

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Simponi 45 mg/0,45 ml süstelahus pen-süstlis.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks pen-süstel sisaldab 45 mg golimumabi* 0,45 milliliitris. 1 ml lahust sisaldab 100 mg golimumabi.

Ühest pen-süstlist saab manustada 0,1 ml kuni 0,45 ml ravimit (vastab 10 mg kuni 45 mg golimumabile) 0,05 ml ühikute kaupa.

* Inimese IgG1κ monoklonaalne antikeha, mida toodetakse hiire hübriidoomi rakuliinil rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga pen-süstel sisaldab 18,45 mg sorbitooli (E420) ühe 45 mg annuse kohta.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus pen-süstlis (süstevedelik), VarioJect

Lahus on selge kuni kergelt opalestseeruv, värvusetu kuni helekollane.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Juveniilne idiopaatiline artriit

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit

Simponi kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi raviks 2-aastastel ja vanematel lastel, kui haigus ei ole piisavalt allunud eelnenud ravile metotreksaadiga.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peavad alustama ning ravi kulgu jälgima spetsialistid, kellel on diagnoosimise ja ravi kogemus haiguste alal, mis on Simponi-ravi näidustusteks. Simponiga ravitavatele patsientidele tuleb anda patsiendi meeldetuletuskaart, mis on pakendis kaasas.

Annustamine

45 mg/0,45 ml pen-süstel on mõeldud kasutamiseks lastele. Iga pen-süstel on ühekordseks kasutamiseks ühel patsiendil. See tuleb ära visata kohe pärast kasutamist.

Lapsed

Juveniilne idiopaatiline artriit

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit lastel kehakaaluga vähem kui 40 kg

Simponi soovitatav annus polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga lastel kehakaaluga vähem kui 40 kg on 30 mg/m² kehapindala kohta kuni maksimaalse üksikannuseni 40 mg, mis manustatakse üks kord kuus, iga kuu samal kuupäeval. Süste määramisel tuleb annuse suurus valida vastavalt patsiendi kehapiikkusele ja kehakaalule, nagu näidatud tabelis 1.

Tabel 1: Simponi annus milliliitrites (ml) kehapiikkuse ja kehakaalu järgi poliartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga (pJIA) patsientidel

		Kehakaal (kg)						
		10...12	13...17	18...22	23...27	28...32	33...37	38...39
		Annus (ml)						
Kehapiikkus (cm)	70 kuni <75	0,15	0,15	0,2				
	75 kuni <85	0,15	0,15	0,2	0,2			
	85 kuni <95	0,15	0,2	0,2	0,25	0,25	0,3	
	95 kuni <105	0,15	0,2	0,2	0,25	0,25	0,3	0,3
	105 kuni <115	0,15	0,2	0,25	0,25	0,3	0,3	0,3
	115 kuni <125	0,2	0,2	0,25	0,25	0,3	0,3	0,35
	125 kuni <135		0,2	0,25	0,3	0,3	0,35	0,35
	135 kuni <145		0,25	0,25	0,3	0,3	0,35	0,35
	145 kuni <155			0,25	0,3	0,35	0,35	0,4
	155 kuni <165			0,3	0,3	0,35	0,35	0,4
	165 kuni <175				0,35	0,35	0,4	0,4
	175 kuni <180					0,35	0,4	0,4

Poliartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit lastel kehakaaluga vähemalt 40 kg

Lastele kehakaaluga vähemalt 40 kg on saadaval 50 mg pen-süstel või süstel. 50 mg annuse annustamiskeemi vt Simponi 50 mg pen-süstli või süstli ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.2.

Olemasolevad andmed näitavad, et tavaliselt saabub kliiniline vastus 12...14 ravinädala järel (pärast 3...4 annuse manustamist). Lastel, kellel selle aja jooksul terapeutilist kasu ei ilmne, tuleb ravi jätkamist uuesti kaaluda.

Puudub Simponi asjakohane kasutus alla 2-aastastel lastel pJIA näidustusel.

Annuse vahelejäämine

Kui patsient unustab süstida Simponit ettenähtud kuupäeval, tuleb ununenud annus süstida niipea, kui see patsiendile meenub. Patsientidele tuleb öelda, et nad ei tohi süstida kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral manustamata.

Järgmine annus tuleb manustada järgnevate juhiste kohaselt:

- kui annusega on hilinetud vähem kui 2 nädalat, peab patsient süstima ununenud annuse ja püsima esialgses ajagraafikus;
- kui annusega on hilinetud rohkem kui 2 nädalat, peab patsient süstima ununenud annuse ja selle süstimise kuupäeva alusel tuleb paika panna uus ajagraafik.

Patsientide erirühmad

Neeru- ja maksakahjustus

Nendel patsiendirühmadel ei ole Simponi kasutamist uuritud. Annustamissoovitusi anda ei saa.

Lapsed

Golimumabi ohutus ja efektiivsus alla 2-aastastel patsientidel pJIA näidustusel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Simponi on subkutaaneks manustamiseks. Pärast õige subkutaanse süstimistehnika omandamist võivad patsiendid ravimit ise süstida, kui arst leiab, et see on sobiv. Vajaduse korral tagatakse meditsiiniline jälgimine. Patsientidele tuleb öelda, et nad süstiksid Simponi täieliku annuse üldise kasutusjuhendi kohaselt, mis on pakendis kaasas.

Juhendit ravimi manustamiseks vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.

Aktiivne tuberkuloos või muud rasked infektsioonid, nagu sepsis ja oportunistlikud infektsioonid (vt lõik 4.4).

Mõõdukas ja raske südamepuudulikkus (NYHA klass III/IV) (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Infektsioonid

Patsiente tuleb enne ja pärast ravi golimumabiga ning selle ajal hoolikalt jälgida infektsioonide, sh tuberkuloosi suhtes. Kuna golimumabi eliminatsioon võib kesta kuni 5 kuud, peab patsiente jälgima kogu selle aja jooksul. Ravi golimumabiga ei tohi jätkata patsiendid, kellel tekib tõsine infektsioon või sepsis (vt lõik 4.3).

Golimumabi ei tohi manustada kliiniliselt olulise aktiivse infektsiooniga patsientidele. Golimumabi määramisel patsientidele, kellel on anamneesis korduvad või kroonilised infektsioonid, tuleb rakendada ettevaatust. Patsientidele tuleb öelda, et nad peavad võimaluse korral vältima kokkupuudet infektsioonide võimalike riskiteguritega.

TNF-i blokaatoreid võtavad patsiendid on tõsistele infektsioonidele vastuvõtlikumad. Golimumabi saavatel patsientidel on teatatud bakteriaalsete (sh sepsis ja pneumoonia), mükobakteriaalsete (sh tuberkuloos), invasiivsete seeninfektsioonide ja oportunistlike infektsioonide tekkest, millest mõned on lõppenud ka surmaga. Mõned nendest tõsistest infektsioonidest on esinenud patsientidel, kes said samaaegselt immunosupressiivset ravi, mis võis lisaks nende põhihaigusele soodustada infektsioonide teket. Patsiente, kellel tekib ravi ajal golimumabiga uus infektsioon, tuleb hoolikalt jälgida ja neil tuleb teha täielik diagnostiline hindamine. Golimumabi manustamine tuleb lõpetada, kui patsiendil tekib uus tõsine infektsioon või sepsis. Sobivat mikroobi- või seentevastast ravi tuleb alustada ja jätkata niikaua, kuni infektsioon on kontrolli alla saadud.

Invasiivsete seeninfektsioonide (nt histoplasmoos, koktsidioidmükoos või blastomükoos) suure levimusega piirkondades elanud või reisinud patsientide puhul tuleb enne ravi alustamist golimumabiga hoolikalt kaaluda golimumabiga ravist saadava kasu ja riskide suhet. Golimumabiga ravitud riskirühma patsientidel tuleb kahtlustada invasiivset seeninfektsiooni, kui neil tekib tõsine süsteemne haigus. Kui võimalik, peab diagnoosimine ja empiirilise seenevastase ravi manustamine neil patsientidel toimuma koostöös arstiga, kellel on kogemus invasiivsete seeninfektsioonidega patsientide ravimisel.

Tuberkuloos

Golimumabi saanud patsientidel on teatatud tuberkuloosi juhtudest. Tuleb märkida, et enamikul nendest juhtudest oli tegemist kopsuvälise tuberkuloosiga, mis oli lokaalne või dissemineerunud.

Enne ravi alustamist golimumabiga tuleb kõiki patsiente hinnata nii aktiivse kui ka inaktiivse („latentse“) tuberkuloosi suhtes. See hindamine peab sisaldama põhjalikku patsiendi meditsiinilise anamneesi koostamist koos küsimustega põetud tuberkuloosi või võimaliku eelneva kokkupuute kohta tuberkuloosiga ning varasema ja/või praeguse immunosupressiivse ravi kohta. Kõigile patsientidele tuleb teha vajalikud sõeluuringud, s.o naha või vere tuberkuliinistest ja röntgenülesvõtte rindkerest (kehtida võivad kohalikud soovitusel). Need uuringud on soovitatav kirja panna patsiendi meeldetuletuskaardile. Ravimi väljakirjutajad peavad meeles pidama naha tuberkuliinistest valenegatiivsete tulemuste riski, eriti raskesti haigete või immuunpuudulikkusega patsientide puhul.

Aktiivse tuberkuloosi diagnoosimisel ei tohi ravi golimumabiga alustada (vt lõik 4.3).

Kui patsiendil kahtlustatakse latentset tuberkuloosi, tuleb nõu pidada tuberkuloosi ravivastase kogunud arstiga. Kõikide allpool kirjeldatud olukordade puhul tuleb golimumabiga ravist saadava kasu ja riski suhet väga hoolikalt kaaluda.

Inaktiivse („latentse“) tuberkuloosi diagnoosimisel tuleb enne ravi alustamist golimumabiga alustada latentse tuberkuloosi vastast ravi vastavalt kohalikele soovitudele.

Patsientide puhul, kellel on mitmed või olulised tuberkuloosi riskitegurid ja kelle latentse tuberkuloosi testi vastus on negatiivne, tuleb kaaluda tuberkuloosivastase ravi määramist enne ravi alustamist golimumabiga. Tuberkuloosivastase ravi kasutamist enne ravi alustamist golimumabiga tuleb kaaluda ka patsientide puhul, kellel on minevikus anamneesis latentne või aktiivne tuberkuloos ja kelle puhul kohase ravikuuri läbimist ei saa kinnitada.

Golimumabiga ravitud patsientidel on ilmnenud aktiivne tuberkuloos latentse tuberkuloosi ravi ajal ja pärast ravi. Golimumabi saavaid patsiente tuleb hoolikalt jälgida aktiivse tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes, sh patsiente, kelle latentse tuberkuloosi testi vastus oli negatiivne; patsiente, kes saavad latentse tuberkuloosi ravi või patsiente, kellel on eelnevalt ravitud tuberkuloosi infektsiooni.

Kõigile patsientidele tuleb öelda, et nad pöörduksid arsti poole, kui ravi ajal golimumabiga või pärast seda tekivad tuberkuloosile viitavad nähud/sümptomid (nt püsiv köha, kõhnumine/kehakaalu langus, subfebrilne palavik).

B-hepatiidi viiruse (HBV) reaktivatsioon

B-hepatiidi reaktivatsiooni on esinenud patsientidel, kes on selle viiruse kroonilised kandjad (st pinnaantigeen-positiivne) ja saavad TNF-i antagonistide, sh golimumabi. Mõned juhud on lõppenud surmaga.

Enne ravi alustamist golimumabiga tuleb patsiente kontrollida HBV infektsiooni suhtes. HBV positiivsete patsientide osas on soovitatav konsulteerida B-hepatiidi ravi kogemust omava arstiga.

Golimumabiga ravi vajavaid HBV kandjaid tuleb kogu ravi ajal ning mitme kuu jooksul pärast ravi lõppu hoolikalt jälgida aktiivse HBV infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes. Puuduvad piisavad andmed HBV reaktivatsiooni vältimiseks samaaegselt viirusevastast ravi ja ravi TNF-i antagonistiga saavate HBV kandjatest patsientide ravimise kohta. Patsientidel, kellel areneb HBV reaktivatsioon, tuleb ravi golimumabiga katkestada ja alustada tõhusat viirusevastast ravi koos sobiva toetava raviga.

Pahaloomulised kasvaja ja lümfo proliferatiivsed haigused

TNF-i blokeeriva ravi võimalik roll pahaloomuliste kasvaja tekkes ei ole teada. Praeguste teadmiste kohaselt ei saa TNF-i antagonistidega ravitud patsientidel lümfoomide, leukeemia ja teiste pahaloomuliste kasvaja võimalikku riski välistada. Ettevaatust tuleb rakendada, kui TNF-i blokeeriva ravi kasutamist kaalutakse patsientide puhul, kellel on anamneesis pahaloomulisi kasvaja, või kui kaalutakse ravi jätkamist patsientidel, kellel on tekkinud pahaloomuline kasvaja.

Pahaloomulised kasvaja lastel

TNF-i blokeerivate ravimitega (ravi alustamine \leq 18-aastastel) ravitud laste, noorukite ja noorte täiskasvanute (kuni 22-aastaste) hulgas on turuletulekujärgselt teatatud pahaloomulistest kasvaja, millest mõned on lõppenud surmaga. Ligikaudu pooled neist olid lümfoomi juhud. Teistel juhtudel oli tegu erinevate pahaloomuliste kasvaja, sealhulgas harva esinevad immunosupressiooniga seotud pahaloomulised kasvaja. Ei saa välistada pahaloomuliste kasvaja tekkimise riski TNF-i blokaatoritega ravitud lastel ja noorukitel.

Lümfoom ja leukeemia

Kõigi TNF-i blokeerivate ravimite (sh golimumab) kontrollitud osadega kliinilistes uuringutes täheldati patsientide hulgas, kes said TNF-i inhibeerivat ravi, rohkem lümfoomi juhte, võrreldes kontrollgrupi patsientidega. Simponi IIb ja III faasi reumatoidartriidi (RA), psoriaatilise artriidi (PsA)

ja anküloseeriva spondüliidi (AS) kliinilistes uuringutes oli lümfoomi esinemissagedus golimumabiga ravitud patsientidel suurem kui eeldatav esinemissagedus üldpopulatsioonis. Golimumabiga ravitud patsientidel on teatatud leukeemia juhtudest. Pikaajalise, väga aktiivse põletikulise haigusega reumatoidartriidi patsientidel on haigusest tingituna suurenenud oht lümfoomi ja leukeemia tekkeks, mis raskendab võimaliku riski hindamist.

Turuletulekujärgselt on teatatud hepatospleenilise T-rakulise lümfoomi (HSTCL – *hepatosplenic T-cell lymphoma*) harvadest juhtudest patsientidel, kes on saanud ravi teiste TNF-blokaatoritega (vt lõik 4.8). See harvaesinev T-rakulise lümfoomi vorm on väga agressiivse kuluga ning üldjuhul fataalne. Enamus juhud on esinenud noorukitel ja noortel meessoost täiskasvanutel, kes peaaegu kõik said samaaegselt ka ravi asatiopriini (AZA) või 6-merkaptopuriiniga (6-MP) põletikulise soolehaiguse tõttu. Potentsiaalset riski AZA või 6-MP ja golimumabi kombinatsiooniga tuleb hoolikalt kaaluda. TNF-blokaatoritega ravi saavatel patsientidel ei saa välistada hepatospleenilise T-rakulise lümfoomi tekkeriski.

Muud pahaloolumulised kasvajakad, v.a lümfoom

Simponi IIb ja III faasi reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi ja haavandilise koliidi (*ulcerative colitis*, UC) kontrollitud osadega kliinilistes uuringutes oli mittelümfoomsete pahaloolumuliste kasvajate (v.a mittemelanoomne nahavähk) esinemissagedus sarnane golimumabi grupis ja kontrollgrupis.

Käärsoole düsplaasia/kartsinoom

Ei ole teada, kas ravi golimumabiga mõjutab düsplaasia või käärsoolevähi tekkeriski. Kõiki haavandilise koliidiga patsiente, kellel esineb suurenenud risk düsplaasia või käärsoolevähi tekkeks (nt patsiendid, kellel esineb pikaajaline haavandiline koliit või primaarne skleroseeruv kolangiit), või kellel on varem esinenud düsplaasia või käärsoolevähk, tuleb enne ravi alustamist ning kogu haiguse vältel regulaarsete intervallidega hinnata düsplaasia arengu suhtes. Selle hindamise hulka kuuluvad kolonoskoopia ning biopsiad kooskõlas kohalike soovitustega. Esmaselt diagnoositud düsplaasiaga patsientidel, kes saavad ravi golimumabiga, tuleb iga patsiendi puhul individuaalselt riski-kasu suhet hoolikalt hinnata ning kaaluda, kas ravi jätkata või mitte.

Uurimuslikus kliinilises uuringus, kus püsiva raske astmaga patsientide ravis hinnati golimumabi kasutamist, teatati golimumabiga ravitud patsientidel suuremast hulgast pahaloolumulistest kasvajatest võrreldes kontrollgrupi patsientidega (vt lõik 4.8). Selle leiu tähtsus ei ole teada.

Uurimuslikus kliinilises uuringus, kus hinnati teise TNF-i inhibiitorite ravimi infliksimabi kasutamist, teatati mõõduka kuni raske kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) patsientidel suuremast hulgast pahaloolumulistest kasvajatest (peamiselt kopsu- või pea- ja kaelapiirkonnas) infliksimabi saanud patsientidel võrreldes kontrollgrupiga. Kõik patsiendid olid minevikus palju suitsetanud. Seetõttu tuleb rakendada ettevaatust mis tahes TNF-i antagonistide kasutamisel KOK-iga patsientidel ja samuti patsientidel, kellel on pahaloolumuliste kasvajate tekke risk suurenenud rohke suitsetamise tõttu.

Nahavähid

TNF-i inhibiitoritega, sh golimumabiga ravitud patsientidel on teatatud melanoomist ja Merkeli raku kartsinoomist (vt lõik 4.8). Perioodiline naha ülevaatus on soovitatav, eriti nahakasvaja riskiteguritega patsientidel.

Südame paispuudulikkus

TNF-blokaatorite, sealhulgas golimumabi kasutamisel on teatatud südame paispuudulikkuse halvenemisest ning südame paispuudulikkuse tekkest. Mõned juhud lõppesid surmaga. Teise TNF-i antagonistiga teostatud kliinilises uuringus on täheldatud südame paispuudulikkuse süvenemist ja südame paispuudulikkusest tingitud suremuse suurenemist. Südame paispuudulikkusega patsientidel ei ole golimumabi kasutamist uuritud. Kerge südamepuudulikkusega (NYHA klass I/II) patsientidel tuleb golimumabi kasutada ettevaatusega. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida ja ravi golimumabiga tuleb katkestada patsientidel, kellel ilmnevad südamepuudulikkuse uued või raskemad sümptomid (vt lõik 4.3).

Neuroloogilised reaktsioonid

TNF-i blokeerivate ravimite (sealhulgas golimumab) kasutamist on seostatud kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate häirete, sh hulgiskleroosi ja perifeerset demüeliniseerivate haiguste kliiniliste sümptomite ja/või röntgenileiu uue avaldumise või süvenemisega. Enne ravi alustamist golimumabiga tuleb olemasoleva või hiljuti avaldunud demüeliniseeriva häirega patsientidel hoolikalt kaaluda TNF-i inhibeerivast ravist saadavat kasu ja riske. Nimetatud häirete tekkimisel tuleb kaaluda ravi lõpetamist golimumabiga (vt lõik 4.8).

Kirurgia

Golimumabiga ravi ohutust puudutav kogemus patsientidel, kellel on teostatud kirurgilisi protseduure, sh liigeseplastikat on piiratud. Kirurgilise protseduuri planeerimisel tuleb arvesse võtta ravimi pikka poolväärtusaega. Patsienti, kes vajab operatsiooni ravi ajal golimumabiga, tuleb hoolikalt infektsioonide suhtes jälgida ja kasutada kohaseid meetmeid.

Immunosupressioon

TNF-i blokaatorite, sh golimumabi kasutamisega seoses esineb infektsioonide ja pahaloomuliste kasvajatete vastaste organismiseste kaitsemehhanismide nõrgenemise võimalus, sest TNF vahendab põletikku ja moduleerib rakulist immuunvastust.

Autoimmuunprotsessid

TNF-i inhibeerivast ravist tingitud suhteline TNF α puudulikkus võib põhjustada autoimmuunprotsesside teket. Kui patsiendil tekivad pärast golimumab-ravi sümptomid, mis viitavad luupusetaolisele sündroomile ja patsiendil on tekkinud antikehad kaheahelalise DNA suhtes, tuleb ravi golimumabiga katkestada (vt lõik 4.8).

Hematoloogilised reaktsioonid

TNF-i blokaatoreid, sh Simponit saavatel patsientidel on teatatud pantsütopeniast, leukopeeniast, neutropeeniast, agranulotsütoosist, aplastilisest aneemiast ja trombotsütopeniast. Kõigile patsientidele peab soovutama, et nad otsiksid vältimatut meditsiinilist abi, kui neil kujunevad vere düskraasiale viitavad nähud ja sümptomid (nt püsiv palavik, verevalumid, verejooksud, kahvatus). Patsientidel, kellel on tuvastatud olulised hematoloogilised kõrvalekalded, tuleb kaaluda ravi katkestamist golimumabiga.

TNF-i antagonistide ja anakinra samaaegne manustamine

Anakinra ja teise TNF-i blokaatori etanertsepti samaaegsel kasutamisel täheldati kliinilistes uuringutes tõsiseid infektsioone ja neutropeeniat; täiendavat kliinilist kasu ei ilmnenud. Sellise kombinatsioonravi korral täheldatud kõrvaltoimete iseloomu tõttu võib sarnane toksilisus tekkida ka anakinra ja teiste TNF-i blokaatorite kombinatsiooni kasutamisel. Golimumabi ja anakinra kombinatsiooni ei ole soovitatav kasutada.

TNF-i antagonistide ja abatasepti samaaegne manustamine

Kliinilistes uuringutes on TNF-i antagonistide ja abatasepti samaaegset manustamist seostatud infektsioonide (sh tõsiste infektsioonide) tekke riski suurenemisega ilma suurenenud kliinilise kasuta, võrreldes ainult TNF-i antagonistide manustamisega. Golimumabi ja abatasepti kombinatsiooni ei ole soovitatav kasutada.

Samaaegne manustamine koos teiste bioloogiliste preparaatidega

Golimumabi samaaegse kasutamise kohta koos teiste bioloogiliste preparaatidega, mida kasutatakse samade seisundite raviks kui golimumabi, on ebapiisavalt teavet. Golimumabi samaaegset kasutamist koos nende bioloogiliste preparaatidega ei soovitata võimaliku infektsiooni suurenenud tekkeriski ja teiste võimalike farmakoloogiliste koostoimete tõttu.

Bioloogiliste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimite (*disease modifying anti-rheumatic drugs*, DMARD-id) vahetamine

Üleminekul ühelt bioloogiliselt ravimilt teisele tuleb olla hoolikas ja jätkata patsientide jälgimist, sest kattuv bioloogiline aktiivsus võib veelgi suurendada kõrvaltoimete, sh infektsioonide riski.

Vaktsineerimised/terapeutilised nakkusetekitajad

Golimumabiga ravitavatele patsientidele võib samaaegselt manustada ka vaktsiine, v.a elusvaktsiine (vt lõigud 4.5 ja 4.6). Andmeid on piiratult elusvaktsiiniga vaktsineerimise reaktsiooni või elusvaktsiinidega sekundaarselt ülekantud infektsioonide kohta anti-TNF ravi saavatel patsientidel. Elusvaktsiinide kasutamine võib põhjustada kliinilisi infektsioone, sh levivaid infektsioone.

Terapeutiliste nakkusetekitajate, nagu nõrgestatud elusbakterite, muud kasutusotstarbed (nt BCG põiesisene instillatsioon vähi raviks) võivad põhjustada kliinilisi infektsioone, sh levivaid infektsioone. Soovitav on terapeutilisi nakkusetekitajaid samaaegselt golimumabiga mitte manustada.

Allergilised reaktsioonid

Turuletulekujärgselt on pärast golimumabi manustamist teatatud tõsistest süsteemsetest ülitundlikkusreaktsioonidest (sealhulgas anafülaktiline reaktsioon). Mõned nimetatud reaktsioonid avaldusid juba pärast esmakordset golimumabi manustamist. Anafülaktilise reaktsiooni või muu tõsise allergilise reaktsiooni tekkimisel tuleb golimumabi manustamine kohe lõpetada ja alustada sobivat ravi.

Tundlikkus lateksi suhtes

Pen-süstli nõelakate on valmistatud kuivast naturaalsest kummist, mis sisaldab lateksit. See võib põhjustada allergilisi reaktsioone isikutel, kes on tundlikud lateksi suhtes.

Patsientide erirühmad

Eakad (≥ 65-aastased)

III faasi reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi ja haavandilise koliidi uuringutes oli kõrvaltoimete, tõsiste kõrvaltoimete ja tõsiste infektsioonide esinemissagedus golimumabi saanud 65-aastastel või vanematel patsientidel üldiselt võrreldav nooremate patsientide puhul täheldatuga. Siiski tuleb rakendada ettevaatust, kui ravitakse eakaid ja pöörata erilist tähelepanu infektsioonide esinemisele. Radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi (nr-axSpA) uuringus ei osalenud 45-aastaseid ja vanemaid patsiente.

Neeru- ja maksakahjustus

Neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei ole golimumabiga spetsiifilisi uuringuid läbi viidud. Maksafunktsiooni kahjustusega isikutel tuleb golimumabi kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.2).

Lapsed

Vaktsineerimised

Võimalusel on soovitatav, et enne golimumabiga ravi alustamist oleks lastel teostatud kõik kehtivale immuniseerimiskavale ja vanusele vastavad immuniseerimised (vt eespool lõik „Vaktsineerimised/terapeutilised nakkusetekitajad“).

Abiained

Simponi sisaldab sorbitooli (E420). Harvaesineva päriliku fruktoositalumatusega patsientidel tuleb arvestada samaaegselt manustatud ravimpreparaatides sisalduva sorbitooli (või fruktoosi) ja toiduga saadava sorbitooli (või fruktoosi) hulgaga (vt lõik 2).

Võimalikud ravivead

On oluline, et õige annuse manustamiseks kasutatakse õige tugevusega ravimit, nii nagu on kirjas annustamise lõigus (vt lõik 4.2). Õiget tugevust tuleb hoolikalt valida, et ei tekiks ravimi alaannustamist ega üleannustamist patsiendile.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Samaaegne kasutamine koos teiste bioloogiliste preparaatidega

Golimumabi kombineerimine teiste bioloogiliste preparaatidega (sh anakinra ja abatsept), mida kasutatakse samade seisundite ravimiseks kui golimumabi, ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

Elusvaktsiinid/terapeutilised nakkusetekitajad

Elusvaktsiine ei tohi samaaegselt golimumabiga manustada (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

Terapeutilisi nakkusetekitajaid ei tohi samaaegselt golimumabiga manustada (vt lõik 4.4).

Metotreksaat

Kuigi metotreksaadi samaaegne kasutamine põhjustab reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi või anküloseeriva spondüliidiga patsientidel golimumabi minimaalsete tasakaalukontsentratsioonide suurenemist, ei viita andmed sellele, et golimumabi või metotreksaadi annust on vaja kohandada (vt lõik 5.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestuda võivad naised

Fertiilses eas naised peavad kasutama adekvaatseid rasestumisvastaseid vahendeid ja jätkama nende kasutamist vähemalt 6 kuu jooksul pärast viimast ravitsükli golimumabiga.

Rasedus

Teada on mõõdukas hulk (ligikaudu 400) golimumabiga raseduse ajal kokku puutunud ja teadaoleva tulemusega lõppenud elussünde, sh 220 rasedust, mille puhul toimus ekspositsioon raseduse esimesel trimestril. Põhja-Euroopas läbiviidud populatsioonipõhises uuringus, mis hõlmas 131 rasedust (ja 134 imikut), esines Simponiga emakasisese kokkupuute järgselt 6 juhul 134-st (4,5%) tõsine kaasasündinud arenguhäire. Mittebioloogilise süsteemse raviga kokkupuute korral esines seda 599-1 juhul 10 823-st (5,5%) ja uuringu üldpopulatsioonis oli vastav näitaja 4,6%. Segavate muutujatega kohandatud šansside suhted olid vastavalt OR 0,79 (95% CI 0,35...1,81) Simponi puhul võrreldes mittebioloogilise süsteemse raviga ja OR 0,95 (95% CI 0,42...2,16) Simponi puhul võrreldes üldpopulatsiooniga.

TNF-i inhibeerimise tõttu võib raseduse ajal manustatud golimumab mõjutada vastsündinu normaalseid immuunvastuseid. Loomkatsed ei näita otseselt ega kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele ega postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Olemasolev kliiniline kogemus on piiratud. Golimumabi tohib raseduse ajal kasutada ainult selge vajaduse korral.

Golimumab läbib platsenta. Raseduse ajal saadud TNF-i blokeeriva monoklonaalse antikeha ravi järel on määratud antikeha ravitud naiste vastsündinute seerumis kuni 6 kuu jooksul. Sellest tulenevalt võib neil vastsündinutel olla kõrgeenenud infektsioonide tekkerisk. Elusvaktsiinide kasutamine vastsündinutel, kes on emakasiseselt olnud kokkupuutes golimumabiga, ei ole soovitatav 6 kuud pärast emale raseduse ajal tehtud golimumabi süstet (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Imetamine

Ei ole teada, kas golimumab eritub rinnapiima või imendub pärast sissevõtmist süsteemselt. On näidatud, et golimumab eritub ahvide rinnapiima; kuna inimese immunoglobuliinid erituvad rinnapiima, ei tohi naised ravi ajal golimumabiga ja vähemalt 6 kuu jooksul pärast seda last rinnaga toita.

Fertiilsus

Fertiilsusuuringuid katseloomadel ei ole golimumabiga läbi viidud. Fertiilsusuuring hiirtel, mis viidi läbi analoogilise antikehaga, mis inhibeerib selektiivselt hiire TNF α funktsionaalset aktiivsust, ei näidanud olulist toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Simponi mõjutab kergelt jalgrattaga sõitmise, autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Pärast Simponi manustamist võib siiski tekkida peeringlus (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi, radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi ja haavandilise koliidi kesksete uuringute kontrollitud perioodil oli kõige sagedasemaks kõrvaltoimeks ülemiste hingamisteede infektsioon, mida täheldati 12,6%-l golimumabiga ravitud patsientidest võrrelduna 11,0%-ga kontrollgrupi patsientidest. Kõige tõsisemateks kõrvaltoimeteks, mida golimumabi kasutamisel on täheldatud, on tõsised infektsioonid (sealhulgas sepsis, kopsupõletik, tuberkuloos, invasiivsed seeninfektsioonid ja oportunistlikud infektsioonid), demüeliniseerivad häired, HBV reaktivatsioon, südame paispuudulikkus, autoimmuunsed protsessid (luupuselaadne sündroom), hematoloogilised reaktsioonid, tõsine süsteemne ülitundlikkus (sh anafülaktiline reaktsioon), vaskuliit, lümfoom ja leukeemia (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete nimekiri tabelina

Tabelis 2 on loetletud kõrvaltoimed, mida täheldati golimumabi kliinilistes uuringutes ning millest on teatatud golimumabi turuletulekujärgse kogemuse vältel kogu maailmas. Ravimi kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside kaupa esinemissageduste pealkirjade alla, kasutades järgmist konventsiooni: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas sageduserühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2
Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabeli kujul

Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage: Ülemiste hingamisteede infektsioon (nasofarüngiit, farüngiit, larüngiit ja riniit)
	Sage: Bakteriaalsed infektsioonid (nt tselluliit), alumiste hingamisteede infektsioon (nt pneumoonia), viirusinfektsioonid (nt gripp ja herpes), bronhiit, sinusiit, pindmised seeninfektsioonid, abstsess
	Aeg-ajalt: Sepsis, sh septiline šokk, püelonefriit
	Harv: Tuberkuloos, oportunistlikud infektsioonid (nt invasiivsed seeninfektsioonid [histoplasmoos, koksidioidmükoos, pneumotsütoos], bakteriaalne, atüüpiline mükobakteriaalne infektsioon ja algloomadest põhjustatud infektsioon), B-hepatiidi reaktivatsioon, bakteriaalne artriit, infektsioosne bursiit
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja	Aeg-ajalt: Kasvaja (nt nahavähk, skvamoosrakuline kartsinoom ja melanotsüütneevus)
	Harv: Lümfoom, leukeemia, melanoom, Merkeli raku kartsinoom
	Tadmata: Hepatospleeniline T-rakuline lümfoom*, Kaposi sarkoom
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage: Leukopeenia (sh neutropeenia), aneemia
	Aeg-ajalt: Trombotsütopeenia, pantsütopeenia
	Harv: Aplastiline aneemia, agranulotsütoos
Immuunsüsteemi häired	Sage: Allergilised reaktsioonid (bronhospasm, ülitundlikkus, urtikaaria), positiivsed autoantikehad
	Harv: Tõsised süsteemsed ülitundlikkusreaktsioonid (sealhulgas anafülaktiline reaktsioon), vaskuliit (süsteemne), sarkoidoos

Endokriinsüsteemi häired	Aeg-ajalt: Kilpnäärme häire (nt hüpötüreoidism, hüpertüreoidism ja struuma)
Ainevahetus- ja toitumishäired	Aeg-ajalt: Vere glükoosisisalduse tõus, lipiidide taseme tõus
Psühhiaatrilised häired	Sage: Depressioon, unetus
Närvisüsteemi häired	Sage: Peeringlus, peavalu, paresteesia Aeg-ajalt: Tasakaaluhäired Harv: Demüeliniseerivad häired (tsentraalsed ja perifeersed), düsgeusia
Silma kahjustused	Aeg-ajalt: Nägemishäired (nt hägune nägemine ja vähenenud nägemisteravus), konjunktiviit, silma allergia (nt kihelus ja ärritus)
Südame häired	Aeg-ajalt: Arütmia, südame pärgarterite isheemilised häired Harv: Südame paispuudulikkus (uus haigestumine või halvenemine)
Vaskulaarsed häired	Sage: Hüpertensioon Aeg-ajalt: Tromboos (nt süvaveeni ja aordi), õhetus Harv: Raynaud' fenomen
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage: Astma ja kaasnevad sümptomid (nt vilisev hingamine ja bronhide hüperaktiivsus) Aeg-ajalt: Interstitsiaalne kopsuhaigus
Seedetrakti häired	Sage: Düspepsia, seedetrakti- ja kõhuvalu, iiveldus, seedetrakti põletikulised haigused (nt gastriit ja koliit), stomatiit Aeg-ajalt: Kõhukinnisus, gastro-ösofageaalne refluks
Maksa ja sapiteede häired	Sage: Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse tõus, aspartaataminotransferaasi aktiivsuse tõus Aeg-ajalt: Kolelitiaas, maksa häired
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage: Kihelus, lööve, alopeetsia, dermatiit Aeg-ajalt: Bulloossed naha reaktsioonid, psoriaas (uus haigestumine või olemasoleva psoriaasi halvenemine, palmaar-plantaarne ja pustulaarne), urtikaaria Harv: Lihhenoidsed reaktsioonid, naha eksfoliatsioon, vaskuliit (kutaanne) Teadmata: Dermatomiüosiidi sümptomite süvenemine
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Harv: Luupusesarnane sündroom
Neerude ja kuseteede häired:	Harv: Põie häired, neerude häired
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Aeg-ajalt: Rinnanäärme häired, menstruatsioonihäired

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage: Püreeksia, asteenia, süstekoha reaktsioon (nt süstekoha erüteem, urtikaaria, kõvastumine, valu, verevalum, kihelus, ärritus ja paresteesia), ebamugavustunne rinnus
	Harv: Paranemise aeglustumine
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Sage: Luumurrud

* Tähelestatud teiste TNF-i blokeerivate ainetega.

