориаздық артрит жалпы бағалағандағы бастапқы деңгеймен салыстырғанда, өзгеріске қол жеткізген пациенттер пайызы болды. Осылайша, 104-аптаға дейін Симпони - 50 мг және 100 мг екі дозалау режимінің арасындағы тиімділік көрсеткіштерінде ешқандай клиникалық мәнді айырмашылықтары байқалмады. Зерттеу дизайнына сәйкес, қосымша ұзақ мерзімді зерттеуге қатысқан пациенттерді, дәрігер ұйғарымы бойынша, Симпони 50 мг және 100 мг дозалары арасында ауыстыруға болады.

*Клиникалық көріністері және симптомдары*

Симпони 50 мг дозасы үшін 14 және 24-апталардағы шешуші нәтижелері 4-кестеде берілген және төменде сипатталған.

*4-кесте. GO-REVEAL зерттеуінің деректері бойынша шешуші тиімділік нәтижелері GO-REVEAL*

	Плацебо	Симпони 50 мг*
n <sup>a</sup>	113	146
<b>Емдеуге жауап берген пациенттер, пациенттердің жалпы санынан %</b>		
<b>ACR 20</b>		
14-апта	<b>9%</b>	<b>51%</b>
24-апта	12%	52%
<b>ACR 50</b>		
14-апта	2%	30%
24-апта	4%	32%
<b>ACR 70</b>		
14-апта	1%	12 %
24-апта	1%	19 %
<b>PASI<sup>b</sup> 75<sup>c</sup></b>		
14-апта	3 %	40 %
24-апта	1%	56 %
*p $\leq 0.005$ барлық салыстырмалы көрсеткіштер үшін <sup>a</sup> n рандомизацияланған пациенттер санын көрсетеді; әр соңғы нүкте бойынша бағаланған пациенттердің нақты саны әртүрлі уақыт аралықтарында өзгеріп отыруы мүмкін <sup>b</sup> PASI – псориаздың таралу ауданының индексі және ауырлық дәрежесі <sup>c</sup> Псориаз зақымдаған дене ауданының бастапқы көрсеткіші $\geq 3\%$ болатын пациенттердің субпопуляциясына негізделген, бұл плацебо тобында 79 (69.9%) және Симпони 50 мг тобында 109 (74.3%) пациентті құрайды.		

Емдеуге жауап берген пациенттер бастапқы Симпони инъекциясынан кейінгі көрсеткіштерді бірінші бағалағанда (4-апта) бақылауда болды. Ұқсас ACR 20 жауаптары 14 аптада ревматоидтық түйіндерсіз полиартикулярлы артрит және псориаздық қосалқы типтерге жататын асимметриялық шеткері артрит бар пациенттерде байқалды. Псориаздық артриттің басқа қосалқы типтері бар пациенттер саны бағалауға жеткіліксіз болды. Симпони қабылдаған топтарда байқалған жауаптар бір мезгілде метотрексат қабылдаған және қабылдамаған пациенттерде ұқсас болды. Симпони 50 мг тобында рандомизацияланған 146 пациент арасында 70-і 104 аптада емделуді тағы жалғастырды. Осы 70 пациенттен 64, 46 және 31 пациентте, тиісінше, ACR 20/50/70 жауабы байқалды. Зерттеуге қатысуды жалғастырған және Симпони

қабылдаған пациенттер арасында ұқсас ACR 20/50/70 сандары 104 және 256 апталар арасында байқалды.

Ауру белсенділігінің шкаласы (DAS28) бойынша бағаланған статистикалық мәнді жауаптар 14 және 24 апталарда да байқалды ( $p < 0.05$ ).

Симпони қабылдаған пациенттерде псориаздық артритке тән шеткері белсенділік көрсеткіштерінің (мысалы, ісіп кеткен буындар саны, аурудың әртүрлі айқындылық дәрежесіндегі ауырсынған буындар саны, дактилит және энтезит) 24-аптада жақсаруы болды. Симпонимен емделу Денсаулық жағдайын бағалау сауалнамасының (мүгедектену индексі) (HAQ-DI) нәтижелері бойынша функционалдық статустың елеулі жақсаруына, сондай-ақ SF-36 сауалнамасының физикалық және психикалық компоненттерінің жиынтық балл бойынша бағаланған денсаулықпен байланысты өмір сапасының елеулі жақсаруына әкелді. Симпонимен емделуді жалғастырған, осыған зерттеудің басында рандомизацияланған пациенттер ауру белсенділігінің шкаласы (DAS28) бойынша және Денсаулық жағдайын бағалау сауалнамасының (мүгедектену индексі) (HAQ-DI) нәтижелері бойынша бағаланған жауаптар 104-тен 256-аптаға дейін сақталды. Зерттеуде қалған және Симпони емімен емделген пациенттер арасында das28 ауруының белсенділік индексі бойынша және денсаулық жағдайын бағалау сауалнамасы (мүгедектік индексі) (Haq-DI) нәтижелері бойынша бағаланған жауаптар 104 және 256-апталарға ұқсас болды.

#### *Рентгенографиялық жауап*

Қол және аяқ екеуінің құрылымдық зақымданулары, псориаздық артрит үшін модификацияланған бастапқысымен салыстырғанда, vdH-S көрсеткішінің өзгеруі бойынша рентгенографиялық жолмен бағаланып, қол басының дистальді фалангаралық буындарын да есепке алды.

Симпони 50 мг препаратымен емдеу, плацебомен салыстырғанда, 24-аптада шеткері буындар зақымдануының үдеу жиілігін төмендетті, бастапқысымен салыстырғанда, бұл жалпы модификацияланған vdH-S көрсеткішінің өзгерісі бойынша өлшенді (көрсеткішінің орташа мәні  $\pm$  стандартты ауытқу: Симпони тобындағы  $-0.16 \pm 1.3$ -пен салыстырғанда, плацебо тобында  $0.27 \pm 1.3$  құрады;  $p = 0.011$ ). Симпони 50 мг тобында рандомизацияланған 146 пациенттен 52 аптадағы рентгенографиялық тексеру деректері 126 пациент үшін алынды, олардың 77%-да бастапқы көрсеткіштермен салыстырғанда үдеу анықталмады. Рентгенографиялық тексеру деректері 104 аптада 114 пациент үшін алынды, ал 77%-да бастапқы көрсеткіштермен салыстырғанда үдеу анықталмады. Зерттеуге қатысуды жалғастырған және Симпони алған пациенттер арасында 104-тен 256 аптаға дейін ұқсас көрсеткіштер болды.

#### *Аксиальді спондилоартрит*

##### *Шорбуынданатын спондилит*

Симпони қауіпсіздігі мен тиімділігін көпорталықты, рандомизацияланған, салыстырмалы, жасырын, плацебо-бақыланатын GO-RAISE зерттеуінде белсенді шорбуынданатын спондилиті бар 356 ересек пациентте бағалады.

Аурудың белсенділігі шорбуынданатын спондилит ауруы белсенділігі индексінің көрсеткішімен BASDAI  $\geq 4$  және көрнекі аналогтық шкаланың (КАШ)  $\geq 4$  деңгейімен бағаланды, онда ауырсыну айқындығы 0-ден 10 см-ге дейін бағаланды.