Selles lõigus esitatud jälgimisperioodi mediaan (ligikaudu 4 aastat) kehtib golimumabi üldise kasutamise kohta. Jälgimisperioodide kestuse mediaan on aga varieeruv, kui golimumabi kasutamist vaadelda kasutatud annuste järgi (50 mg annuse puhul ligikaudu 2 aastat ja 100 mg annuse puhul ligikaudu 3 aastat), sest patsiendid võisid ühelt annuselt teisele üle minna.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infektsioonid

Kesksete uuringute kontrollitud perioodil oli kõige sagedasem kõrvaltoime ülemiste hingamisteede infektsioon, mis esines 12,6%-l golimumabi saanud patsientidest (esinemissagedus 100 inimaasta kohta: 60,8 juhtu; 95% usaldusvahemik: 55,0; 67,1) võrreldes 11,0%-ga kontrollgrupi patsientide hulgas (esinemissagedus 100 inimaasta kohta: 54,5 juhtu; 95% usaldusvahemik: 46,1; 64,0). Uuringute kontrollitud ja kontrollimata osades, mille mediaanne jälgimisperiood oli ligikaudu 4 aastat, oli ülemiste hingamisteede infektsioonide esinemissagedus 100 inimaasta kohta 34,9 juhtu; 95% usaldusvahemik: 33,8; 36,0 golimumabi saanud patsientide hulgas.

Kesksete uuringute kontrollitud perioodil täheldati infektsioone 23,0%-l golimumabi saanud patsientidest (esinemissagedus 100 inimaasta kohta: 132,0 juhtu; 95% usaldusvahemik: 123,3; 141,1) võrreldes 20,2%-ga kontrollgrupi patsientide hulgas (esinemissagedus 100 inimaasta kohta: 122,3 juhtu; 95% usaldusvahemik: 109,5; 136,2). Uuringute kontrollitud ja kontrollimata osades, mille mediaanne jälgimisperiood oli ligikaudu 4 aastat, oli infektsioonide esinemissagedus 100 inimaasta kohta 81,1 juhtu; 95% usaldusvahemik: 79,5; 82,8 golimumabi saanud patsientide hulgas.

Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi ja radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi uuringute kontrollitud perioodil täheldati tõsiseid infektsioone 1,2%-l golimumabi saanud patsientidest ja 1,2%-l kontrollgrupi patsientidest. Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi ja radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi uuringute kontrollitud perioodil oli tõsiste infektsioonide esinemissagedus 100 inimaasta kohta: 7,3 juhtu (95% usaldusvahemik: 4,6; 11,1) golimumabi 100 mg saanute grupis; 2,9 juhtu (95% usaldusvahemik: 1,2; 6,0) golimumabi 50 mg saanute grupis ja 3,6 juhtu (95% usaldusvahemik: 1,5; 7,0) platseebogrupis. Haavandilise koliidi golimumabi induktsioonravi uuringute kontrollitud perioodil täheldati tõsiseid infektsioone 0,8%-l golimumabi saanud patsientidest ja 1,5%-l kontrollgrupi patsientidest. Golimumabi saanud patsientide hulgas täheldatud tõsiste infektsioonide hulka kuuluvad tuberkuloos, bakteriaalsed infektsioonid, sh sepsis ja pneumoonia, invasiivsed seeninfektsioonid ja teised oportunistlikud infektsioonid. Mõnel juhul on need infektsioonid olnud letaalsed. Kesksete uuringute kontrollitud ja kontrollimata osades, mille mediaanne jälgimisperiood oli kuni 3 aastat, täheldati 100 mg golimumabi grupis 50 mg golimumabi grupiga võrreldes suuremat tõsiste infektsioonide, sh oportunistlike infektsioonide ja tuberkuloosi esinemissagedust. Kõigi tõsiste infektsioonide esinemissagedus 100 inimaasta kohta oli: 4,1 juhtu (95% usaldusvahemik: 3,6; 4,5) golimumabi 100 mg saanute grupis ja 2,5 juhtu (95% usaldusvahemik: 2,0; 3,1) golimumabi 50 mg saanute grupis.

Pahaloomulised kasvaja

Lümfoom

Kesksetes uuringutes oli lümfoomi esinemissagedus golimumabi saanud patsientide hulgas suurem kui eeldatav esinemissagedus üldpopulatsioonis. Nimetatud uuringute kontrollitud ja kontrollimata osades, mille mediaanne jälgimisperiood oli kuni 3 aastat, täheldati 100 mg golimumabi grupis 50 mg

golimumabi grupiga võrreldes suuremat lümfoomi esinemissagedust. Lümfoom diagnoositi 11 isikul (1 oli 50 mg golimumabi grupis ja 10 olid 100 mg golimumabi grupis) ning selle esinemissagedus (95% usaldusvahemik) 100 jälgitud inimaasta kohta oli 0,03 (0,00; 0,15) ja 0,13 (0,06; 0,24) juhtu vastavalt 50 mg ja 100 mg golimumabi grupis ning 0,00 (0,00; 0,57) juhtu platseebogrupis. Enamikku lümfoomi juhtudest täheldati uuringus GO-AFTER, millesse kaasati patsiendid, kes olid varem saanud ravi TNF-i antagonistidega ning kellel oli pikema kestusega ja ravile halvemini alluv haigus (vt lõik 4.4).

Muud pahaloolumulised kasvajad, v.a lümfoom

Kesksete uuringute kontrollitud perioodidel ning ligikaudu 4-aastase jälgimisperioodi jooksul oli mittelümfoomsete pahaloolumuliste kasvajate (v.a mittemelanoomne nahavähk) esinemissagedus golimumabi ja kontrollgrupis sarnane. Ligikaudu 4-aastase jälgimisperioodi jooksul oli mittelümfoomsete pahaloolumuliste kasvajate (v.a mittemelanoomne nahavähk) esinemissagedus sarnane üldpopulatsiooniga.

Kesksete uuringute kontrollitud ja kontrollimata perioodidel, mediaanse jälgimisperioodiga kuni 3 aastat, diagnoositi mittemelanoomset nahavähki 5-l platseebot saanud, 10-l golimumabi 50 mg saanud ja 31-l golimumabi 100 mg saanud patsiendil ning selle esinemissagedus (95% usaldusvahemik) 100 jälgitud inimaasta kohta oli 0,36 juhtu (0,26; 0,49) kombineeritult golimumabi saanud patsientide hulgas ja 0,87 juhtu (0,28; 2,04) platseebot saanud patsientide hulgas.

Kesksete uuringute kontrollitud ja kontrollimata perioodidel, mediaanse jälgimisperioodiga kuni 3 aastat, diagnoositi teisi pahaloolumulisi kasvajaid peale melanoomi, mittemelanoomse nahavähi ja lümfoomi 5-l platseebot saanud, 21-l golimumabi 50 mg saanud ja 34-l golimumabi 100 mg saanud patsiendil ning nende esinemissagedus (95% usaldusvahemik) 100 jälgitud inimaasta kohta oli 0,48 juhtu (0,36; 0,62) kombineeritult golimumabi saanud patsientide hulgas ja 0,87 juhtu (0,28; 2,04) platseebot saanud patsientide hulgas (vt lõik 4.4).

Juhud, millest teatati astma kliinilistes uuringutes

Uurimuslikus kliinilises uuringus said püsiva raske astmaga patsiendid golimumabi küllastusannuses (150% määratud raviannusest) subkutaanselt nädalal 0 ja seejärel 200 mg golimumabi, 100 mg golimumabi või 50 mg golimumabi subkutaanselt iga 4 nädala järel 52 nädala jooksul. Kombineeritud golimumabi ravigrupis (n = 230) esines 8 pahaloolumulist kasvajat ja platseebogrupis (n = 79) ei teatatud ühestki juhust. Ühel patsiendil teatati lümfoomist, kahel patsiendil mittemelanoomsest nahavähist ja viiel patsiendil teatati muudest pahaloolumulistest kasvajatest. Mis tahes tüüpi pahaloolumuliste kasvajate spetsiifilist kuhjumist ei esinenud.

Uuringu platseebokontrollitud osas oli kõikide pahaloolumuliste kasvajate esinemissagedus (95% usaldusvahemik) golimumabi grupis 100 jälgitud inimaasta kohta 3,19 (1,38; 6,28) juhtu. Selles uuringus oli lümfoomi esinemissagedus (95% usaldusvahemik) golimumabi grupis 100 jälgitud inimaasta kohta 0,40 (0,01; 2,20) juhtu, mittemelanoomsete nahavähkide puhul oli see 0,79 (0,10; 2,86) juhtu ja teiste pahaloolumuliste kasvajate puhul 1,99 (0,64; 4,63) juhtu. Platseebot saanud isikutel oli nende pahaloolumuliste kasvajate esinemissagedus (95% usaldusvahemik) 100 jälgitud inimaasta kohta 0,00 (0,00; 2,94) juhtu. Selle leiu tähtsus ei ole teada.

Neuroloogilised reaktsioonid

Kesksete uuringute kontrollitud ja kontrollimata perioodidel, mediaanse jälgimisperioodiga kuni 3 aastat, täheldati demüelinisatsiooni suuremat esinemissagedust 100 mg golimumabi saanud patsientide hulgas võrreldes 50 mg golimumabi saanud patsientidega (vt lõik 4.4).

Maksaensüümide taseme tõus

Reumatoidartriidi ja psoriaatilise artriidi kesksete uuringute kontrollitud perioodil esines kerge ALAT taseme tõus (> 1 ja < 3 x normi ülemine piir, (*upper limit of normal*, ULN)), mis oli sarnane nii golimumabi kui ka kontrollgrupi patsientide hulgas (22,1% kuni 27,4% patsientidest); anküloseeriva spondüliidi ja radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi uuringutes esines kergemat ALAT taseme tõusu golimumabiga ravitud patsientide hulgas rohkem (26,9%), võrreldes kontrollgrupi patsientidega (10,6%). Reumatoidartriidi ja psoriaatilise artriidi kesksete uuringute kontrollitud ja kontrollimata

perioodidel, mediaanse jälgimisperioodiga ligikaudu 5 aastat, oli kerge ALAT tõusu esinemissagedus sarnane golimumabi grupi patsientide ja kontrollgrupi patsientide hulgas. Haavandilise koliidi golimumabi induktsioonravi kesksete uuringute kontrollitud perioodil esines kerge ALAT taseme tõus (> 1 ja $< 3 \times \text{ULN}$), mis oli sarnane nii golimumabi kui ka kontrollgrupi patsientide hulgas (vastavalt 8,0% kuni 6,9%). Haavandilise koliidi kesksete uuringute kontrollitud ja kontrollimata perioodidel, mediaanse jälgimisperioodiga ligikaudu 2 aastat, oli kerge ALAT taseme tõusuga patsientide osakaal 24,7% kõigist haavandilise koliidi uuringu säilitusravi käigus golimumabiga ravitud patsientidest.

Reumatoidartriidi ja anküloseeriva spondüliidi kesksete uuringute kontrollitud perioodil esines aeg-ajalt ALAT tõuse $\geq 5 \times \text{ULN}$; neid esines rohkem golimumabi grupi patsientide hulgas (0,4% kuni 0,9%) kui kontrollgrupi patsientide hulgas (0,0%). Psoriaatilise artriidi uuringu populatsioonis sellist suundumust ei täheldatud. Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi ja anküloseeriva spondüliidi kesksete uuringute kontrollitud ja kontrollimata perioodidel, mediaanse jälgimisperioodiga 5 aastat, oli ALAT tõusude $\geq 5 \times \text{ULN}$ esinemissagedus sarnane golimumabi grupi ja kontrollgrupi patsientide hulgas. Üldiselt olid need suurenemised asümptomaatilised ja hälbed vähenesid või kadusid golimumabiga ravi jätkamisel või selle lõpetamisel või samaaegselt manustatavate ravimpreparaatide muutmisel. Uuringu nr-AxSpA kontrolliga ja kontrollita perioodide jooksul ei teatatud ühestki haigusjuhust (kuni 1 aasta). Haavandilise koliidi golimumabi induktsioonravi kesksete uuringute kontrollitud perioodidel esines ALAT taseme tõuse $\geq 5 \times \text{ULN}$, mis olid sarnased nii golimumabi kui ka platseebogrupi patsientide hulgas (vastavalt 0,3% kuni 1,0%). Haavandilise koliidi kesksete uuringute kontrollitud ja kontrollimata perioodidel, mediaanse jälgimisperioodiga ligikaudu 2 aastat, oli ALAT taseme tõusuga $\geq 5 \times \text{ULN}$ patsientide osakaal 0,8% kõigist haavandilise koliidi uuringu säilitusravi käigus golimumabiga ravitud patsientidest.

Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi ja radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi kesksetes uuringutes tekkis ühel olemasoleva maksakahjustusega ja vastandlike ravimpreparaatidega ravitud RA uuringu patsiendil golimumabiga mitteinfektsioosne surmaga lõppenud hepatiit koos ikterusega. Golimumabi rolli soodustava või süvendava faktorina ei saa välistada.

Süstekoha reaktsioonid

Kesksete uuringute kontrollitud perioodidel esines süstekoha reaktsioone 5,4%-l golimumabi grupi patsientidest ja 2,0%-l kontrollgrupi patsientidest. Antikehade olemasolu golimumabile võib suurendada süstekoha reaktsioonide riski. Enamik süstekoha reaktsioonidest olid kerged ja möödukad; kõige sagedasem ilming oli süstekoha erütem. Üldjuhul ei toonud süstekoha reaktsioonid kaasa ravi lõpetamise vajadust.

Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi, radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi, püsiva raskekujulise astma IIb ja/või III faasi ning haavandilise koliidi II/III faasi kontrollitud uuringutes ei tekkinud ühelgi golimumabi saanud patsiendil anafülaktilist reaktsiooni.

Autoimmuunsed antikehad

Kesksete uuringute kontrollitud ja kontrollimata perioodidel muutus 1-aastase jälgimisperioodi jooksul ANA (*antinuclear antibodies*, antinuklearsed antikehad) test positiivseks 3,5%-l golimumabi saanud patsientidest ja 2,3%-l kontrollgrupi patsientidest (tiitrite juures 1:160 või suuremad). 1-aastase jälgimisperioodi jooksul oli kaheahelalise DNA vastaste antikehade tekke esinemissagedus patsientidel, kellel neid algtasemel ei esinenud, 1,1%.

Lapsed

Poliartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit

Golimumabi ohutust on uuritud III faasi uuringus 173 pJIA patsiendil vanuses 2 kuni 17 aastat. Jälgimisperiood kestis keskmiselt ligikaudu kaks aastat. Selles uuringus teatatud kõrvaltoimete tüüp ja esinemissagedus olid üldiselt sarnased täiskasvanute RA uuringutes täheldatuga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilises uuringus on annust piirava toksilisuse ilmnemiseta intravenoosselt manustatud ühekordseid annuseid kuni 10 mg/kg. Üleannustamise korral on soovitatav patsienti jälgida kõrvaltoimete nähtude või sümptomite suhtes ja alustada kohe sobiva sümptomaatilise raviga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, tuumorinekroosifaktori alfa (TNF-alfa) inhibiitorid, ATC-kood: L04AB06

Toimemehhanism

Golimumab on inimese monoklonaalne antikeha, mis moodustab kõrge afiinsusega stabiilseid komplekse nii lahustuvate kui ka transmembraansete inimese TNF-alfa bioaktiivsete vormidega, mis takistab TNF-alfa seondumist selle retseptoritega.

Farmakodünaamilised toimed

On näidatud, et inimese TNF-i seondumine golimumabiga neutraliseerib TNF-alfa poolt indutseeritud rakupinna adhesioonimolekuli E-selektiini, veresoone seina adhesioonimolekuli (*vascular cell adhesion molecule*, VCAM)-1 ja intertsellulaarse adhesioonimolekuli (*intercellular adhesion molecule*, ICAM)-1 ekspressiooni inimese endoteelirakkudes. *In vitro* inhibeeris golimumab ka TNF-i poolt indutseeritud interleukiini (*interleukin*, IL)-6, IL-8 ja granulotsüütide-makrofaagide kolooniaid stimuleeriva faktori (*granulocyte-macrophage colony stimulating factor*, GM-CSF) sekretsiooni inimese endoteelirakkudes.

Võrreldes platseebogrupiga täheldati C-reaktiivse valgu (CRV) taseme normaliseerumist. Ravi Simponiga vähendas võrreldes lähteväärtustega olulisel määral IL-6, ICAM-1, matriksi-metalloproteinaas-3 (*matrix-metalloproteinase*, MMP-3) ja vaskulaarse endoteeliale kasvufaktori (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) sisaldust seerumis võrreldes kontrollgrupiga. Lisaks vähenes reumatoidartriidi ja anküloseeriva spondüliidiga patsientidel TNF-alfa ja psoriaatilise artriidiga patsientidel IL-8 sisaldus. Neid muutusi täheldati esmasel hindamisel (4. nädalal) pärast Simponi esimest manustamist ja need säilisid üldiselt 24 nädala jooksul.

Kliiniline efektiivsus

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit

Simponi ohutust ja efektiivsust hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga ärajätu-uuringus (GO-KIDS) 173 lapsel vanuses 2 kuni 17 aastat, kellel oli aktiivne pJIA vähemalt 5 aktiivsest haigusest haaratud liigesega ning ebaadekvaatne ravivastus metotreksaadile. Uuringusse kaasati JIA polüartikulaarse kuluga lapsed (reumatoidfaktor-positiivne või -negatiivne polüartriit, edasiarenenud oligoartriit, juveniilne psoriaatiline artriit või antud hetkel ilma süsteemsete sümptomiteta süsteemne JIA). Ravielselt aktiivsest haigusest haaratud liigeste arvu mediaan oli 12 ning CRV mediaanväärtus oli 0,17 mg/dl.

Uuringu 1. osa moodustas 16-nädalane avatud faas, milles 173 kaasatud last said iga 4 nädala järel subkutaanse süstena Simponi annuse 30 mg/m² (maksimaalselt 50 mg) ning metotreksaati. 154 last, kellel 16. nädalaks saavutati Ameerika reumatoloogia kolledži (*American College of Rheumatology*, ACR) Ped 30 ravivastus, jätkasid uuringu 2. osaga, mis oli randomiseeritud ärajätufaas, ning said iga 4 nädala järel subkutaanse süstena Simponi annuse 30 mg/m² (maksimaalselt 50 mg) ja metotreksaati

või platseebot ja metotreksaati. Haiguse ägenemise järel manustati Simponi annus 30 mg/m² (maksimaalselt 50 mg) ja metotreksaati. 48. nädalal viidi lapsed üle pikaajalise jätku-uuringusse.

Selles uuringus esinesid lastel ACR Ped 30, 50, 70 ja 90 ravivastused alates 4. nädalast.

16. nädalal oli 87% lastest saavutanud ACR Ped 30 ravivastuse ning 79%, 66% ja 36% lastest oli saavutanud vastavalt ACR Ped 50, ACR Ped 70 või ACR Ped 90 ravivastuse. 16. nädalal oli haigus inaktiivne 34%-l lastest, mis defineeriti järgnevalt: üheski liigeses ei ole aktiivset põletikku; puudub palavik, lööve, serosiit, splenomegalia, hepatomegalia või generaliseerunud lümfadenopaatia, mille põhjuseks on JIA; puudub aktiivne uveit; ESR (< 20 mm/h) või CRV (< 1,0 mg/dl) normaalne tase; arsti üldhinnang haiguse aktiivsusele (≤ 5 mm visuaalanaloogskaalal); hommikuse jäikuse kestus < 15 minutit.

16. nädalal esines kõigi ACR Ped komponentide osas kliiniliselt oluline paranemine raviellega võrreldes (vt tabel 3).

Tabel 3
ACR Ped komponentide paranemine 16. nädalal raviellega^a võrreldes

	Protsentuaalse paranemise mediaan
	Simponi 30 mg/m ² n ^b = 173
Arsti üldhinnang haiguse aktiivsusele (VAS ^c 0...10 cm)	88%
Uuritava/lapsevanema hinnang üldisele heaolule (VAS 0...10 cm)	67%
Aktiivsest haigusest haaratud liigeste arv	92%
Piiratud liikumisulatusel liigeste arv	80%
Füüsiline funktsioon CHAQ ^d alusel	50%
ESR (mm/h) ^e	33%

^a ravielne = 0. nädalal

^b „n“ on kaasatud patsientide arv

^c VAS: visuaalanaloogskaala

^d CHAQ: *Child Health Assessment Questionnaire*, küsimustik lapse tervise hindamiseks

^e ESR (mm/h): erütrotsüütide settekiirus (millimeetrit tunnis)

Esmase tulemusnäitajani, milleks oli 16. nädalaks ACR Ped 30 ravivastuse saavutanud laste osakaal, kellel ei esinenud haiguse ägenemisi ajavahemikus 16. kuni 48. nädalani, ei jõutud. Enamikul lastest ei esinenud haiguse ägenemisi ajavahemikus 16. kuni 48. nädalani (59%-l Simponi + metotreksaadi ja 53%-l platseebo + metotreksaadi rühmas; p = 0,41).

Analüüsid esmast tulemusnäitajat eelnevalt defineeritud alarühmas ravielse CRV taseme järgi (≥ 1 mg/dl vs < 1 mg/dl), leiti, et ravielse CRV tasemega ≥ 1 mg/dl patsientidel oli ägenemiste esinemissagedus suurem platseebo + metotreksaadi rühmas, võrreldes Simponi + metotreksaadiga ravitud isikutega (vastavalt 87% ja 40%, p = 0,0068).

48. nädalal oli ACR Ped 30 ravivastuse saavutanud 53% Simponi + metotreksaadi rühma lastest ning 55% platseebo + metotreksaadi rühma lastest. Haigus oli muutunud inaktiivseks 40%-l Simponi + metotreksaadi rühma lastest ning 28%-l platseebo + metotreksaadi rühma lastest.

Reumatoidartriit täiskasvanutel

Simponi efektiivsust on demonstreeritud kolmes mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrollitud uuringus, milles osales enam kui 1500 patsienti vanuses ≥ 18 aasta, kellel oli mõõdukal kuni raskel kujul aktiivne reumatoidartriit diagnoositud Ameerika Reumatoloogia Kolleegiumi (ACR) kriteeriumite järgi vähemalt 3 kuud enne söeluuringut. Patsientidel oli vähemalt 4 turses ja 4 valulikku liigest. Simponit või platseebot manustati subkutaanselt iga 4 nädala järel.

Uuringus GO-FORWARD hinnati 444 patsienti, kellel esines aktiivne reumatoidartriit vaatamata stabiilsete metotreksaadi annuste manustamisele (vähemalt 15 mg nädalas) ja keda ei olnud enne

TNF-i inhibeeriva ravimiga ravitud. Patsiendid randomiseeriti gruppidesse, kus neile manustati järgmisi ravimikombinatsioone: platseebo + metotreksaat, Simponi 50 mg + metotreksaat, Simponi 100 mg + metotreksaat või Simponi 100 mg + platseebo. Patsiendid, kellele manustati platseebot + metotreksaati, lülitati Simponi 50 mg + metotreksaat ravigruppi pärast 24. nädalat. 52. nädalast jätkasid patsiendid avatud pikaajalises jätku-uuringus.

Uuringus GO-AFTER hinnati 445 patsienti, keda oli eelnevalt ravitud ühe või mitme TNF-i inhibeeriva ravimiga (adalimumab, etanercept või infliksimab). Patsiendid randomiseeriti gruppidesse, kus neile manustati platseebot, Simponit annuses 50 mg või Simponit annuses 100 mg. Patsientidel lubati uuringu ajal jätkata samaaegset DMARD-ravi metotreksaadi, sulfasalasiini (SSZ) ja/või hüdroksüklorokviiniga (HCQ). Eelneva TNF-i inhibeeriva ravi katkestamise põhjused olid efektiivsuse puudumine (58%), talumatus (13%) ja/või muud põhjused peale ohutuse või efektiivsuse (29%, enamasti rahalised põhjused).

Uuringus GO-BEFORE hinnati 637 aktiivse reumatoidartriidiga patsienti, keda ei olnud varem ravitud metotreksaadiga ja kes ei olnud saanud varem ravi ka TNF-i antagonistiga. Patsiendid said randomiseeritult kas platseebot + metotreksaati, 50 mg Simponit + metotreksaati, 100 mg Simponit + metotreksaati või 100 mg Simponit + platseebot. Pärast 52. nädalat kaasati patsiendid pikaajasse avatud jätku-uuringusse, kus varem platseebot + metotreksaati saanud patsiendid said 50 mg Simponit + metotreksaati, kui neil oli vähemalt üks valulik või turses liiges.

Uuringu GO-FORWARD esmane (ühis-)tulemusnäitaja oli patsientide protsent, kes saavutasid 14. nädalaks ACR-i kriteeriumide järgi vastuse 20 ja tervise hindamise küsimustiku (*Health Assessment Questionnaire*, HAQ) tulemuse paranemise 24. nädalal võrreldes lähteväärtustega. Uuringu GO-AFTER esmane tulemusnäitaja oli patsientide protsent, kes saavutasid 14. nädalaks ACR-i kriteeriumide järgi vastuse 20. Uuringu GO-BEFORE esmane (ühis-)tulemusnäitaja oli patsientide protsent, kes saavutasid 24. nädalaks ACR-i kriteeriumide järgi vastuse 50 ning 52. nädalaks paranemise võrreldes lähteväärtusega van der Heijde modifitseeritud Sharp'i skoori (vdH-S) osas. Lisaks esmas(t)ele tulemusnäitaja(te)le hinnati täiendavalt Simponi mõju artriidi nähtudele ja sümptomitele, radiograafilist vastust ning mõju füüsilisele funktsioonile ja tervisega seotud elukvaliteedile.

Üldiselt ei täheldatud mingeid kliiniliselt olulisi erinevusi Simponi 50 mg ja 100 mg (koos samaaegselt manustatava metotreksaadiga) annustamisskeemide efektiivsuses uuringutes GO-FORWARD ja GO-BEFORE 104. nädalani ja uuringus GO-AFTER 24. nädalani. Uuringu kava järgi võis igas reumatoidartriidi uuringus uuringu arst oma äranägemise järgi pikaajalises jätku-uuringus olevate patsientide annuseid vahetada Simponi 50 mg ja 100 mg vahel.

Nähud ja sümptomid

ACR-i vastuse võtmetulemused Simponi 50 mg annuse puhul 14., 24. ja 52. nädalal GO-FORWARD, GO-AFTER ja GO-BEFORE uuringutes on näidatud tabelis 4 ja kirjeldatud allpool. Vastuseid täheldati esmasel hindamisel (4. nädalal) pärast esimese Simponi annuse manustamist.

GO-FORWARD uuringus jätkas Simponi 50 mg + metotreksaat ravigruppi randomiseeritud 89 uuringu osalejast ravi 104. nädalal 48. Nende hulgas 40, 33 ja 24 patsiendil oli 104. nädalaks ravivastus vastavalt ACR 20/50/70. Uuringusse jäänud Simponiga ravitud patsientidel täheldati 104. nädalast 256. nädalani ACR 20/50/70 ravivastust sarnastes määrades.

Uuringus GO-AFTER oli ACR 20 vastuse saavutanute protsent suurem Simponit saanud patsientide hulgas võrreldes platseebot saanud patsientidega, olenemata põhjusest, miks üks või mitu eelnevat TNF-i inhibeerivat ravikuuri katkestati.

Tabel 4
Uuringute GO-FORWARD, GO-AFTER ja GO-BEFORE kontrollitud osade efektiivsuse võtmetulemused.

	Uuring GO-FORWARD Aktiivne reumatoidartriit vaatamata ravile metotreksaadiga		Uuring GO-AFTER Aktiivne reumatoidartriit, eelnevalt ravitud ühe või mitme TNF-i inhibeeriva ravimiga		Uuring GO-BEFORE Aktiivne reumatoidartriit, varem metotreksaadiga mitteravitud	
	Platseebo + metotreksaat	Simponi 50 mg + metotreksaat	Platseebo	Simponi 50 mg	Platseebo + metotreksaat	Simponi 50 mg + metotreksaat
n ^a	133	89	150	147	160	159
Ravile reageerinud patsiendid, %						
ACR 20						
14. nädal	33%	55%*	18%	35%*	NA	NA
24. nädal	28%	60%*	16%	31% P = 0,002	49%	62%
52. nädal	NA	NA	NA	NA	52%	60%
ACR 50						
14. nädal	10%	35%*	7%	15% p = 0,021	NA	NA
24. nädal	14%	37%*	4%	16%*	29%	40%
52. nädal	NA	NA	NA	NA	36%	42%
ACR 70						
14. nädal	4%	14% p = 0,008	2%	10% p = 0,005	NA	NA
24. nädal	5%	20%*	2%	9% p = 0,009	16%	24%
52. nädal	NA	NA	NA	NA	22%	28%

^a n viitab randomiseeritud patsientidele; iga kord hinnatud patsientide tegelik arv võib erinevatel ajahetkedel erinev olla.

* p ≤ 0,001

NA: pole asjakohane

GO-BEFORE uuringus ei täheldatud mõõduka kuni raske reumatoidartriidiga patsientidel esmase analüüsi osas (ACR 50 kombineeritud Simponi 50 mg ja 100 mg + metotreksaadi grupis vs. ainult metotreksaadi grupp) 24. nädalal statistiliselt olulist erinevust (p = 0,053). 52. nädalal täheldati patsientide üldpopulatsioonis Simponi 50 mg + metotreksaadi grupis ainult metotreksaadi grupiga võrreldes suuremat patsientide protsenti, kellele saavutati ACR-i vastus, aga see erinevus ei olnud statistiliselt oluline (vt tabel 4). Lisaks sellele viidi läbi täiendavad analüüsid patsientide alamgruppides, mis esindasid raske, aktiivse ja progresseeruva reumatoidartriidiga patsientide populatsioone. Nimetatud patsientide populatsioonides täheldati üldpopulatsiooniga võrreldes Simponi 50 mg + metotreksaadi grupis üldiselt suuremat toimet kui ainult metotreksaadi grupis.

GO-FORWARD ja GO-AFTER uuringutes täheldati haiguse aktiivsuse skaalal (*Disease Activity Scale*, DAS)28 kliiniliselt tähenduslikke ja statistiliselt olulisi vastuseid igal eelnevalt määratletud ajahetkel 14. ja 24. ravinädalal (p ≤ 0,001). Nende patsientide hulgas, kes jäid neile uuringu alguses randomiseeritud Simponi ravile, säilisid (DAS)28 ravivastused 104 nädala jooksul. Uuringusse jäänud Simponiga ravitud patsientidel olid (DAS)28 ravivastused sarnased 104. nädalast 256. nädalani.

GO-BEFORE uuringus hinnati olulist kliinilist vastust, mis oli defineeritud kui ACR 70 vastuse säilimine 6-kuulise pideva perioodi vältel. 52. nädalal saavutati oluline kliiniline vastus 15%-l patsientidest Simponi 50 mg + metotreksaadi grupis võrrelduna 7%-ga patsientidest platseebo + metotreksaadi grupis (p = 0,018). 96 patsienti 159-st, kes olid randomiseeritud Simponi 50 mg + metotreksaadi gruppi, said 104. nädalal veel seda ravi. Neist oli 104. nädalal ACR 20/50/70 vastusega

tegemist vastavalt 85, 66 ja 53 patsiendil. Uuringusse jäänud Simponiga ravitud patsientidel täheldati 104. nädalast 256. nädalani ACR 20/50/70 ravivastust sarnastes määrades.

Radiograafiline vastus

GO-BEFORE uuringus kasutati struktuursete kahjustuste raskusastme hindamiseks vdH-S skoori muutust võrreldes lähtetasemega, mis kujutab endast struktuursete muutuste ühendskoori, mis radiograafiliste näitajate alusel mõõdab liigese erosioonide arvu ja raskusastet ning liigeseõhne ahenemist käte/randme ja jala liigestes. Võtmetulemused Simponi 50 mg annuse kohta on esitatud tabelis 5.

Patsientide arv, kellel ei täheldatud uusi erosioone, või kellel vdH-S üldskoori muutus võrreldes lähtetasemega oli ≤ 0 , oli Simponi ravigrupis oluliselt suurem kui kontrollgrupis ($p = 0,003$). Radiograafilised muutused, mida täheldati 52. nädalal, püsisid kuni 104. nädalani. Uuringusse jäänud Simponiga ravitud patsientidel olid radiograafilised muutused 104. nädalast 256. nädalani sarnased.

Tabel 5
Keskmiised radiograafilised muutused (SD) vdH-S üldskoori osas võrreldes lähtetasemega 52. nädalal uuringu GO-BEFORE üldpopulatsioonis

	Platseebo + metotreksaat	Simponi 50 mg + metotreksaat
n ^a	160	159
Üldskoor		
Lähtetase	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Muutus võrreldes lähtetasemega	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Erosioonide skoor		
Lähtetase	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Muutus võrreldes lähtetasemega	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
JSN-i skoor		
Lähtetase	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Muutus võrreldes lähtetasemega	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

^a n tähistab randomiseeritud patsiente

* $p = 0,015$

** $p = 0,044$

Füüsiline funktsioon ja tervisega seotud elukvaliteet

Uuringutes GO-FORWARD ja GO-AFTER kasutati füüsilise funktsiooni ja invaliidsuse hindamisel eraldi tulemusnäitajana puude indeksit (*Health Assessment Questionnaire Disability Index*, HAQ-DI). Nendes uuringutes näidati võrreldes kontrollgrupiga Simponi kasutamisel 24. nädalaks kliiniliselt tähendusrikast ja statistiliselt olulist HAQ-DI väärtuse paranemist võrreldes lähteväärtusega. Nende patsientide hulgas, kes jäid neile uuringu alguses randomiseeritud Simponi ravile, säilis HAQ-DI väärtuse paranemine 104 nädala jooksul. Uuringusse jäänud Simponiga ravitud patsientidel olid HAQ-DI väärtuste paranemine 104. nädalast 256. nädalani sarnane.

Uuringus GO-FORWARD näidati Simponi puhul võrreldes platseeboga kliiniliselt tähendusrikast ja statistiliselt olulist paranemist tervisega seotud elukvaliteedis, mõõdetuna SF-36 füüsilise komponendi skoori alusel 24. nädalaks. Nende patsientide hulgas, kes jäid neile uuringu alguses randomiseeritud Simponi ravile, säilis SF-36 füüsilise komponendi paranemine 104 nädala jooksul. Uuringusse jäänud Simponiga ravitud patsientidel olid SF-36 füüsilise komponendi paranemine 104. nädalast 256. nädalani sarnane. Uuringutes GO-FORWARD ja GO-AFTER täheldati statistiliselt olulist väsimuse vähenemist, mõõdetuna kroonilise haiguse ravi funktsionaalse hindamise väsimuse (FACIT-F) skaala abil.

Psoriaatiline artriit täiskasvanutel

Simponi efektiivsust ja ohutust on hinnatud mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrollitud uuringus (GO-REVEAL), milles osales 405 täiskasvanud patsienti, kellel esines aktiivne psoriaatiline artriit (≥ 3 turses liigest ja ≥ 3 valulikku liigest) vaatamata ravile mittesteroidse põletikuvastase aine (MSPVA) või DMARD-iga. Selles uuringus osalenud patsientidel oli psoriaatiline artriit diagnoositud vähemalt 6 kuud varem ja neil esines uuringu ajal vähemalt kerge

psoriaatiline haigus. Uuringusse kaasati kõigi psoriaatilise artriidi alatüüpidega patsiendid, sh polüartikulaarne artriit, mille puhul reumatoidsõlmekesi ei esinenud (43%), asümmeetriline perifeerne artriit (30%), distaalsete interfalangeaalliigeste (*distal interphalangeal*, DIP) artriit (15%), spondüliit koos perifeerse artriidiga (11%) ja mutileeriv artriit (1%). Eelnev ravi TNF-i inhibeeriva ravimiga ei olnud lubatud. Simponit või platseebot manustati subkutaanselt iga 4 nädala järel. Patsiendid randomiseeriti gruppidesse, kus neile manustati platseebot, Simponi 50 mg või Simponi 100 mg. Patsientidele, kes said platseebot, hakati 24 nädala möödudes manustama Simponit 50 mg. 52. nädalast jätkasid patsiendid avatud pikaajalises jätku-uuringus. Ligikaudu 48% patsientidest jätkas stabiilsete metotreksaadi annuste (≤ 25 mg nädalas) kasutamist. Uuringu esmased ühistulemusnäitajad oli patsientide protsent, kes saavutas ACR 20 vastuse 14. nädalaks ja muutuse psoriaatilise artriidi modifitseeritud vdH-S üldskooris 24. nädalal võrreldes lähteväärtustega.