Осы зерттеуге енгізілген пациенттер қабынуға қарсы стероидты емес препараттармен (КҚСП) немесе ауруды модификациялайтын ревматизмге қарсы препараттармен (АМРҚП) ағымдағы немесе алдыңғы емге қарамастан, аурудың белсенді ағымы болды, сондай-ақ бұрын олар ИНФ-антагонистерді қабылдамаған. Симпони немесе плацебо әр 4 апта сайын тері астына енгізілді. Пациенттер плацебо, Симпони 50 мг немесе Симпони 100 мг қабылдаған топтарда рандомизацияланды. Зерттеу кезінде пациенттерге метотрексатпен, сульфасалазиндермен және/немесе гидроксихлорохинмен қатар жүргізілген АМРҚП емін жалғастыруға рұқсат етілді. Бастапқы соңғы нүкте 14-аптада ASAS20 критерийі бойынша (ASAS - спондилоартриттерді зерттеу жөніндегі

халықаралық қоғам) жақсартуға қол жеткізген пациенттердің үлесі болды. Плацебо-бақыланатын тиімділік деректері 24 апта ішінде жиналды және талданды.

Симпони 50 мг дозасын зерттеудің негізгі нәтижелері 5-кестеде келтірілген және төменде сипатталған.

Жалпы, 24 апта ішінде Симпони дозасының екі режимі - 50 мг және 100 мг арасындағы тиімділік көрсеткіштерінде клиникалық маңызды айырмашылықтар байқалған жоқ. Зерттеу дизайнына сәйкес, қосымша ұзақ мерзімді зерттеуге қатысқан пациенттерді, дәрігер ұйғарымы бойынша, Симпони 50 мг және 100 мг дозалары арасында ауыстыруға болады.

5-кесте. *GO-REVEAL* зерттеуінің деректері бойынша шешуші тиімділік нәтижелері *GO-RAISE*

	Плацебо	Симпони 50 мг*
n <sup>a</sup>	78	138
<b>Емдеуге жауап берген пациенттер, пациенттердің жалпы санынан %</b>		
<b>ASAS 20</b>		
14-апта	<b>22%</b>	<b>59%</b>
24-апта	23%	56%
<b>ASAS 40</b>		
14-апта	15%	45%
24-апта	15%	44%
<b>ASAS 5/6</b>		
14-апта	8%	50%
24-апта	13%	49 %
*p ≤ 0.001 барлық салыстырмалы көрсеткіштер үшін <sup>a</sup> n рандомизацияланған пациенттер санын көрсетеді; әр соңғы нүкте бойынша бағаланған пациенттердің нақты саны әртүрлі уақыт аралықтарында өзгеріп отыруы мүмкін		

Зерттеуге қатысуды жалғастырған және Симпони қабылдаған пациенттер арасында ASAS 20 және ASAS 40 жауаптары бар пациенттердің үлесі 24-аптадан 256-аптаға дейін ұқсас болды.

BASDAI 50, 70 және 90 (p ≤ 0.017) индекстері бар статистикалық маңызды жауаптар 14 және 24-апталарда да байқалды. Аурудың негізгі белсенділігінің жақсаруы Симпониің алғашқы инъекциясынан кейінгі көрсеткіштердің алғашқы бағалауында (4-ші апта) байқалды және 24-аптаға дейін сақталды. Зерттеуге қатысуды жалғастырған және Симпони қабылдаған пациенттер арасында 24-аптадан 256-аптаға дейінгі кезеңде BASDAI бастапқы көрсеткіштерімен салыстырғанда ұқсас өзгерістер байқалды. 14-аптадағы ASAS 20 жауаптарына сәйкес АМРҚП (метотрексат, сульфасалазин және/немесе гидроксихлорохин), *HLA-B27* антигендерін немесе С-реактивті ақуыздың бастапқы деңгейін қабылдауға қарамастан тұрақты тиімділік байқалды.

Симпони препаратымен емдеу бастапқы деңгеймен салыстырғанда 14 және 24-апталарда BASFI индексінің (шорбуынданатын спондилоартрит кезіндегі функциялық бұзылулардың Батский индексі) өзгеруі бойынша бағаланатын функциялық статустың айтарлықтай жақсаруын туындатты.

SF-36 сауалнамасы бойынша денсаулықтың физикалық компонентінің көрсеткіші бойынша өлшенген 14 және 24-апталардағы денсаулық жағдайына байланысты өмір сүру сапасы да едәуір жақсарды.

Зерттеуге қатысуды жалғастырған және Симпони қабылдаған пациенттер арасында физикалық функциялардың жақсаруы және денсаулық жағдайына байланысты өмір сүру сапасы

24 және 256-апталарға ұқсас болды.

## Рентгенографиялық емес аксиальді спондилоартрит

### GO-ANEAD зерттеуі

Симпони препаратының қауіпсіздігі мен тиімділігі көпорталықты рандомизацияланған, салыстырмалы, жасырын, плацебо-бақыланатын зерттеуде (GO- ANEAD) 197 ересек пациенттің қатысуымен, рентгенографиялық емес аксиальді спондилоартриттің ауыр белсенді түрімен (ASAS жіктемесі бойынша аксиальді спондилоартриттің критерийлеріне жауап беретін, бірақ ШС-тың модификацияланған Нью-Йорк критерийлеріне жауап бермейтін пациенттер) бағаланды.

Осы зерттеуге енгізілген пациенттерде белсенді ауру болды (BASDAI  $\geq 4$  және жалпы арқаның ауыруы  $\geq 4$  көрнекі-аналогтық шкала бойынша (VAS 0-10 см), қабынуға қарсы стероидты емес препараттармен (ҚҚСП) ағымдағы немесе алдыңғы емге қарамастан, сондай-ақ ИНФ-антагонистерін қоса алғанда, бұрын биологиялық ем алмаған.

Пациенттер әр 4 апта сайын тері астына плацебо немесе Симпони 50 мг қабылдаған топтарға рандомизацияланды. 16-аптадан бастап зерттеудің ашық кезеңі басталды, онда барлық пациенттер әр 4 апта сайын 48-аптаға дейін тері астына 50 мг Симпони препаратымен ем алды, 52-аптада тиімділікті бағалауды және 60-аптаға дейін қауіпсіздік бойынша бақылауды жүзеге асырды.

Зерттеудің ашық кезеңінің басында (16 апта) Симпони қабылдаған пациенттердің шамамен 93% - ы зерттеудің соңына дейін (52 апта) емдеуді жалғастырды.

Талдау барлық пациенттер үшін (АТ, N=197) және қабынудың объективті белгілері бар пациенттер үшін (OSI, N=158, мысалы, CRP концентрациясының жоғарылауы және/немесе зерттеудің басында МРТ-мен расталған сакроилеитпен) екі көрсеткіш бойынша жүргізілді. Осы зерттеуде Симпони препаратының плацебоға қарағанда 16 апта бойы тиімділігі бағаланды. Зерттеудің бастапқы соңғы нүктесі 16-аптада ASAS 20 критерийі бойынша жақсартуға қол жеткізген пациенттердің үлесі болды. Зерттеудің негізгі нәтижелері б-кестеде келтірілген және төменде сипатталған.

*б-кесте. 16-аптадағы GO-ANEAD зерттеуі бойынша тиімділіктің негізгі нәтижелері*

<b>Клиникалық көріністер мен симптомдардың жақсаруы</b>				
	Барлық пациенттер (АТ)		Қабынудың объективтік белгілері (OSI) бар пациенттер	
	Плацебо	Симпони 50 мг	Плацебо	Симпони 50 мг
n <sup>a</sup>	100	97	80	78
<b>Емдеуге жауап берген пациенттер, %</b>				
ASAS 20	40%	71%**	38%	77%**
ASAS 40	23%	57%**	23%	60%**
ASAS 5/6	23%	54%**	23%	63%**
ASAS ішінара ремиссия	18%	33%*	19%	35%*
ASDAS-C <sup>b</sup> <1/3	13%	33%*	16%	35%*
BASDAI 50	30%	58%**	29%	59%**
<b>МРТ көмегімен анықталған сегізкөз-мықын буындары қабынуының төмендеуі</b>				
	Плацебо	Симпони 50 мг	Плацебо	Симпони 50 мг
n <sup>c</sup>	87	74	69	61

SPARCC шкаласы бойынша MPT көмегімен анықталған сегізкөз-мықын буындарындағы орташа өзгеріс <sup>d</sup>	-0.9	-5.3**	-1.2	-6.4**
<sup>a</sup> n - рандомизацияланған және тағайындалған ем қабылдаған пациенттер саны <sup>b</sup> AC белсенділігінің индексі - CPA концентрациясы (AT-плацебо, N=90; AT- Симпони 50 мг, N=88: OSI-плацебо, N = 71; OSI – Симпони 50 мг, N=71); <sup>c</sup> n - бастапқы және 16-аптада алынған MPT деректері бар пациенттер саны; <sup>d</sup> SPARCC (Спондилоартритті канадалық зерттеу консорциумы) ** p < 0.0001 плацебомен салыстырғанда Симпони үшін * p < 0.05 плацебомен салыстырғанда Симпони үшін				

16-аптада плацебо қабылдаған пациенттермен салыстырғанда 50 мг Симпони препаратымен ем қабылдаған пациенттерде ауыр белсенді рентгенографиялық емес аксиальді спондилоартриттің симптомдары мен белгілеріндегі статистикалық маңызды жақсару көрсетілген (6-кестені қараңыз). Аурудың белсенділігін сипаттайтын негізгі параметрлердің жақсаруы Симпонидің алғашқы инъекциясынан кейін алғашқы тексеру кезінде (4 аптадан кейін) байқалды.

SPARCC шкаласы бойынша MPT көмегімен анықталатын сегізкөз-мықын буындары қабынуының статистикалық маңызды азаюы 16-аптада плацебо қабылдаған пациенттермен салыстырғанда 50 мг Симпони препаратымен ем қабылдаған пациенттерде байқалды (6-кестені қараңыз). Көрнекі аналогтық шкала бойынша (КАШ) арқаның жалпы ауыруы және түнгі ауырсыну ретінде бағаланатын ауырсыну және ASDAS-C шкаласы бойынша анықталатын ауру белсенділігі 16-аптада плацебо қабылдаған пациенттермен салыстырғанда 50 мг Симпони препаратымен ем қабылдаған пациенттердегі бастапқы мәндермен салыстырғанда 16-аптада статистикалық маңызды жақсарғанын көрсетті (p<0.0001).

AA ауруының метрологиялық индексі (BASMI) бойынша айқындалған омыртқа қозғалғыштығының статистикалық маңызды жақсаруы және плацебо қабылдаған пациенттермен салыстырғанда 50 мг Симпони препаратымен ем алған пациенттерде AC (BASFI) функциялық индексі бойынша айқындалған физикалық функцияның статистикалық маңызды жақсаруы анықталды (p<0.0001) .

Симпони препаратымен ем қабылдаған пациенттерде ASQoL және EQ-5D сауалнамалары, SF-36 сауалнамасы бойынша физикалық және психикалық компоненттер бойынша бағалау кезінде денсаулық жағдайына байланысты өмір сүру сапасының едәуір жақсаруы, сондай-ақ плацебо қабылдаған пациенттермен салыстырғанда WPAI сауалнамасы бойынша бағалау кезінде өнімділіктің айтарлықтай жақсарғаны байқалды.

Қабынудың объективті белгілері бар пациенттерде (OSI) 16-аптада бұрын сипатталған барлық соңғы нүктелер үшін статистикалық маңызды нәтижелер көрсетілді.

16-аптада AT және OSI популяцияларында 50 мг Симпони қабылдаған және 52-аптаға дейін зерттеуге қатысқан пациенттер арасында омыртқаның қозғалғыштығы мен функциялық жағдайының жақсарғаны анықталмады.

#### *GO-BACK зерттеуі*

Емдеуді тоқтатумен салыстырғанда, голиумабпен үздіксіз емдеудің тиімділігі мен қауіпсіздігі рентгенологиялық емес белсенді аксиальді спондилоартриті (ре-АксСА) бар, Симпони препаратын ай сайын (толық немесе қысқартылған емдеу схемасын сақтай отырып) қолданғанда (GO-BACK зерттеуінде) 10 ай ішінде тұрақты ремиссияға қол жеткізген ересек (18-45 жас) пациенттерде бағаланды. Қатысу критерийлеріне сай келген (4-інші айға қарай клиникалық жауапқа қол жеткізген және 7-нші және 10-ыншы айларда аурудың ремиссиясы сатысындағы (ASDAS индексі < 1.3), емді тоқтатудың салыстырмалы жасырын фазасына кірістірілген пациенттер, Симпони препаратын айына 1 рет қолдануды (толық емдеу схемасы, N = 63), Симпони препаратын 2 айда 1

рет қолдануды (қысқартылған емдеу схемасы, N = 63) немесе плацебо қолдануды (емді тоқтату, N = 62) шамамен 12 ай бойы жалғастыру үшін рандомизацияланды. Тиімділігінің бастапқы ақырғы нүктесі аурудың өршулерінсіз пациенттердің үлесі болды.

Аурудың өршуі бар, яғни, қатарынан 2 бағалау кезінде 10-ыншы аймен (ашық фазаның аяқталуы) салыстырғанда не ASDAS бойынша абсолюттік балл  $\geq 2.1$ , не тоқтатқаннан кейін оның  $\geq 1.1$ -ге жоғарылауы байқалған пациенттерге Симпони клиникалық жауапты бағалау үшін қайталап емдеудің ашық фазасында ай сайын қолдану үшін қайта тағайындалды.

Емді тоқтатудың салыстырмалы жасырын фазасынан кейінгі клиникалық жауап ауруы белсенді емес, емнің салыстырмалы жасырын фазасында кемінде бір дозасын қабылдаған 188 пациенттің арасынан пациенттердің едәуір көп ( $p < 0.001$ ) үлесінде емді тоқтатумен (33.9%) салыстырғанда, Симпони препаратын толық (84.1%) немесе қысқартылған (68.3%) емдеу схемалары бойынша қабылдауды жалғастырған кезде аурудың өршігені байқалмады (7 кесте).

7-кесте Аурудың өршуінсіз пациенттердің үлесін талдау<sup>a</sup>

Толық талдауға арналған популяция (2 кезең – салыстырмалы жасырын фаза)

Емдеу нұсқасы	n/N	%	Плацебомен салыстырғандағы % - дық айырмашылығы	
			Бағалау (95% СА) <sup>b</sup>	p-мәні <sup>b</sup>
Голimumаб т/а айына 1 рет	53/63	84.1	50.2 (34.1; 63.6)	<0.001
Голimumаб т/а 2 айда 1 рет	43/63	68.3	34.4 (17.0; 49.7)	<0.001
Плацебо	21/62	33.9		

Толық талдауға арналған популяция барлық рандомизацияланған, 1 кезеңде белсенді емес ауруға қол жеткізген және зерттеудің жасырын фазасында кемінде бір дозасын қабылдаған пациенттерді қамтиды.