Üldiselt ei täheldatud mingeid kliiniliselt olulisi erinevusi Simponi 50 mg ja 100 mg annustamisskeemide efektiivsuses 104. nädalani. Uuringu kava järgi võis uuringu arst oma äranägemise järgi pikaajalises jätku-uuringus olevate patsientide annuseid vahetada Simponi 50 mg ja 100 mg vahel.

Nähud ja sümptomid

Võtmetulemused 14. ja 24. nädalal 50 mg annuse puhul on näidatud tabelis 6 ja kirjeldatud allpool.

Tabel 6
Uuringu GO-REVEAL efektiivsuse võtmetulemused

	Platseebo	Simponi 50 mg*
n ^a	113	146
Ravile reageerinud patsiendid, %		
ACR 20		
14. nädal	9%	51%
24. nädal	12%	52%
ACR 50		
14. nädal	2%	30%
24. nädal	4%	32%
ACR 70		
14. nädal	1%	12%
24. nädal	1%	19%
PASI^b 75^c		
14. nädal	3%	40%
24. nädal	1%	56%

* $p < 0,05$ kõigi võrdluste puhul;

^a n viitab randomiseeritud patsientidele; iga kord hinnatud patsientide tegelik arv võib erinevatel ajahetkedel erinev olla

^b Psoriaasist haaratud pinna ja selle raskusastme indeks

^c Põhineb patsientide alagrupil, kelle kehapindala haaratus oli algtasemel $\geq 3\%$ – platseebogrupis 79 patsienti (69,9%) ja Simponi 50 mg grupis 109 patsienti (74,3%).

Vastust täheldati esmasel hindamisel (4. nädalal) pärast Simponi esimest manustamist. 14. nädalal täheldati sarnaseid ACR 20 vastuseid patsientidel, kellel esinesid järgmised psoriaatilise artriidi alatüübid: polüartikulaarne artriit, mille puhul reumatoidsõlmekesi ei esinenud ja asümmeetriline perifeerne artriit. Teiste psoriaatilise artriidi alatüüpidega patsientide arv oli liiga väike, et selle põhjal tähendusrikast hinnangut anda. Simponit saanud patsientide gruppides täheldatud ravivastused olid sarnased olenemata sellest, kas patsiendid kasutasid samaaegselt metotreksaati või mitte. 146 patsiendi hulgast, kes olid randomiseeritud gruppi, kus neile manustati Simponit 50 mg, olid 104. nädalal sellel samal ravil 70 patsienti. Neist 70 patsiendist oli ACR 20/50/70 vastus vastavalt 64, 46 ja 31 patsiendil. Uuringusse jäänud Simponiga ravitud patsientidel täheldati 104. nädalast 256. nädalani ACR 20/50/70 ravivastust sarnastes määrades.

14. ja 24. nädalal täheldati ka DAS 28 skaalal statistiliselt olulist vastust ($p < 0,05$).

Simponiga ravitud patsientidel täheldati 24. nädalal psoriaatilisele artriidile iseloomulike perifeerset aktiivsuse näitajate paranemist (nt turses liigeste hulk, valulike/õrnade liigeste hulk, daktüliit ja enteesiit). Ravi Simponiga parandas märkimisväärselt füüsilist funktsiooni, hinnatuna HAQ-DI alusel, samuti parandas märkimisväärselt terviseiga seotud elukvaliteeti, mõõdetuna SF-36 küsimustiku füüsilise ja vaimse komponendi summaarse skoori alusel. Patsientide hulgas, kes jätkasid ravi Simponiga grupis, kuhu oli neid uuringu alguses randomiseeritud, säilisid 104. nädalal vastused DAS 28 ja HAQ-DI skaalal. Uuringusse jäänud Simponiga ravitud patsientidel olid (DAS)28 ja HAQ-DI väärtuste paranemine 104. nädalast 256. nädalani sarnane.

Radiograafiline vastus

Käte ja jalgade struktuurseid kahjustusi hinnati radiograafiliste näitajate alusel, vdH-S skoori lähteväärtuste muutuste alusel, modifitseeritud psoriaatilise artriidi jaoks käe distaalsete interfalangeaalliigestega (*distal interphalangeal*, DIP).

Ravi Simponi 50 mg-ga pidurdas perifeerse liigesekahjustuse progresseerumise kiirust võrreldes platseebo raviga 24. nädalal mõõdetuna modifitseeritud vdH-S üldskoori lähteväärtuste muutuste alusel (keskmine \pm SD skoor oli platseebo grupis $0,27 \pm 1,3$ võrreldes näitajatega $-0,16 \pm 1,3$ Simponi grupis; $p = 0,011$). 146 patsiendi hulgas, kes olid randomiseeritud gruppi, kus neile manustati Simponit 50 mg, oli 126 patsiendi kohta olemas röntgeni andmed 52. nädalast – neist 77%-l ei täheldatud progresseerumist võrreldes lähteväärtustega. 104. nädalal olid olemas röntgeni andmed 114 patsiendi kohta, kellest 77%-l ei täheldatud progresseerumist võrreldes lähteväärtustega. Sarnasel määral patsientidel ei täheldatud progresseerumist võrreldes lähteväärtusega 104. nädalast 256. nädalani uuringusse jäänud Simponiga ravitud patsientidel.

Immunogeensus

III faasi reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi ja anküloseeriva spondüliidi uuringute lõikes tuvastati 52. nädalal ensüümvahendatud immuunanalüüsi (EIA) meetodil golimumabivastased antikehad 5%-l (105/2062) golimumabiga ravitud patsientidest ning testimisel peaaegu kõik antikehad *in vitro* neutraliseerusid. Sarnaseid esinemissagedusi täheldati ka reumatoloogiliste näidustuste puhul. Patsientidel, kes said samaaegselt metotreksaati, oli golimumabivastaste antikehade esinemissagedus väiksem kui patsientidel, kes said golimumabi ilma metotreksaadita (vastavalt ligikaudu 3% (41/1235) võrreldes 8%-ga (64/827)).

Nr-axSpA puhul tuvastati 52. nädalal EIA meetodil golimumabivastased antikehad 7%-l (14/193) golimumabiga ravitud patsientidest.

II ja III faasi haavandilise koliidi uuringutes tuvastati 54. nädalal EIA meetodil golimumabivastased antikehad 3%-l (26/946) golimumabiga ravitud patsientidest. Kuuekümmet kaheksal protsendil (21/31) antikehadega patsientidest neutraliseerusid antikehad *in vitro*. Patsientidel, kes said samaaegselt immunomodulaatoreid (asatiopriini, 6-merkaptopuriini ja metotreksaati) oli golimumabivastaste antikehade esinemissagedus väiksem kui patsientidel, kes said golimumabi ilma immunomodulaatoriteta (vastavalt 1% (4/308) võrreldes 3%-ga (22/638)). Kõigist patsientidest, kes jätkasid jätku-uuringus ja kellelt saadi hinnatavad analüüsimaterjalid 228. nädalani, tuvastati golimumabi-vastaseid antikehasid 4%-l (23/604) golimumabiga ravitud patsientidest. Kaheksakümne kahel protsendil (18/22) antikeha-positiivsetest patsientidest esinesid neutraliseerivad antikehad *in vitro*.

pJIA uuringus kasutati golimumabivastaste antikehade tuvastamiseks ravimtolerantset EIA meetodit. Tulenevalt kõrgest tundlikkusest ja paranenud ravimtolerantsusest võis eeldada, et ravimtolerantse EIA meetodi puhul tuvastatakse golimumabivastaseid antikehasid suurema esinemissagedusega võrreldes EIA meetodiga. III faasi pJIA uuringu 48. nädalal tuvastati ravimtolerantse EIA meetodil golimumabivastased antikehad 40%-l (69/172) golimumabiga ravitud lastest, kellest enamusel oli tiiter väiksem kui 1:1000. Mõju seerumi golimumabi kontsentratsioonidele avaldus tiitri $> 1:100$ juures, samas kui mõju ravimi efektiivsusele ei täheldatud kuni tiitri $> 1:1000$. Laste arv, kelle tiitrid olid $> 1:1000$, oli samas väike ($N = 8$). Golimumabi antikehade uuringul positiivse tulemuse saanud lastest 39%-l (25/65) esinesid neutraliseerivad antikehad. Ravimtolerantse EIA meetodil leitud suurem

antikehade esinemissagedus ei omanud ilmset mõju ravimi sisaldusele, efektiivsusele ja ohutusele ning seetõttu ei anna mingeid uusi ohusignaale.

Antikehade olemasolu golimumabile võib suurendada süstekoha reaktsioonide riski (vt lõik 4.4). Golimumabivastaste antikehadega patsientide väike arv ei võimalda teha lõplikke järeldusi golimumabivastaste antikehade ja kliinilise efektiivsuse või ohutuse meetmete vahelise suhte osas.

Kuna immunogeensuse analüüsid on ravimi- ja uuringuspetsiifilised, ei ole kohane võrrelda antikehade tekke taset erinevate ravimite puhul.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast ühekordse annuse subkutaanset manustamist tervetele isikutele või reumatoidartriidiga patsientidele oli mediaanne golimumabi maksimaalse plasmakontsentratsiooni (T_{max}) saavutamise aeg 2...6 ööpäeva. Pärast ühekordse 50 mg golimumabi annuse subkutaanset manustamist tervetele isikutele saavutati keskmine (\pm standardhälve) maksimaalne seerumikontsentratsioon (C_{max}) $3,1 \pm 1,4 \mu\text{g/ml}$.

Pärast ühekordse 100 mg subkutaanse annuse manustamist oli golimumabi imendumine sarnane nii manustamisel õlavarde, kõhupiirkonda kui ka reide ja keskmine absoluutne biosaadavus oli 51%. Kuna golimumabi farmakokineetika oli pärast subkutaanset manustamist ligikaudu proportsionaalne annusega, arvatakse, et golimumabi 50 mg ja 200 mg annuse absoluutne biosaadavus on sarnane.

Jaotumine

Pärast ühekordset intravenoosset manustamist oli keskmine jaotusruumala $115 \pm 19 \text{ ml kg kohta}$.

Eritumine

Golimumabi süsteemne kliirens oli hinnanguliselt $6,9 \pm 2,0 \text{ ml ööpäevas kg kohta}$. Terminaalne poolväärtusaeg oli tervetel isikutel hinnanguliselt ligikaudu 12 ± 3 päeva ja samasuguseid väärtusi täheldati ka reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi või haavandilise koliidiga patsientidel.

Kui 50 mg golimumabi manustati subkutaanselt reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi või anküloseeriva spondüliidiga patsientidele iga 4 nädala järel, saavutati ravimi tasakaalukontsentratsioon vereseerumis 12. nädalaks. Pärast 50 mg golimumabi subkutaanset manustamist iga 4 nädala järel (samaaegselt metotreksaatraviga) reumatoidartriidiga patsientidele (kelle reumatoidartriit oli aktiivne vaatamata ravile metotreksaadiga) oli keskmine (\pm standardhälve) minimaalne tasakaalukontsentratsioon seerumis ligikaudu $0,6 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$, ligikaudu $0,5 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ aktiivse psoriaatilise artriidiga patsientidel ning ligikaudu $0,8 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ anküloseeriva spondüliidiga patsientidel. Golimumabi keskmine minimaalne tasakaalukontsentratsioon seerumis nr-axSpA patsientidel oli sarnane anküloseeriva spondüliidiga patsientidega, kes kasutasid 50 mg golimumabi iga 4 nädala järel.

Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi või anküloseeriva spondüliidiga patsientidel, kes ei saanud samaaegselt metotreksaati, olid golimumabi minimaalsed tasakaalukontsentratsioonid vereplasmas ligikaudu 30% võrra väiksemad kui patsientidel, kes said golimumabi koos metotreksaadiga. Piiratud arvul reumatoidartriidiga patsientidel, keda raviti subkutaanse golimumabiga 6 kuu jooksul, vähendas metotreksaadi samaaegne kasutamine golimumabi näivat kliirensit ligikaudu 36% võrra. Samas näitas populatsiooni farmakokineetiline analüüs, et MSPVA-de, suukaudselt manustatavate kortikosteroidide või sulfasalasiini samaaegne kasutamine ei mõjutanud golimumabi näivat kliirensit.

Pärast 200 mg ja 100 mg golimumabi induktsioonannuseid vastavalt 0. ja 2. nädalal ning seejärel 50 mg või 100 mg golimumabi säilitusannuste subkutaanset manustamist iga nelja nädala järel haavandilise koliidiga patsientidele, saavutati golimumabi tasakaalukontsentratsioon seerumis ligikaudu 14 nädalat peale ravi algust. Säilitusravi ajal iga nelja nädala järel subkutaanselt manustatud

50 mg või 100 mg golimumabi tulemusel oli püsiseisundi keskmine miinimumkontsentratsioon seerumis vastavalt $0,9 \pm 0,5 \mu\text{g/ml}$ ja $1,8 \pm 1,1 \mu\text{g/ml}$.

Haavandilise koliidiga patsientidele, keda raviti iga nelja nädala järel subkutaanselt manustatud 50 mg või 100 mg golimumabi annustega, ei avaldanud samaaegne immunomodulaatorite manustamine olulist mõju golimumabi püsiseisundi miinimumkontsentratsioonile.

Patsientidel, kellel olid tekkinud antikehad golimumabi suhtes, oli golimumabi minimaalne tasakaalukontsentratsioon seerumis üldiselt väike (vt lõik 5.1).

Lineaarsus

Pärast ühekordse intravenoosse annuse (annusevahemikus 0,1...10,0 mg/kg) manustamist reumatoidartriidiga patsientidele oli golimumabi farmakokineetika ligikaudu proportsionaalne annusega. Ka pärast ühekordse subkutaanse annuse (annusevahemikus 50 mg...400 mg) manustamist tervetele isikutele oli golimumabi farmakokineetika ligikaudu proportsionaalne annusega.

Kehakaalu mõju farmakokineetikale

Esines kalduvus golimumabi suuremale näivale kliirensile suurema kehakaalu puhul (vt lõik 4.2).

Lapsed

Golimumabi farmakokineetikat uuriti 173 pJIA diagnoosiga lapsel vanuses 2 kuni 17 aastat. pJIA uuringus, kus manustati iga 4 nädala järel subkutaanselt golimumabi annuses 30 mg/m^2 (maksimaalselt 50 mg), olid golimumabi minimaalsete tasakaaluseisundi kontsentratsioonide mediaanid erinevates vanuserühmades läbivalt sarnased ning sarnased või veidi kõrgemad võrreldes täiskasvanud RA patsientidega, kes said 50 mg golimumabi iga 4 nädala järel.

Populatsiooni farmakokineetika/farmakodünaamika modelleerimine ja simulatsioon pJIA diagnoosiga lastel kinnitas seost golimumabi seerumitaseme ja kliinilise efektiivsuse vahel ning toetab pJIA diagnoosiga lastel golimumabi annustamisskeemi 30 mg/m^2 iga 4 nädala järel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Mutageensuse uuringuid, fertiilsuse uuringuid loomadel ega pikaajalisi kartsinogeensuse uuringuid ei ole golimumabiga läbi viidud.

Hiirtel teostatud fertiilsuse ja üldise reproduktiivse funktsiooni uuringutes, kus kasutati analoogseid hiire TNF-alfa funktsionaalset aktiivsust selektiivselt inhibeerivaid antikehi, vähenes tiinete hiirte arv. Ei ole teada, kas see leid oli põhjustatud toimest isastele ja/või emastele isenditele. Hiirtel teostatud arengutoksilisuse uuringus, kus kasutati samu analoogseid antikehi, ja uuringus, kus *Cynomolgus*'e ahvidele manustati golimumabi, ei täheldatud toksilisust emasloomale, embrüotoksilisust ega teratogeensust.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sorbitool (E 420)

Histidiin

Histidiinvesinikkloriidmonohüdraat

Polüsorbaat 80

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida pen-süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

Simponi't võib ühekordselt hoida kuni 30 päeva temperatuuril kuni 25 °C, kuid mitte kauem kui originaalne kõlblikkusaeg, mis on trükitud karbile. Karbile tuleb kirjutada uus kõlblikkusaeg (kuni 30 päeva pärast külmkapist välja võtmist).

Kui Simponi't on säilitatud toatemperatuuril, ei tohi seda enam külmkappi tagasi panna. Simponi tuleb ära visata, kui seda ei ole kasutatud toatemperatuuril hoidmise 30 päeva jooksul.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Simponi 45 mg/0,45 ml süstelahus

0,45 ml lahust (1 tüüpi klaasist) süstlis, millele on kinnitatud nõel (roostevabast terasest) ja nõelakate (kummist, mis sisaldab lateksit), mis paikneb pen-süstlis. Iga pen-süstliga saab manustada 0,1 ml kuni 0,45 ml annuseid 0,05 ml ühiku täpsusega.

Pakendis on 1 pen-süstel.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Simponit tarnitakse ühekordseks kasutamiseks mõeldud pen-süstlis, mida nimetatakse VarioJectiks. Igas pakendis on juhised, kus kirjeldatakse põhjalikult pen-süstli kasutamist. Pärast külmkapist väljavõtmist tuleb pen-süstlil lasta soojeneda toatemperatuurini, oodates ligikaudu 30 minutit enne Simponi süstimist. Pen-süstlit ei tohi loksutada.

Lahus on selge kuni kergelt opalestseeruv, värvusetu kuni helekollane ja võib sisaldada veidi väikseid poolläbipaistvaid või valgeid valguosakesi. Selline välimus ei ole valku sisaldavate lahuste puhul ebaharilik. Simponit ei tohi kasutada, kui lahus on muutnud värvi, on hägune või sisaldab nähtavaid vöörosakesi.

Üldised juhised Simponi pen-süstli ettevalmistamiseks ja manustamiseks on pakendis kaasas.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/546/009 1 pen-süstel

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 01.10.2009

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 19.06.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Simponi 50 mg süstelahus pen-süstlis.

Simponi 50 mg süstelahus süstlis.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Simponi 50 mg süstelahus pen-süstlis

Üks 0,5 ml pen-süstel sisaldab 50 mg golimumabi*.

Simponi 50 mg süstelahus süstlis

Üks 0,5 ml süstel sisaldab 50 mg golimumabi*.

* Inimese IgG1κ monoklonaalne antikeha, mida toodetakse hiire hübriidoomi rakuliinil rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga pen-süstel sisaldab 20,5 mg sorbitooli ühe 50 mg annuse kohta.

Iga süstel sisaldab 20,5 mg sorbitooli ühe 50 mg annuse kohta.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus pen-süstlis (süstevedelik), SmartJect

Süstelahus süstlis (süstevedelik)

Lahus on selge kuni kergelt opalestseeruv, värvusetu kuni helekollane.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Reumatoidartriit

Simponi kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud:

- mõõduka kuni raskekujulise aktiivse reumatoidartriidi raviks täiskasvanutel, mis ei ole adekvaatselt allunud haiguse kulgu modifitseerivatele antireumaatilistele ravimitele (*disease-modifying anti-rheumatic drug*, DMARD), sh metotreksaadile;
- raskekujulise aktiivse ja progresseeruva reumatoidartriidi raviks täiskasvanutel, mida ei ole varem ravitud metotreksaadiga.

Samuti on näidatud, et Simponi kombinatsioonis metotreksaadiga pidurdab röntgenoloogiliselt hinnatud liigeskahjustuse progresseerumise kiirust ning parandab patsientide füüsilist funktsiooni.

Juveniilne idiopaatiline artriit

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit

Simponi kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi raviks 2-aastastel ja vanematel lastel, kui haigus ei ole piisavalt allunud eelnenud ravile metotreksaadiga.

Psoriaatiline artriit

Simponi üksi või kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud aktiivse ja progresseeruva psoriaatilise artriidi raviks täiskasvanutel, mis ei ole adekvaatselt allunud varem kasutatud

DMARD-idele. On näidatud, et Simponi pidurdab röntgenoloogiliselt hinnatud perifeersete liigesekahjustuste progresseerumise kiirust patsientidel, kellel on mõni haiguse polüartikulaarne sümmeetriline alatüüp (vt lõik 5.1) ja parandab füüsilist funktsiooni.

Aksiaalne spondüloartriit

Anküloseeriv spondüliit

Simponi on näidustatud raskekujulise aktiivse anküloseeriva spondüliidi raviks täiskasvanutel, kui haigus ei ole adekvaatselt allunud tavapärasele ravile.

Radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit

Simponi on näidustatud raske, aktiivse radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi raviks täiskasvanutel, kellel esinevad objektiivsed põletikunäitajad, mis on tõendatud C-reaktiivse valguga taseme tõusu ja/või magnetresonantsmograafia alusel ning kelle haigus ei ole allunud mittesteroidsetele põletikuvastastele ravimitele või kellel esineb nende suhtes talumatus.

Haavandiline koliit

Simponi on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidi raviks täiskasvanud patsientidel, kes ei ole adekvaatselt allunud tavapärasele ravile, sh kortikosteroididele ja 6-merkaptopuriinile ega asatiopriinile, või kellel sellise ravi suhtes esineb talumatus või meditsiiniline vastunäidustus.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peavad alustama ning ravi kulgu jälgima reumatoidartriidi (RA), polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi (pJIA), psoriaatilise artriidi (PsA), anküloseeriva spondüliidi (AS), radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi (nr-axSpA) või haavandilise koliidi diagnoosimise ja ravi kogemustega spetsialistid. Simponiga ravitavatele patsientidele tuleb anda patsiendi meeldetuletuskaart.

Annustamine

Reumatoidartriit

Simponi 50 mg manustatakse üks kord kuus, iga kuu ühel ja samal kuupäeval. Simponit tuleb manustada samaaegselt metotreksaadiga.

Psoriaatiline artriit, anküloseeriv spondüliit või radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit

Simponi 50 mg manustatakse üks kord kuus, iga kuu ühel ja samal kuupäeval.

Olemasolevate andmete kohaselt saavutatakse kõigil eelpool loetletud näidustustel kliiniline vastus tavaliselt 12...14 ravinädala jooksul (pärast 3...4 annust). Ravi jätkamist peab hoolikalt kaaluma patsientide puhul, kes selle aja jooksul ravile ei reageeri.

Patsiendid kehakaaluga üle 100 kg

Kui üle 100 kg kehakaaluga patsientidel, kellel on RA, PsA, AS või nr-axSpA, ei avaldu piisav kliiniline vastus kõigil eelpool loetletud näidustustel pärast 3 või 4 annuse manustamist, võib kaaluda golimumabi annuse suurendamist 100 mg-ni üks kord kuus, võttes arvesse teatud tõsiste kõrvaltoimete suuremat tekkeriski 100 mg annuse kasutamisel võrreldes 50 mg annusega (vt lõik 4.8). Ravi jätkamist peab hoolikalt kaaluma patsientide puhul, kes ei reageeri ravile ka pärast 3...4 täiendavat 100 mg annust.

Haavandiline koliit

Patsiendid kehakaaluga alla 80 kg

Simponit manustatakse algannuses 200 mg, millele järgneb 100 mg 2. nädalal. Adekvaatse ravivastusega patsientidele tuleb manustada 50 mg 6. nädalal ja seejärel iga 4 nädala järel. Ebapiisava ravivastusega patsientidel võib olla kasu ravi jätkamisest annusega 100 mg 6. nädalal ja seejärel iga 4 nädala järel (vt lõik 5.1).

Patsiendid kehakaaluga 80 kg ja rohkem
Simponit manustatakse algannuses 200 mg, millele järgneb 100 mg 2. nädalal ning seejärel 100 mg iga 4 nädala järel (vt lõik 5.1).

Säilitusravi ajal võib kortikosteroidide annust vähendada vastavalt ravijuhenditele.

Olemasolevad andmed näitavad, et kliiniline ravivastus saavutatakse tavaliselt 12...14 ravinädala jooksul (peale 4 annust). Kui selle aja jooksul ei ole terapeutilist efekti ilmnenud, tuleb edasine raviskeem üle vaadata.

Annuse vahelejäämine

Kui patsient unustab süstida Simponit ettenähtud kuupäeval, tuleb ununenud annus süstida niipea, kui see patsiendile meenub. Patsientidele tuleb öelda, et nad ei tohi süstida kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral manustamata.

Järgmine annus tuleb manustada järgnevate juhiste kohaselt:

- kui annusega on hilinetud vähem kui 2 nädalat, peab patsient süstima ununenud annuse ja püsima esialgses ajagraafikus;
- kui annusega on hilinetud rohkem kui 2 nädalat, peab patsient süstima ununenud annuse ja selle süstimise kuupäeva alusel tuleb paika panna uus ajagraafik.

Patsientide erirühmad

Eakad (≥ 65-aastased)

Eakatel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Neeru- ja maksakahjustus

Nendel patsiendirühmadel ei ole Simponi kasutamist uuritud. Annustamissoovitusi anda ei saa.

Lapsed

Simponi ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel patsientidel ei ole tõestatud muudel näidustustel kui pJIA.

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit

Lastele kehakaaluga vähemalt 40 kg manustatakse Simponi 50 mg annus üks kord kuus, iga kuu samal kuupäeval. Ravimi manustamiseks polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga lastele, kelle kehakaal on <40 kg, on saadaval 45 mg/0,45 ml pen-süstel.

Olemasolevad andmed näitavad, et tavaliselt saabub kliiniline vastus 12...14 ravinädala järel (pärast 3...4 annuse manustamist). Lastel, kellel selle aja jooksul terapeutilist kasu ei ilmne, tuleb ravi jätkamist uuesti kaaluda.

Manustamisviis

Simponi on subkutaanseks manustamiseks. Pärast õige subkutaanse süstimistehnika omandamist võivad patsiendid ravimit ise süstida, kui arst leiab, et see on sobiv. Vajaduse korral tagatakse meditsiiniline jälgimine. Patsientidele tuleb öelda, et nad süstiksid Simponi täieliku annuse üldise kasutusjuhendi kohaselt, mis on toodud pakendi infolehes. Kui on vaja teha mitu süstet, siis tuleb need teha keha erinevatesse kohtadesse.

Juhendit ravimi manustamiseks vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Aktiivne tuberkuloos või muud rasked infektsioonid, nagu sepsis ja oportunistlikud infektsioonid (vt lõik 4.4).

Mõõdukas ja raske südamepuudulikkus (NYHA klass III/IV) (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Infektsioonid

Patsiente tuleb enne ja pärast ravi golimumabiga ning selle ajal hoolikalt jälgida infektsioonide, sh tuberkuloosi suhtes. Kuna golimumabi eliminatsioon võib kesta kuni 5 kuud, peab patsiente jälgima kogu selle aja jooksul. Ravi golimumabiga ei tohi jätkata patsiendid, kellel tekib tõsine infektsioon või sepsis (vt lõik 4.3).

Golimumabi ei tohi manustada kliiniliselt olulise aktiivse infektsiooniga patsientidele. Golimumabi määramisel patsientidele, kellel on anamneesis korduvad või kroonilised infektsioonid tuleb rakendada ettevaatust. Patsientidele tuleb öelda, et nad peavad võimaluse korral vältima kokkupuudet infektsioonide võimalike riskiteguritega.

TNF-i blokaatoreid võtvad patsiendid on tõsistele infektsioonidele vastuvõtlikumad. Golimumabi saavatel patsientidel on teatatud bakteriaalsete (sh sepsise ja pneumoonia), mükobakteriaalsete (sh tuberkuloosi), invasiivsete seeninfektsioonide ja oportunistlike infektsioonide tekkest, millest mõned on lõppenud ka surmaga. Mõned nendest tõsistest infektsioonidest on esinenud patsientidel, kes said samaaegselt immunosupressioonravi, mis võis lisaks nende põhihaigusele soodustada infektsioonide teket. Patsiente, kellel tekib ravi ajal golimumabiga uus infektsioon, tuleb hoolikalt jälgida ja neil tuleb teha täielik diagnostiline hindamine. Golimumabi manustamine tuleb lõpetada, kui patsiendil tekib uus tõsine infektsioon või sepsis. Sobivat mikroobi- või seentevastast ravi tuleb alustada ja jätkata niikaua, kuni infektsioon on kontrolli alla saadud.

Invasiivsete seeninfektsioonide (nt histoplasmoos, koktsidioidmükoos või blastomükoos) suure levimusega piirkondades elanud või reisinud patsientide puhul tuleb enne golimumabiga ravi alustamist hoolikalt kaaluda golimumab-ravist saadava kasu ja riskide suhet. Golimumabiga ravitud riskirühma patsientidel tuleb kahtlustada invasiivset seeninfektsiooni, kui neil tekib tõsine süsteemne haigus. Kui võimalik, peab diagnoosimine ja empiirilise seenevastase ravi manustamine neil patsientidel toimuma koostöös arstiga, kellel on kogemus invasiivsete seeninfektsioonidega patsientide ravimisel.

Tuberkuloos

Golimumabi saanud patsientidel on teatatud tuberkuloosi juhtudest. Tuleb märkida, et enamikul nendest juhtudest oli tegemist kopsuvälise tuberkuloosiga, mis oli lokaalne või dissemineerunud.

Enne ravi alustamist golimumabiga tuleb kõiki patsiente hinnata nii aktiivse kui ka inaktiivse („latentse“) tuberkuloosi suhtes. See hindamine peab sisaldama põhjalikku patsiendi meditsiinilise anamneesi koostamist koos küsimustega põetud tuberkuloosi või võimaliku eelneva kokkupuute kohta tuberkuloosiga ning varasema ja/või praeguse immunosupressiivse ravi kohta. Kõigile patsientidele tuleb teha vajalikud sõeluuringud, s.o naha või vere tuberkuliinitest ja röntgenülesvõtte rindkerest (kehtida võivad kohalikud soovitusel). Need uuringud on soovitatav kirja panna patsiendi meeldetuletuskaardile. Ravimi väljakirjutajad peavad meeles pidama naha tuberkuliinistest valenegatiivsete tulemuste riski, eriti raskesti haigete või immuunpuudulikkusega patsientide puhul.

Aktiivse tuberkuloosi diagnoosimisel ei tohi ravi golimumabiga alustada (vt lõik 4.3).

Kui patsiendil kahtlustatakse latentset tuberkuloosi, tuleb nõu pidada tuberkuloosi ravis kogunud arstiga. Kõikide allpool kirjeldatud olukordade puhul tuleb golimumabiga ravist saadava kasu ja riski suhet väga hoolikalt kaaluda.

Inaktiivse („latentse“) tuberkuloosi diagnoosimisel tuleb enne ravi alustamist golimumabiga alustada latentse tuberkuloosi vastast ravi vastavalt kohalikele soovitudele.

Patsientide puhul, kellel on mitmed või olulised tuberkuloosi riskitegurid ja kelle latentse tuberkuloosi testi vastus on negatiivne, tuleb kaaluda tuberkuloosivastase ravi määramist enne ravi alustamist golimumabiga. Tuberkuloosivastase ravi kasutamist enne ravi alustamist golimumabiga tuleb kaaluda ka patsientide puhul, kellel on minevikus anamneesis latentne või aktiivne tuberkuloos ja kelle puhul kohase ravikuuri läbimist ei saa kinnitada.

Golimumabiga ravitud patsientidel on ilmnunud aktiivne tuberkuloos latentse tuberkuloosi ravi ajal ja pärast ravi. Golimumabi saavaid patsiente tuleb hoolikalt jälgida aktiivse tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes, sh patsiente, kelle latentse tuberkuloosi testi vastus oli negatiivne; patsiente, kes saavad latentse tuberkuloosi ravi või patsiente, kellel on eelnevalt ravitud tuberkuloosi infektsiooni.

Kõigile patsientidele tuleb öelda, et nad pöörduksid arsti poole, kui ravi ajal golimumabiga või pärast seda tekivad tuberkuloosile viitavad nähud/sümptomid (nt püsiv köha, kõhnumine/kehakaalu langus, subfebrilne palavik).

Hepatiit B viiruse (HBV) reaktivatsioon

Hepatiit B reaktivatsiooni on esinenud patsientidel, kes on selle viiruse kroonilised kandjad (st pinnaantigeen-positiivne) ja saavad TNF-i antagonistide, sh golimumabi. Mõned juhud on lõppenud surmaga.

Enne ravi alustamist golimumabiga tuleb patsiente kontrollida HBV infektsiooni suhtes. HBV positiivsete patsientide osas on soovitatav konsulteerida B-hepatiidi ravi kogemust omava arstiga.

Golimumab-ravi vajavaid HBV kandjaid tuleb kogu ravi ajal ning mitme kuu jooksul pärast ravi lõppu hoolikalt jälgida aktiivse HBV infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes. Puuduvad piisavad andmed HBV reaktivatsiooni vältimiseks samaaegselt viirusevastast ravi ja ravi TNF-i antagonistiga saavate HBV kandjatest patsientide ravimise kohta. Patsientidel, kellel areneb HBV reaktivatsioon, tuleb ravi golimumabiga katkestada ja alustada tõhusat viirusevastast ravi koos sobiva toetava raviga.

Pahaloomulised kasvaja ja lümfoproliferatiivsed haigused

TNF-i blokeeriva ravi võimalik roll pahaloomuliste kasvaja tekkes ei ole teada. Praeguste teadmiste kohaselt ei saa TNF-i antagonistidega ravitud patsientidel lümfoomide, leukeemia ja teiste pahaloomuliste kasvaja võimalikku riski välistada. Ettevaatust tuleb rakendada, kui TNF-i blokeeriva ravi kasutamist kaalutakse patsientide puhul, kellel on anamneesis pahaloomulisi kasvaja, või kui kaalutakse ravi jätkamist patsientidel, kellel on tekkinud pahaloomuline kasvaja.

Pahaloomulised kasvaja lastel

TNF-i blokeerivate ravimitega (ravi alustamine \leq 18-aastastel) ravitud laste, noorukite ja noorte täiskasvanute (kuni 22-aastaste) hulgas on turuletoomise järgselt teatatud pahaloomulistest kasvajatest, milledest mõned on lõppenud surmaga. Ligikaudu pooled neist olid lümfoomid. Teistel juhtudel oli tegu erinevate pahaloomuliste kasvajatega ja sealhulgas harva esinevad immunosupressiooniga seotud pahaloomulised kasvaja. Ei saa välistada pahaloomuliste kasvaja tekkimise riski TNF-i blokaatoritega ravitud lastel ja noorukitel.

Lümfoom ja leukeemia

Kõigi TNF-i blokeerivate ravimite (sh golimumab) kontrollitud osadega kliinilistes uuringutes täheldati patsientide hulgas, kes said TNF-i inhibeerivat ravi rohkem lümfoomi juhte, võrreldes kontrollgrupi patsientidega. Simponi IIB ja III faasi reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi ja anküloseeriva spondüliidi kliinilistes uuringutes oli lümfoomi esinemissagedus golimumabiga ravitud patsientidel suurem kui eeldatav esinemissagedus üldpopulatsioonis. Golimumabiga ravitud patsientidel on teatatud leukeemia juhtudest. Pikaajalise, väga aktiivse põletikulise haigusega reumatoidartriidi patsientidel on haigusest tingituna suurenenud oht lümfoomi ja leukeemia tekkeks, mis raskendab võimaliku riski hindamist.

Turuletulekujärgselt on teatatud hepatospleenilise T-rakulise lümfoomi (HSTCL – *hepatosplenic T-cell lymphoma*) harvadest juhtudest patsientidel, kes on saanud ravi teiste TNF-blokaatoritega (vt lõik 4.8). See harvaesinev T-rakulise lümfoomi vorm on väga agressiivse kuluga ning üldjuhul fataalne. Enamus juhud on esinenud noorukitel ja noortel meessoost täiskasvanutel, kes peaaegu kõik samaaegselt said ka ravi asatiopriini (AZA) või 6-merkaptopuriiniga (6-MP) põletikulise soolehaiguse tõttu. Potentsiaalset riski AZA või 6-MP ja golimumabi kombinatsiooniga tuleb hoolikalt kaaluda. TNF-blokaatoritega ravi saavatel patsientidel ei saa välistada hepatospleenilise T-rakulise lümfoomi tekkeriski.

Muud pahaloolumulised kasvavad, v.a lümfoom

Simponi IIb ja III faasi reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi ja haavandilise koliidi kontrollitud osadega kliinilistes uuringutes oli mittelümfoomsete pahaloolumuliste kasvajatate (v.a mittemelanoomne nahavähk) esinemissagedus sarnane golimumabi grupis ja kontrollgrupis.

Käärsoole düsplaasia/kartsinoom

Ei ole teada, kas ravi golimumabiga mõjutab düsplaasia või käärsoolevähi tekkeriski. Kõiki haavandilise koliidiga patsiente, kellel esineb suurenenud risk düsplaasia või käärsoolevähi tekkeks (nt patsiendid, kellel esineb pikaajaline haavandiline koliit või primaarne skleroseeruv kolangiit), või kellel on varem esinenud düsplaasia või käärsoolevähi, tuleb enne ravi alustamist ning kogu haiguse vältel regulaarsete intervallidega hinnata düsplaasia arengu suhtes. Selle hindamise hulka kuuluvad kolonoskoopia ning biopsiad kooskõlas kohalike soovitusetega. Esmaselt diagnoositud düsplaasiaga patsientidel, kes saavad ravi golimumabiga tuleb iga patsiendi puhul individuaalselt riski-kasu suhet hoolikalt hinnata ning kaaluda kas ravi jätkata või mitte.

Uurimuslikus kliinilises uuringus, kus püsiva raskekujulise astmaga patsientide ravis hinnati golimumabi kasutamist, teatati golimumabiga ravitud patsientidel suuremast hulgast pahaloolumulistest kasvajatest võrreldes kontrollgrupi patsientidega (vt lõik 4.8). Selle leiu tähtsus ei ole teada.

Uurimuslikus kliinilises uuringus, kus hinnati teise TNF-i inhibeeriva ravimi infliksimabi kasutamist, teatati mõõduka kuni raske kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) patsientidel suuremast hulgast pahaloolumulistest kasvajatest (peamiselt kopsu- või pea- ja kaelapiirkonnas) infliksimabi saanud patsientidel võrreldes kontrollgrupiga. Kõik patsiendid olid minevikus palju suitsetanud. Seetõttu tuleb rakendada ettevaatust mis tahes TNF-i antagonistide kasutamisel KOK-iga patsientidel ja samuti patsientidel, kellel on pahaloolumuliste kasvajatate tekke risk suurenenud rohke suitsetamise tõttu.

Nahavähid

TNFi inhibiitoritega, sh golimumabiga ravitud patsientidel on teatatud melanoomist ja Merkeli raku kartsinoomist (vt lõik 4.8). Perioodiline naha ülevaatus on soovitatav, eriti nahakasvaja riskiteguritega patsientidel.

Südame paispuudulikkus

TNF-blokaatorite, sealhulgas golimumabi kasutamisel on teatatud südame paispuudulikkuse halvenemisest ning südame paispuudulikkuse tekkest. Mõned juhtumid lõppesid surmaga. Teise TNF-i antagonistiga teostatud kliinilises uuringus on täheldatud südame paispuudulikkuse süvenemist ja südame paispuudulikkusest tingitud suremuse suurenemist. Südame paispuudulikkusega patsientidel ei ole golimumabi kasutamist uuritud. Kerge südamepuudulikkusega (NYHA klass I/II) patsientidel tuleb golimumabi kasutada ettevaatusega. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida ja ravi golimumabiga tuleb katkestada patsientidel, kellel ilmnevad südamepuudulikkuse uued või raskemad sümptomid (vt lõik 4.3).

Neuroloogilised reaktsioonid

TNF-i blokeerivate ravimite (sealhulgas golimumab) kasutamist on seostatud kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate häirete, sh hulgiskleroosi ja perifeerset demüeliniseerivate haiguste kliiniliste sümptomite ja/või röntgenileiu uue avaldumise või süvenemisega. Enne ravi alustamist golimumabiga tuleb olemasoleva või hiljuti avaldunud demüeliniseeriva häirega patsientidel hoolikalt kaaluda TNF-i

inhibeerivast ravist saadavat kasu ja riske. Nimetatud häirete tekkimisel tuleb kaaluda ravi lõpetamist golimumabiga (vt lõik 4.8).

Kirurgia

Golimumab-ravi ohutust puudutav kogemus patsientidel, kellel on teostatud kirurgilisi protseduure, sh liigeseplastikat on piiratud. Kirurgilise protseduuri planeerimisel tuleb arvesse võtta ravimi pikka poolväärtusaega. Patsienti, kes vajab operatsiooni ravi ajal golimumabiga, tuleb hoolikalt infektsioonide suhtes jälgida ja kasutada kohaseid meetmeid.

Immunosupressioon

TNF-i blokaatorite, sh golimumabi kasutamisega seoses esineb infektsioonide ja pahaloomuliste kasvajate vastaste organismisest kaitsemehhanismide nõrgenemise võimalus, sest TNF vahendab põletikku ja moduleerib rakulist immuunvastust.

Autoimmuunprotsessid

TNF-i inhibeerivast ravist tingitud suhteline TNF α puudulikkus võib põhjustada autoimmuunprotsesside teket. Kui patsiendil tekivad pärast golimumab-ravi sümptomid, mis viitavad luupusetaolisele sündroomile ja patsiendil on tekkinud antikehad kaheaheelalise DNA suhtes, tuleb ravi golimumabiga katkestada (vt lõik 4.8).

Hematoloogilised reaktsioonid

TNF-i blokaatoreid, sh golimumabi saavatel patsientidel on teatatud pantsütopeeniast, leukopeeniast, neutropeeniast, agranulotsütoosist, aplastilisest aneemiast ja trombotsütopeeniast. Kõigile patsientidele peab soovitama, et nad otsiksid vältimatut meditsiinilist abi, kui neil kujunevad vere düskraasiale viitavad nähud ja sümptomid (nt püsiv palavik, verevalumid, verejooksud, kahvatus). Patsientidel, kellel on tuvastatud olulised hematoloogilised kõrvalekalded, tuleb kaaluda golimumab-ravi katkestamist.

TNF-i antagonistide ja anakinra samaaegne manustamine

Anakinra ja teise TNF-i blokaatori etanertsepti samaaegsel kasutamisel täheldati kliinilistes uuringutes tõsiseid infektsioone ja neutropeeniat; täiendavat kliinilist kasu ei ilmnenud. Sellise kombinatsioonravi korral täheldatud kõrvaltoimete iseloomu tõttu võib sarnane toksilisus tekkida ka anakinra ja teiste TNF-i blokaatorite kombinatsiooni kasutamisel. Golimumabi ja anakinra kombinatsiooni ei ole soovitatav kasutada.

TNF-i antagonistide ja abatasepti samaaegne manustamine

Kliinilistes uuringutes on TNF-i antagonistide ja abatasepti samaaegset manustamist seostatud infektsioonide (sh tõsiste infektsioonide) tekke riski suurenemisega ilma suurenenud kliinilise kasuta, võrreldes ainult TNF-i antagonistide manustamisega. Golimumabi ja abatasepti kombinatsiooni ei ole soovitatav kasutada.

Samaaegne manustamine koos teiste bioloogiliste preparaatidega

Golimumabi samaaegse kasutamise kohta koos teiste bioloogiliste preparaatidega, mida kasutatakse samade seisundite raviks kui golimumabi, on ebapiisavalt teavet. Golimumabi samaaegset kasutamist koos nende bioloogiliste preparaatidega ei soovitata võimaliku infektsiooni suurenenud tekkeriski ja teiste võimalike farmakoloogiliste koostoimete tõttu.

Bioloogiliste DMARD-ide vahetamine

Üleminekul ühelt bioloogiliselt ravimilt teisele tuleb olla hoolikas ja jätkata patsientide jälgimist, sest kattuv bioloogiline aktiivsus võib veelgi suurendada kõrvaltoimete, sh infektsioonide riski.

Vaktsineerimised/terapeutilised nakkusetekitajad

Golimumabiga ravitavatele patsientidele võib samaaegselt manustada ka vaktsiine, v.a elusvaktsiine (vt lõigud 4.5 ja 4.6). Andmeid on piiratud elusvaktsiiniga vaktsineerimise reaktsiooni või elusvaktsiinidega sekundaarselt ülekantud infektsioonide kohta anti-TNF ravi saavatel patsientidel. Elusvaktsiinide kasutamine võib põhjustada kliinilisi infektsioone, sh levivaid infektsioone.

Terapeutiliste nakkusetekitajate, nagu nõrgestatud elusbakterite, muud kasutusotstarbed (nt BCG põiesisene instillatsioon vähi raviks) võivad põhjustada kliinilisi infektsioone, sh levivaid infektsioone. Soovitatav on terapeutilisi nakkusetekitajaid samaaegselt golimumabiga mitte manustada.

Allergilised reaktsioonid

Turuletoomise järgselt on pärast golimumabi manustamist teatatud tõsistest süsteemsetest ülitundlikkusreaktsioonidest (sealhulgas anafülaktiline reaktsioon). Mõned nimetatud reaktsioonid avaldusid juba pärast esmakordset golimumabi manustamist. Anafülaktilise reaktsiooni või muu tõsise allergilise reaktsiooni tekkimisel tuleb golimumabi manustamine otsekohe lõpetada ja alustada sobivat ravi.

Tundlikkus lateksi suhtes

Pen-süstli või süstli nõelakate on valmistatud kuivast naturaalsest kummist, mis sisaldab lateksit. See võib põhjustada allergilisi reaktsioone isikutel, kes on tundlikud lateksi suhtes.

Patsientide erirühmad

Eakad (≥ 65-aastased)

III faasi reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi ja haavandilise koliidi uuringutes oli kõrvaltoimete, tõsiste kõrvaltoimete ja tõsiste infektsioonide esinemissagedus golimumabi saanud 65-aastastel või vanematel patsientidel üldiselt võrreldav nooremate patsientide puhul täheldatuga. Siiski tuleb rakendada ettevaatust, kui ravitakse eakaid ja pöörata erilist tähelepanu infektsioonide esinemisele. Nr-axSpA uuringus ei osalenud 45-aastaseid ja vanemaid patsiente.

Neeru- ja maksakahjustus

Neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei ole golimumabiga spetsiifilisi uuringuid läbi viidud. Maksafunktsiooni kahjustusega isikutel tuleb golimumabi kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.2).

Lapsed

Vaktsineerimised

Võimalusel on soovitatav, et enne golimumabiga ravi alustamist oleks lastel teostatud kõik kehtivale immuniseerimiskavale ja vanusele vastavad immuniseerimised (vt eespool lõik „Vaktsineerimised/terapeutilised nakkusetekitajad“).

Abiained

Simponi sisaldab sorbitooli (E420). Harvaesineva päriliku fruktoositalumatusega patsientidel tuleb arvestada samaaegselt manustatud ravimpreparaatides sisalduva sorbitooli (või fruktoosi) ja toiduga saadava sorbitooli (või fruktoosi) hulgaga (vt lõik 2).

Võimalikud ravivead

Simponi on registreeritud tugevustena 50 mg ja 100 mg subkutaanseks manustamiseks. On oluline, et õige annuse manustamiseks kasutatakse õige tugevusega ravimit, nii nagu on kirjas annustamise lõigus (vt lõik 4.2). Õiget tugevust tuleb hoolikalt valida, et ei tekiks ravimi alaannustamist ega üleannustamist patsiendile.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Samaaegne kasutamine koos teiste bioloogiliste preparaatidega

Golimumabi kombineerimine teiste bioloogiliste preparaatidega (sh anakinra ja abatseptiga), mida kasutatakse samade seisundite ravimiseks kui golimumabi, ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

Elusvaktsiinid/terapeutilised nakkusetekitajad

Elusvaktsiine ei tohi samaaegselt golimumabiga manustada (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

Terapeutilisi nakkusetekitajaid ei tohi samaaegselt golimumabiga manustada (vt lõik 4.4).

Metotreksaat

Kuigi metotreksaadi samaaegne kasutamine põhjustab reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi või anküloseeriva spondüliidiga patsientidel golimumabi minimaalsete tasakaalukontsentratsioonide suurenemist, ei viita andmed sellele, et golimumabi või metotreksaadi annust on vaja kohandada (vt lõik 5.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestuda võivad naised

Fertiilses eas naised peavad kasutama adekvaatseid rasestumisvastaseid vahendeid ja jätkama nende kasutamist vähemalt 6 kuu jooksul pärast viimast ravitsükli golimumabiga.

Rasedus

Teada on mõõdukas hulk (ligikaudu 400) golimumabiga raseduse ajal kokku puutunud ja teadaoleva tulemusega lõppenud elussünde, sh 220 rasedust, mille puhul toimus ekspositsioon raseduse esimesel trimestril. Põhja-Euroopas läbiviidud populatsioonipõhises uuringus, mis hõlmas 131 rasedust (ja 134 imikut), esines Simponiga emakasisese kokkupuute järgselt 6 juhul 134-st (4,5%) tõsine kaasasündinud arenguhäire. Mittebioloogilise süsteemse raviga kokkupuute korral esines seda 599-l juhul 10 823-st (5,5%) ja uuringu üldpopulatsioonis oli vastav näitaja 4,6%. Segavate muutujatega kohandatud šansside suhted olid vastavalt OR 0,79 (95% CI 0,35...1,81) Simponi puhul võrreldes mittebioloogilise süsteemse raviga ja OR 0,95 (95% CI 0,42...2,16) Simponi puhul võrreldes üldpopulatsiooniga.

TNF-i inhibeerimise tõttu võib raseduse ajal manustatud golimumab mõjutada vastsündinu normaalseid immuunvastuseid. Loomkatsed ei näita otseselt ega kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele ega postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Olemasolev kliiniline kogemus on piiratud. Golimumabi tohib raseduse ajal kasutada ainult selge vajaduse korral.

Golimumab läbib platsenta. Raseduse ajal saadud TNF-i blokeeriva monoklonaalse antikeha ravi järel on märgatud antikeha ravitud naiste vastsündinute seerumis kuni 6 kuu jooksul. Sellest tulenevalt võib neil vastsündinutel olla kõrgeenenud infektsioonide tekkerisk. Elusate vaktsiinide kasutamine vastsündinutel, kes on emakasiseselt olnud kokkupuutes golimumabiga, ei ole soovitatav 6 kuud pärast emale raseduse ajal tehtud golimumabi süstet (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Imetamine

Ei ole teada, kas golimumab eritub rinnapiima või imendub pärast sissevõtmist süsteemselt. On näidatud, et golimumab eritub ahvide rinnapiima; kuna inimese immunoglobuliinid erituvad rinnapiima, ei tohi naised ravi ajal golimumabiga ja vähemalt 6 kuu jooksul pärast seda last rinnaga toita.

Fertiilsus

Fertiilsusuuringuid katseloomadel ei ole golimumabiga läbi viidud. Fertiilsusuuring hiirtel, mis viidi läbi analoogilise antikehaga, mis inhibeerib selektiivselt hiire TNF α funktsionaalset aktiivsust, ei näidanud olulist toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Simponi mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Pärast Simponi manustamist võib siiski tekkida peeringlus (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi, radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi ja haavandilise koliidi kesksete uuringute kontrollitud perioodil oli kõige sagedasemaks kõrvaltoimeks ülemiste hingamisteede infektsioon, mida täheldati 12,6%-l

golimumabiga ravitud patsientidest võrrelduna 11,0%-ga kontrollgrupi patsientidest. Kõige tõsisemateks kõrvaltoimeteks, mida golimumabi kasutamisel on täheldatud, on tõsised infektsioonid (sealhulgas sepsis, kopsupõletik, tuberkuloos, invasiivsed seeninfektsioonid ja oportunistlikud infektsioonid), demüeliniseerivad häired, HBV reaktivatsioon, südame paispuudulikkus, autoimmuunsed protsessid (luupuselaadne sündroom), hematoloogilised reaktsioonid, tõsine süsteemne ülitundlikkus (sh anafülaktiline reaktsioon), vaskuliit, lümfoom ja leukeemia (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete nimekiri tabelina

Tabelis 1 on loetletud kõrvaltoimed, mida täheldati golimumabi kliinilistes uuringutes ning millest on teatatud golimumabi turuletoomise järgse kogemuse vältel kogu maailmas. Ravimi kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside kaupa esinemissageduste pealkirjade alla, kasutades järgmist konventsiooni: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas sageduserühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1
Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabeli kujul

Infektsioonid ja infestatsioonid	<p>Väga sage: Ülemiste hingamisteede infektsioon (nasofarüingiit, farüingiit, larüingiit ja riniit)</p> <p>Sage: Bakteriaalsed infektsioonid (nt tselluliit), alumiste hingamisteede infektsioon (nt pneumoonia), viirusinfektsioonid (nt gripp ja herpes), bronhiit, sinusiit, pindmised seeninfektsioonid, abstsess</p> <p>Aeg-ajalt: Sepsis, sh septiline šokk, püelonefriit</p> <p>Harv: Tuberkuloos, oportunistlikud infektsioonid (nt invasiivsed seeninfektsioonid [histoplasmoos, koktsidioidmükooos, pneumotsütoos], bakteriaalne, atüüpiline mükobakteriaalne infektsioon ja algloomadest põhjustatud infektsioon), B-hepatiidi reaktivatsioon, bakteriaalne artriit, infektsioosne bursiit</p>
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja	<p>Aeg-ajalt: Kasvaja (nt nahavähk, skvamoosrakuline kartsinoom ja melanotsüütneevus)</p> <p>Harv: Lümfoom, leukeemia, melanoom, Merkeli raku kartsinoom</p> <p>Teadmata: Hepatospleeniline T-rakuline lümfoom*, Kaposi sarkoom</p>
Vere ja lümfisüsteemi häired	<p>Sage: Leukopeenia (sh neutropeenia), aneemia</p> <p>Aeg-ajalt: Trombotsütopeenia, pantsütopeenia</p> <p>Harv: Aplastiline aneemia, agranulotsütoos</p>
Immuunsüsteemi häired	<p>Sage: Allergilised reaktsioonid (bronhospasm, ülitundlikkus, urtikaaria), positiivsed autoantikehad</p> <p>Harv: Tõsised süsteemsed ülitundlikkusreaktsioonid (sealhulgas anafülaktiline reaktsioon), vaskuliit (süsteemne), sarkoidoos</p>
Endokriinsüsteemi häired	<p>Aeg-ajalt: Kilpnäärme häire (nt hüpötüreoidism, hüpertüreoidism ja struuma)</p>
Ainevahetus- ja toitumishäired	<p>Aeg-ajalt: Vere glükoositaseme tõus, lipiidide taseme tõus</p>
Psühhiaatrilised häired	<p>Sage: Depressioon, unetus</p>
Närvisüsteemi häired	<p>Sage: Pearinglus, peavalu, paresteesia</p> <p>Aeg-ajalt: Tasakaaluhäired</p>

	Harv:	Demüeliniseerivad häired (tsentraalsed ja perifeersed), düsgeusia
Silma kahjustused	Aeg-ajalt:	Nägemishäired (nt hägune nägemine ja vähenenud nägemisteravus), konjunktiviit, silma allergia (nt kihelus ja ärritus)
Südame häired	Aeg-ajalt: Harv:	Arütmia, südame pärgarterite isheemilised häired Südame paispuudulikkus (uus haigestumine või halvenemine)
Vaskulaarsed häired	Sage: Aeg-ajalt: Harv:	Hüpertensioon Tromboos (nt süvaveeni ja aordi), õhetus Raynaud' fenomen
Respiratoorsed, rindkere ja mediastinumi häired	Sage: Aeg-ajalt:	Astma ja kaasnevad sümptomid (nt vilisev hingamine ja bronhide hüperaktiivsus) Interstitsiaalne kopsuhaigus
Seedetrakti häired	Sage: Aeg-ajalt:	Düspepsia, seedetrakti- ja kõhuvalu, iiveldus, seedetrakti põletikulised haigused (nt gastriit ja koliit), stomatiit Kõhukinnisus, gastro-ösofageaalne refluks
Maksa ja sapiteede häired	Sage: Aeg-ajalt:	Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse tõus, aspartaataminotransferaasi aktiivsuse tõus Kolelitiaas, maksa häired
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage: Aeg-ajalt: Harv: Teadmata:	Kihelus, lööve, alopeetsia, dermatiit Bulloossed naha reaktsioonid, psoriaas (uus haigestumine või olemasoleva psoriaasi halvenemine, palmaarne/plantaarne ja pustulaarne), urtikaaria Lihhenoidsed reaktsioonid, naha eksfoliatsioon, vaskuliit (kutaanne) Dermatomüosiidi sümptomite süvenemine
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Harv:	Luupusesarnane sündroom
Neerude ja kuseteede häired:	Harv:	Pöie häired, neerude häired
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Aeg-ajalt:	Rinnanäärme häired, menstruaatsioonihäired
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage: Harv:	Pürektsia, asteenia, süstekoha reaktsioon (nt süstekoha erüteem, urtikaaria, kõvastumine, valu, verevalum, kihelus, ärritus ja paresteesia), ebamugavustunne rinnus Paranemise aeglustumine
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Sage:	Luumurrud

* Tähteldatud teiste TNF-i blokeerivate ainetega.

Selles lõigus esitatud jälgimisperioodi mediaan (ligikaudu 4 aastat) kehtib golimumabi üldise kasutamise kohta. Jälgimisperioodide kestuse mediaan on aga varieeruv, kui golimumabi kasutamist

vaadelda kasutatud annuste järgi (50 mg annuse puhul ligikaudu 2 aastat ja 100 mg annuse puhul ligikaudu 3 aastat), sest patsiendid võisid ühelt annuselt teisele üle minna.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infektsioonid

Kesksete uuringute kontrollitud perioodil oli kõige sagedasem kõrvaltoime ülemiste hingamisteede infektsioon, mis esines 12,6%-l golimumabi saanud patsientidest (esinemissagedus 100 inimaasta kohta: 60,8 juhtu; 95% usaldusvahemik: 55,0; 67,1) võrreldes 11,0%-ga kontrollgrupi patsientide hulgas (esinemissagedus 100 inimaasta kohta: 54,5 juhtu; 95% usaldusvahemik: 46,1; 64,0).

Uuringute kontrollitud ja kontrollimata osades, mille mediaanne jälgimisperiood oli ligikaudu 4 aastat, oli ülemiste hingamisteede infektsioonide esinemissagedus 100 inimaasta kohta 34,9 juhtu; 95% usaldusvahemik: 33,8; 36,0 golimumabi saanud patsientide hulgas.

Kesksete uuringute kontrollitud perioodil täheldati infektsioone 23,0%-l golimumabi saanud patsientidest (esinemissagedus 100 inimaasta kohta: 132,0 juhtu; 95% usaldusvahemik: 123,3; 141,1) võrreldes 20,2%-ga kontrollgrupi patsientide hulgas (esinemissagedus 100 inimaasta kohta: 122,3 juhtu; 95% usaldusvahemik: 109,5; 136,2). Uuringute kontrollitud ja kontrollimata osades, mille mediaanne jälgimisperiood oli ligikaudu 4 aastat, oli infektsioonide esinemissagedus 100 inimaasta kohta 81,1 juhtu; 95% usaldusvahemik: 79,5; 82,8 golimumabi saanud patsientide hulgas.

Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi ja radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi uuringute kontrollitud perioodil täheldati tõsiseid infektsioone 1,2%-l golimumabi saanud patsientidest ja 1,2%-l kontrollgrupi patsientidest. Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi ja radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi uuringute kontrollitud perioodil oli tõsiste infektsioonide esinemissagedus 100 inimaasta kohta: 7,3 juhtu (95% usaldusvahemik: 4,6; 11,1) golimumabi 100 mg saanute grupis; 2,9 juhtu (95% usaldusvahemik: 1,2; 6,0) golimumabi 50 mg saanute grupis ja 3,6 juhtu (95% usaldusvahemik: 1,5; 7,0) platseebogrupis. Haavandilise koliidi golimumabi induktsioonravi uuringute kontrollitud perioodil täheldati tõsiseid infektsioone 0,8%-l golimumabi saanud patsientidest ja 1,5%-l kontrollgrupi patsientidest. Golimumabi saanud patsientide hulgas täheldatud tõsiste infektsioonide hulka kuuluvad tuberkuloos, bakteriaalsed infektsioonid, sh sepsis ja pneumoonia, invasiivsed seeninfektsioonid ja teised oportunistlikud infektsioonid. Mõnel juhul on need infektsioonid olnud letaalsed. Kesksete uuringute kontrollitud ja kontrollimata osades, mille mediaanne jälgimisperiood oli kuni 3 aastat, täheldati 100 mg golimumabi grupis 50 mg golimumabi grupiga võrreldes suuremat tõsiste infektsioonide, sh oportunistlike infektsioonide ja tuberkuloosi esinemissagedust. Kõigi tõsiste infektsioonide esinemissagedus 100 inimaasta kohta oli: 4,1 juhtu (95% usaldusvahemik: 3,6; 4,5) golimumabi 100 mg saanute grupis ja 2,5 juhtu (95% usaldusvahemik: 2,0; 3,1) golimumabi 50 mg saanute grupis.

Pahaloomulised kasvajad

Lümfoom

Kesksetes uuringutes oli lümfoomi esinemissagedus golimumabi saanud patsientide hulgas suurem kui eeldatav esinemissagedus üldpopulatsioonis. Nimetatud uuringute kontrollitud ja kontrollimata osades, mille mediaanne jälgimisperiood oli kuni 3 aastat, täheldati 100 mg golimumabi grupis 50 mg golimumabi grupiga võrreldes suuremat lümfoomi esinemissagedust. Lümfoom diagnoositi 11 isikul (1 oli 50 mg golimumabi grupis ja 10 olid 100 mg golimumabi grupis) ning selle esinemissagedus (95% usaldusvahemik) 100 jälgitud inimaasta kohta oli 0,03 (0,00; 0,15) ja 0,13 (0,06; 0,24) juhtu vastavalt 50 mg ja 100 mg golimumabi grupis ning 0,00 (0,00; 0,57) juhtu platseebogrupis. Enamikkul lümfoomi juhtudest täheldati uuringus GO-AFTER, millesse kaasati patsiendid, kes olid varem saanud ravi TNF-i antagonistidega ning kellel oli pikema kestusega ja ravile halvemini alluv haigus (vt lõik 4.4).

Muud pahaloomulised kasvajad, v.a lümfoom

Kesksete uuringute kontrollitud perioodidel ning ligikaudu 4-aastase jälgimisperioodi jooksul oli mittelümfoomsete pahaloomuliste kasvajate (v.a mittemelanoomne nahavähk) esinemissagedus golimumabi ja kontrollgrupis sarnane. Ligikaudu 4-aastase jälgimisperioodi jooksul oli

mittelumfoomsete pahaloomuliste kasvajate (v.a mittemelanoomne nahavähk) esinemissagedus sarnane üldpopulatsiooniga.

Kesksete uuringute kontrollitud ja kontrollimata perioodidel, mediaanse jälgimisperioodiga kuni 3 aastat, diagnoositi mittemelanoomset nahavähki 5-l platseebot saanud, 10-l golimumabi 50 mg saanud ja 31-l golimumabi 100 mg saanud patsiendil ning selle esinemissagedus (95% usaldusvahemik) 100 jälgitud inimaasta kohta oli 0,36 juhtu (0,26; 0,49) kombineeritult golimumabi saanud patsientide hulgas ja 0,87 juhtu (0,28; 2,04) platseebot saanud patsientide hulgas.

Kesksete uuringute kontrollitud ja kontrollimata perioodidel, mediaanse jälgimisperioodiga kuni 3 aastat, diagnoositi teisi pahaloomulisi kasvajaid peale melanoomi, mittemelanoomse nahavähi ja lümfoomi 5-l platseebot saanud, 21-l golimumabi 50 mg saanud ja 34-l golimumabi 100 mg saanud patsiendil ning nende esinemissagedus (95% usaldusvahemik) 100 jälgitud inimaasta kohta oli 0,48 juhtu (0,36; 0,62) kombineeritult golimumabi saanud patsientide hulgas ja 0,87 juhtu (0,28; 2,04) platseebot saanud patsientide hulgas (vt lõik 4.4).

Juhud, millest teatati astma kliinilistes uuringutes

Uurimuslikus kliinilises uuringus said püsiva raskekujulise astmaga patsiendid golimumabi küllastusannuses (150% määratud raviannusest) subkutaanselt nädalal 0 ja seejärel 200 mg golimumabi, 100 mg golimumabi või 50 mg golimumabi subkutaanselt iga 4 nädala järel 52 nädala jooksul. Kombineeritud golimumabi ravigrupis (n = 230) esines 8 pahaloomulist kasvajat ja platseebogrupis (n = 79) ei teatatud ühestki juhust. Ühel patsiendil teatati lümfoomist, kahel patsiendil mittemelanoomsest nahavähist ja viiel patsiendil teatati muudest pahaloomulistest kasvajatest. Mis tahes tüüpi pahaloomuliste kasvajate spetsiifilist kuhjumist ei esinenud.

Uuringu platseebokontrollitud osas oli kõikide pahaloomuliste kasvajate esinemissagedus (95% usaldusvahemik) golimumabi grupis 100 jälgitud inimaasta kohta 3,19 (1,38, 6,28) juhtu. Selles uuringus oli lümfoomi esinemissagedus (95% usaldusvahemik) golimumabi grupis 100 jälgitud inimaasta kohta 0,40 (0,01, 2,20) juhtu, mittemelanoomsete nahavähkide puhul oli see 0,79 (0,10, 2,86) juhtu ja teiste pahaloomuliste kasvajate puhul 1,99 (0,64, 4,63) juhtu. Platseebot saanud isikutel oli nende pahaloomuliste kasvajate esinemissagedus (95% usaldusvahemik) 100 jälgitud inimaasta kohta 0,00 (0,00, 2,94) juhtu. Selle leiu tähtsus ei ole teada.

Neuroloogilised reaktsioonid

Kesksete uuringute kontrollitud ja kontrollimata perioodidel, mediaanse jälgimisperioodiga kuni 3 aastat, täheldati demüelinisatsiooni suuremat esinemissagedust 100 mg golimumabi saanud patsientide hulgas võrreldes 50 mg golimumabi saanud patsientidega (vt lõik 4.4).

Maksaensüümide taseme tõus

Reumatoidartriidi ja psoriaatilise artriidi kesksete uuringute kontrollitud perioodil esines kerge ALAT taseme tõus (> 1 ja < 3 x normi ülemine piir, (ULN)), mis oli sarnane nii golimumabi kui ka kontrollgrupi patsientide hulgas; anküloseeriva spondüliidi ja radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi uuringutes esines kerget ALAT taseme tõusu golimumabiga ravitud patsientide hulgas rohkem (26,9%), võrreldes kontrollgrupi patsientidega (10,6%). Reumatoidartriidi ja psoriaatilise artriidi kesksete uuringute kontrollitud ja kontrollimata perioodidel, mediaanse jälgimisperioodiga ligikaudu 5 aastat, oli kerge ALAT tõusu esinemissagedus sarnane golimumabi grupi patsientide ja kontrollgrupi patsientide hulgas. Haavandilise koliidi golimumabi induktsioonravi kesksete uuringute kontrollitud perioodil esines kerge ALAT taseme tõus (> 1 ja < 3 x ULN), mis oli sarnane nii golimumabi kui ka kontrollgrupi patsientide hulgas (vastavalt 8,0% kuni 6,9%). Haavandilise koliidi kesksete uuringute kontrollitud ja kontrollimata perioodidel, mediaanse jälgimisperioodiga ligikaudu 2 aastat, oli kerge ALAT taseme tõusuga patsientide osakaal 24,7% kõigist haavandilise koliidi uuringu säilitusravi käigus golimumabiga ravitud patsientidest.

Reumatoidartriidi ja anküloseeriva spondüliidi kesksete uuringute kontrollitud perioodil esines aeg-ajalt ALAT tõuse ≥ 5 x ULN; neid esines rohkem golimumabi grupi patsientide hulgas (0,4% kuni 0,9%) kui kontrollgrupi patsientide hulgas (0,0%). Psoriaatilise artriidi uuringu populatsioonis sellist suundumust ei täheldatud. Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi ja anküloseeriva spondüliidi

kesksete uuringute kontrollitud ja kontrollimata perioodidel, mediaanse jälgimisperioodiga 5 aastat, oli ALAT tõusude $\geq 5 \times \text{ULN}$ esinemissagedus sarnane golimumabi grupi ja kontrollgrupi patsientide hulgas. Üldiselt olid need suurenemised asümptomaatilised ja hälbed vähenesid või kadusid golimumab-ravi jätkamisel või selle lõpetamisel või samaaegselt manustatavate ravimpreparaatide muutmisel. Uuringu nr-AxSpA kontrolliga ja kontrollita perioodide jooksul ei teatatud ühestki haigusjuhust (kuni 1 aasta). Haavandilise koliidi golimumabi induktsioonravi kesksete uuringute kontrollitud perioodidel esines ALAT taseme tõuse $\geq 5 \times \text{ULN}$, mis olid sarnased nii golimumabi kui ka platseebogrupi patsientide hulgas (vastavalt 0,3% kuni 1,0%). Haavandilise koliidi kesksete uuringute kontrollitud ja kontrollimata perioodidel, mediaanse jälgimisperioodiga ligikaudu 2 aastat, oli ALAT taseme tõusuga $\geq 5 \times \text{ULN}$ patsientide osakaal 0,8% kõigist haavandilise koliidi uuringu säilitusravi käigus golimumabiga ravitud patsientidest.

Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi ja radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi kesksetes uuringutes tekkis ühel olemasoleva maksakahjustusega ja vastandlike ravimpreparaatidega ravitud RA uuringu patsiendil golimumabiga mitteinfektsioosne surmaga lõppenud hepatiit koos ikterusega. Golimumabi rolli soodustava või süvendava faktorina ei saa välistada.

Süstekoha reaktsioonid

Kesksete uuringute kontrollitud perioodidel esines süstekoha reaktsioone 5,4%-l golimumabi grupi patsientidest ja 2,0%-l kontrollgrupi patsientidest. Antikehade olemasolu golimumabile võib suurendada süstekoha reaktsioonide riski. Enamik süstekoha reaktsioonidest olid kerged ja möödukad; kõige sagedasem ilming oli süstekoha erüteem. Üldjuhul ei toonud süstekoha reaktsioonid kaasa ravi lõpetamise vajadust.

Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi, radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi, püsiva raskekujulise astma IIb ja/või III faasi ning haavandilise koliidi II/III faasi kontrollitud uuringutes ei tekkinud ühelgi golimumabi saanud patsiendil anafülaktilist reaktsiooni.

Autoimmuunsed antikehad

Kesksete uuringute kontrollitud ja kontrollimata perioodidel muutus 1-aastase jälgimisperioodi jooksul ANA (antinukleaarsete antikehade) test positiivseks 3,5%-l golimumabi saanud patsientidest ja 2,3%-l kontrollgrupi patsientidest (tiitrite juures 1:160 või suuremad). 1-aastase jälgimisperioodi jooksul oli kaheahelalise DNA vastaste antikehade tekke esinemissagedus patsientidel, kellel neid algtasemel ei esinenud, 1,1%.

Lapsed

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit

Golimumabi ohutust on uuritud III faasi uuringus 173 pJIA patsiendil vanuses 2 kuni 17 aastat. Jälgimisperiood kestis keskmiselt ligikaudu kaks aastat. Selles uuringus teatatud kõrvaltoimete tüüp ja esinemissagedus olid üldiselt sarnased täiskasvanute RA uuringutes täheldatuga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilises uuringus on annust piirava toksilisuse ilmnemiseta intravenoosselt manustatud ühekordseid annuseid kuni 10 mg/kg. Üleannustamise korral on soovitatav patsienti jälgida kõrvaltoimete nähtude või sümptomite suhtes ja alustada otsekohe sobiva sümptomaatilise raviga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, tuumorinekroosifaktori alfa (TNF-alfa) inhibiitorid, ATC-kood: L04AB06

Toimemehhanism

Golimumab on inimese monoklonaalne antikeha, mis moodustab kõrge afiinsusega stabiilseid komplekse nii lahustuvate kui ka transmembraansete inimese TNF- α bioaktiivsete vormidega, mis takistab TNF- α seondumist selle retseptoritega.