<sup>a</sup> Қатарынан екі қабылдау кезінде ASDAS ретінде анықталады, ол кезде  $\geq 2.1$  абсолюттік балл, не тоқтатқаннан кейін оның 10-ыншы аймен (23-қабылдау) салыстырғанда  $\geq 1.1$ -ге жоғарылауы байқалады.

<sup>b</sup> Емді көптеген салыстырулар кезіндегі I типті қателіктердің жиілігі (плацебомен салыстырғанда Голimumаб ай сайын т/а және плацебомен салыстырғанда Голimumаб әр 2 ай сайын т/а) бірізді (сатылай) тестілеу процедурасының көмегімен бақыланды. Стратификацияланған Миеттинен және Нурминен әдісінің негізінде, стратификациялау факторы ретінде C-реактивті ақуыз деңгейімен ( $> 6$  мг/л немесе  $\leq 6$  мг/л) шығарылған.

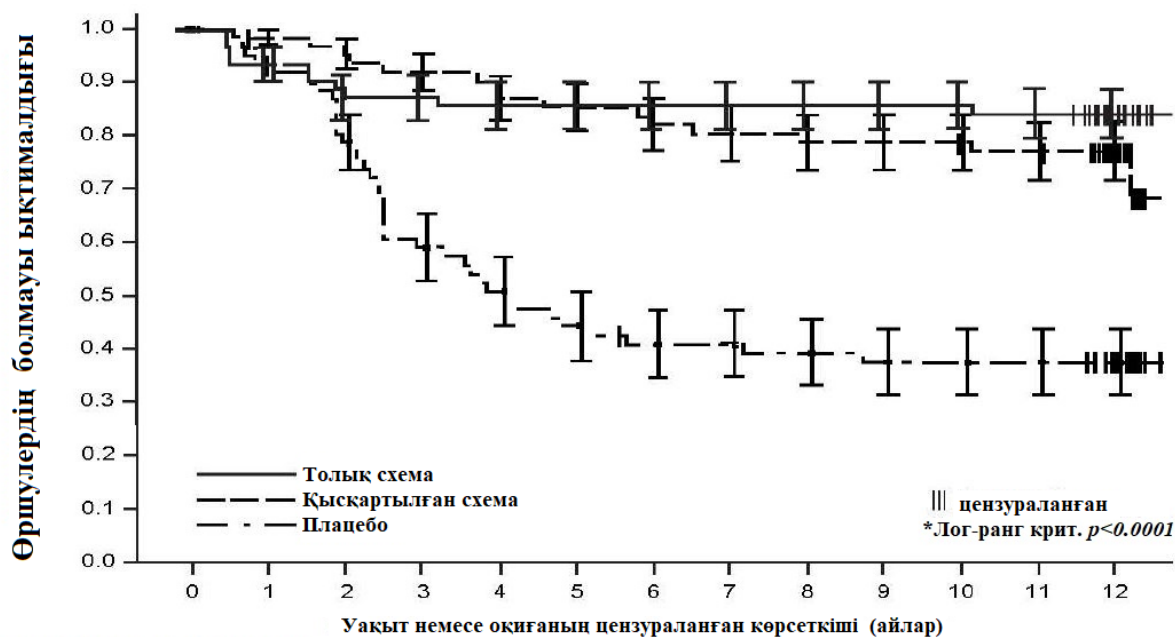
2 кезеңде және өршу басталғанға дейін зерттеуді мерзімінен бұрын аяқтаған пациенттерде өршулер болды деп есептеледі.

N = пациенттердің жалпы саны; n = аурудың өршуінсіз пациенттердің саны;

т/а = тері астына.

Емдеуді тоқтату тобы мен Симпонимен емдеудің кез келген тобы арасындағы алғашқы өршуге дейінгі уақыт айырмашылығы 1 суретте берілген (әр салыстыру үшін логрангілік критерий  $p < 0.0001$ ). Плацебо тобында өршулер Симпони препаратын тоқтатқаннан кейін шамамен 2 айдан соң басталған, және өршулердің көпшілігі емдеу тоқтатылғаннан кейінгі 4 ай ішінде туындаған (1 сурет).

**1 сурет. Каплан-Мейер әдісі бойынша алғашқы өршуге дейінгі уақытты талдау**



Қауіп тобындағы пациенттер саны

Голimumаб айына 1 рет	63	59	55	55	54	54	54	54	54	54	54	53	24
Голimumаб 2 айда 1 рет	63	61	58	56	53	52	50	49	48	48	46	45	19
Плацебо	62	57	48	36	31	27	24	24	23	22	22	22	10

\*Көбеюін түзетусіз ақырғы есептеу нүктесі. CPA деңгейі (> 6 мг/л немесе 6 мг/л аз) бойынша стратификациялау. Аурудың өршуі қатарынан екі қабылдау кезінде ASDAS шкаласы бойынша бағалау ретінде анықталды, оларда екі көрсеткіш те абсолюттік 2.1 балл болған, не оның емді тоқтатқаннан кейінгі 10-ыншы аймен салыстырғанда 1.1 балға жоғарылауы болған (23-қабылдау). Өршу болмаған қатысушылар үшін цензураға емдеу тоқтатылған сәтте немесе 2-нші салыстымалы жасырын кезеңнің 13-інші айында жүргізілді. Зерттеудің екінші кезеңінің басталуы талдамалық деректерді толық жинақтау үшін Каплан-Мейер әдісімен талдау жүргізудің алғашқы күні болып табылады.

#### Аурудың өршуі кезінде қайталап емдеуге клиникалық жауап

Клиникалық жауап аурудың өршуіне қатысты BASDAI қатарынан екі бағалаудың орташа мәнімен салыстырғанда BASDAI индексі көрсеткіштерінің  $\geq 2$  балға немесе  $\geq 50\%$ -ға жақсаруы ретінде анықталды. Қысқартылған емдеу тобындағы немесе емдеуді тоқтату тобындағы, аурудың өршуі расталған 53 пациенттің ішінен, 51-інде (96.2%) Симпони препаратын қолдануға клиникалық жауапқа, емдеуді қайта бастағаннан кейінгі алғашқы 3 ай ішінде қол жеткізілген, әйтсе де, пациенттердің азғантай санында (71.7%) жауап барлық 3 ай бойына сақталған.

#### Ойықжаралы колит

Симпони препаратының тиімділігі ересек пациенттерде рандомизацияланған, салыстырмалы жасырын, плацебо-бақыланатын екі зерттеуде зерттелді.

Индукциялық емді (PURSUIT-Induction) зерттеуде қанағаттанарлық жауап берген немесе дәстүрлі емге төзбеушілігі бар немесе кортикостероидтарға тәуелділігі бар орташа ауырлық дәрежесі орташадан ауырға дейін ойықжаралы колиттің белсенді түрі бар (Мейо шкаласы бойынша 6-дан 12 баллға дейін, эндоскопияның қосалқы шкалы бойынша кемінде 2 балл) пациенттерге бағалау жүргізілді.

Дозаны растау бойынша зерттеу бөлігінде 761 пациент 3 топқа рандомизацияланды: 400 мг Симпони препаратын 2-аптада 0 және 200 мг бірінші аптада тері астына, Симпони препаратының 200 мг 2-аптада, 0 және 100 мг бірінші аптада тері астына, плацебонь 0-аптада және 2-аптада. Аминосалицилаттардың, кортикостероидтардың және/немесе иммуносупрессанттардың тұрақты дозаларын бір мезгілде пероральді қабылдауға жол берілді.