Farmakodünaamilised toimed

On näidatud, et inimese TNF-i seondumine golimumabiga neutraliseerib TNF- α poolt indutseeritud rakupinna adhesioonimolekuli E-selektiini, veresoone seina adhesioonimolekuli (VCAM)-1 ja intertsellulaarse adhesioonimolekuli (ICAM)-1 ekspressiooni inimese endoteelirakkudes. *In vitro* inhibeeris golimumab ka TNF-i poolt indutseeritud interleukiini (IL)-6, IL-8 ja granulotsüütide-makrofaagide kolooniaid stimuleeriva faktori (GM-CSF) sekretsiooni inimese endoteelirakkudes.

Võrreldes platseebogrupiga täheldati C-reaktiivse valgu (CRV) taseme normaliseerumist. Ravi Simponiga vähendas võrreldes lähteväärtustega olulisel määral IL-6, ICAM-1, matriksi-metalloproteinaas-3 (MMP-3) ja vaskulaarse endoteeliaalse kasvufaktori (VEGF) sisaldust seerumis võrreldes kontrollgrupiga. Lisaks vähenes reumatoidartriidi ja anküloseeriva spondüliidiga patsientidel TNF- α ja psoriaatilise artriidiga patsientidel IL-8 sisaldus. Neid muutusi täheldati esmasel hindamisel (4. nädalal) pärast Simponi esimest manustamist ja need säilisid üldiselt 24 nädala jooksul.

Kliiniline efektiivsus

Reumatoidartriit

Simponi efektiivsust on demonstreeritud kolmes mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrollitud uuringus, milles osales enam kui 1500 patsienti vanuses ≥ 18 aasta, kellel oli mõõdukal kuni raskel kujul aktiivne reumatoidartriit diagnoositud Ameerika Reumatoloogia Kolleegiumi (ACR) kriteeriumite järgi vähemalt 3 kuud enne sõeluuringut. Patsientidel oli vähemalt 4 turses ja 4 valulikku liigest. Simponit või platseebot manustati subkutaanselt iga 4 nädala järel.

Uuringus GO-FORWARD hinnati 444 patsienti, kellel esines aktiivne reumatoidartriit vaatamata stabiilsete metotreksaadi annuste manustamisele (vähemalt 15 mg nädalas) ja keda ei olnud enne TNF-i inhibeeriva ravimiga ravitud. Patsiendid randomiseeriti gruppidesse, kus neile manustati järgmisi ravimikombinatsioone: platseebo + metotreksaat, Simponi 50 mg + metotreksaat, Simponi 100 mg + metotreksaat või Simponi 100 mg + platseebo. Patsiendid, kellele manustati platseebot + metotreksaati, lülitati Simponi 50 mg + metotreksaat ravigruppi pärast 24. nädalat. 52. nädalast jätkasid patsiendid avatud pikaajalises jätku-uuringus.

Uuringus GO-AFTER hinnati 445 patsienti, keda oli eelnevalt ravitud ühe või mitme TNF-i inhibeeriva ravimiga (adalimumab, etanertsept või infliksimab). Patsiendid randomiseeriti gruppidesse, kus neile manustati platseebot, Simponit annuses 50 mg või Simponit annuses 100 mg. Patsientidel lubati uuringu ajal jätkata samaaegset DMARD-ravi metotreksaadi, sulfasalasiini (SSZ) ja/või hüdroksüklorokviiniga (HCQ). Eelneva TNF-i inhibeeriva ravi katkestamise põhjused olid efektiivsuse puudumine (58%), talumatus (13%) ja/või muud põhjused peale ohutuse või efektiivsuse (29%, enamasti rahalised põhjused).

Uuringus GO-BEFORE hinnati 637 aktiivse reumatoidartriidiga patsienti, keda ei olnud varem ravitud metotreksaadiga ja kes ei olnud saanud varem ravi ka TNF-i antagonistiga. Patsiendid said randomiseeritult kas platseebot + metotreksaati, 50 mg Simponit + metotreksaati, 100 mg Simponit + metotreksaati või 100 mg Simponit + platseebot. Pärast 52. nädalat kaasati patsiendid pikaajasesse

avatud jätku-uuringusse, kus varem platseebot + metotreksaati saanud patsiendid said 50 mg Simponit + metotreksaati, kui neil oli vähemalt üks valulik või turses liiges.

Uuringu GO-FORWARD esmane (ühis-)tulemusnäitaja oli patsientide protsent, kes saavutasid 14. nädalaks ACR-i kriteeriumide järgi vastuse 20 ja tervise hindamise küsimustiku (HAQ) tulemuse paranemise 24. nädalal võrreldes lähteväärtustega. Uuringu GO-AFTER esmane tulemusnäitaja oli patsientide protsent, kes saavutasid 14. nädalaks ACR-i kriteeriumide järgi vastuse 20. Uuringu GO-BEFORE esmane (ühis-)tulemusnäitaja oli patsientide protsent, kes saavutasid 24. nädalaks ACR-i kriteeriumide järgi vastuse 50 ning 52. nädalaks paranemise võrreldes lähteväärtusega van der Heijde modifitseeritud Sharp'i skoori (vdH-S) osas. Lisaks esmas(t)ele tulemusnäitaja(te)le hinnati täiendavalt Simponi mõju artriidi nähtudele ja sümptomitele, radiograafilist vastust ning mõju füüsilisele funktsioonile ja tervisega seotud elukvaliteedile.

Üldiselt ei täheldatud mingeid kliiniliselt olulisi erinevusi Simponi 50 mg ja 100 mg (koos samaaegselt manustatava metotreksaadiga) annustamisskeemide efektiivsuses uuringutes GO-FORWARD ja GO-BEFORE 104. nädalani ja uuringus GO-AFTER 24. nädalani. Uuringu kava järgi võis igas reumatoidartriidi uuringus uuringu arst oma äranägemise järgi pikaajalises jätku-uuringus olevate patsientide annuseid vahetada Simponi 50 mg ja 100 mg vahel.

Nähud ja sümptomid

ACR-i vastuse võtmetulemused Simponi 50 mg annuse puhul 14., 24. ja 52. nädalal GO-FORWARD, GO-AFTER ja GO-BEFORE uuringutes on näidatud tabelis 2 ja kirjeldatud allpool. Vastuseid täheldati esmasel hindamisel (4. nädalal) pärast esimese Simponi annuse manustamist.

GO-FORWARD uuringus jätkas Simponi 50 mg + metotreksaat ravigruppi randomiseeritud 89 uuringus osalejast ravi 104. nädalal 48. Nende hulgas 40, 33 ja 24 patsiendil oli 104. nädalaks ravivastus vastavalt ACR 20/50/70. Uuringusse jäänud Simponiga ravitud patsientidel täheldati 104. nädalast 256. nädalani ACR 20/50/70 ravivastust sarnastes määrades.

Uuringus GO-AFTER oli ACR 20 vastuse saavutanute protsent suurem Simponit saanud patsientide hulgas võrreldes platseebot saanud patsientidega, olenemata põhjusest, miks üks või mitu eelnevat TNF-i inhibeerivat ravikuuri katkestati.

Tabel 2
Uuringute GO-FORWARD, GO-AFTER ja GO-BEFORE kontrollitud osade efektiivsuse võtmetulemused.

	Uuring GO-FORWARD Aktiivne reumatoidartriit vaatamata ravile metotreksaadiga		Uuring GO-AFTER Aktiivne reumatoidartriit, eelnevalt ravitud ühe või mitme TNF-i inhibeeriva ravimiga		Uuring GO-BEFORE Aktiivne reumatoidartriit, varem metotreksaadiga mitteravitud	
	Platseebo + metotreksaat	Simponi 50 mg + metotreksaat	Platseebo	Simponi 50 mg	Platseebo + metotreksaat	Simponi 50 mg + metotreksaat
n ^a	133	89	150	147	160	159
Ravile reageerinud patsiendid, %						
ACR 20						
14. nädal	33%	55%*	18%	35%*	NA	NA
24. nädal	28%	60%*	16%	31% P = 0,002	49%	62%
52. nädal	NA	NA	NA	NA	52%	60%
ACR 50						
14. nädal	10%	35%*	7%	15% p = 0,021	NA	NA
24. nädal	14%	37%*	4%	16%*	29%	40%

52. nädal	NA	NA	NA	NA	36%	42%
ACR 70						
14. nädal	4%	14% p = 0,008	2%	10% p = 0,005	NA	NA
24. nädal	5%	20%*	2%	9% p = 0,009	16%	24%
52. nädal	NA	NA	NA	NA	22%	28%

^a n viitab randomiseeritud patsientidele; iga kord hinnatud patsientide tegelik arv võib erinevatel ajahetkedel erinev olla.

* p ≤ 0,001

NA: pole asjakohane

GO-BEFORE uuringus ei täheldatud mõõduka kuni raske reumatoidartriidiga patsientidel esmase analüüsi osas (ACR 50 kombineeritud Simponi 50 mg ja 100 mg + metotreksaadi grupis vs. ainult metotreksaadi grupp) 24. nädalal statistiliselt olulist erinevust (p = 0,053). 52. nädalal täheldati patsientide üldpopulatsioonis Simponi 50 mg + metotreksaadi grupis ainult metotreksaadi grupiga võrreldes suuremat patsientide protsenti, kellele saavutati ACR-i vastus, aga see erinevus ei olnud statistiliselt oluline (vt tabel 2). Lisaks sellele viidi läbi täiendavad analüüsid patsientide alamgruppides, mis esindasid raske, aktiivse ja progresseeruva reumatoidartriidiga patsientide populatsioone. Nimetatud patsientide populatsioonides täheldati üldpopulatsiooniga võrreldes Simponi 50 mg + metotreksaadi grupis üldiselt suuremat toimet kui ainult metotreksaadi grupis.

GO-FORWARD ja GO-AFTER uuringutes täheldati haiguse aktiivsuse skaalal (DAS)28 kliiniliselt tähenduslikke ja statistiliselt olulisi vastuseid igal eelnevalt määratletud ajahetkel 14. ja 24. ravinädalal (p ≤ 0,001). Nende patsientide hulgas, kes jäid neile uuringu alguses randomiseeritud Simponi ravile, säilisid (DAS)28 ravivastused 104 nädala jooksul. Uuringusse jäänud Simponiga ravitud patsientidel olid (DAS)28 ravivastused sarnased 104. nädalast 256. nädalani.

GO-BEFORE uuringus hinnati olulist kliinilist vastust, mis oli defineeritud kui ACR 70 vastuse säilimine 6-kuulise pideva perioodi vältel. 52. nädalal saavutati oluline kliiniline vastus 15%-l patsientidest Simponi 50 mg + metotreksaadi grupis võrrelduna 7%-ga patsientidest platseebo + metotreksaadi grupis (p = 0,018). 96 patsienti 159-st, kes olid randomiseeritud Simponi 50 mg + metotreksaadi gruppi, said 104. nädalal veel seda ravi. Neist oli 104. nädalal ACR 20/50/70 vastusega tegemist vastavalt 85, 66 ja 53 patsiendil. Uuringusse jäänud Simponiga ravitud patsientidel täheldati 104. nädalast 256. nädalani ACR 20/50/70 ravivastust sarnastes määrades.

Radiograafiline vastus

GO-BEFORE uuringus kasutati struktuursete kahjustuste raskusastme hindamiseks vdH-S skoori muutust võrreldes lähtetasemega, mis kujutab endast struktuursete muutuste ühendskoori, mis radiograafiliste näitajate alusel mõõdab liigese erosioonide arvu ja raskusastet ning liigeseõhne ahenemist käte/randme ja jala liigestes. Võtmetulemused Simponi 50 mg annuse kohta on esitatud tabelis 3.

Patsientide arv, kellele ei täheldatud uusi erosioone, või kellele vdH-S üldskoori muutus võrreldes lähtetasemega oli ≤ 0, oli Simponi ravigrupis oluliselt suurem kui kontrollgrupis (p = 0,003). Radiograafilised muutused, mida täheldati 52. nädalal, püsisid kuni 104. nädalani. Uuringusse jäänud Simponiga ravitud patsientidel olid radiograafilised muutused 104. nädalast 256. nädalani sarnased.

Tabel 3
Keskmiised radiograafilised muutused (SD) vdH-S üldskoori osas võrreldes lähtetasemega 52. nädalal uuringu GO-BEFORE üldpopulatsioonis

	Platseebo + metotreksaadi	Simponi 50 mg + metotreksaadi
n ^a	160	159
Üldskoor		
Lähtetase	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Muutus võrreldes lähtetasemega	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Erosioonide skoor		
Lähtetase	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)

Muutus võrreldes lähtetasemega	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
JSN-i skoor		
Lähtetase	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Muutus võrreldes lähtetasemega	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

^a n tähistab randomiseeritud patsiente

* p = 0,015

** p = 0,044

Füüsiline funktsioon ja tervisega seotud elukvaliteet

Uuringutes GO-FORWARD ja GO-AFTER kasutati füüsilise funktsiooni ja invaliidsuse hindamisel eraldi tulemusnäitajana puude indeksi (*Health Assessment Questionnaire Disability Index*, HAQ-DI). Nendes uuringutes näidati võrreldes kontrollgrupiga Simponi kasutamisel 24. nädalaks kliiniliselt tähendusrikast ja statistiliselt olulist HAQ-DI väärtuse paranemist võrreldes lähteväärtusega. Nende patsientide hulgas, kes jäid neile uuringu alguses randomiseeritud Simponi ravile, säilis HAQ-DI väärtuse paranemine 104 nädala jooksul. Uuringusse jäänud Simponiga ravitud patsientidel olid HAQ-DI väärtuste paranemine 104. nädalast 256. nädalani sarnane.

Uuringus GO-FORWARD näidati Simponi puhul võrreldes platseeboga kliiniliselt tähendusrikast ja statistiliselt olulist paranemist tervisega seotud elukvaliteedis, mõõdetuna SF-36 füüsilise komponendi skoori alusel 24. nädalaks. Nende patsientide hulgas, kes jäid neile uuringu alguses randomiseeritud Simponi ravile, säilis SF-36 füüsilise komponendi paranemine 104 nädala jooksul. Uuringusse jäänud Simponiga ravitud patsientidel olid SF-36 füüsilise komponendi paranemine 104. nädalast 256. nädalani sarnane. Uuringutes GO-FORWARD ja GO-AFTER täheldati statistiliselt olulist väsimuse vähenemist, mõõdetuna kroonilise haiguse ravi funktsionaalse hindamise väsimuse (FACIT-F) skaala abil.

Psoriaatiline artriit

Simponi efektiivsust ja ohutust on hinnatud mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrollitud uuringus (GO-REVEAL), milles osales 405 täiskasvanud patsienti, kellel esines aktiivne psoriaatiline artriit (≥ 3 turses liigest ja ≥ 3 valulikku liigest) vaatamata ravile mittesteroidse põletikuvastase aine (NSAID) või DMARD-iga. Selles uuringus osalenud patsientidel oli psoriaatiline artriiti diagnoositud vähemalt 6 kuud varem ja neil esines uuringu ajal vähemalt kerge psoriaatiline haigus. Uuringusse kaasati kõigi psoriaatilise artriidi alatüüpidega patsiendid, sh polüartikulaarne artriit, mille puhul reumatoidsõlmekesi ei esinenud (43%), asümmeetriline perifeerne artriit (30%), distaalsete interfalangeaalliguste (DIP) artriit (15%), spondüliit koos perifeerse artriidiga (11%) ja mutileeriv artriit (1%). Eelnev ravi TNF-i inhibeeriva ravimiga ei olnud lubatud. Simponit või platseebot manustati subkutaanselt iga 4 nädala järel. Patsiendid randomiseeriti gruppidesse, kus neile manustati platseebot, Simponi 50 mg või Simponi 100 mg. Patsientidele, kes said platseebot, hakati 24 nädala möödudes manustama Simponit 50 mg. 52. nädalast jätkasid patsiendid avatud pikaajalises jätku-uuringus. Ligikaudu 48% patsientidest jätkas stabiilsete metotreksaadi annuste (≤ 25 mg nädalas) kasutamist. Uuringu esmased ühistulemusnäitajad oli patsientide protsent, kes saavutas ACR 20 vastuse 14. nädalaks ja muutuse psoriaatilise artriidi modifitseeritud vdH-S üldskooris 24. nädalal võrreldes lähteväärtustega.

Üldiselt ei täheldatud mingeid kliiniliselt olulisi erinevusi Simponi 50 mg ja 100 mg annustamisskeemide efektiivsuses 104. nädalani. Uuringu kava järgi võis uuringu arst oma äranägemise järgi pikaajalises jätku-uuringus olevate patsientide annuseid vahetada Simponi 50 mg ja 100 mg vahel.

Nähud ja sümptomid

Võtmetulemused 14. ja 24. nädalal 50 mg annuse puhul on näidatud tabelis 4 ja kirjeldatud allpool.

Tabel 4
Uuringu GO-REVEAL efektiivsuse võtmetulemused

	Platseebo	Simponi 50 mg*
n ^a	113	146
Ravile reageerinud patsiendid, %		
ACR 20		
14. nädal	9%	51%
24. nädal	12%	52%
ACR 50		
14. nädal	2%	30%
24. nädal	4%	32%
ACR 70		
14. nädal	1%	12%
24. nädal	1%	19%
PASI^b 75^c		
14. nädal	3%	40%
24. nädal	1%	56%

* p < 0,05 kõigi võrdluste puhul;

^a n viitab randomiseeritud patsientidele; iga kord hinnatud patsientide tegelik arv võib erinevatel ajahetkedel erinev olla

^b Psoriaasist haaratud pinna ja selle raskusastme indeks

^c Põhineb patsientide alagrupil, kelle kehapindala haaratus oli algtasemel $\geq 3\%$ – platseebogrupis 79 patsienti (69,9%) ja Simponi 50 mg grupis 109 patsienti (74,3%).

Vastust täheldati esmasel hindamisel (4. nädalal) pärast Simponi esimest manustamist. 14. nädalal täheldati sarnaseid ACR 20 vastuseid patsientidel, kellel esinesid järgmised psoriaatilise artriidi alatüübid: polüartikulaarne artriit, mille puhul reumatoidsõlmekesi ei esinenud ja asümmeetriline perifeerne artriit. Teiste psoriaatilise artriidi alatüüpidega patsientide arv oli liiga väike, et selle põhjal tähendusrikast hinnangut anda. Simponit saanud patsientide gruppides täheldatud ravivastused olid sarnased olenemata sellest, kas patsiendid kasutasid samaaegselt metotreksaati või mitte. 146 patsiendi hulgast, kes olid randomiseeritud gruppi, kus neile manustati Simponit 50 mg, olid 104. nädalal sellel samal ravil 70 neist. Neist 70 patsiendist oli ACR 20/50/70 vastus vastavalt 64, 46 ja 31 patsiendil. Uuringusse jäänud Simponiga ravitud patsientidel täheldati 104. nädalast 256. nädalani ACR 20/50/70 ravivastust sarnastes määrades.

14. ja 24. nädalal täheldati ka DAS 28 skaalal statistiliselt olulist vastust ($p < 0,05$).

Simponiga ravitud patsientidel täheldati 24. nädalal psoriaatilisele artriidile iseloomulike perifeerset aktiivsusnäitajate paranemist (nt turses liigeste hulk, valulike/õrnade liigeste hulk, daktüliit ja enteesit). Ravi Simponiga parandas märkimisväärselt füüsilist funktsiooni, hinnatuna HAQ-DI alusel, samuti parandas märkimisväärselt terviseiga seotud elukvaliteeti, mõõdetuna SF-36 küsimustiku füüsilise ja vaimse komponendi summaarse skoori alusel. Patsientide hulgast, kes jätkasid ravi Simponiga grupis, kuhu oli neid uuringu alguses randomiseeritud, säilisid 104. nädalal vastused DAS 28 ja HAQ-DI skaalal. Uuringusse jäänud Simponiga ravitud patsientidel olid (DAS)28 ja HAQ-DI väärtuste paranemine 104. nädalast 256. nädalani sarnane.

Radiograafiline vastus

Käte ja jalgade struktuurset kahjustusi hinnati radiograafiliste näitajate alusel, vdH-S skoori lähteväärtuste muutuste alusel, modifitseeritud psoriaatilise artriidi jaoks käe distaalsete interfalangeaalligestega (*distal interphalangeal*, DIP).

Ravi Simponi 50 mg-ga pidurdas perifeerse liigeskahjustuse progresseerumise kiirust võrreldes platseebo raviga 24. nädalal mõõdetuna modifitseeritud vdH-S üldskoori lähteväärtuste muutuste alusel (keskmine \pm SD skoor oli platseebo grupis $0,27 \pm 1,3$ võrreldes näitajatega $-0,16 \pm 1,3$ Simponi grupis; $p = 0,011$). 146 patsiendi hulgast, kes olid randomiseeritud gruppi, kus neile manustati Simponit 50 mg, oli 126 patsiendi kohta olemas röntgeni andmed 52. nädalast – neist 77%-l ei täheldatud progresseerumist võrreldes lähteväärtustega. 104. nädalal olid olemas röntgeni andmed

114 patsiendi kohta, kellest 77%-l ei täheldatud progresseerumist võrreldes lähteväärtustega. Sarnasel määral patsientidel ei täheldatud progresseerumist võrreldes lähteväärtusega 104. nädalast 256. nädalani uuringusse jäänud Simponiga ravitud patsientidel.

Aksiaalne spondüloartriit

Anküloseeriv spondüliit

Simponi efektiivsust ja ohutust hinnati mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrollitud uuringus (GO-RAISE), milles osales 356 aktiivse anküloseeriva spondüliidiga (kus Bathi anküloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsuse indeks BASDAI oli ≥ 4 ja seljavalu visuaalse analoogskaala (VAS) üldskoor oli ≥ 4 skaalal 0 kuni 10 cm) täiskasvanud patsienti. Sellesse uuringusse kaasatud patsientidel oli aktiivne haigus vaatamata käimasolevale või eelnevale ravile NSAID või DMARD-iga ja neid ei olnud varem ravitud TNF-i inhibeeriva ravimiga. Simponit või platseebot manustati subkutaanselt iga 4 nädala järel. Patsiendid randomiseeriti gruppidesse, kus neile manustati kas platseebot, Simponi 50 mg või Simponi 100 mg. Neil lubati jätkata samaaegset ravi DMARD-iga (metotreksaadi, sulfasalasiini ja/või hüdroksüklorokviiniga). Uuringu esmane tulemusnäitaja oli patsientide protsent, kes saavutas 14. nädalal anküloseeriva spondüliidi hindamise uuringu grupis (*Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group, ASAS*) vastuse 20. Platseebokontrollitud efektiivsuse andmeid koguti ja analüüsiti 24 nädala jooksul.

ACR-i vastuse võtmetulemused 50 mg annuse puhul on näidatud tabelis 5 ja kirjeldatud allpool. Üldiselt ei täheldatud mingeid kliiniliselt olulisi erinevusi Simponi 50 mg ja 100 mg annustamisskeemide efektiivsuses 24 nädalani. Uuringu kava järgi võis uuringu arst oma äranägemise järgi pikaajalises jätku-uuringus olevate patsientide annuseid vahetada Simponi 50 mg ja 100 mg vahel.

Tabel 5
Uuringu GO-RAISE efektiivsuse võtmetulemused.

	Platseebo	Simponi 50 mg*
n ^a	78	138
Ravile reageerinud patsiendid, %		
ASAS 20		
14. nädal	22%	59%
24. nädal	23%	56%
ASAS 40		
14. nädal	15%	45%
24. nädal	15%	44%
ASAS 5/6		
14. nädal	8%	50%
24. nädal	13%	49%

* $p \leq 0,001$ kõigi võrdluste puhul

^a n viitab randomiseeritud patsientidele; iga kord hinnatud patsientide tegelik arv võib erinevatel ajahetkedel erinev olla

Uuringusse jäänud Simponiga ravitud patsientidel oli patsientide osakaal ASAS 20 ja ASAS 40 ravivastusega 24. nädalast 256. nädalani sarnane.

14. ja 24. nädalal täheldati statistiliselt olulisi ravivastuseid ka BASDAI 50, 70 ning 90 ($p \leq 0,017$) hindamisel. Haiguse aktiivsuse võtmenäitajate paranemist täheldati esmasel hindamisel (4. nädalal) pärast Simponi esimest manustamist ja need säilisid 24 nädala jooksul. Uuringusse jäänud Simponiga ravitud patsientidel olid BASDAI muutuse määrad lähteväärtusest 24. nädalast 256. nädalani sarnased. 14. nädalal täheldati püsivat efektiivsust ASAS 20 vastuste abil hinnatud HLA-B27 antigeeni taseme või CRV tasemete lähteväärtuste osas sõltumata sellest, kas patsiendid kasutasid samal ajal DMARD-e (metotreksaati, sulfasalasiini ja/või hüdroksüklorokviini) või mitte.

Simponi ravi tagajärjel paranes märkimisväärselt füüsiline funktsioon, hinnatuna BASFI muutustena 14. ja 24. ravinädalal, võrreldes lähteväärtusega. Tervisega seotud elukvaliteet, mõõdetuna SF-36 füüsilise komponendi skoori alusel oli samuti 14. ja 24. nädalaks märkimisväärselt paranenud.

Uuringusse jäänud Simponiga ravitud patsientidel olid füüsilise funktsiooni ja tervisega seotud elukvaliteedi paranemised 24. nädalast 256. nädalani sarnased.

Radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit

GO-AHEAD

Simponi ohutust ja efektiivsust hinnati mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus (GO-AHEAD), milles osales 197 täiskasvanud patsienti, kellel oli raske aktiivne nr-axSpA (patsiendid, kes vastavad ASAS-klassifikatsiooni aksiaalse spondüloartriidi kriteeriumidele, kuid ei vasta anküloseeriva spondüliidi modifitseeritud New Yorgi kriteeriumidele). Sellesse uuringusse kaasatud patsientidel oli aktiivne haigus (kus BASDAI oli ≥ 4 ja seljavalu visuaalse analoogskaala (VAS) üldskoor ≥ 4 , mõlemad skaalal 0 kuni 10 cm) vaatamata käimasolevale või eelnevale ravile NSAID-ga ning nad ei olnud eelnevalt saanud bioloogilist ravi, sh TNF-i vastast ravi. Patsiendid randomiseeriti gruppidesse, kus neile manustati kas platseebot või Simponi 50 mg subkutaanselt iga 4 nädala järel. 16. nädalal algas uuringu avatud faas, kus kõikidele patsientidele manustati Simponi 50 mg iga 4 nädala järel kuni 48. nädalani ning milles efektiivsuse hindamine toimus 52. nädalani ja ohutusalaselt jälgiti 60. nädalani. Ligikaudu 93% patsientidest, kes said Simponit avatud jätku-uuringu algul (16. nädalal), jätkasid seda ravi kuni uuringu lõpuni (52. nädalal). Analüüsiti nii üldpopulatsiooni (AT, N = 197) kui ka objektiivsete põletikunäitajatega (OSI, N = 158, defineeritud CRV taseme tõusu ja/või algandmetes sakroiliidi esinemisega MRT käigus) populatsiooni. Platseebokontrollitud efektiivsuse andmeid koguti ja analüüsiti 16 nädala jooksul. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli patsientide hulk, kes saavutas 16. nädalal anküloseeriva spondüliidi hindamise uuringu grupis (ASAS) vastuse 20. Peamised tulemused on toodud tabelis 6 ja kirjeldatud allpool.

Tabel 6
Uuringu GO-AHEAD põhilised efektiivsuse tulemused 16. nädalal

Nähtude ja sümptomite paranemine				
	Kogu ravitud populatsioon (AT)		Objektiivsete põletikunähtudega populatsioon (OSI)	
	Platseebo	Simponi 50 mg	Platseebo	Simponi 50 mg
n^a	100	97	80	78
Ravile reageerinud patsiendid, %				
ASAS 20	40%	71%**	38%	77%**
ASAS 40	23%	57%**	23%	60%**
ASAS 5/6	23%	54%**	23%	63%**
ASAS osaline remissioon	18%	33%*	19%	35%*
ASDAS-C ^b < 1,3	13%	33%*	16%	35%*
BASDAI 50	30%	58%**	29%	59%**
Põletiku vähenemine sakroiliakaalses liigeses (SI) MRT põhjal				
	Platseebo	Simponi 50 mg	Platseebo	Simponi 50 mg
n^c	87	74	69	61
Keskmine muutus SPARCC ^d MRT Sakroiliakaalse liigese skooris	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

^a n tähistab randomiseeritud ja ravitud patsiente

^b Anküloseeriva spondüliidi haigusaktiivsuse skoor, C-reaktiivne valk (AT-Platseebo, N = 90; AT-Simponi 50 mg, N = 88; OSI-Platseebo, N = 71; OSI-Simponi 50 mg, N = 71)

^c n tähistab patsientide arvu, kellel on MRT andmed nii algtasemel kui ka 16. nädalal

^d SPARCC (Kanada Spondüloartriidi Uurimise Konsortsium)

** p < 0,0001 Simponi vs. platseebo

* p < 0,05 Simponi vs. platseebo

Raskelt kulgeva aktiivse nr-axSpA nähtude ja sümptomite statistiliselt oluline paranemine võrreldes platseebogrupiga ilmnis Simponi 50 mg saanud patsientidel 16. nädalaks (tabel 6). Paranemist

täheldati esimesel hindamisel (4. nädal) pärast Simponi esmast manustamist. MRT-ga mõõdetud SPARCC skoor näitas Simponi 50 mg saanud patsientidel statistiliselt olulist SI liigespõletiku vähenemist 16. nädalal võrreldes platseebogrupiga (tabel 6). Valu näitajates, hinnatuna üldise seljavalu ja öise seljavalu visuaalsel analoogskaalal, ning haiguse aktiivsuses, mõõdetuna ASDAS-C järgi, täheldati samuti statistiliselt olulist paranemist 16. nädalal võrreldes algtasemega patsientidel, kes said Simponi 50 mg võrreldes platseebot saanutega ($p < 0,0001$).

Simponi 50 mg ravi saanud patsientidel täheldati võrreldes platseebot saanud patsientidega statistiliselt olulist paranemist selja liikuvuses, hinnatuna BASMI (*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*) järgi ja füüsilises võimekuses, hinnatuna BASFI järgi ($p < 0,0001$). Simponiga ravitud patsientide tervisega seotud elukvaliteet paranes oluliselt, hinnatuna ASQoL-i ja EQ-5D järgi, ning täheldati füüsiliste ja vaimsete parameetrite paranemist SF-36 järgi. Võrreldes platseebogrupiga paranes oluliselt ka nende produktiivsus, mida hinnati üldise töövõime tõusu järgi ja aktiivsus, mida hinnati WPAI küsimustiku alusel.

Kõik eespool kirjeldatud tulemusnäitajad ilmsesid statistiliselt olulistena ka OSI populatsioonis 16. nädalal.

Nähtude ja sümptomite, selja liikuvuse, füüsilise võimekuse, elukvaliteedi ja produktiivsuse paranemine, mida täheldati nii AT kui OSI populatsioonides Simponi 50 mg annusega ravitud patsientidel 16. nädalal, püsis uuringusse jäänutel ka 52. nädalal.

GO-BACK

Golimumabiga ravi jätkamise (täielik raviskeem või vähendatud annustamissagedus) efektiivsust ja ohutust võrreldes ravi ärajätmisega hinnati aktiivse nr-axSpA-ga täiskasvanud patsientidel (18...45-aastased), kellel esines püsiv remissioon 10 kuud kestnud iga kuu manustatava avatud ravi ajal Simponiga (GO-BACK). Sobivad patsiendid (kes saavutasid kliinilise ravivastuse 4. kuuks ja haiguse mitteaktiivse staatuse ($ASDAS < 1,3$) nii 7. kui ka 10. kuuks), kes sisenesid topeltpimedasse ravi ärajätmise faasi, randomiseeriti jätkama iga kuu manustatavat ravi Simponiga (täielik raviskeem, $N = 63$), saama iga 2 kuu järel ravi Simponiga (vähendatud raviskeem, $N = 63$) või saama iga kuu manustatavat platseebot (ravi ärajätmine, $N = 62$) kuni ligikaudu 12 kuu jooksul.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kellel ei esinenud haiguse ägenemist. Patsientidel, kellel esines ägenemine, st kellel oli 2 järjestikusel hindamisel tuvastatud ASDAS, mis mõlemal korral näitas kas absoluutset skoori $\geq 2,1$ või ravi ärajätmise järgset suurenemist $\geq 1,1$ võrreldes 10. kuuga (avatud perioodi lõpp), alustati kliinilise ravivastuse kirjeldamiseks taas Simponi manustamist üks kord kuus avatud korduvravi faasis.

Kliiniline ravivastus pärast topeltpimeda ravi ärajätmist

188 mitteaktiivse haigusega patsiendi seas, kes said vähemalt ühe annuse topeltpimeda ravi, ei esinenud haiguse ägenemist oluliselt ($p < 0,001$) suuremal osakaalul patsientidest, kui nad jätkasid Simponi kasutamist kas täieliku (84,1%) või vähendatud (68,3%) raviskeemi järgi võrreldes ravi ärajätmisega (33,9%) (tabel 7).

Tabel 7
Ägenemiseta osalejate osakaalu analüüs^a
Täieliku analüüsivalimi populatsioon (2. periood – topeltpime)

Ravi	n/N	%	% erinevus vs. platseebo	
			Hinnanguline (95% CI) ^b	p-väärtus ^b
GLM SC QMT	53/63	84,1	50,2 (34,1; 63,6)	< 0,001
GLM SC Q2MT	43/63	68,3	34,4 (17,0; 49,7)	< 0,001
Platseebo	21/62	33,9		

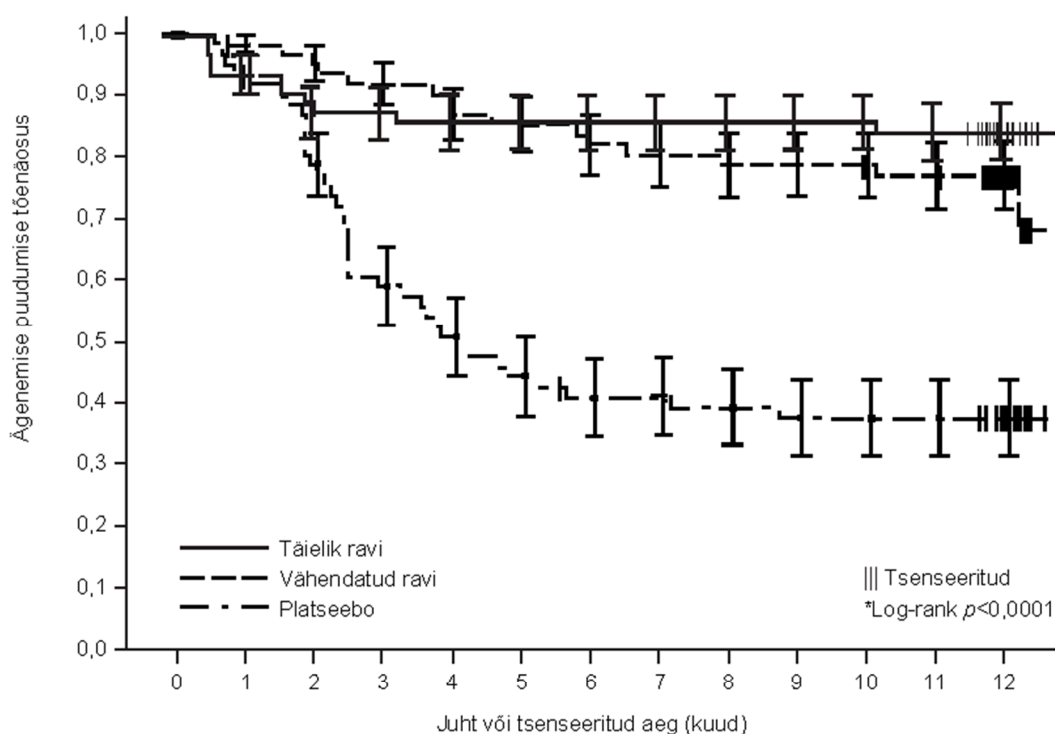
Täielik analüüsivalim hõlmab kõiki randomiseeritud osalejaid, kes saavutasid 1. perioodil mitteaktiivse haiguse ja said vähemalt ühe annuse pimendatud uuringu ravi.

^a Määratletud kui ASDAS kahel järjestikusel visiidil, mis mõlemal korral näitas kas absoluutset skoori $\geq 2,1$ või ravi ärajätmise järgset suurenemist $\geq 1,1$ võrreldes 10. kuuga (23. visiit).

^b I tüüpi veamäära mitme ravivõrdluse (GLM SC QMT vs. platseebo ja GLM SC Q2MT vs. platseebo) puhul kontrolliti järjestikuse (astmelise vähendamise) testimise protseduuri abil. Tuletatud stratifitseeritud Miettineni ja Nurminen meetodi põhjal, kusjuures stratifitseerimistegur oli CRV tase (> 6 mg/l või ≤ 6 mg/l). Osalejad, kes katkestasid ravi 2. perioodil enneaegselt ja enne „ägenemist“, loetakse „ägenemisega“ uuritavateks. N = osalejate koguarv; n = ägenemiseta osalejate arv; GLM = golimumab; SC = subkutaanne, QMT = manustamine üks kord kuus; Q2MT = manustamine iga kahe kuu järel.

Joonisel 1 on näidatud esimese ägenemiseni kulunud aja erinevus ravi ärajätmise rühma ja kummagi Simponi ravirühma vahel (logaritmilise astaktesti (*log-rank*) $p < 0,0001$ kummagi võrdluse puhul). Platseeborühmas algasid ägenemised ligikaudu 2 kuud pärast Simponi kasutamise lõpetamist, kusjuures enamik ägenemisi esinesid 4 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist (joonis 1).

Joonis 1: Kaplani-Meieri analüüs: aeg esimese ägenemiseni



Riskiga osalejad

GLM QMT	63	59	55	55	54	54	54	54	54	54	53	24
GLM Q2MT	63	61	58	56	53	52	50	49	48	48	46	19
PBO	62	57	48	36	31	27	24	24	23	22	22	10

*Tulemusnäitaja ei ole mitmesuse suhtes kohandatud. Stratifitseeritud CRP taseme järgi (> 6 mg/l või ≤ 6 mg/l). Ägenemist määratleti kui ASDAS kahel järjestikusel visiidil, mis mõlemal korral näitas kas absoluutset skoori $\geq 2,1$ või ravi ärajätmisele järgnevat suurenemist $\geq 1,1$ võrreldes 10. kuuga (23. visiit). Ägenemiseta osalejad tsenseeriti ravi lõpetamise ajal või 2. perioodi topeltpimedas ravi 13. kuul. 2. perioodi algus vastab täieliku analüüsivalimi Kaplani-Meieri analüüsi 1. päevale.

Kliiniline ravivastus pärast haiguse ägenemise korduvravi

Kliiniline ravivastus määratleti BASDAI paranemisena ≥ 2 või $\geq 50\%$ võrreldes kahele järjestikusele haiguse ägenemisele omistatud BASDAI skoori keskmisega. Vähendatud annustamise või ravi ärajätmise skeemides osalenud 53 patsiendist, kellel oli kinnitatud haiguse ägenemine, saavutas 51 (96,2%) kliinilise ravivastuse Simponile esimese 3 kuu jooksul pärast korduvravi, ehkki kõigi 3 kuu kestel suutis seda säilitada väiksem hulk patsiente (71,7%).

Haavandiline koliit

Simponi efektiivsust hinnati kahes randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga kliinilises uuringus täiskasvanud patsientidel.

Induktsioonravi uuringus (*PURSUIT-Induction*) hinnati mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidiga (Mayo skoor 6 kuni 12; endoskoopia alaskoor ≥ 2) patsiente, kes ei allunud adekvaatselt tavapärasele ravile või kellel esines tavapärase ravi suhtes talumatus või kes pidid võtma kortikosteroide. Uuringu annuse määramise osas randomiseeriti 761 patsienti saama kas subkutaanselt 400 mg Simponit 0. nädalal ja 200 mg 2. nädalal või subkutaanselt 200 mg Simponit 0. nädalal ja 100 mg 2. nädalal või subkutaanselt platseebot 0. ja 2. nädalal. Samal ajal olid lubatud püsivates annustes suu kaudu manustatud aminosalitsülaadid, kortikosteroidid ja/või immunomoduleerivad ained. Antud uuringus hinnati Simponi efektiivsust 6 nädala jooksul.

Säilitusravi uuringu (*PURSUIT-Maintenance*) tulemused põhinesid 456 patsiendi hindamisel, kes saavutasid kliinilise ravivastuse pärast eelnevat induktsioonravi Simponiga. Patsiendid randomiseeriti saama subkutaanselt Simponit 50 mg, 100 mg või platseebot iga 4 nädala järel. Samal ajal olid lubatud püsivates annustes suu kaudu manustatud aminosalitsülaadid ja/või immunomoduleerivad ained. Kortikosteroidide annust vähendati säilitusravi uuringu alguses. Antud uuringus hinnati Simponi efektiivsust 54 nädala jooksul. Patsiendid, kes läbisid kogu säilitusravi uuringu 54. nädalani, jätkasid ravi jätku-uuringus, mille efektiivsust hinnati 216. nädalani. Jätku-uuringu efektiivsuse hindamisel lähtuti muutustest kortikosteroidide kasutamises, arsti üldhinnangust (PGA, *Physician's Global Assessment*) haiguse aktiivsusele ning elukvaliteedi paranemisest põletikulise soolehaiguse küsimustiku (IBDQ, *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*) alusel.

Tabel 8
Uuringute *PURSUIT-Induction* ja *PURSUIT-Maintenance* peamised efektiivsusenäitajad

<i>PURSUIT-Induction</i>			
	Platseebo N = 251	Simponi 200/100 mg N = 253	
Patsientide protsent			
Kliinilise ravivastusega patsiendid 6. nädalal ^a	30%	51%**	
Kliinilise remissiooniga patsiendid 6. nädalal ^b	6%	18%**	
Limaskesta paranemisega patsiendid 6. nädalal ^c	29%	42%*	
<i>PURSUIT-Maintenance</i>			
	Platseebo^d N = 154	Simponi 50 mg N = 151	Simponi 100 mg N = 151
Patsientide protsent			
Ravivastuse säilitamine (kliinilise ravivastusega patsiendid 54 nädala jooksul) ^e	31%	47%*	50%**
Püsiv remissioon (kliinilise remissiooniga patsiendid nii 30. nädalal kui ka 54. nädalal) ^f	16%	23% ^g	28%*

N = patsientide arv

** $p \leq 0,001$

* $p \leq 0,01$

- ^a Defineeritud kui Mayo skoori langus $\geq 30\%$ ja ≥ 3 punkti võrra võrreldes lähtetasemega, millega kaasneb pärasoole veritsuse alaskoori langus ≥ 1 võrra, või pärasoole veritsuse alaskoor 0 või 1.
- ^b Defineeritud kui Mayo skoor ≤ 2 punkti, millest ükski individuaalne alaskoor ei ole > 1 .
- ^c Defineeritud kui 0 või 1 Mayo skoori endoskoopia alaskooril.
- ^d Ainult Simponi induktsioon.
- ^e Patsientidel hinnati haavandilise koliidi aktiivsust osalise Mayo skoori abil iga 4 nädala järel (endoskoopia kinnitas ravivastuse kadu). Seega patsient, kellel ravivastus säilis, näitas pidevat kliinilist ravivastust igal hindamisel 54 nädala jooksul.
- ^f Patsient pidi olema remissioonis nii 30. kui ka 54. nädalal (ilma et ravivastus oleks kordagi kadunud 54 nädala jooksul), et saavutada püsiv remissioon.
- ^g Alla 80 kg kehakaaluga patsientide seas saavutas püsiva kliinilise remissiooni suurem osa 50 mg säilitusravi saanud patsientidest võrreldes platseebot saanud patsientidega.

Simponi ravi saanud patsientidest 50 mg grupis (42%, nominaalne p-väärtus $< 0,05$) ja 100 mg grupis (42%, $p < 0,005$) saavutas võrreldes platseebo grupi patsientidega (27%) suurem osa püsiva limaskesta paranemise (patsiendid limaskesta paranemisega nii 30. kui ka 54. nädalal).

PURSUIT-Maintenance uuringu alguses sai 54% patsientidest (247/456) kortikosteroide. Neist säilitas kliinilise vastuse 54. nädalaks ega võtnud 54. nädalal kortikosteroide 50 mg grupis (38%, 30/78) ja 100 mg grupis (30%, 25/82) suurem protsent patsiente kui platseebogrupis (21%, 18/87). Patsientide protsent, kes lõpetas kortikosteroidide võtmise 54. nädalaks oli suurem 50 mg grupis (41%, 32/78) ja 100 mg grupis (33%, 27/82) võrreldes platseebogrupiga (22%, 19/87). Kõigi jätku-uuringusse sisenenud patsientide seas püsis isikute osakaal, kes kortikosteroide enam kasutama ei hakanud, üldiselt samasugusena 216. nädalani.

Patsientidele, kes ei saavutanud kliinilist ravivastust 6. nädalaks uuringus PURSUIT-Induction, annustati 100 mg Simponit iga 4 nädala järel uuringus PURSUIT-Maintenance. 14. nädalal oli 28% neist patsientidest saavutanud ravivastuse, mis defineeriti osalise Mayo skoorina (vähenemine ≥ 3 punkti võrreldes induktsiooni algusega). 54. nädalal olid nendel patsientidel täheldatud kliinilised tulemused sarnased kliiniliste tulemustega, millest teatati 6. nädalaks kliinilise ravivastuse saavutanud patsientidel.

Simponi parandas võrreldes ravi algusega 6. nädalaks oluliselt elukvaliteeti, mida mõõdeti haiguspetsiifilise küsimustiku IBDQ (*inflammatory bowel disease questionnaire*, põletikulise soolehaiguse küsimustik) abil. Simponi säilitusravi saanud patsientidel säilis IBDQ abil mõõdetud elukvaliteedi paranemine 54 nädala jooksul.

Ligikaudu 63% patsientidest, kes said Simponit jätku-uuringu alguses, jätkasid ravi kuni uuringu lõpuni (viimane golimumabi annus manustati 212. nädalal).

Immunogeensus

III faasi reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi ja anküloseeriva spondüliidi uuringute lõikes tuvastati 52. nädalal ensüümvahendatud immuunanaluüsi (EIA) meetodil golimumabivastased antikehad 5%-l (105/2062) golimumabiga ravitud patsientidest ning testimisel peaaegu kõik antikehad *in vitro* neutraliseerusid. Sarnaseid esinemissagedusi täheldati ka reumatoloogiliste näidustuste puhul. Patsientidel, kes said samaaegselt metotreksaati oli golimumabivastaste antikehade esinemissagedus väiksem kui patsientidel, kes said golimumabi ilma metotreksaadita (vastavalt ligikaudu 3% (41/1235) võrreldes 8%-ga (64/827)).

Nr-axSpA puhul tuvastati 52. nädalal EIA meetodil golimumabivastased antikehad 7%-l (14/193) golimumabiga ravitud patsientidest.

II ja III faasi haavandilise koliidi uuringutes tuvastati 54. nädalal EIA meetodil golimumabivastased antikehad 3%-l (26/946) golimumabiga ravitud patsientidest. Kuuekümne kaheksal protsendil (21/31) antikehadega patsientidest neutraliseerusid antikehad *in vitro*. Patsientidel, kes said samaaegselt immunomodulaatoreid (asatiopriini, 6-merkaptopuriini ja metotreksaati) oli golimumabivastaste

antikehade esinemissagedus väiksem kui patsientidel, kes said golimumabi ilma immunomodulaatoriteta (vastavalt 1% (4/308) võrreldes 3%-ga (22/638)). Kõigist patsientidest, kes jätkasid jätku-uuringus ja kellelt saadi hinnatavad analüüsimaterjalid 228. nädalani, tuvastati golimumabi-vastaseid antikehasid 4%-l (23/604) golimumabiga ravitud patsientidest. Kaheksakümne kahel protsendil (18/22) antikeha-positiivsetest patsientidest esinesid neutraliseerivad antikehad *in vitro*.

pJIA uuringus kasutati golimumabivastaste antikehade tuvastamiseks ravimtolerantset EIA meetodit. Tulenevalt kõrge tundlikkusest ja paranenud ravimtolerantsusest võis eeldada, et ravimtolerantse EIA meetodi puhul tuvastatakse golimumabivastaseid antikehasid suurema esinemissagedusega võrreldes EIA meetodiga. III faasi pJIA uuringu 48. nädalal tuvastati ravimtolerantse EIA meetodil golimumabivastased antikehad 40%-l (69/172) golimumabiga ravitud lastest, kellest enamusel oli tiiter väiksem kui 1:1000. Mõju seerumi golimumabi kontsentratsioonidele avaldus tiitri > 1:100 juures, samas kui mõju ravimi efektiivsusele ei täheldatud kuni tiitrini > 1:1000. Laste arv, kelle tiitrid olid > 1:1000, oli samas väike (N = 8). Golimumabi antikehade uuringul positiivse tulemuse saanud lastest 39%-l (25/65) esinesid neutraliseerivad antikehad. Ravimtolerantse EIA meetodil leitud suurem antikehade esinemissagedus ei omanud ilmset mõju ravimi sisaldusele, efektiivsusele ja ohutusele ning seetõttu ei anna mingeid uusi ohusignaale.

Antikehade olemasolu golimumabile võib suurendada süstekoha reaktsioonide riski (vt lõik 4.4). Golimumabivastaste antikehadega patsientide väike arv ei võimalda teha lõplikke järeldusi golimumabivastaste antikehade ja kliinilise efektiivsuse või ohutuse meetmete vahelise suhte osas.

Kuna immunogeensuse analüüsid on ravimi- ja uuringuspetsiifilised, ei ole kohane võrrelda antikehade tekke taset erinevate ravimite puhul.

Lapsed

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit

Simponi ohutust ja efektiivsust hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga ärajätu-uuringus (GO-KIDS) 173 lapsel vanuses 2 kuni 17 eluaastat, kellel oli aktiivne pJIA vähemalt 5 aktiivsest haigusest haaratud liigesega ning ebaadekvaatne ravivastus metotreksaadile. Uuringusse kaasati JIA polüartikulaarse kuluga lapsed (reumatoidfaktor-positiivne või -negatiivne polüartriit, edasiarenenud oligoartriit, juveniilne psoriaatiline artriit või antud hetkel ilma süsteemsete sümptomiteta süsteemne JIA). Ravielselt aktiivsest haigusest haaratud liigeste arvu mediaan oli 12 ning CRV mediaanväärtus oli 0,17 mg/dl.

Uuringu 1. osa moodustas 16-nädalane avatud faas, milles 173 kaasatud last said iga 4 nädala järel subkutaanse süstena Simponi annuse 30 mg/m² (maksimaalselt 50 mg) ning metotreksaati. 154 last, kellel 16. nädalaks saavutati ACR Ped 30 ravivastus, jätkasid uuringu 2. osaga, mis oli randomiseeritud ärajätufaas, ning said iga 4 nädala järel subkutaanse süstena Simponi annuse 30 mg/m² (maksimaalselt 50 mg) ja metotreksaati või platseebot ja metotreksaati. Haiguse ägenemise järel manustati Simponi annus 30 mg/m² (maksimaalselt 50 mg) ja metotreksaati. 48. nädalal viidi lapsed üle pikaajalisse jätku-uuringusse.

Selles uuringus esinesid lastel ACR Ped 30, 50, 70 ja 90 ravivastused alates 4. nädalast.

16. nädalal oli 87% lastest saavutanud ACR Ped 30 ravivastuse ning 79%, 66% ja 36% lastest oli saavutanud vastavalt ACR Ped 50, ACR Ped 70 või ACR Ped 90 ravivastuse. 16. nädalal oli haigus inaktiivne 34%-l lastest, mis defineeriti järgnevalt: üheski liigeses ei ole aktiivset põletikku; puudub palavik, lööve, serosiit, splenomegalia, hepatomegalia või generaliseerunud lümfadenopaatia, mille põhjuseks on JIA; puudub aktiivne uveit; ESR (< 20 mm/h) või CRV (< 1,0 mg/dl) normaalne tase; arsti üldhinnang haiguse aktiivsusele (≤ 5 mm visuaalanaloogskaalal); hommikuse jäikuse kestus < 15 minutit.

16. nädalal esines kõigi ACR Ped komponentide osas kliiniliselt oluline paranemine ravielsega võrreldes (vt tabel 9).

Tabel 9
ACR Ped komponentide paranemine 16. nädalal ravieelsega^a võrreldes

	Protsentuaalse paranemise mediaan
	Simponi 30 mg/m ² n ^b = 173
Arsti üldhinnang haiguse aktiivsusele (VAS ^c 0...10 cm)	88%
Uuritava/lapsevanema hinnang üldisele heaolule (VAS 0...10 cm)	67%
Aktiivsest haigusest haaratud liigeste arv	92%
Piiratud liikumisulatuselise liigeste arv	80%
Füüsiline funktsioon CHAQ ^d alusel	50%
ESR (mm/h) ^e	33%

^a ravieelne = 0. nädalal

^b „n“ on kaasatud patsientide arv

^c VAS: visuaalanaloogskaala

^d CHAQ: *Child Health Assessment Questionnaire*, küsimustik lapse tervise hindamiseks

^e ESR (mm/h): erütrotsüütide settekiirus (millimeetrit tunnis)

Esmase tulemusnäitajani, milleks oli 16. nädalaks ACR Ped 30 ravivastuse saavutanud laste osakaal, kellel ei esinenud haiguse ägenemisi ajavahemikus 16. kuni 48. nädalani, ei jõutud. Enamikul lastest ei esinenud haiguse ägenemisi ajavahemikus 16. kuni 48. nädalani (59%-l Simponi + metotreksaadi ja 53%-l platseebo + metotreksaadi rühmas; p = 0,41).

Analüüsid esmast tulemusnäitajat eelnevalt defineeritud alarühmas ravieelse CRV taseme järgi (≥ 1 mg/dl vs < 1 mg/dl), leiti, et ravieelse CRV tasemega ≥ 1 mg/dl patsientidel oli ägenemiste esinemissagedus suurem platseebo + metotreksaadi rühmas, võrreldes Simponi + metotreksaadiga ravitud isikutega (vastavalt 87% ja 40%, p = 0,0068).

48. nädalal oli ACR Ped 30 ravivastuse saavutanud 53% Simponi + metotreksaadi rühma lastest ning 55% platseebo + metotreksaadi rühma lastest. Haigus oli muutunud inaktiivseks 40%-l Simponi + metotreksaadi rühma lastest ning 28%-l platseebo + metotreksaadi rühma lastest.

Lapsed

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada Simponiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta haavandilise koliidi korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast ühekordse annuse subkutaanset manustamist tervetele isikutele või reumatoidartriidiga patsientidele oli mediaanne golimumabi maksimaalse plasmakontsentratsiooni (T_{max}) saavutamise aeg 2...6 ööpäeva. Pärast ühekordse 50 mg golimumabi annuse subkutaanset manustamist tervetele isikutele saavutati keskmine (\pm standardhälve) maksimaalne seerumikontsentratsioon (C_{max}) $3,1 \pm 1,4$ µg/ml.

Pärast ühekordse 100 mg subkutaanse annuse manustamist oli golimumabi imendumine sarnane nii manustamisel õlavarde, kõhupiirkonda kui ka reide ja keskmine absoluutne biosaadavus oli 51%. Kuna golimumabi farmakokineetika oli pärast subkutaanset manustamist ligikaudu proportsionaalne annusega, arvatakse, et golimumabi 50 mg ja 200 mg annuse absoluutne biosaadavus on sarnane.

Jaotumine

Pärast ühekordset intravenoosset manustamist oli keskmine jaotusruumala 115 ± 19 ml kg kohta.

Eritumine

Golimumabi süsteemne kliirens oli hinnanguliselt $6,9 \pm 2,0$ ml ööpäevas kg kohta. Terminaalne poolväärtusaeg oli tervetel isikutel hinnanguliselt ligikaudu 12 ± 3 päeva ja samasuguseid väärtusi täheldati ka reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi või haavandilise koliidiga patsientidel.

Kui 50 mg golimumabi manustati subkutaanselt reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi või anküloseeriva spondüliidiga patsientidele iga 4 nädala järel, saavutati ravimi tasakaalukontsentratsioon vereseerumis 12. nädalaks. Pärast 50 mg golimumabi subkutaanset manustamist iga 4 nädala järel (samaaegselt metotreksaatraviga) reumatoidartriidiga patsientidele (kelle reumatoidartriit oli aktiivne vaatamata ravile metotreksaadiga) oli keskmine (\pm standardhälve) minimaalne tasakaalukontsentratsioon seerumis ligikaudu $0,6 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$, ligikaudu $0,5 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$ aktiivse psoriaatilise artriidiga patsientidel ning ligikaudu $0,8 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$ anküloseeriva spondüliidiga patsientidel. Golimumabi keskmine minimaalne tasakaalukontsentratsioon seerumis nr-axSpA patsientidel oli sarnane anküloseeriva spondüliidiga patsientidega, kes kasutasid 50 mg golimumabi iga 4 nädala järel.

Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi või anküloseeriva spondüliidiga patsientidel, kes ei saanud samaaegselt metotreksaati, olid golimumabi minimaalsed tasakaalukontsentratsioonid vereplasmas ligikaudu 30% võrra väiksemad kui patsientidel, kes said golimumabi koos metotreksaadiga. Piiratud arvul reumatoidartriidiga patsientidel, keda raviti subkutaanse golimumabiga 6 kuu jooksul, vähendas metotreksaadi samaaegne kasutamine golimumabi näivat kliirensit umbes 36% võrra. Samas näitas populatsiooni farmakokineetiline analüüs, et NSAID-de, suukaudselt manustatavate kortikosteroidide või sulfasalasiini samaaegne kasutamine ei mõjutanud golimumabi näivat kliirensit.

Pärast 200 mg ja 100 mg golimumabi induktsioonannuseid vastavalt 0. ja 2. nädalal ning seejärel 50 mg või 100 mg golimumabi säilitusannuste subkutaanset manustamist iga nelja nädala järel haavandilise koliidiga patsientidele, saavutati golimumabi tasakaalukontsentratsioon seerumis ligikaudu 14 nädalat peale ravi algust. Säilitusravi ajal iga nelja nädala järel subkutaanselt manustatud 50 mg või 100 mg golimumabi tulemusel oli püsiseisundi keskmine miinimumkontsentratsioon seerumis vastavalt $0,9 \pm 0,5$ $\mu\text{g/ml}$ ja $1,8 \pm 1,1$ $\mu\text{g/ml}$.

Haavandilise koliidiga patsientidele, keda raviti iga nelja nädala järel subkutaanselt manustatud 50 mg või 100 mg golimumabi annustega, ei avaldanud samaaegne immunomodulaatorite manustamine olulist mõju golimumabi püsiseisundi miinimumkontsentratsioonile.

Patsientidel, kellel olid tekkinud antikehad golimumabi suhtes, oli golimumabi minimaalne tasakaalukontsentratsioon üldiselt väike (vt lõik 5.1).

Lineaarsus

Pärast ühekordse intravenoosse annuse (annusevahemikus 0,1...10,0 mg/kg) manustamist reumatoidartriidiga patsientidele oli golimumabi farmakokineetika ligikaudu proportsionaalne annusega. Ka pärast ühekordse subkutaanse annuse (annusevahemikus 50 mg...400 mg) manustamist tervetele isikutele oli golimumabi farmakokineetika ligikaudu proportsionaalne annusega.

Kehakaalu mõju farmakokineetikale

Esines kalduvus golimumabi suuremale näivale kliirensile suurema kehakaalu puhul (vt lõik 4.2).

Lapsed

Golimumabi farmakokineetikat uuriti 173 pJIA diagnoosiga lapsel vanuses 2 kuni 17 eluaastat. pJIA uuringus, kus manustati iga 4 nädala järel subkutaanselt golimumabi annuses 30 mg/m^2 (maksimaalselt 50 mg), olid golimumabi minimaalsete tasakaaluseisundi kontsentratsioonide mediaanid erinevates vanuserühmades läbivalt sarnased ning sarnased või veidi kõrgemad võrreldes täiskasvanud RA patsientidega, kes said 50 mg golimumabi iga 4 nädala järel.

Populatsiooni farmakokineetika/farmakodünaamika modelleerimine ja simulatsioon pJIA diagnoosiga lastel kinnitas seost golimumabi seerumitaseme ja kliinilise efektiivsuse vahel ning näitab, et

golimumabi annustamisskeem 50 mg iga 4 nädala järel pJIA diagnoosiga vähemalt 40 kg kehakaaluga lastele tagab samaväärse biosaadavuse täiskasvanutel efektiivseteks hinnatud kontsentratsioonidega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Mutageensuse uuringuid, fertiilsuse uuringuid loomadel ega pikaajalisi kartsinogeensuse uuringuid ei ole golimumabiga läbi viidud.

Hiirtel teostatud fertiilsuse ja üldise reproduktiivse funktsiooni uuringutes, kus kasutati analoogseid hiire TNF- α funktsionaalset aktiivsust selektiivselt inhibeerivaid antikehi, vähenes tiinete hiirte arv. Ei ole teada, kas see leid oli põhjustatud toimest isastele ja/või emastele isenditele. Hiirtel teostatud arengutoksilisuse uuringus, kus kasutati samu analoogseid antikehi, ja uuringus, kus *Cynomolgus*'e ahvidele manustati golimumabi, ei täheldatud toksilisust emasloomale, embrüotoksilisust ega teratogeensust.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sorbitool (E 420)
Histidiin
Histidiinvesinikkloriidmonohüdraat
Polüsorbaat 80
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida pen-süstel või süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

Simponi't võib ühekordselt hoida kuni 30 päeva temperatuuril kuni 25 °C, kuid mitte kauem kui originaalne kõlblikkusaeg, mis on trükitud karbile. Karbile tuleb kirjutada uus kõlblikkusaeg (kuni 30 päeva pärast külmkapist välja võtmist).

Kui Simponi't on säilitatud toatemperatuuril, ei tohi seda enam külmkappi tagasi panna. Simponi tuleb ära visata, kui seda ei ole kasutatud toatemperatuuril hoidmise 30 päeva jooksul.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Simponi 50 mg süstelahus pen-süstlis

0,5 ml lahust (I tüüpi klaasist) süstlis, millele on kinnitatud nõel (roostevabast terasest) ja nõelakate (kummist, mis sisaldab lateksit), mis paikneb pen-süstlis. Simponi on saadaval pakendites, mis sisaldavad 1 pen-süstlit ja mitmikpakendites, mis sisaldavad 3 pen-süstlit (3 üksikpakendit).

Simponi 50 mg süstelahus süstlis

0,5 ml lahust (I tüüpi klaasist) süstlis, millele on kinnitatud nõel (roostevabast terasest) ja nõelakate (kummist, mis sisaldab lateksit). Simponi on saadaval pakendites, mis sisaldavad 1 süstlit ja mitmikpakendites, mis sisaldavad 3 süstlit (3 üksikpakendit).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Simponit tarnitakse ühekordseks kasutamiseks mõeldud pen-süstlis, mida nimetatakse SmartJectiks või ühekordseks kasutamiseks mõeldud süstlis. Igas pakendis on juhised, kus kirjeldatakse põhjalikult pen-süstli või süstli kasutamist. Pärast külmpakist väljavõtmist tuleb pen-süstlil või süstlil lasta soojeneda toatemperatuurini, oodates ligikaudu 30 minutit enne Simponi süstimist. Pen-süstlit ega süstlit ei tohi loksutada.

Lahus on selge kuni kergelt opalestseeruv, värvusetu kuni helekollane ja võib sisaldada veidi väikseid poolläbipaistvaid või valgeid valguosakesi. Selline välimus ei ole valku sisaldavate lahuste puhul ebaharilik. Simponit ei tohi kasutada, kui lahus on kaotanud värvi, on hägune või sisaldab nähtavaid võõrosakesi.

Üldised juhised Simponi pen-süstli või süstli ettevalmistamiseks ja manustamiseks on toodud pakendi infolehes.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/546/001 1 pen-süstel
EU/1/09/546/002 3 pen-süstlit

EU/1/09/546/003 1 süstel
EU/1/09/546/004 3 süstlit

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 01.10.2009
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 19.06.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Simponi 100 mg süstelahus pen-süstlis.

Simponi 100 mg süstelahus süstlis.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Simponi 100 mg süstelahus pen-süstlis

Üks 1 ml pen-süstel sisaldab 100 mg golimumabi*.

Simponi 100 mg süstelahus süstlis

Üks 1 ml süstel sisaldab 100 mg golimumabi*.

* Inimese IgG1κ monoklonaalne antikeha, mida toodetakse hiire hübridoomi rakuliinil rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga pen-süstel sisaldab 41 mg sorbitooli ühe 100 mg annuse kohta.

Iga süstel sisaldab 41 mg sorbitooli ühe 100 mg annuse kohta.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus pen-süstlis (süstevedelik), SmartJect

Süstelahus süstlis (süstevedelik)

Lahus on selge kuni kergelt opalestseeruv, värvusetu kuni helekollane.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Reumatoidartriit

Simponi kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud:

- mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidi raviks täiskasvanutel, mis ei ole adekvaatselt allunud haiguse kulgu modifitseerivatele antireumaatilistele ravimitele (*disease-modifying anti-rheumatic drug*, DMARD), sh metotreksaadile;
- raske aktiivse ja progresseeruva reumatoidartriidi raviks täiskasvanutel, mida ei ole varem ravitud metotreksaadiga.

Teave polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi näidustuse kohta: palun vt Simponi 50 mg ravimi omaduste kokkuvõte.

Samuti on näidatud, et Simponi kombinatsioonis metotreksaadiga pidurdab röntgenoloogiliselt hinnatud liigesekahjustuse progresseerumise kiirust ning parandab patsientide füüsilist funktsiooni.

Psoriaatiline artriit

Simponi üksi või kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud aktiivse ja progresseeruva psoriaatilise artriidi raviks täiskasvanutel, mis ei ole adekvaatselt allunud varem kasutatud DMARD-idele. On näidatud, et Simponi pidurdab röntgenoloogiliselt hinnatud perifeerset liigesekahjustuste progresseerumise kiirust patsientidel, kellel on mõni haiguse polüartikulaarne sümmeetriline alatüüp (vt lõik 5.1) ja parandab füüsilist funktsiooni.

Aksiaalne spondüoartriit

Anküloseeriv spondüliit

Simponi on näidustatud raske aktiivse anküloseeriva spondüliidi raviks täiskasvanutel, kui haigus ei ole adekvaatselt allunud tavapärasele ravile.

Radiograafilise leiuta aksiaalne spondüoartriit

Simponi on näidustatud raske, aktiivse radiograafilise leiuta aksiaalse spondüoartriidi raviks täiskasvanutel, kellel esinevad objektiivsed põletiknäitajad, mis on tõendatud C-reaktiivse valggu taseme tõusu ja/või magnetresonantstomograafia alusel ning kelle haigus ei ole allunud mittesteroidsetele põletikuvastastele ravimitele või kellel esineb nende suhtes talumatus.

Haavandiline koliit

Simponi on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidi raviks täiskasvanud patsientidel, kes ei ole adekvaatselt allunud tavapärasele ravile, sh kortikosteroididele ja 6-merkaptopuriinile ega asatiopriinile, või kellel sellise ravi suhtes esineb talumatus või meditsiiniline vastunäidustus.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peavad alustama ning ravi kulgu jälgima reumatoidartriidi (RA), psoriaatilise artriidi (PsA), anküloseeriva spondüliidi (AS), radiograafilise leiuta aksiaalse spondüoartriidi (nr-axSpA) või haavandilise koliidi diagnoosimise ja ravi kogemustega spetsialistid. Simponiga ravitavatele patsientidele tuleb anda patsiendi meeldetuletuskaart.

Annustamine

Reumatoidartriit

Simponi 50 mg manustatakse üks kord kuus, iga kuu ühel ja samal kuupäeval. Simponit tuleb manustada samaaegselt metotreksaadiga.

Psoriaatiline artriit, anküloseeriv spondüliit või radiograafilise leiuta aksiaalne spondüoartriit

Simponi 50 mg manustatakse üks kord kuus, iga kuu ühel ja samal kuupäeval.

Olemasolevate andmete kohaselt saavutatakse kõigil eelpool loetletud näidustustel kliiniline vastus tavaliselt 12...14 ravinädala jooksul (pärast 3...4 annust). Ravi jätkamist peab hoolikalt kaaluma patsientide puhul, kes selle aja jooksul ravile ei reageeri.

Patsiendid kehakaaluga üle 100 kg

Kui üle 100 kg kehakaaluga patsientidel, kellel on RA, PsA, AS või nr-axSpA, ei avaldu piisav kliiniline vastus kõigil eelpool loetletud näidustustel pärast 3 või 4 annuse manustamist, võib kaaluda golimumabi annuse suurendamist 100 mg-ni üks kord kuus, võttes arvesse teatud tõsiste kõrvaltoimete suuremat tekkeriski 100 mg annuse kasutamisel võrreldes 50 mg annusega (vt lõik 4.8). Ravi jätkamist peab hoolikalt kaaluma patsientide puhul, kes ei reageeri ravile ka pärast 3...4 täiendavat 100 mg annust.

Haavandiline koliit

Patsiendid kehakaaluga alla 80 kg

Simponit manustatakse algannuses 200 mg, millele järgneb 100 mg 2. nädalal. Adekvaatse ravivastusega patsientidele tuleb manustada 50 mg 6. nädalal ja seejärel iga 4 nädala järel. Ebapiisava ravivastusega patsientidel võib olla kasu ravi jätkamisest annusega 100 mg 6. nädalal ja seejärel iga 4 nädala järel (vt lõik 5.1).

Patsiendid kehakaaluga 80 kg ja rohkem

Simponit manustatakse algannuses 200 mg, millele järgneb 100 mg 2. nädalal ning seejärel 100 mg iga 4 nädala järel (vt lõik 5.1).

Säilitusravi ajal võib kortikosteroidide annust vähendada vastavalt ravijuhenditele.

Olemasolevad andmed näitavad, et kliiniline ravivastus saavutatakse tavaliselt 12...14 ravinädala jooksul (peale 4 annust). Kui selle aja jooksul ei ole terapeutilist efekti ilmnenud, tuleb edasine raviskeem üle vaadata.

Annuse vahelejäämine

Kui patsient unustab süstida Simponit ettenähtud kuupäeval, tuleb ununenud annus süstida niipea, kui see patsiendile meenub. Patsientidele tuleb öelda, et nad ei tohi süstida kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral manustamata.

Järgmine annus tuleb manustada järgnevate juhiste kohaselt:

- kui annusega on hilinetud vähem kui 2 nädalat, peab patsient süstima ununenud annuse ja püsima esialgses ajagraafikus;
- kui annusega on hilinetud rohkem kui 2 nädalat, peab patsient süstima ununenud annuse ja selle süstimise kuupäeva alusel tuleb paika panna uus ajagraafik.

Patsientide erirühmad

Eakad (≥ 65-aastased)

Eakatel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Neeru- ja maksakahjustus

Nendel patsiendirühmadel ei ole Simponi kasutamist uuritud. Annustamissoovitusi anda ei saa.

Lapsed

Simponi 100 mg ei ole soovitatav kasutada alla 18-aastastel lastel.

Manustamisviis

Simponi on subkutaanseks manustamiseks. Pärast õige subkutaanse süstimistehnika omandamist võivad patsiendid ravimit ise süstida, kui arst leiab, et see on sobiv. Vajaduse korral tagatakse meditsiiniline jälgimine. Patsientidele tuleb öelda, et nad süstiksid Simponi täieliku annuse üldise kasutusjuhendi kohaselt, mis on toodud pakendi infolehes. Kui on vaja teha mitu süstet, siis tuleb need teha keha erinevatesse kohtadesse.