Осы зерттеуде Симпони препаратының 6 апта ішінде тиімділігі бағаланды.

Демеуші емді (PURSUIT-Maintenance) зерттеу нәтижелері индукция сатысында алдыңғы Симпони еміне клиникалық реакцияға қол жеткізген 456 пациенттің деректерін бағалауға негізделген. Пациенттер үш топқа рандомизацияланды: Симпони 50 мг, Симпони 100 мг немесе плацебо; Симпони немесе плацебо әр 4 апта сайын тері астына енгізілді. Аминосалицилаттардың және/немесе иммуносупрессанттардың тұрақты дозаларын бір мезгілде пероральді қабылдауға рұқсат берілді. Кортикостероидтардың дозалары демеуші дозаны зерттеудің басында төмендетілуі тиіс.

Бұл зерттеу Симпони тиімділігін 54-аптаға дейін бағалады. 54 аптадан кейін демеуші дозаны зерттеуді аяқтаған пациенттер 216 аптадан кейін тиімділігін бағалай отырып, қосымша зерттеуде емді жалғастырды.

Қосымша зерттеудегі тиімділікті бағалау кортикостероидтарды қолданудың өзгеруіне, дәрігердің жалпы бағалауы (PGA) бойынша аурудың белсенділігіне және ІҚА (IBDQ) бар пациенттердің өмір сүру сапасының сауалнамасы бойынша бағаланған өмір сүру сапасын жақсартуға негізделген.

8-кесте. GO-REVEAL зерттеуінің деректері бойынша шешуші тиімділік нәтижелері PURSUIT-Induction u PURSUIT-Maintenance

<b>PURSUIT-Induction</b>			
	Плацебо N=251	Симпони 200/100 мг, N=253	
Пациенттердің пайызы			
6-аптада клиникалық жауабы бар пациенттер <sup>a</sup>	30%	51% **	
6-аптада клиникалық ремиссиясы бар пациенттер <sup>b</sup>	6%	18% **	
6-аптада шырышты қабығы жазылып жатқан пациенттер <sup>c</sup>	29%	42% *	
<b>PURSUIT -Maintenance</b>			
	Плацебо <sup>d</sup> N=154	Симпони 50 мг N=151	Симпони 100 мг N=151
Пациенттердің пайызы			
Жауапты демеу (54-аптада клиникалық жауабы бар пациенттер) <sup>e</sup>	31%	47% *	50% **
Тұрақты ремиссия (30 және 54-апталарда клиникалық ремиссиясы бар пациенттер) <sup>f</sup>	16%	23% <sup>g</sup>	28% *
<p>N - пациенттер саны  ** p ≤ 0.001  * p ≤ 0.01  <sup>a</sup> тік ішектен қан кету шкаласы бойынша балл санының ≥1-ге азаюымен қатар жүретін Мейо шкаласы бойынша бастапқы нәтиженің ≥30% - ға және ≥3 баллға азаюы немесе егер осы шкала бойынша балл саны 0-ден 1-ге дейін болса, ретінде анықталды  <sup>b</sup> жеке қосалқы шкалалар бойынша &gt; 1 нәтижелер болмаған кезде Мейо шкаласы бойынша ≤ 2 балл нәтижесі ретінде анықталды  <sup>c</sup> эндоскопияның қосалқы шкаласы бойынша 0-ден 1 баллға дейін анықталды  <sup>d</sup> тек Симпони индукция сатысы  <sup>e</sup> пациенттердегі ойықжаралы колиттің белсенділігі әр 4 апта сайын Мейо шкаласының ішінара нәтижесі бойынша бағаланды (жауаптың жоғалуы эндоскопиямен расталды). Демек, жауапты сақтаған пациенттер әрбір бағалау кезінде 54 апта ішінде ұзақ клиникалық жауап беру сатысында болды  <sup>f</sup> пациент тұрақты ремиссияға жету үшін ремиссия сатысында және 30-аптада және 54-аптада (54 апта ішінде кез келген уақытта жауап жоғалу белгілері жоқ) болуы керек  <sup>g</sup> салмағы 80 кг-нан аз пациенттер арасында 50 мг-ден голimumабпен демеуші ем қабылдаған пациенттердің көп саны плацебо қабылдаған пациенттермен салыстырғанда тұрақты клиникалық ремиссияны көрсетті.</p>			

Плацебо тобымен салыстырғанда (27%) Симпони препараты тобында (50 мг тобында 42% (номиналды мәні p<0.05) және 100 мг тобында 42% (номиналды мәні p<0.005) шырышты қабығы жазылып жатқан пациенттер (30 және 54-апталарда шырышты қабығы жазылып жатқан пациенттер) көп болды.



Демеуші емді (PURSUIT-Maintenance) бастаған сәтте кортикостероидтармен ілеспелі ем алған пациенттердің 54%-ы (247/456) арасында кортикостероидтарды қолданбай клиникалық жауабы бар пациенттердің үлесі 54-аптада плацебо тобымен (21%, 30/78) және 100 мг (30%, 25/82) дозада Симпони препаратын қабылдаған топтарда 50 мг (38%, 30/78) дозада және 100 мг (30%, 25/82) дозада көп болды (21%, 18/87). 54-аптада кортикостероидтарды қабылдауды тоқтатқан пациенттердің үлесі Симпони препаратының топтарында плацебо тобымен салыстырғанда 50 мг (41%, 32/78) және 100 мг (33%, 27/82) дозада көп болды (22%, 19/87). Қосымша ұзақ мерзімді зерттеуге енгізілген пациенттердің арасында кортикостероидтармен емдеуді қажет етпейтін пациенттердің үлесі тіпті 216 аптадан кейін де сақталды.

PURSUIT-Induction зерттеуінің 6-аптасында клиникалық жауабы жоқ пациенттер PURSUIT - Maintenance зерттеуінде әрбір 4 апта сайын 100 мг Симпони қабылдады. 14-аптада осы пациенттердің 28% - ы Мейо шкаласы бойынша клиникалық жауапқа жетті (индукцияның басталуымен салыстырғанда  $\geq 3$  тармаққа төмендеуі). 54-аптада бұл пациенттердің клиникалық жауаптары 6-аптада пациенттерден алынған жауаптарға ұқсас болды.

6-аптада Симпони препаратын қолдану пациенттердің өмір сүру сапасын едәуір жақсартты, бұл бастапқы деңгеймен салыстырғанда ауруға тән көрсеткіштердің (IBDQ) жақсаруымен расталды. Симпони препаратымен демеуші ем қабылдаған пациенттер арасында IBDQ сауалнамасы бойынша бағаланған өмір сүру сапасының жақсаруы 54 апта бойы сақталды.

Қосымша зерттеудің басында Симпони қабылдаған пациенттердің шамамен 63%-ы (56-апта) емді зерттеудің соңына дейін жалғастырды (голимумабты соңғы қабылдау 212-аптада тіркелген).

#### *Иммуногенділік*

РА, ПсА және ШС зерттеулерінің III фазасының барысында 52 аптаға дейін голимумаб қабылдаған пациенттердің 5%-да (105/2062) иммуноферменттік талдау (ИФТ) әдісімен анықталды, *in vitro* антиденелердің бәрі дерлік бейтараптандырушы болды. Антиденелердің түзілу жиілігі әртүрлі ревматизм аурулары бар пациенттерде салыстырмалы болды. Метотрексатпен қатарлас ем қабылдаған пациенттерде антиденелердің түзілу жиілігі голимумабты метотрексатсыз қабылдаған пациенттердегіден төмен болды (тиісінше, 8% [64/827] қарсы шамамен 3% [41/1235]). Голимумабқа антиденелер ре-АксСА тұсында 52-аптада голимумаб қабылдаған пациенттердің 7%-да (14/193) ИФТ әдісімен анықталды.

Голимумабқа антиденелер II және III фазалы зерттеулерде 54 апта бойы голимумаб қабылдаған ойықжаралы колит бар пациенттердің 3%-да (946-дан 26) ИФТ әдісімен анықталды. Антиденелері оң пациенттердің 68%-да (31-ден 21) *in vitro* бейтараптандырушы антиденелер болды. Иммуносупрессанттармен (азатиоприн, 6-меркаптопурин және метотрексат) қатарлас ем пайдаланылатын емдеу кезінде, голимумабты иммуномодуляторларсыз қабылдаған пациенттермен салыстырғанда, голимумабқа антиденелері бар пациенттер үлесі төмендеді (тиісінше, 3%-бен (22/638) салыстырғанда, 1% (4/308)). Емді жалғастырған және 228 аптада талданатын үлгілері болған пациенттер арасында голимумабқа антиденелер голимумаб қабылдаған пациенттердің 4%-да (23/604) анықталды. Антиденелері оң пациенттердің 82%-да (18/22) *in vitro* бейтараптандырушы антиденелер болды.

пЮИА зерттеуінде голимумабқа антиденелерді анықтау үшін дәрілерге төзімді ИФТ әдісі қолданылды. Дәрілік заттарға аса жоғары сезімталдығына және төзімділігінің жақсаруына орай, әдеттегі ИФТ әдісімен салыстырғанда, голимумабқа антиденелерді анықтаудың өте жоғары пайызы күтіледі. пЮИА III фазалы зерттеуде 48 аптада дәрілерге төзімді ИФТ әдісімен голимумаб алған балалардың 40%-да (69/172) голимумабқа антиденелер табылды, олардың көпшілігінде 1:1000-нан төмен титр болды. Сарысулық голимумаб концентрациясына әсері  $> 1:100$  титрлерінде байқалды,

ал > 1:100 титрлерімен балалар саны (N = 8) төмен болса да, > 1: 1000 титрлеріне дейін тиімділігіне әсері байқалмады. Голимумаб антиденелеріне өткізілген тест нәтижелері оң балалар арасында 39%-да (25/65) бейтараптандырушы антиденелер табылды. Дәрілік затқа төзімді ИФТ әдісін қолдану кезінде антиденелерді анықтаудың өте жоғары жиілігі антиденелердің төмен титрімен байланысты болды, дәрілік заттың деңгейлеріне, тиімділігі мен қауіпсіздігіне айқын ықпалын тигізбеді, әрі демек, қауіпсіздігінің ешқандай жаңа дабылын білдірмейді.

Голимумабқа антиденелердің болуы енгізілген жердегі реакциялардың даму қаупін арттыруы мүмкін. Голимумабқа антиденелерге оң нәтижелі пациенттердің аздаған саны голимумабқа антиденелер мен клиникалық тиімділігінің немесе қауіпсіздік шараларының арасындағы байланыс туралы түпкілікті қорытындылар жасау мүмкіндігін шектейді.

Иммуногенділікке жасалатын талдаулар препарат пен талдау әдісі үшін спецификалық болатындықтан басқа препараттарға антиденелер деңгейлеріне салыстыру жүргісу мүмкін емес.

#### *Бала жасындағы пациенттер*

##### *Полиартикулярлық ювенильді идиопатиялық артрит (пЮИА)*

Симпони препаратының қауіпсіздігі мен тиімділігі рандомизацияланған, салыстырмалы жасырын, плацебо-бақыланатын, препаратты тоқтатумен (GO-KIDS) белсенді пЮИА бар 173 балада (2 жастан 17 жасқа дейін), кемінде 5 белсенді буынды қамти және метотрексатқа жеткіліксіз жауап бере отырып бағаланды. Зерттеуге ЮИА-ның полиартикулярлық нұсқасы бар балалар (оң немесе теріс ревматоидтық факторы бар полиартрит, ауқымды олигоартрит, жасөспірімдердің псориаздық артрит немесе жүйенің белсенді белгілері жоқ жүйелік ЮИА) енгізілді. Белсенді буындардың бастапқы орташа саны 12, ал орташа СРА 0.17 мг/дл құрады.

Зерттеудің 1-бөлігі 16 апталық ашық фазадан тұрды, онда зерттеуге енгізілген 173 бала әр 4 апта сайын тері астына 30 мг/м<sup>2</sup> (көп дегенде 50 мг) дозада Симпони препаратын және метотрексатты қабылдады. 16-аптада Америкалық ревматологтар алқасының ACR Ped 30 педиатриялық критерийлеріне сәйкес емдеуге жауап берген 154 бала препаратты тоқтатумен жүргізілген рандомизацияланған фазада зерттеудің 2 бөлігіне енгізілді және Симпони препаратын 30 мг/м<sup>2</sup> (көп дегенде 50 мг) + метотрексат немесе плацебо + метотрексат дозасында әр 4 апта сайын қабылдады.

Аурудың өршуінен кейін балалар Симпони препаратын 30 мг/м<sup>2</sup> (көп дегенде 50 мг) + метотрексат дозасында қабылдады. 48-аптада балалар ұзақмерзімді қосымша зерттеуге енгізілді.

Осы зерттеудегі балалар ACR Ped 30, 50, 70 және 90 критерийлері бойынша жауаптарды 4-аптада көрсетті.

16-аптада балалардың 87% - ында ACR Ped 30, 79%, 66% және 36% - ында сәйкесінше ACR Ped 50, ACR Ped 70 және ACR Ped 90 жауаптары байқалды. 16-аптада балалардың 34% - ында мынадай көрсеткіштердің барлығымен анықталатын белсенді емес ауру байқалды: белсенді артритпен байқалатын буындардың болмауы; қызбаның, бөртпенің, серозиттің, спленомегалияның, гепатомегалияның немесе ЮИА-ға жататын жайылған лимфаденопатияның болмауы; белсенді увеиттің болмауы; ЭШЖ (<20 мм/сағ) немесе СРА (<1,0 мг/дл) қалыпты көрсеткіші; дәрігердің ауру белсенділігін жалпы бағалауы (КАШ-қа ≤5 мм); таңертең қозғала алмау ұзақтығы <15 минут.

16-аптада ACR Ped барлық компоненттері бойынша бастапқы мәндермен салыстырғанда клиникалық маңызды жақсару көріністелді (9-кестені қараңыз).