Juhendit ravimi manustamiseks vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Aktiivne tuberkuloos või muud rasked infektsioonid, nagu sepsis ja oportunistlikud infektsioonid (vt lõik 4.4).

Mõõdukas ja raske südamepuudulikkus (NYHA klass III/IV) (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Infektsioonid

Patsiente tuleb enne ja pärast ravi golimumabiga ning selle ajal hoolikalt jälgida infektsioonide, sh tuberkuloosi suhtes. Kuna golimumabi eliminatsioon võib kesta kuni 5 kuud, peab patsiente jälgima kogu selle aja jooksul. Ravi golimumabiga ei tohi jätkata patsiendid, kellel tekib tõsine infektsioon või sepsis (vt lõik 4.3).

Golimumabi ei tohi manustada kliiniliselt olulise aktiivse infektsiooniga patsientidele. Golimumabi määramisel patsientidele, kellel on anamneesis korduvad või kroonilised infektsioonid tuleb rakendada ettevaatust. Patsientidele tuleb öelda, et nad peavad võimaluse korral vältima kokkupuudet infektsioonide võimalike riskiteguritega.

TNF-i blokaatoreid võtavad patsiendid on tõsistele infektsioonidele vastuvõtlikumad. Golimumabi saavatel patsientidel on teatatud bakteriaalsete (sh sepsise ja pneumoonia), mükobakteriaalsete (sh tuberkuloosi), invasiivsete seeninfektsioonide ja oportunistlike infektsioonide tekkest, millest mõned on lõppenud ka surmaga. Mõned nendest tõsistest infektsioonidest on esinenud patsientidel, kes said samaaegselt immunosupressioonravi, mis võis lisaks nende põhihaigusele soodustada infektsioonide teket. Patsiente, kellel tekib ravi ajal golimumabiga uus infektsioon, tuleb hoolikalt jälgida ja neil tuleb teha täielik diagnostiline hindamine. Golimumabi manustamine tuleb lõpetada, kui patsiendil tekib uus tõsine infektsioon või sepsis. Sobivat mikroobi- või seentevastast ravi tuleb alustada ja jätkata niikaua, kuni infektsioon on kontrolli alla saadud.

Invasiivsete seeninfektsioonide (nt histoplasmoos, koktsidioidmükoos või blastomükoos) suure levimusega piirkondades elanud või reisinud patsientide puhul tuleb enne golimumabiga ravi alustamist hoolikalt kaaluda golimumab-ravist saadava kasu ja riskide suhet. Golimumabiga ravitud riskirühma patsientidel tuleb kahtlustada invasiivset seeninfektsiooni, kui neil tekib tõsine süsteemne haigus. Kui võimalik, peab diagnoosimine ja empiirilise seentevastase ravi manustamine neil patsientidel toimuma koostöös arstiga, kellel on kogemus invasiivsete seeninfektsioonidega patsientide ravimisel.

Tuberkuloos

Golimumabi saanud patsientidel on teatatud tuberkuloosi juhtudest. Tuleb märkida, et enamikul nendest juhtudest oli tegemist kopsuvälise tuberkuloosiga, mis oli lokaalne või dissemineerunud.

Enne ravi alustamist golimumabiga tuleb kõiki patsiente hinnata nii aktiivse kui ka inaktiivse („latentse“) tuberkuloosi suhtes. See hindamine peab sisaldama põhjalikku patsiendi meditsiinilise anamneesi koostamist koos küsimustega põetud tuberkuloosi või võimaliku eelneva kokkupuute kohta tuberkuloosiga ning varasema ja/või praeguse immunosupressiivse ravi kohta. Kõigile patsientidele tuleb teha vajalikud sõeluuringud, s.o naha või vere tuberkuliinitest ja röntgenülesvõtte rindkerest (kehtida võivad kohalikud soovitusel). Need uuringud on soovitatav kirja panna patsiendi meeldetuletuskaardile. Ravimi väljakirjutajad peavad meeles pidama naha tuberkuliinitesti valenegatiivsete tulemuste riski, eriti raskesti haigete või immuunpuudulikkusega patsientide puhul.

Aktiivse tuberkuloosi diagnoosimisel ei tohi ravi golimumabiga alustada (vt lõik 4.3).

Kui patsiendil kahtlustatakse latentset tuberkuloosi, tuleb nõu pidada tuberkuloosi ravivõime kogenud arstiga. Kõikide allpool kirjeldatud olukordade puhul tuleb golimumab-ravist saadava kasu ja riski suhet väga hoolikalt kaaluda.

Inaktiivse („latentse“) tuberkuloosi diagnoosimisel tuleb enne ravi alustamist golimumabiga alustada latentse tuberkuloosi vastast ravi vastavalt kohalikele soovistele.

Patsientide puhul, kellel on mitmed või olulised tuberkuloosi riskitegurid ja kelle latentse tuberkuloosi testi vastus on negatiivne, tuleb kaaluda tuberkuloosivastase ravi määramist enne ravi alustamist golimumabiga. Tuberkuloosivastase ravi kasutamist enne ravi alustamist golimumabiga tuleb kaaluda ka patsientide puhul, kellel on minevikus anamneesis latentne või aktiivne tuberkuloos ja kelle puhul kohase ravikuuri läbimist ei saa kinnitada.

Golimumabiga ravitud patsientidel on ilmnenud aktiivne tuberkuloos latentse tuberkuloosi ravi ajal ja pärast ravi. Golimumabi saavaid patsiente tuleb hoolikalt jälgida aktiivse tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes, sh patsiente, kelle latentse tuberkuloosi testi vastus oli negatiivne; patsiente, kes saavad latentse tuberkuloosi ravi või patsiente, kellel on eelnevalt ravitud tuberkuloosi infektsiooni.

Kõigile patsientidele tuleb öelda, et nad pöörduksid arsti poole, kui ravi ajal golimumabiga või pärast seda tekivad tuberkuloosile viitavad nähud/sümptomid (nt püsiv kõha, kõhnumine/kehakaalu langus, subfebriilne palavik).

Hepatiit B viiruse (HBV) reaktivatsioon

Hepatiit B reaktivatsiooni on esinenud patsientidel, kes on selle viiruse kroonilised kandjad (st pinnaantigeen-positiivne) ja saavad TNF-i antagonistide, sh golimumabi. Mõned juhud on lõppenud surmaga.

Enne ravi alustamist golimumabiga tuleb patsiente kontrollida HBV infektsiooni suhtes. HBV positiivsete patsientide osas on soovitatav konsulteerida B-hepatiidi ravi kogemust omava arstiga.

Golimumab-ravi vajavaid HBV kandjaid tuleb kogu ravi ajal ning mitme kuu jooksul pärast ravi lõppu hoolikalt jälgida aktiivse HBV infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes. Puuduvad piisavad andmed HBV reaktivatsiooni vältimiseks samaaegselt viirusevastast ravi ja ravi TNF-i antagonistiga saavate HBV kandjatest patsientide ravimise kohta. Patsientidel, kellel areneb HBV reaktivatsioon, tuleb ravi golimumabiga katkestada ja alustada tõhusat viirusevastast ravi koos sobiva toetava raviga.

Pahaloomulised kasvaja ja lümfo proliferatiivsed haigused

TNF-i blokeeriva ravi võimalik roll pahaloomuliste kasvaja tekkes ei ole teada. Praeguste teadmiste kohaselt ei saa TNF-i antagonistidega ravitud patsientidel lümfoomide, leukeemia ja teiste pahaloomuliste kasvaja võimalikku riski välistada. Ettevaatust tuleb rakendada, kui TNF-i blokeeriva ravi kasutamist kaalutakse patsientide puhul, kellel on anamneesis pahaloomulisi kasvaja, või kui kaalutakse ravi jätkamist patsientidel, kellel on tekkinud pahaloomuline kasvaja.

Pahaloomulised kasvaja lastel

TNF-i blokeerivate ravimitega (ravi alustamine \leq 18-aastastel) ravitud laste, noorukite ja noorte täiskasvanute (kuni 22-aastaste) hulgas on turuletõomise järgselt teatatud pahaloomulistest kasvajatest, milledest mõned on lõppenud surmaga. Ligikaudu pooled neist olid lümfoomid. Teistel juhtudel oli tegu erinevate pahaloomuliste kasvajatega ja sealhulgas harva esinevad immunosupressiooniga seotud pahaloomulised kasvaja. Ei saa välistada pahaloomuliste kasvaja tekkimise riski TNF-i blokaatoritega ravitud lastel ja noorukitel.

Lümfoom ja leukeemia

Kõigi TNF-i blokeerivate ravimite (sh Simponi) kontrollitud osadega kliinilistes uuringutes täheldati patsientide hulgas, kes said TNF-i inhibeerivat ravi rohkem lümfoomi juhte, võrreldes kontrollgrupi patsientidega. Simponi IIB ja III faasi reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi ja anküloseeriva spondüliidi kliinilistes uuringutes oli lümfoomi esinemissagedus golimumabiga ravitud patsientidel suurem kui eeldatav esinemissagedus üldpopulatsioonis. Golimumabiga ravitud patsientidel on teatatud leukeemia juhtudest. Pikaajalise, väga aktiivse põletikulise haigusega reumatoidartriidi patsientidel on haigusest tingituna suurenenud oht lümfoomi ja leukeemia tekkeks, mis raskendab võimaliku riski hindamist.

Turuletulekujärgselt on teatatud hepatospleenilise T-rakulise lümfoomi (HSTCL – *hepatosplenic T-cell lymphoma*) harvadest juhtudest patsientidel, kes on saanud ravi teiste TNF-blokaatoritega (vt lõik 4.8). See harvaesinev T-rakulise lümfoomi vorm on väga agressiivse kuluga ning üldjuhul fataalne. Enamus juhud on esinenud noorukitel ja noortel meessoost täiskasvanutel, kes peaaegu kõik samaaegselt said ka ravi asatiopriini (AZA) või 6-merkaptopuriiniga (6-MP) põletikulise soolehaiguse tõttu. Potentsiaalset riski AZA või 6-MP ja golimumabi kombinatsiooniga tuleb hoolikalt kaaluda. TNF-blokaatoritega ravi saavatel patsientidel ei saa välistada hepatospleenilise T-rakulise lümfoomi tekkeriski.

Muud pahaloomulised kasvaja, v.a lümfoom

Simponi IIB ja III faasi reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi ja haavandilise koliidi kontrollitud osadega kliinilistes uuringutes oli mittelümfoomsete pahaloomuliste kasvaja (v.a mittemelanoomne nahavähk) esinemissagedus sarnane golimumabi grupis ja kontrollgrupis.

Käärsoole düsplaasia/kartsinoom

Ei ole teada, kas ravi golimumabiga mõjutab düsplaasia või käärsoolevähi tekkeriski. Kõiki haavandilise koliidiga patsiente, kellel esineb suurenenud risk düsplaasia või käärsoolevähi tekkeks (nt patsiendid, kellel esineb pikaajaline haavandiline koliit või primaarne skleroseeruv kolangiit), või kellel on varem esinenud düsplaasia või käärsoolevähk, tuleb enne ravi alustamist ning kogu haiguse vältel regulaarsete intervallidega hinnata düsplaasia arengu suhtes. Selle hindamise hulka kuuluvad kolonoskoopia ning biopsiad kooskõlas kohalike soovitusetega. Esmaselt diagnoositud düsplaasiaga patsientidel, kes saavad ravi golimumabiga, tuleb iga patsiendi puhul individuaalselt riski-kasu suhet hoolikalt hinnata ning kaaluda kas ravi jätkata või mitte.

Uurimuslikus kliinilises uuringus, kus püsiva raskekujulise astmaga patsientide ravis hinnati golimumabi kasutamist, teatati golimumabiga ravitud patsientidel suuremast hulgast pahaloomulistest kasvajatest võrreldes kontrollgrupi patsientidega (vt lõik 4.8). Selle leiu tähtsus ei ole teada.

Uurimuslikus kliinilises uuringus, kus hinnati teise TNF-i inhibeeriva ravimi infliksimabi kasutamist, teatati mõõduka kuni raske kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) patsientidel suuremast hulgast pahaloomulistest kasvajatest (peamiselt kopsu- või pea- ja kaelapiirkonnas) infliksimabi saanud patsientidel võrreldes kontrollgrupiga. Kõik patsiendid olid minevikus palju suitsetanud. Seetõttu tuleb rakendada ettevaatust mis tahes TNF-i antagonistiga kasutamisel KOK-iga patsientidel ja samuti patsientidel, kellel on pahaloomuliste kasvajate tekke risk suurenenud rohke suitsetamise tõttu.

Nahavähid

TNF-i inhibiitoritega, sh golimumabiga ravitud patsientidel on teatatud melanoomist ja Merkeli raku kartsinoomist (vt lõik 4.8). Perioodiline naha ülevaatus on soovitatav, eriti nahakasvaja riskiteguritega patsientidel.

Südame paispuudulikkus

TNF-blokaatorite, sealhulgas golimumabi kasutamisel on teatatud südame paispuudulikkuse halvenemisest ning südame paispuudulikkuse tekkest. Mõned juhtumid lõppesid surmaga. Teise TNF-i antagonistiga teostatud kliinilises uuringus on täheldatud südame paispuudulikkuse süvenemist ja südame paispuudulikkusest tingitud suremuse suurenemist. Südame paispuudulikkusega patsientidel ei ole golimumabi kasutamist uuritud. Kerge südamepuudulikkusega (NYHA klass I/II) patsientidel tuleb golimumabi kasutada ettevaatusega. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida ja ravi golimumabiga tuleb katkestada patsientidel, kellel ilmnevad südamepuudulikkuse uued või raskemad sümptomid (vt lõik 4.3).

Neuroloogilised reaktsioonid

TNF-i blokeerivate ravimite (sealhulgas golimumab) kasutamist on seostatud kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate häirete, sh hulgiskleroosi ja perifeerset demüeliniseerivate haiguste kliiniliste sümptomite ja/või röntgenileiu uue avaldumise või süvenemisega. Enne ravi alustamist golimumabiga tuleb olemasoleva või hiljuti avaldunud demüeliniseeriva häirega patsientidel hoolikalt kaaluda TNF-i inhibeerivast ravist saadavat kasu ja riske. Nimetatud häirete tekkimisel tuleb kaaluda ravi lõpetamist golimumabiga (vt lõik 4.8).

Kirurgia

Golimumab-ravi ohutust puudutav kogemus patsientidel, kellel on teostatud kirurgilisi protseduure, sh liigeseplastikat on piiratud. Kirurgilise protseduuri planeerimisel tuleb arvesse võtta ravimi pikka poolväärtusaega. Patsienti, kes vajab operatsiooni ravi ajal golimumabiga, tuleb hoolikalt infektsioonide suhtes jälgida ja kasutada kohaseid meetmeid.

Immunosupressioon

TNF-i blokaatorite, sh golimumabi kasutamisega seoses esineb infektsioonide ja pahaloomuliste kasvajate vastaste organismiseste kaitsemehhanismide nõrgenemise võimalus, sest TNF vahendab põletikku ja moduleerib rakulist immuunvastust.

Autoimmuunprotsessid

TNF-i inhibeerivast ravist tingitud suhteline TNF α puudulikkus võib põhjustada autoimmuunprotsesside teket. Kui patsiendil tekivad pärast golimumab-ravi sümptomid, mis viitavad luupusetaolisele sündroomile ja patsiendil on tekkinud antikehad kaheahelalise DNA suhtes, tuleb ravi golimumabiga katkestada (vt lõik 4.8).

Hematoloogilised reaktsioonid

TNF-i blokaatoreid, sh golimumabi saavatel patsientidel on teatatud pantsütopeeniast, leukopeeniast, neutropeeniast, agranulotsütoosist, aplastilisest aneemiast ja trombotsütopeeniast. Kõigile patsientidele peab soovutama, et nad otsiksid vältimatut meditsiinilist abi, kui neil kujunevad vere düskraasiale viitavad nähud ja sümptomid (nt püsiv palavik, verevalumid, verejooksud, kahvatus). Patsientidel, kellel on tuvastatud olulised hematoloogilised kõrvalekalded, tuleb kaaluda golimumab-ravi katkestamist.

TNF-i antagonistide ja anakinra samaaegne manustamine

Anakinra ja teise TNF-i blokaatori etanertsepti samaaegsel kasutamisel täheldati kliinilistes uuringutes tõsiseid infektsioone ja neutropeeniat; täiendavat kliinilist kasu ei ilmnenud. Sellise kombinatsioonravi korral täheldatud kõrvaltoimete iseloomu tõttu võib sarnane toksilisus tekkida ka anakinra ja teiste TNF-i blokaatorite kombinatsiooni kasutamisel. Golimumabi ja anakinra kombinatsiooni ei ole soovitatav kasutada.

TNF-i antagonistide ja abatasepti samaaegne manustamine

Kliinilistes uuringutes on TNF-i antagonistide ja abatasepti samaaegset manustamist seostatud infektsioonide (sh tõsiste infektsioonide) tekke riski suurenemisega ilma suurenenud kliinilise kasuta, võrreldes ainult TNF-i antagonistide manustamisega. Golimumabi ja abatasepti kombinatsiooni ei ole soovitatav kasutada.

Samaaegne manustamine koos teiste bioloogiliste preparaatidega

Golimumabi samaaegse kasutamise kohta koos teiste bioloogiliste preparaatidega, mida kasutatakse samade seisundite raviks kui golimumabi, on ebapiisavalt teavet. Golimumabi samaaegset kasutamist koos nende bioloogiliste preparaatidega ei soovitata võimaliku infektsiooni suurenenud tekkeriski ja teiste võimalike farmakoloogiliste koostoimete tõttu.

Bioloogiliste DMARD-ide vahetamine

Üleminekul ühelt bioloogiliselt ravimilt teisele tuleb olla hoolikas ja jätkata patsientide jälgimist, sest kattuv bioloogiline aktiivsus võib veelgi suurendada kõrvaltoimete, sh infektsioonide riski.

Vaktsineerimised/terapeutilised nakkusetekitajad

Golimumabiga ravitavatele patsientidele võib samaaegselt manustada ka vaktsiine, v.a elusvaktsiine (vt lõigud 4.5 ja 4.6). Andmeid on piiratult elusvaktsiiniga vaktsineerimise reaktsiooni või elusvaktsiinidega sekundaarselt ülekantud infektsioonide kohta anti-TNF ravi saavatel patsientidel. Elusvaktsiinide kasutamine võib põhjustada kliinilisi infektsioone, sh levivaid infektsioone.

Terapeutiliste nakkusetekitajate, nagu nõrgestatud elusbakterite, muud kasutusotstarbed (nt BCG põiesisene instillatsioon vähi raviks) võivad põhjustada kliinilisi infektsioone, sh levivaid infektsioone. Soovitatav on terapeutilisi nakkusetekitajaid samaaegselt golimumabiga mitte manustada.

Allergilised reaktsioonid

Turuletoomise järgselt on pärast golimumabi manustamist teatatud tõsistest süsteemsetest ülitundlikkusreaktsioonidest (sealhulgas anafülaktiline reaktsioon). Mõned nimetatud reaktsioonid avaldusid juba pärast esmakordset golimumabi manustamist. Anafülaktilise reaktsiooni või muu tõsise allergilise reaktsiooni tekkimisel tuleb golimumabi manustamine otsekohe lõpetada ja alustada sobivat ravi.

Tundlikkus lateksi suhtes

Pen-süstli või süstli nõelakate on valmistatud kuivast naturaalsest kummist, mis sisaldab lateksit. See võib põhjustada allergilisi reaktsioone isikutel, kes on tundlikud lateksi suhtes.

Patsientide erirühmad

Eakad (≥ 65-aastased)

III faasi reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi ja haavandilise koliidi uuringutes oli kõrvaltoimete, tõsiste kõrvaltoimete ja tõsiste infektsioonide esinemissagedus golimumabi saanud 65-aastastel või vanematel patsientidel üldiselt võrreldav nooremate patsientide puhul tähelepatuga. Siiski tuleb rakendada ettevaatust, kui ravitakse eakaid ja pöörata erilist tähelepanu infektsioonide esinemisele. Nr-axSpA uuringus ei osalenud 45-aastaseid ja vanemaid patsiente.

Neeru- ja maksakahjustus

Neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei ole golimumabiga spetsiifilisi uuringuid läbi viidud. Maksafunktsiooni kahjustusega isikutel tuleb golimumabi kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.2).

Abiained

Simponi sisaldab sorbitooli (E420). Harvaesineva päriliku fruktoositalumatusega patsientidel tuleb arvestada samaaegselt manustatud ravimpreparaatides sisalduva sorbitooli (või fruktoosi) ja toiduga saadava sorbitooli (või fruktoosi) hulgaga (vt lõik 2).

Võimalikud ravivead

Simponi on registreeritud tugevustena 50 mg ja 100 mg subkutaanseks manustamiseks. On oluline, et õige annuse manustamiseks kasutatakse õige tugevusega ravimit, nii nagu on kirjas annustamise lõigus (vt lõik 4.2). Õiget tugevust tuleb hoolikalt valida, et ei tekiks ravimi alaannustamist ega üleannustamist patsiendile.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Samaaegne kasutamine koos teiste bioloogiliste preparaatidega

Golimumabi kombineerimine teiste bioloogiliste preparaatidega (sh anakinra ja abatseptiga), mida kasutatakse samade seisundite ravimiseks kui golimumabi, ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

Elusvaktsiinid/terapeutilised nakkusetekitajad

Elusvaktsiine ei tohi samaaegselt golimumabiga manustada (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

Terapeutilisi nakkusetekitajaid ei tohi samaaegselt golimumabiga manustada (vt lõik 4.4).

Metotreksaat

Kuigi metotreksaadi samaaegne kasutamine põhjustab reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi või anküloseeriva spondüliidiga patsientidel golimumabi minimaalsete tasakaalukontsentratsioonide suurenemist, ei viita andmed sellele, et golimumabi või metotreksaadi annust on vaja kohandada (vt lõik 5.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestuda võivad naised

Fertiilses eas naised peavad kasutama adekvaatseid rasestumisvastaseid vahendeid ja jätkama nende kasutamist vähemalt 6 kuu jooksul pärast viimast ravitsükli golimumabiga.

Rasedus

Teada on mõõdukas hulk (ligikaudu 400) golimumabiga raseduse ajal kokku puutunud ja teadaoleva tulemusega lõppenud elussünde, sh 220 rasedust, mille puhul toimus ekspositsioon raseduse esimesel trimestril. Põhja-Euroopas läbiviidud populatsioonipõhises uuringus, mis hõlmas 131 rasedust (ja 134 imikut), esines Simponiga emakasisese kokkupuute järgselt 6 juhul 134-st (4,5%) tõsine kaasasündinud arenguhäire. Mittebioloogilise süsteemse raviga kokkupuute korral esines seda 599-l juhul 10 823-st (5,5%) ja uuringu üldpopulatsioonis oli vastav näitaja 4,6%. Segavate muutujatega

kohandatud šansside suhted olid vastavalt OR 0,79 (95% CI 0,35...1,81) Simponi puhul võrreldes mittebioloogilise süsteemse raviga ja OR 0,95 (95% CI 0,42...2,16) Simponi puhul võrreldes üldpopulatsiooniga.

TNF-i inhibeerimise tõttu võib raseduse ajal manustatud golimumab mõjutada vastsündinu normaalseid immuunvastuseid. Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele ega postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Olemasolev kliiniline kogemus on piiratud. Golimumabi tohib raseduse ajal kasutada ainult selge vajaduse korral.

Golimumab läbib platsenta. Raseduse ajal saadud TNF-i blokeeriva monoklonaalse antikeha ravi järel on märgatud antikeha ravitud naiste vastsündinute seerumis kuni 6 kuu jooksul. Sellest tulenevalt võib neil vastsündinutel olla kõrgeenenud infektsioonide tekkerisk. Elusate vaktsiinide kasutamine vastsündinutel, kes on emakasiseselt olnud kokkupuutes golimumabiga, ei ole soovitatav 6 kuud pärast emale raseduse ajal tehtud golimumabi süstet (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Imetamine

Ei ole teada, kas golimumab eritub rinnapiima või imendub pärast sissevõtmist süsteemselt. On näidatud, et golimumab eritub ahvide rinnapiima; kuna inimese immunoglobuliinid erituvad rinnapiima, ei tohi naised ravi ajal golimumabiga ja vähemalt 6 kuu jooksul pärast seda last rinnaga toita.

Fertiilsus

Fertiilsusuuringuid katseloomadel ei ole golimumabiga läbi viidud. Fertiilsusuuring hiirtel, mis viidi läbi analoogilise antikehaga, mis inhibeerib selektiivselt hiire TNF α funktsionaalset aktiivsust, ei näidanud olulist toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Simponi mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Pärast Simponi manustamist võib siiski tekkida pearinglus (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi, radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi ja haavandilise koliidi kesksete uuringute kontrollitud perioodil oli kõige sagedasemaks kõrvaltoimeks ülemiste hingamisteede infektsioon, mida täheldati 12,6%-l golimumabiga ravitud patsientidest võrrelduna 11,0%-ga kontrollgrupi patsientidest. Kõige tõsisemateks kõrvaltoimeteks, mida golimumabi kasutamisel on täheldatud, on tõsised infektsioonid (sealhulgas sepsis, kopsupõletik, tuberkuloos, invasiivsed seeninfektsioonid ja oportunistlikud infektsioonid), demüeliniseerivad häired, HBV reaktivatsioon, südame paispuudulikkus, autoimmuunsed protsessid (luupuselaadne sündroom), hematoloogilised reaktsioonid, tõsine süsteemne ülitundlikkus (sh anafülaktiline reaktsioon), vaskuliit, lümfoom ja leukeemia (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete nimekiri tabelina

Tabelis 1 on loetletud kõrvaltoimed, mida täheldati golimumabi kliinilistes uuringutes ning millest on teatatud golimumabi turuletoomise järgse kogemuse vältel kogu maailmas. Ravimi kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside kaupa esinemissageduste pealkirjade alla, kasutades järgmist konventsiooni: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas sageduserühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1
Kõrvaltoimete kokkuvõte tabeli kujul

Infektsioonid ja infestatsioonid	<p>Väga sage: Ülemiste hingamisteede infektsioon (nasofarüingiit, farüingiit, larüingiit ja riniit)</p> <p>Sage: Bakteriaalsed infektsioonid (nt tselluliit), alumiste hingamisteede infektsioon (nt pneumoonia), viirusinfektsioonid (nt gripp ja herpes), bronhiit, sinusiit, pindmised seeninfektsioonid, abstsess</p> <p>Aeg-ajalt: Sepsis, sh septiline šokk, püelonefriit</p> <p>Harv: Tuberkuloos, oportunistlikud infektsioonid (nt invasiivsed seeninfektsioonid [histoplasmoos, koktsidioidmükooos, pneumotsütoos], bakteriaalne, atüüpiline mükobakteriaalne infektsioon ja algloomadest põhjustatud infektsioon), B-hepatiidi reaktiivatsioon, bakteriaalne artriit, infektsioosne bursiit</p>
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja	<p>Aeg-ajalt: Kasvaja (nt nahavähk, skvamoosrakuline kartsinoom ja melanotsüütneevus)</p> <p>Harv: Lümfoom, leukeemia, melanoom, Merkeli raku kartsinoom</p> <p>Teadmata: Hepatospleeniline T-rakuline lümfoom*, Kaposi sarkoom</p>
Vere ja lümfisüsteemi häired	<p>Sage: Leukopeenia (sh neutropeenia), aneemia</p> <p>Aeg-ajalt: Trombotsütopeenia, pantsütopeenia</p> <p>Harv: Aplastiline aneemia, agranulotsütoos</p>
Immuunsüsteemi häired	<p>Sage: Allergilised reaktsioonid (bronhospasm, ülitundlikkus, urtikaaria), positiivsed autoantikehad</p> <p>Harv: Tõsised süsteemsed ülitundlikkusreaktsioonid (sealhulgas anafülaktiline reaktsioon), vaskuliit (süsteemne), sarkoidoos</p>
Endokriinsüsteemi häired	<p>Aeg-ajalt: Kilpnäärme häire (nt hüpotüreoidism, hüpertüreoidism ja struuma)</p>
Ainevahetus- ja toitumishäired	<p>Aeg-ajalt: Vere glükoositaseme tõus, lipiidide taseme tõus</p>
Psühhiaatrilised häired	<p>Sage: Depressioon, unetus</p>
Närvisüsteemi häired	<p>Sage: Pearinglus, peavalu, paresteesia</p> <p>Aeg-ajalt: Tasakaaluhäired</p> <p>Harv: Demüeliniseerivad häired (tsentraalsed ja perifeersed), düsgeusia</p>
Silma kahjustused	<p>Aeg-ajalt: Nägemishäired (nt hägune nägemine ja vähenenud nägemisteravus), konjunktiviit, silma allergia (nt kihelus ja ärritus)</p>
Südame häired	<p>Aeg-ajalt: Arütmia, südame pärgarterite isheemilised häired</p> <p>Harv: Südame paispuudulikkus (uus haigestumine või halvenemine)</p>
Vaskulaarsed häired	<p>Sage: Hüpertensioon</p> <p>Aeg-ajalt: Tromboos (nt süvaveeni ja aordi), õhetus</p> <p>Harv: Raynaud' fenomen</p>

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage: Astma ja kaasnevad sümptomid (nt vilisev hingamine ja bronhide hüperaktiivsus)
	Aeg-ajalt: Interstitsiaalne kopsuhaigus
Seedetrakti häired	Sage: Düspepsia, seedetrakti- ja kõhuvalu, iiveldus, seedetrakti põletikulised haigused (nt gastriit ja koliit), stomatiit
	Aeg-ajalt: Kõhukinnisus, gastro-ösofageaalne refluks
Maksa ja sapiteede häired	Sage: Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse tõus, aspartaataminotransferaasi aktiivsuse tõus
	Aeg-ajalt: Kolelitiaas, maksa häired
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage: Kihelus, lööve, alopeetsia, dermatiit
	Aeg-ajalt: Bulloossed naha reaktsioonid, psoriaas (uus haigestumine või olemasoleva psoriaasi halvenemine, palmaarne/plantaarne ja pustulaarne), urtikaaria
	Harv: Lihhenoidsed reaktsioonid, naha ekfoliatsioon, vaskuliit (kutaanne)
	Teadmata: Dermatomiüosiidi sümptomite süvenemine
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Harv: Luupusesarnane sündroom
Neerude ja kuseteede häired:	Harv: Põie häired, neerude häired
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Aeg-ajalt: Rinnanäärme häired, menstruatsioonihäired
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage: Püreeksia, asteenia, süstekoha reaktsioon (nt süstekoha erütem, urtikaaria, kõvastumine, valu, verevalum, kihelus, ärritus ja paresteesia), ebamugavustunde rinnus
	Harv: Paranemise aeglustumine
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Sage: Luumurrud

* Täheldatud teiste TNF-i blokeerivate ainetega.

Selles lõigus esitatud jälgimisperioodi mediaan (ligikaudu 4 aastat) kehtib golimumabi üldise kasutamise kohta. Jälgimisperioodide kestuse mediaan on aga varieeruv, kui golimumabi kasutamist vaadelda kasutatud annuste järgi (50 mg annuse puhul ligikaudu 2 aastat ja 100 mg annuse puhul ligikaudu 3 aastat), sest patsiendid võisid ühelt annuselt teisele üle minna.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infektsioonid

Kesksete uuringute kontrollitud perioodil oli kõige sagedasem kõrvaltoime ülemiste hingamisteede infektsioon, mis esines 12,6%-l golimumabi saanud patsientidest (esinemissagedus 100 inimaasta kohta: 60,8 juhtu; 95% usaldusvahemik: 55,0; 67,1) võrreldes 11,0%-ga kontrollgrupi patsientide hulgas (esinemissagedus 100 inimaasta kohta: 54,5 juhtu; 95% usaldusvahemik: 46,1; 64,0).

Uuringute kontrollitud ja kontrollimata osades, mille mediaanne jälgimisperiood oli ligikaudu 4 aastat, oli ülemiste hingamisteede infektsioonide esinemissagedus 100 inimaasta kohta 34,9 juhtu; 95% usaldusvahemik: 33,8; 36,0 golimumabi saanud patsientide hulgas.

Kesksete uuringute kontrollitud perioodil täheldati infektsioone 23,0%-l golimumabi saanud patsientidest (esinemissagedus 100 inimaasta kohta: 132,0 juhtu; 95% usaldusvahemik: 123,3; 141,1) võrreldes 20,2%-ga kontrollgrupi patsientide hulgas (esinemissagedus 100 inimaasta kohta: 122,3 juhtu; 95% usaldusvahemik: 109,5; 136,2). Uuringute kontrollitud ja kontrollimata osades, mille mediaanne jälgimisperiod oli ligikaudu 4 aastat, oli infektsioonide esinemissagedus 100 inimaasta kohta 81,1 juhtu; 95% usaldusvahemik: 79,5; 82,8 golimumabi saanud patsientide hulgas.

Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi ja radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi uuringute kontrollitud perioodil täheldati tõsiseid infektsioone 1,2%-l golimumabi saanud patsientidest ja 1,2%-l kontrollgrupi patsientidest. Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi ja radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi uuringute kontrollitud perioodil oli tõsiste infektsioonide esinemissagedus 100 inimaasta kohta: 7,3 juhtu (95% usaldusvahemik: 4,6; 11,1) golimumabi 100 mg saanute grupis; 2,9 juhtu (95% usaldusvahemik: 1,2; 6,0) golimumabi 50 mg saanute grupis ja 3,6 juhtu (95% usaldusvahemik: 1,5; 7,0) platseebogrupis. Haavandilise koliidi golimumabi induktsioonravi uuringute kontrollitud perioodil täheldati tõsiseid infektsioone 0,8%-l golimumabi saanud patsientidest ja 1,5%-l kontrollgrupi patsientidest. Golimumabi saanud patsientide hulgas täheldatud tõsiste infektsioonide hulka kuuluvad tuberkuloos, bakteriaalsed infektsioonid, sh sepsis ja pneumoonia, invasiivsed seeninfektsioonid ja teised oportunistlikud infektsioonid. Mõnel juhul on need infektsioonid olnud letaalsed. Kesksete uuringute kontrollitud ja kontrollimata osades, mille mediaanne jälgimisperiod oli kuni 3 aastat, täheldati 100 mg golimumabi grupis 50 mg golimumabi grupiga võrreldes suuremat tõsiste infektsioonide, sh oportunistlike infektsioonide ja tuberkuloosi esinemissagedust. Kõigi tõsiste infektsioonide esinemissagedus 100 inimaasta kohta oli: 4,1 juhtu (95% usaldusvahemik: 3,6; 4,5) golimumabi 100 mg saanute grupis ja 2,5 juhtu (95% usaldusvahemik: 2,0; 3,1) golimumabi 50 mg saanute grupis.

Pahaloomulised kasvaja

Lümfoom

Kesksetes uuringutes oli lümfoomi esinemissagedus golimumabi saanud patsientide hulgas suurem kui eeldatav esinemissagedus üldpopulatsioonis. Nimetatud uuringute kontrollitud ja kontrollimata osades, mille mediaanne jälgimisperiod oli kuni 3 aastat, täheldati 100 mg golimumabi grupis 50 mg golimumabi grupiga võrreldes suuremat lümfoomi esinemissagedust. Lümfoom diagnoositi 11 isikul (1 oli 50 mg golimumabi grupis ja 10 olid 100 mg golimumabi grupis) ning selle esinemissagedus (95% usaldusvahemik) 100 jälgitud inimaasta kohta oli 0,03 (0,00; 0,15) ja 0,13 (0,06; 0,24) juhtu vastavalt 50 mg ja 100 mg golimumabi grupis ning 0,00 (0,00; 0,57) juhtu platseebogrupis. Enamikku lümfoomi juhtudest täheldati uuringus GO-AFTER, millesse kaasati patsiendid, kes olid varem saanud ravi TNF-i antagonistidega ning kellel oli pikema kestusega ja ravile halvemini alluv haigus (vt lõik 4.4).

Muud pahaloomulised kasvaja, v.a lümfoom

Kesksete uuringute kontrollitud perioodidel ning ligikaudu 4-aastase jälgimisperiodi jooksul oli mittelümfoomsete pahaloomuliste kasvaja (v.a mittemelanoomne nahavähk) esinemissagedus golimumabi ja kontrollgrupis sarnane. Ligikaudu 4-aastase jälgimisperiodi jooksul oli mittelümfoomsete pahaloomuliste kasvaja (v.a mittemelanoomne nahavähk) esinemissagedus sarnane üldpopulatsiooniga.