*9-кесте. ACR Ped компоненттерінің бастапқы мәндерімен салыстырғанда жақсарулар*

#### *16-аптада*

	Орташа пайыздық жақсару
	Симпони 30 мг/м <sup>2</sup>

	n <sup>b</sup> = 173
Дәрігердің ауруды жалпы бағалауы (КАШ <sup>c</sup> 0-10 см)	88%
Жалпы көңіл-күйдің жалпы бағасы (КАШ 0-10 см)	67%
Белсенді буындар саны	92%
Қозғалыс диапазоны шектелген буындар саны	80%
СНАҚ бойынша физикалық функция <sup>d</sup>	50%
ЭШЖ (мм/сағ) <sup>e</sup>	33%

<sup>a</sup> Бастапқы мәні = 0 апта

<sup>b</sup> «n» зерттеуге енгізілген пациенттердің санын көрсетеді

<sup>c</sup> КАШ: көрнекі-аналогтық шкала

<sup>d</sup> СНАҚ (Child Health Assessment Questionnaire): балалардың денсаулығын бағалау сауалнамасы

<sup>e</sup> ЭШЖ (мм/сағ): эритроциттердің шөгіндеу жылдамдығы (мм/сағ)

16-аптадағы ACR Ped 30 критерийі бойынша емдеуге жауаптың бастапқы соңғы нүктесіне және 16 және 48-апталар арасында ауру өршуінің болмауына қол жеткізілген жоқ. Балалардың көпшілігінде 16 және 48-апталар арасында өршу байқалмады (Симпони + метотрексат тобында 59% және плацебо + МТХ тобында 53%, тиісінше;  $p = 0.41$ ).

Бастапқы соңғы нүктені талдау бастапқы СРА-ға байланысты (<1 мг/дл-мен салыстырғанда  $\geq 1$  мг/дл) алдын ала белгілі кіші топтарда бастапқы мәні СРА  $\geq 1$  мг/дл (40% - бен салыстырғанда 87%,  $p = 0.0068$ ) Симпони + метотрексат қабылдаған пациенттермен салыстырғанда плацебо + метотрексат тобында өршудің неғұрлым жоғары деңгейін көрсетті.

48-аптада Симпони + метотрексат тобындағы және плацебо + метотрексат тобындағы балалардың 53% және 55% - ында сәйкесінше ACR Ped 30 еміне жауап байқалды, ал Симпони + метотрексат тобындағы 40% және 28% - да және плацебо + метотрексат тобында белсенді емес ауру жағдайы болды.

*Бала жасындағы пациенттер*

Дәрілік заттар жөніндегі еуропалық агенттік ойықжаралы колит бар балалардың бір немесе бірнеше кіші тобында Симпони зерттеулерінің нәтижелерін ұсыну міндеттемесін кейінге қалдырды (балаларда қолдану туралы ақпаратты 4.2 бөлімнен қараңыз).

## 5.2 Фармакокинетикалық қасиеттері

*Сіңірілуі*

Дені сау адамдарға немесе ревматоидтық артрит бар пациенттерге голимумабты бір рет тері астына енгізуден кейін сарысудағы ең жоғары концентрацияларына ( $T_{max}$ ) жету уақытының медианасы 2-ден 6 күнге дейін өзгерумен болды. Дені сау адамдарға 50 мг дозада голимумаб инъекциясын тері астына салудан соң  $3.1 \pm 1.4$  мкг/мл тең сарысудағы ең жоғары концентрациясы ( $C_{max}$ , орташа мәні  $\pm$  стандартты ауытқу) білінді.

Препаратты 100 мг дозада иық, іш және сан аумақтарына бір рет тері астына енгізуден кейін голимумаб сіңірілуі ұқсас болды, осы орайда орташа абсолютті биожетімділігі 51% құрады. Голимумаб үшін тері астына енгізуден кейінгі фармакокинетикасы шамамен дозасына пропорционал екендіктен, 50 мг немесе 200 мг дозада енгізу кезінде голимумабтың абсолютті биожетімділігі, сірә, бірдей болды.

*Таралуы*

Препаратты бір рет в/і енгізуден кейін орташа таралу көлемі  $115 \pm 19$  мл/кг құрады.

*Элиминациясы*

Голимумабтың жүйелі клиренсі  $6.9 \pm 2.0$  мл/тәулік/кг құрады. Дені сау еріктілерде және ревматоидтық артрит, псориаздық артрит, шорбуынданатын спондилит немесе ойықжаралы колит бар пациенттерде  $T_{1/2}$   $12 \pm 3$  тәулік құрады.

Ревматоидтық артрит, псориаздық артрит немесе шорбуынданатын спондилит бар пациенттерге әр 4 апта сайын 50 мг голимумабты тері астына енгізгенде сарысудағы тепе-тең концентрациясы 12-аптаға қарай белгілі болады. Әр 4 апта сайын 50 мг дозада

тері астына салатын голимумабпен ем аясында метотрексат қатарлас қолданылғанда сарысуда орташа ( $\pm$  стандартты ауытқу) тепе-тең ең төмен концентрациялары болды, олар метотрексатпен емге қарамастан ревматоидтық артриттің белсенді түрі білінген ревматоидтық артрит бар пациенттерде  $0.6 \pm 0.4$  мкг/мл және псориаздық артриттің белсенді түрі бар пациенттерде  $0.5 \pm 0.4$  мкг/мл, сондай-ақ шорбуынданатын спондилит бар пациенттерде  $0.8 \pm 0.4$  мкг/мл құрады.

Рентгенографиялық емес аксиальді спондилоартрит бар пациенттерде голимумабтың ең төмен орташа тепе-тең сарысулық концентрациясы әр 4 апта сайын 50 мг дозада тері астына голимумаб алған шорбуынданатын спондилит бар пациенттерде байқалғанымен салыстырмалы болды.

Метотрексатпен қатарлас ем қабылдамаған ревматоидтық артрит, псориаздық артрит немесе шорбуынданатын спондилит бар пациенттерде голимумабтың тепе-тең ең төмен концентрациялары, голимумабты метотрексатпен біріктірілімде алған пациенттермен салыстырғанда, 30% төмен болды. Голимумабты 6 ай бойы тері астына қабылдаған ревматоидтық артрит бар пациенттердің шектеулі санында метотрексатты қатарлас қолдану аясында голимумаб клиренсінің шамамен 36% төмендеуі болды. Дегенмен де, қауымдық фармакокинетикалық талдау деректері бойынша ҚҚСП, ішуге арналған кортикостероидтар немесе сульфасалазинді қатарлас қолданудың голимумаб клиренсіне ықпал етпегені көрсетілді.

Ойықжаралы колит (ОЖК) бар пациенттерге 0 және 2-аптада, тиісінше, 200 мг және 100 мг голимумаб дозаларын және әр 4 апта сайын 50 мг немесе 100 мг голимумабтың демеуші дозаларын тері астына тағайындаудан кейін голимумабтың сарысулық деңгейлері, тепе-теңдік күйіне емнің басталуынан кейін шамамен 14 апта өткен соң жетті. Демеуші кезең уақытында әр 4 апта сайын тері астына салатын 50 мг немесе 100 мг демеуші дозаларымен емдеу, тиісінше,  $0.9 \pm 0.5$  мкг/мл және  $1.8 \pm 1.1$  мкг/мл жуық тепе-тең концентрациясының туындауына әкелді.

Әр 4 апта сайын тері астына 50 мг және 100 мг голимумаб алған ОЖК бар пациенттерде бір мезгілде иммуномодуляторлар қолдану голимумабтың тепе-тең деңгейлеріне елеулі ықпал етпеді.

Голимумабқа антиденелердің пайда болуы білінген пациенттерде сарысуда голимумабтың өте төмен ең аз тепе-тең концентрациялары байқалды (5.1 бөлімін қараңыз).

#### *Дозаға тәуелділігі*

Ревматоидтық артрит бар пациенттерде вена ішіне бір рет енгізуден кейін 0.1-ден 10.0 мг/кг дейінгі дозалар диапазонында голимумабқа тән шамамен дозаға пропорционал фармакокинетикасы білінді. Дені сау адамдарға бір рет тері астына енгізуден кейін шамамен дозаға пропорционал ФК 50 мг-ден 400 мг дейінгі диапазонда байқалды.

#### *Салмақтың фармакокинетикаға әсері*

Дене салмағының артуы болғанда голимумабтың жоғарырақ клиренсіне бейімділік үрдісі байқалды (4.2 бөлімін қараңыз).

#### *Бала жасындағы пациенттер*

Голимумаб фармакокинетикасы полиартикулярлы ювенильді идиопатиялық артрит (пЮИА) бар 2-ден 17 жасқа дейінгі 173 балада айқындалды.

пЮИА зерттеуінде голимумабты тері астына әр 4 апта сайын 30 мг/м<sup>2</sup> дозада (көп дегенде 50 мг) алған балаларда тепе-теңдік күйінде голимумабтың орташа концентрациялары байқалды, олар әртүрлі жас топтарында ұқсас болды және сондай-ақ әр 4 апта сайын 50 мг голимумаб алған РА бар ересек пациенттерде байқалғанына ұқсас немесе одан аздап жоғары болды.

пЮИА бар балалардағы популяциялық фармакокинетикалық/фармакодинамикалық модельдеу әдістері қан сарысуындағы голимумаб концентрациясы мен клиникалық тиімділігі арасындағы байланысты растады және салмағы кемінде 40 кг болатын пЮИА-мен ауыратын балаларда әр 4 апта сайын 50 мг голимумаб дозалау режимі

концентрацияға ұқсас концентрациялар береді, олар ересектерде қолданғанда тиімділігін көрсетті.

### **5.3. Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері**

Клиникаға дейінгі деректер қайталамалы дозалары кезіндегі уыттылығына, ұрпақ өрбіту қабілетіне уыттылығына және құрсақ ішіндегі дамуға қолайсыз әсеріне жүргізілген зерттеулер, оның ішінде фармакологиялық қауіпсіздігін бағалау негізінде адам үшін ешқандай ерекше қауіптілігін көрсетпейді.

Голимумаб мутагенділігіне, жануарлардағы фертильділікке әсеріне зерттеулер және канцерогенділігіне ұзақ мерзімді зерттеулер жүргізілмеді.

ИФ- $\alpha$  функциялық белсенділігін селективті тежейтін ұқсас антиденелерді енгізу аясында тышқандарда жүргізілген фертильділік пен жалпы тұқым өрбіту функциясының зерттеуінде буаз тышқандар саны азайды.

Оның еркек және/немесе ұрғашы жыныстыларға әсер етуімен байланысының бар-жоғы белгісіз. Ұқсас антиденелер енгізуден соң тышқандарда кейін білінетін уыттылық зерттеуінде, сондай-ақ *Synomolgus* маймылдарында жүргізілген голимумаб зерттеуінде буаз ұрғашы үшін уытты, эмбриоуытты немесе тератогенді әсер ету белгілері анықталмады.

## **6 ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ СИПАТТАМАЛАРЫ**

### **6.1. Қосымша заттардың тізбесі**

Сорбитол

L-гистидин

Полисорбат 80

Инъекцияға арналған су

### **6.2. Үйлесімсіздігі.**

Үйлесімділігіне жүргізілген зерттеулердің болмауына байланысты, аталған дәрілік препаратты басқа дәрілік заттармен араластыруға болмайды.

### **6.3 Жарамдылық мерзімі**

3 жыл.

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

### **6.4 Сақтау кезіндегі айрықша сақтандыру шаралары**

Түпнұсқалық қаптамасында, жарықтан қорғалған жерде, 2°C-ден 8°C-ге дейінгі температурада сақтау керек. Мұздатып қатыруға болмайды! Сілкте болмайды!

Препараттың пайдаланудағы қаптамасын бөлме температурасында (25 °C-ден аспайтын) 30 күн бойы сақтауға болады. Егер препарат аталған мерзімнің соңына дейін пайдаланылып бітпесе, оны утилизациялау қажет.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

### **6.5 Шығарылу түрі және қаптамасы**

0.5 мл препараттан SmartJect® құрылғысы бар бір реттік автоинжекторда жеткізіледі. Автоинжектор пластик корпусқа салынған алдын ала толтырылған шприцтен тұрады.

SmartJect® құрылғысы бар 1 автоинжектор медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынады.

### **6.6 Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданудан немесе онымен жұмыс істеуден кейін алынған қалдықтарды пайдалану және жою кезіндегі айрықша сақтану шаралары**

Симпони SmartJect® құрылғысы бар бір реттік автоинжектор түрінде жеткізіледі.

Симпонидің әрбір қаптамасына автоинжекторды қолдану туралы толық сипаттамасы

бар қолдану жөніндегі нұсқаулық (қосымша-парақ) қоса беріледі.

Инъекция алдында бір реттік SmartJect® автоинжекторын тоңазытқыштан шығарып алып, оны 30 минут бойы бөлме температурасында ұстау қажет. Сілкуге болмайды!

Ерітінді мөлдір немесе сәл бозанданатын, түссіз немесе ашық-сары болады және аздаған мөлшерде мөлдір немесе ақ ақуыз бөлшектері болуы мүмкін. Ақуызы бар ерітінділер үшін ішінде олардың болуына жол беріледі.

Егер ерітінді түсін өзгертсе, бұлыңғыр немесе ішінде көрінетін бөгде бөлшектері болса, Симпони препаратын қолдануға болмайды.

Автоинжектордағы Симпони инъекциясын дайындау және енгізу бойынша толық нұсқаулық қаптамада болады.

Пайдаланылмаған препараттың барлық мөлшерін, сондай-ақ қалдықтарын аймақтық талаптарға сәйкес утилизациялау қажет.

## **6.7 Дәріханалардан босатылу шарттары**

Рецепт арқылы

## **7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ**

«Джонсон & Джонсон» ЖШҚ

Ресей Федерациясы, 121614, Мәскеу қ., Крылатская к-сі, 17/2

Тел.: +7 (495) 755 83 57

Факс: +7 (495) 755 83 58

[DrugSafetyRU@ITS.JNJ.com](mailto:DrugSafetyRU@ITS.JNJ.com)

## **7.1. ТІРКЕУ КУӘЛІГІ ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ**

Тұтынушылардың шағымдарын мына мекенжайға жіберу керек:

Қазақстан Республикасы

Қазақстан Республикасындағы «Джонсон & Джонсон» ЖШҚ филиалы

050040, Алматы қ.,

Тимирязев к-сі, 42, № 23 «А» павильон

Тел.: +7 (727) 356 88 11

Факс: +7 (727) 356 88 13

[DrugSafetyKZ@its.jnj.com](mailto:DrugSafetyKZ@its.jnj.com)

## **8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ**

ҚР-БП-5№020824

## **9. БАСТАПҚЫ ТІРКЕЛГЕН (ТІРКЕУ, ҚАЙТА ТІРКЕУ РАСТАЛҒАН) КҮН**

Бірінші тіркеу күні: 11 қаңтар 2013

Тіркеу (қайта тіркеу) соңғы рет расталған күн: 05 тамыз 2019

## **10. МӘТІН ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮН**

Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасын ресми сайттан қарауға болады [www.ndda.kz](http://www.ndda.kz)