Kesksete uuringute kontrollitud ja kontrollimata perioodidel, mediaanse jälgimisperiodiga kuni 3 aastat, diagnoositi mittemelanoomset nahavähki 5-l platseebot saanud, 10-l golimumabi 50 mg saanud ja 31-l golimumabi 100 mg saanud patsiendil ning selle esinemissagedus (95% usaldusvahemik) 100 jälgitud inimaasta kohta oli 0,36 juhtu (0,26; 0,49) kombineeritult golimumabi saanud patsientide hulgas ja 0,87 juhtu (0,28; 2,04) platseebot saanud patsientide hulgas.

Kesksete uuringute kontrollitud ja kontrollimata perioodidel, mediaanse jälgimisperiodiga kuni 3 aastat, diagnoositi teisi pahaloomulisi kasvaja peale melanoomi, mittemelanoomse nahavähi ja lümfoomi 5-l platseebot saanud, 21-l golimumabi 50 mg saanud ja 34-l golimumabi 100 mg saanud patsiendil ning nende esinemissagedus (95% usaldusvahemik) 100 jälgitud inimaasta kohta oli 0,48 juhtu (0,36; 0,62) kombineeritult golimumabi saanud patsientide hulgas ja 0,87 juhtu (0,28; 2,04) platseebot saanud patsientide hulgas (vt lõik 4.4).

Juhud, millest teatati astma kliinilistes uuringutes

Uurimuslikus kliinilises uuringus said püsiva raskekujulise astmaga patsiendid golimumabi küllastusannuses (150% määratud raviannusest) subkutaanselt nädalal 0 ja seejärel 200 mg golimumabi, 100 mg golimumabi või 50 mg golimumabi subkutaanselt iga 4 nädala järel 52 nädala jooksul. Kombineeritud golimumabi ravigrupis (n = 230) esines 8 pahaloomulist kasvajat ja platseebogrupid (n = 79) ei teatunud ühestki juhust. Ühel patsiendil teatati lümfoomist, kahel patsiendil mittemelanoomsest nahavähist ja viiel patsiendil teatati muudest pahaloomulistest kasvajatest. Mis tahes tüüpi pahaloomuliste kasvajate spetsiifilist kuhjumist ei esinenud.

Uuringu platseebokontrollitud osas oli kõikide pahaloomuliste kasvajate esinemissagedus (95% usaldusvahemik) golimumabi grupis 100 jälgitud inimaasta kohta 3,19 (1,38, 6,28) juhtu. Selles uuringus oli lümfoomi esinemissagedus (95% usaldusvahemik) golimumabi grupis 100 jälgitud inimaasta kohta 0,40 (0,01, 2,20) juhtu, mittemelanoomsete nahavähkide puhul oli see 0,79 (0,10, 2,86) juhtu ja teiste pahaloomuliste kasvajate puhul 1,99 (0,64, 4,63) juhtu. Platseebot saanud isikutel oli nende pahaloomuliste kasvajate esinemissagedus (95% usaldusvahemik) 100 jälgitud inimaasta kohta 0,00 (0,00, 2,94) juhtu. Selle leiu tähtsus ei ole teada.

Neuroloogilised reaktsioonid

Kesksete uuringute kontrollitud ja kontrollimata perioodidel, mediaanse jälgimisperioodiga kuni 3 aastat, täheldati demüelinisatsiooni suuremat esinemissagedust 100 mg golimumabi saanud patsientide hulgas võrreldes 50 mg golimumabi saanud patsientidega (vt lõik 4.4).

Maksaensüümide taseme tõus

Reumatoidartriidi ja psoriaatilise artriidi kesksete uuringute kontrollitud perioodil esines kerge ALAT taseme tõus (> 1 ja < 3 x normi ülemine piir, (ULN)), mis oli sarnane nii golimumabi kui ka kontrollgrupi patsientide hulgas; anküloseeriva spondüliidi ja radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi uuringutes esines kergemat ALAT taseme tõusu golimumabiga ravitud patsientide hulgas rohkem (26,9%), võrreldes kontrollgrupi patsientidega (10,6%). Reumatoidartriidi ja psoriaatilise artriidi kesksete uuringute kontrollitud ja kontrollimata perioodidel, mediaanse jälgimisperioodiga ligikaudu 5 aastat, oli kerge ALAT tõusu esinemissagedus sarnane golimumabi grupi patsientide ja kontrollgrupi patsientide hulgas. Haavandilise koliidi golimumabi induktsioonravi kesksete uuringute kontrollitud perioodil esines kerge ALAT taseme tõus (> 1 ja < 3 x ULN), mis oli sarnane nii golimumabi kui ka kontrollgrupi patsientide hulgas (vastavalt 8,0% kuni 6,9%). Haavandilise koliidi kesksete uuringute kontrollitud ja kontrollimata perioodidel, mediaanse jälgimisperioodiga ligikaudu 2 aastat, oli kerge ALAT taseme tõusuga patsientide osakaal 24,7% kõigist haavandilise koliidi uuringu säilitusravi käigus golimumabiga ravitud patsientidest.

Reumatoidartriidi ja anküloseeriva spondüliidi kesksete uuringute kontrollitud perioodil esines aeg-ajalt ALAT tõuse ≥ 5 x ULN; neid esines rohkem golimumabi grupi patsientide hulgas (0,4% kuni 0,9%) kui kontrollgrupi patsientide hulgas (0,0%). Psoriaatilise artriidi uuringu populatsioonis sellist suundumust ei täheldatud. Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi ja anküloseeriva spondüliidi kesksete uuringute kontrollitud ja kontrollimata perioodidel, mediaanse jälgimisperioodiga 5 aastat, oli ALAT tõusude ≥ 5 x ULN esinemissagedus sarnane golimumabi grupi ja kontrollgrupi patsientide hulgas. Üldiselt olid need suurenemised asümptomaatilised ja hälbepid vähenesid või kadusid golimumab-ravi jätkamisel või selle lõpetamisel või samaaegselt manustatavate ravimpreparaatide muutmisel. Uuringu nr-AxSpA kontrolliga ja kontrollita perioodide jooksul ei teatunud ühestki haigusjuhust (kuni 1 aasta). Haavandilise koliidi golimumabi induktsioonravi kesksete uuringute kontrollitud perioodidel esines ALAT taseme tõuse ≥ 5 x ULN, mis olid sarnased nii golimumabi kui ka platseebogrupid patsientide hulgas (vastavalt 0,3% kuni 1,0%). Haavandilise koliidi kesksete uuringute kontrollitud ja kontrollimata perioodidel, mediaanse jälgimisperioodiga ligikaudu 2 aastat, oli ALAT taseme tõusuga ≥ 5 x ULN patsientide osakaal 0,8% kõigist haavandilise koliidi uuringu säilitusravi käigus golimumabiga ravitud patsientidest.

Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi ja radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi kesksetes uuringutes tekkis ühel olemasoleva maksakahjustusega ja vastandlike ravimpreparaatidega ravitud RA uuringu patsiendil golimumabiga mitteinfektsioosne surmaga

lõppenud hepatiit koos ikterusega. Golimumabi rolli soodustava või süvendava faktorina ei saa välistada.

Süstekoha reaktsioonid

Kesksete uuringute kontrollitud perioodidel esines süstekoha reaktsioone 5,4%-l golimumabi grupi patsientidest ja 2,0%-l kontrollgrupi patsientidest. Antikehade olemasolu golimumabile võib suurendada süstekoha reaktsioonide riski. Enamik süstekoha reaktsioonidest olid kerged ja möödukad; kõige sagedasem ilming oli süstekoha erüteem. Üldjuhul ei toonud süstekoha reaktsioonid kaasa ravi lõpetamise vajadust.

Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi, radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi, püsiva raskekujulise astma IIB ja/või III faasi ning haavandilise koliidi II/III faasi kontrollitud uuringutes ei tekkinud ühelgi golimumabi saanud patsiendil anafülaktilist reaktsiooni.

Autoimmuunsed antikehad

Kesksete uuringute kontrollitud ja kontrollimata perioodidel muutus 1-aastase jälgimisperioodi jooksul ANA (antinukleaarsete antikehade) test positiivseks 3,5%-l golimumabi saanud patsientidest ja 2,3%-l kontrollgrupi patsientidest (tiitrite juures 1:160 või suuremad). 1-aastase jälgimisperioodi jooksul oli kaheahelalise DNA vastaste antikehade tekke esinemissagedus patsientidel, kellel neid algtasemel ei esinenud, 1,1%.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilises uuringus on annust piirava toksilisuse ilmnemiseta intravenoosselt manustatud ühekordseid annuseid kuni 10 mg/kg. Üleannustamise korral on soovitatav patsienti jälgida kõrvaltoimete nähtude või sümptomite suhtes ja alustada otsekohe sobiva sümptomaatilise raviga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosuppressandid, tuumorinekroosifaktori alfa (TNF-alfa) inhibiitorid, ATC-kood: L04AB06

Toimemehhanism

Golimumab on inimese monoklonaalne antikeha, mis moodustab kõrge afiinsusega stabiilseid komplekse nii lahustuvate kui ka transmembraansete inimese TNF- α bioaktiivsete vormidega, mis takistab TNF- α seondumist selle retseptoritega.

Farmakodünaamilised toimed

On näidatud, et inimese TNF-i seondumine golimumabiga neutraliseerib TNF- α poolt indutseeritud rakupinna adhesioonimolekuli E-selektiini, veresoone seina adhesioonimolekuli (VCAM)-1 ja intertellsulaarse adhesioonimolekuli (ICAM)-1 ekspressiooni inimese endoteelirakkudes. *In vitro* inhibeeris golimumab ka TNF-i poolt indutseeritud interleukiini (IL)-6, IL-8 ja granulotsüütide-makrofaagide kolooniaid stimuleeriva faktori (GM-CSF) sekretsiooni inimese endoteelirakkudes.

Võrreldes platseebogrupiga täheldati C-reaktiivse valgu (CRV) taseme normaliseerumist. Ravi Simponiga vähendas võrreldes lähteväärtustega olulisel määral IL-6, ICAM-1, maatriksi-metalloproteinaas-3 (MMP-3) ja vaskulaarse endoteeliaalse kasvufaktori (VEGF) sisaldust seerumis võrreldes kontrollgrupiga. Lisaks vähenes reumatoidartriidi ja anküloseeriva spondüliidiga

patsientidel TNF- α ja psoriaatilise artriidiga patsientidel IL-8 sisaldus. Neid muutusi täheldati esmasel hindamisel (4. nädalal) pärast Simponi esimest manustamist ja need säilisid üldiselt 24 nädala jooksul.

Kliiniline efektiivsus

Reumatoidartriit

Simponi efektiivsust on demonstreeritud kolmes mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrollitud uuringus, milles osales enam kui 1500 patsienti vanuses ≥ 18 aasta, kellel oli mõõdukal kuni raskel kujul aktiivne reumatoidartriit diagnoositud Ameerika Reumatoloogia Kolleegiumi (ACR) kriteeriumite järgi vähemalt 3 kuud enne sõeluuringut. Patsientidel oli vähemalt 4 turses ja 4 valulikku liigest. Simponit või platseebot manustati subkutaanselt iga 4 nädala järel.

Uuringus GO-FORWARD hinnati 444 patsienti, kellel esines aktiivne reumatoidartriit vaatamata stabiilsete metotreksaadi annuste manustamisele (vähemalt 15 mg nädalas) ja keda ei olnud enne TNF-i inhibeeriva ravimiga ravitud. Patsiendid randomiseeriti gruppidesse, kus neile manustati järgmisi ravimikombinatsioone: platseebo + metotreksaat, Simponi 50 mg + metotreksaat, Simponi 100 mg + metotreksaat või Simponi 100 mg + platseebo. Patsiendid, kellele manustati platseebot + metotreksaati, lülitati Simponi 50 mg + metotreksaat ravigruppi pärast 24. nädalat. 52. nädalast jätkasid patsiendid avatud pikaajalises jätku-uuringus.

Uuringus GO-AFTER hinnati 445 patsienti, keda oli eelnevalt ravitud ühe või mitme TNF-i inhibeeriva ravimiga (adalimumab, etanertsept või infliksimab). Patsiendid randomiseeriti gruppidesse, kus neile manustati platseebot, Simponit annuses 50 mg või Simponit annuses 100 mg. Patsientidel lubati uuringu ajal jätkata samaaegset DMARD-ravi metotreksaadi, sulfasalasiini (SSZ) ja/või hüdroksüklorokviiniga (HCQ). Eelneva TNF-i inhibeeriva ravi katkestamise põhjused olid efektiivsuse puudumine (58%), talumatus (13%) ja/või muud põhjused peale ohutuse või efektiivsuse (29%, enamasti rahalised põhjused).

Uuringus GO-BEFORE hinnati 637 aktiivse reumatoidartriidiga patsienti, keda ei olnud varem ravitud metotreksaadiga ja kes ei olnud saanud varem ravi ka TNF-i antagonistiga. Patsiendid said randomiseeritult kas platseebot + metotreksaati, 50 mg Simponit + metotreksaati, 100 mg Simponit + metotreksaati või 100 mg Simponit + platseebot. Pärast 52. nädalat kaasati patsiendid pikaajagsesse avatud jätku-uuringusse, kus varem platseebot + metotreksaati saanud patsiendid said 50 mg Simponit + metotreksaati, kui neil oli vähemalt üks valulik või turses liiges.

Uuringu GO-FORWARD esmane (ühis-)tulemusnäitaja oli patsientide protsent, kes saavutasid 14. nädalaks ACR-i kriteeriumide järgi vastuse 20 ja tervise hindamise küsimustiku (HAQ) tulemuse paranemise 24. nädalal võrreldes lähteväärtustega. Uuringu GO-AFTER esmane tulemusnäitaja oli patsientide protsent, kes saavutasid 14. nädalaks ACR-i kriteeriumide järgi vastuse 20. Uuringu GO-BEFORE esmane (ühis-)tulemusnäitaja oli patsientide protsent, kes saavutasid 24. nädalaks ACR-i kriteeriumide järgi vastuse 50 ning 52. nädalaks paranemise võrreldes lähteväärtusega van der Heijde modifitseeritud Sharp'i skoori (vdH-S) osas. Lisaks esmas(t)ele tulemusnäitaja(te)le hinnati täiendavalt Simponi mõju artriidi nähtudele ja sümptomitele, radiograafilist vastust ning mõju füüsilisele funktsioonile ja tervisega seotud elukvaliteedile.

Üldiselt ei täheldatud mingeid kliiniliselt olulisi erinevusi Simponi 50 mg ja 100 mg (koos samaaegselt manustatava metotreksaadiga) annustamisskeemide efektiivsuses uuringutes GO-FORWARD ja GO-BEFORE 104. nädalani ja uuringus GO-AFTER 24. nädalani. Uuringu kava järgi võis igas reumatoidartriidi uuringus uuringu arst oma äranägemise järgi pikaajalises jätku-uuringus olevate patsientide annuseid vahetada Simponi 50 mg ja 100 mg vahel.

Nähud ja sümptomid

ACR-i vastuse võtmetulemused Simponi 50 mg annuse puhul 14., 24. ja 52. nädalal GO-FORWARD, GO-AFTER ja GO-BEFORE uuringutes on näidatud tabelis 2 ja kirjeldatud allpool. Vastuseid täheldati esmasel hindamisel (4. nädalal) pärast esimese Simponi annuse manustamist.

GO-FORWARD uuringus jätkas Simponi 50 mg + metotreksaat ravigruppi randomiseeritud 89 uuringus osalejast ravi 104. nädalal 48. Nende hulgas 40, 33 ja 24 patsiendil oli 104. nädalaks ravivastus vastavalt ACR 20/50/70. Uuringusse jäänud Simponiga ravitud patsientidel täheldati 104. nädalast 256. nädalani ACR 20/50/70 ravivastust sarnastes määrades.

Uuringus GO-AFTER oli ACR 20 vastuse saavutanute protsent suurem Simponit saanud patsientide hulgas võrreldes platseebot saanud patsientidega, olenemata põhjusest, miks üks või mitu eelnevat TNF-i inhibeerivat ravikuuri katkestati.

Tabel 2
Uuringute GO-FORWARD, GO-AFTER ja GO-BEFORE kontrollitud osade efektiivsuse võtmetulemused.

	Uuring GO-FORWARD Aktiivne reumatoidartriit vaatamata ravile metotreksaadiga		Uuring GO-AFTER Aktiivne reumatoidartriit, eelnevalt ravitud ühe või mitme TNF-i inhibeeriva ravimiga		Uuring GO-BEFORE Aktiivne reumatoidartriit, varem metotreksaadiga mitteravitud	
	Platseebo + metotreksaat	Simponi 50 mg + metotreksaat	Platseebo	Simponi 50 mg	Platseebo + metotreksaat	Simponi 50 mg + metotreksaat
n ^a	133	89	150	147	160	159
Ravile reageerinud patsiendid, %						
ACR 20						
14. nädal	33%	55%*	18%	35%*	NA	NA
24. nädal	28%	60%*	16%	31% P = 0,002	49%	62%
52. nädal	NA	NA	NA	NA	52%	60%
ACR 50						
14. nädal	10%	35%*	7%	15% p = 0,021	NA	NA
24. nädal	14%	37%*	4%	16%*	29%	40%
52. nädal	NA	NA	NA	NA	36%	42%
ACR 70						
14. nädal	4%	14% p = 0,008	2%	10% p = 0,005	NA	NA
24. nädal	5%	20%*	2%	9% p = 0,009	16%	24%
52. nädal	NA	NA	NA	NA	22%	28%

^a n viitab randomiseeritud patsientidele; iga kord hinnatud patsientide tegelik arv võib erinevatel ajahetkedel erinev olla.

* p ≤ 0,001

NA: pole asjakohane

GO-BEFORE uuringus ei täheldatud mõõduka kuni raske reumatoidartriidiga patsientidel esmase analüüsi osas (ACR 50 kombineeritud Simponi 50 mg ja 100 mg + metotreksaadi grupis vs. Ainult metotreksaadi grupp) 24. nädalal statistiliselt olulist erinevust (p = 0,053). 52. nädalal täheldati patsientide üldpopulatsioonis Simponi 50 mg + metotreksaadi grupis ainult metotreksaadi grupiga võrreldes suuremat patsientide protsenti, kellele saavutati ACR-i vastus, aga see erinevus ei olnud statistiliselt oluline (vt tabel 2). Lisaks sellele viidi läbi täiendavad analüüsid patsientide alamgruppides, mis esindasid raske, aktiivse ja progresseeruva reumatoidartriidiga patsientide populatsioone. Nimetatud patsientide populatsioonides täheldati üldpopulatsiooniga võrreldes Simponi 50 mg + metotreksaadi grupis üldiselt suuremat toimet kui ainult metotreksaadi grupis.

GO-FORWARD ja GO-AFTER uuringutes täheldati haiguse aktiivsuse skaalal (DAS)28 kliiniliselt tähenduslikke ja statistiliselt olulisi vastuseid igal eelnevalt määratletud ajahetkel 14. ja 24. ravinädalal (p ≤ 0,001). Nende patsientide hulgas, kes jäid neile uuringu alguses randomiseeritud Simponi ravile,

säilisid (DAS)28 ravivastused 104 nädala jooksul. Uuringusse jäänud Simponiga ravitud patsientidel olid (DAS)28 ravivastused sarnased 104. nädalast 256. nädalani.

GO-BEFORE uuringus hinnati olulist kliinilist vastust, mis oli defineeritud kui ACR 70 vastuse säilimine 6-kuulise pideva perioodi vältel. 52. nädalal saavutati oluline kliiniline vastus 15%-l patsientidest Simponi 50 mg + metotreksaadi grupis võrrelduna 7%-ga patsientidest platseebo + metotreksaadi grupis (0 = 0,018). 96 patsienti 159-st, kes olid randomiseeritud Simponi 50 mg + metotreksaadi gruppi, said 104. nädalal veel seda ravi. Neist oli 104. nädalal ACR 20/50/70 vastusega tegemist vastavalt 85, 66 ja 53 patsiendil. Uuringusse jäänud Simponiga ravitud patsientidel täheldati 104. nädalast 256. nädalani ACR 20/50/70 ravivastust sarnastes määrades.

Radiograafiline vastus

GO-BEFORE uuringus kasutati struktuursete kahjustuste raskusastme hindamiseks vdH-S skoori muutust võrreldes lähtetasemega, mis kujutab endast struktuursete muutuste ühendskoori, mis radiograafiliste näitajate alusel mõõdab liigese erosioonide arvu ja raskusastet ning liigeseõõne ahenemist käte/randme ja jala liigestes. Võtmetulemused Simponi 50 mg annuse kohta on esitatud tabelis 3.

Patsientide arv, kellel ei täheldatud uusi erosioone, või kellel vdH-S üldskoori muutus võrreldes lähtetasemega oli ≤ 0 , oli Simponi ravigrupis oluliselt suurem kui kontrollgrupis ($p = 0,003$). Radiograafilised muutused, mida täheldati 52. nädalal, püsisid kuni 104. nädalani. Uuringusse jäänud Simponiga ravitud patsientidel olid radiograafilised muutused 104. nädalast 256. nädalani sarnased.

Tabel 3
Keskmiised radiograafilised muutused (SD) vdH-S üldskoori osas võrreldes lähtetasemega 52. nädalal uuringu GO-BEFORE üldpopulatsioonis

	Platseebo + metotreksaat	Simponi 50 mg + metotreksaat
n ^a	160	159
Üldskoor		
Lähtetase	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Muutus võrreldes lähtetasemega	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Erosioonide skoor		
Lähtetase	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Muutus võrreldes lähtetasemega	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
JSN-i skoor		
Lähtetase	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Muutus võrreldes lähtetasemega	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

^a n tähistab randomiseeritud patsiente

* $p = 0,015$

** $p = 0,044$

Füüsiline funktsioon ja tervisega seotud elukvaliteet

Uuringutes GO-FORWARD ja GO-AFTER kasutati füüsilise funktsiooni ja invaliidsuse hindamiseks eraldi tulemusnäitajatena puude indeksit (*Health Assessment Questionnaire Disability Index*, HAQ-DI). Nendes uuringutes näidati võrreldes kontrollgrupiga Simponi kasutamisel 24. nädalaks kliiniliselt tähendusrikast ja statistiliselt olulist HAQ-DI väärtuse paranemist võrreldes lähteväärtusega. Nende patsientide hulgas, kes jäid neile uuringu alguses randomiseeritud Simponi ravile, säilis HAQ-DI väärtuse paranemine 104 nädala jooksul. Uuringusse jäänud Simponiga ravitud patsientidel olid HAQ-DI väärtuste paranemine 104. nädalast 256. nädalani sarnane.

Uuringus GO-FORWARD näidati Simponi puhul võrreldes platseeboga kliiniliselt tähendusrikast ja statistiliselt olulist paranemist tervisega seotud elukvaliteedis, mõõdetuna SF-36 füüsilise komponendi skoori alusel 24. nädalaks. Nende patsientide hulgas, kes jäid neile uuringu alguses randomiseeritud Simponi ravile, säilis SF-36 füüsilise komponendi paranemine 104 nädala jooksul. Uuringusse jäänud Simponiga ravitud patsientidel olid SF-36 füüsilise komponendi paranemine 104. nädalast 256. nädalani sarnane. Uuringutes GO-FORWARD ja GO-AFTER täheldati statistiliselt olulist

väsimuse vähenemist, mõõdetuna kroonilise haiguse ravi funktsionaalse hindamise väsimuse (FACIT-F) skaala abil.

Psoriaatiline artriit

Simponi efektiivsust ja ohutust on hinnatud mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrollitud uuringus (GO-REVEAL), milles osales 405 täiskasvanud patsienti, kellel esines aktiivne psoriaatiline artriit (≥ 3 turses liigest ja ≥ 3 valulikku liigest) vaatamata ravile mittesteroidse põletikuvastase aine (NSAID) või DMARD-iga. Selles uuringus osalenud patsientidel oli psoriaatiline artriiti diagnoositud vähemalt 6 kuud varem ja neil esines uuringu ajal vähemalt kerge psoriaatiline haigus. Uuringusse kaasati kõigi psoriaatilise artriidi alatüüpidega patsiendid, sh polüartikulaarne artriit, mille puhul reumatoidsõlmekesi ei esinenud (43%), asümmeetriline perifeerne artriit (30%), distaalsete interfalangeaalligeste (DIP) artriit (15%), spondüliit koos perifeerse artriidiga (11%) ja mutileeriv artriit (1%). Eelnev ravi TNF-i inhibeeriva ravimiga ei olnud lubatud. Simponit või platseebot manustati subkutaanselt iga 4 nädala järel. Patsiendid randomiseeriti gruppidesse, kus neile manustati platseebot, Simponi 50 mg või Simponi 100 mg. Patsientidele, kes said platseebot, hakati 24 nädala möödudes manustama Simponit 50 mg. 52. nädalast jätkasid patsiendid avatud pikaajalises jätku-uuringus. Ligikaudu 48% patsientidest jätkas stabiilsete metotreksaadi annuste (≤ 25 mg nädalas) kasutamist. Uuringu esmased ühistulemusnäitajad oli patsientide protsent, kes saavutas ACR 20 vastuse 14. nädalaks ja muutuse psoriaatilise artriidi modifitseeritud vdH-S üldskooris 24. nädalal võrreldes lähteväärtustega.

Üldiselt ei täheldatud mingeid kliiniliselt olulisi erinevusi Simponi 50 mg ja 100 mg annustamisskeemide efektiivsuses 104. nädalani. Uuringu kava järgi võis uuringu arst oma äranägemise järgi pikaajalises jätku-uuringus olevate patsientide annuseid vahetada Simponi 50 mg ja 100 mg vahel.

Nähud ja sümptomid

Võtmetulemused 14. ja 24. nädalal 50 mg annuse puhul on näidatud tabelis 4 ja kirjeldatud allpool.

Tabel 4
Uuringu GO-REVEAL efektiivsuse võtmetulemused

	Platseebo	Simponi 50 mg*
n ^a	113	146
Ravile reageerinud patsiendid, %		
ACR 20		
14. nädal	9%	51%
24. nädal	12%	52%
ACR 50		
14. nädal	2%	30%
24. nädal	4%	32%
ACR 70		
14. nädal	1%	12%
24. nädal	1%	19%
PASI^b 75^c		
14. nädal	3%	40%
24. nädal	1%	56%

* $p < 0,05$ kõigi võrdluste puhul;

^a n viitab randomiseeritud patsientidele; iga kord hinnatud patsientide tegelik arv võib erinevatel ajahetkedel erinev olla

^b Psoriaasist haaratud pinna ja selle raskusastme indeks

^c Põhineb patsientide alagrupil, kelle kehapiindala haaratus oli algtasemel $\geq 3\%$ – platseebogrupis 79 patsienti (69,9%) ja Simponi 50 mg grupis 109 patsienti (74,3%).

Vastust täheldati esmasel hindamisel (4. nädalal) pärast Simponi esimest manustamist. 14. nädalal täheldati sarnaseid ACR 20 vastuseid patsientidel, kellel esinesid järgmised psoriaatilise artriidi alatüübid: polüartikulaarne artriit, mille puhul reumatoidsõlmekesi ei esinenud ja asümmeetriline perifeerne artriit. Teiste psoriaatilise artriidi alatüüpidega patsientide arv oli liiga väike, et selle põhjal

tähendusrikast hinnangut anda. Simponit saanud patsientide gruppides täheldatud ravivastused olid sarnased olenemata sellest, kas patsiendid kasutasid samaaegselt metotreksaati või mitte.

146 patsiendi hulgest, kes olid randomiseeritud gruppi, kus neile manustati Simponit 50 mg, olid 104. nädalal sellel samal ravil 70 neist. Neist 70 patsiendist oli ACR 20/50/70 vastus vastavalt 64, 46 ja 31 patsiendil. Uuringusse jäänud Simponiga ravitud patsientidel täheldati 104. nädalast 256. nädalani ACR 20/50/70 ravivastust sarnastes määrades.

14. ja 24. nädalal täheldati ka DAS 28 skaalal statistiliselt olulist vastust ($p < 0,05$).

Simponiga ravitud patsientidel täheldati 24. nädalal psoriaatilisele artriidile iseloomulike perifeersete aktiivsuse näitajate paranemist (nt turses liigeste hulk, valulike/õrnade liigeste hulk, daktüliit ja enteesiit). Ravi Simponiga parandas märkimisväärselt füüsilist funktsiooni, hinnatuna HAQ-DI alusel, samuti parandas märkimisväärselt tervisega seotud elukvaliteeti, mõõdetuna SF-36 küsimustiku füüsilise ja vaimse komponendi summaarse skoori alusel. Patsientide hulgas, kes jätkasid ravi Simponiga grupis, kuhu oli neid uuringu alguses randomiseeritud, säilisid 104. nädalal vastused DAS 28 ja HAQ-DI skaalal. Uuringusse jäänud Simponiga ravitud patsientidel olid (DAS)28 ja HAQ-DI väärtuste paranemine 104. nädalast 256. nädalani sarnane.

Radiograafiline vastus

Käte ja jalgade struktureid kahjustusi hinnati radiograafiliste näitajate alusel, vdH-S skoori lähteväärtuste muutuste alusel, modifitseeritud psoriaatilise artriidi jaoks käe distaalsete interfalangeaalliigestega (*distal interphalangeal, DIP*).

Ravi Simponi 50 mg-ga pidurdas perifeerse liigeskahjustuse progresseerumise kiirust võrreldes platseebo raviga 24. nädalal mõõdetuna modifitseeritud vdH-S üldskoori lähteväärtuste muutuste alusel (keskmine \pm SD skoor oli platseebo grupis $0,27 \pm 1,3$ võrreldes näitajatega $-0,16 \pm 1,3$ Simponi grupis; $p = 0,011$). 146 patsiendi hulgest, kes olid randomiseeritud gruppi, kus neile manustati Simponit 50 mg, oli 126 patsiendi kohta olemas röntgeni andmed 52. nädalast – neist 77%-l ei täheldatud progresseerumist võrreldes lähteväärtustega. 104. nädalal olid olemas röntgeni andmed 114 patsiendi kohta, kellest 77%-l ei täheldatud progresseerumist võrreldes lähteväärtustega. Sarnasel määral patsientidel ei täheldatud progresseerumist võrreldes lähteväärtusega 104. nädalast 256. nädalani uuringusse jäänud Simponiga ravitud patsientidel.

Aksiaalne spondüloartriit

Anküloseeriv spondüliit

Simponi efektiivsust ja ohutust hinnati mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrollitud uuringus (GO-RAISE), milles osales 356 aktiivse anküloseeriva spondüliidiga (kus Bathi anküloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsuse indeks BASDAI oli ≥ 4 ja seljavalu visuaalse analoogskaala (VAS) üldskoor oli ≥ 4 skaalal 0 kuni 10 cm) täiskasvanud patsienti. Sellesse uuringusse kaasatud patsientidel oli aktiivne haigus vaatamata käimasolevale või eelnevale ravile NSAID või DMARD-iga ja neid ei olnud varem ravitud TNF-i inhibeeriva ravimiga. Simponit või platseebot manustati subkutaanselt iga 4 nädala järel. Patsiendid randomiseeriti gruppidesse, kus neile manustati kas platseebot, Simponi 50 mg või Simponi 100 mg. Neil lubati jätkata samaaegset ravi DMARD-iga (metotreksaadi, sulfasalasiini ja/või hüdroksüklorokviiniga). Uuringu esmane tulemusnäitaja oli patsientide protsent, kes saavutas 14. nädalal anküloseeriva spondüliidi hindamise uuringu grupis (*Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group, ASAS*) vastuse 20. Platseebokontrollitud efektiivsuse andmeid koguti ja analüüsiti 24 nädala jooksul.

ACR-i vastuse võtmetulemused 50 mg annuse puhul on näidatud tabelis 5 ja kirjeldatud allpool. Üldiselt ei täheldatud mingeid kliiniliselt olulisi erinevusi Simponi 50 mg ja 100 mg annustamisskeemide efektiivsuses 24 nädalani. Uuringu kava järgi võis uuringu arst oma äranägemise järgi pikaajalises jätku-uuringus olevate patsientide annuseid vahetada Simponi 50 mg ja 100 mg vahel.

Tabel 5
Uuringu GO-RAISE efektiivsuse võtmetulemused.

	Platseebo	Simponi 50 mg*
n ^a	78	138
Ravile reageerinud patsiendid, %		
ASAS 20		
14. nädal	22%	59%
24. nädal	23%	56%
ASAS 40		
14. nädal	15%	45%
24. nädal	15%	44%
ASAS 5/6		
14. nädal	8%	50%
24. nädal	13%	49%

* $p \leq 0,001$ kõigi võrdluste puhul

^a n viitab randomiseeritud patsientidele; iga kord hinnatud patsientide tegelik arv võib erinevatel ajahetkedel erinev olla

Uuringusse jäänud Simponiga ravitud patsientidel oli patsientide osakaal ASAS 20 ja ASAS 40 ravivastusega 24. nädalast 256. nädalani sarnane.

14. ja 24. nädalal täheldati statistiliselt olulisi ravivastuseid ka BASDAI 50, 70 ning 90 ($p \leq 0,017$) hindamisel. Haiguse aktiivsuse võtmenäitajate paranemist täheldati esmasel hindamisel (4. nädalal) pärast Simponi esimest manustamist ja need säilisid 24 nädala jooksul. Uuringusse jäänud Simponiga ravitud patsientidel olid BASDAI muutuse määrad lähteväärtusest 24. nädalast 256. nädalani sarnased. 14. nädalal täheldati püsivat efektiivsust ASAS 20 vastuste abil hinnatud HLA-B27 antigeeni taseme või CRV tasemete lähteväärtuste osas sõltumata sellest, kas patsiendid kasutasid samal ajal DMARD-e (metotreksaati, sulfasalasiini ja/või hüdroksüklorokviini) või mitte.

Simponi ravi tagajärjel paranes märkimisväärselt füüsiline funktsioon, hinnatuna BASFI muutustena 14. ja 24. ravinädalal, võrreldes lähteväärtusega. Tervisega seotud elukvaliteet, mõõdetuna SF-36 füüsilise komponendi skoori alusel oli samuti 14. ja 24. nädalaks märkimisväärselt paranenud. Uuringusse jäänud Simponiga ravitud patsientidel olid füüsilise funktsiooni ja tervisega seotud elukvaliteedi paranemised 24. nädalast 256. nädalani sarnased.

Radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit

GO-AHEAD

Simponi ohutust ja efektiivsust hinnati mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus (GO-AHEAD), milles osales 197 täiskasvanud patsienti, kellel oli raske aktiivne nr-axSpA (patsiendid, kes vastavad ASAS-klassifikatsiooni aksiaalse spondüloartriidi kriteeriumidele, kuid ei vasta anküloseeriva spondüliidi modifitseeritud New Yorgi kriteeriumidele). Sellesse uuringusse kaasatud patsientidel oli aktiivne haigus (kus BASDAI oli ≥ 4 ja seljavalu visuaalse analoogskaala (VAS) üldskoor ≥ 4 , mõlemad skaalal 0 kuni 10 cm) vaatamata käimasolevale või eelnevale ravile NSAID-ga ning nad ei olnud eelnevalt saanud bioloogilist ravi, sh TNF-i vastast ravi. Patsiendid randomiseeriti gruppidesse, kus neile manustati kas platseebot või Simponi 50 mg subkutaanselt iga 4 nädala järel. 16. nädalal algas uuringu avatud faas, kus kõikidele patsientidele manustati Simponi 50 mg iga 4 nädala järel kuni 48. nädalani ning milles efektiivsuse hindamine toimus 52. nädalani ja ohutusalaselt jälgiti 60. nädalani. Ligikaudu 93% patsientidest, kes said Simponit avatud jätku-uuringu algul (16. nädalal), jätkasid seda ravi kuni uuringu lõpuni (52. nädalal). Analüüsiitii nii üldpopulatsiooni (AT, N = 197) kui ka objektiivsete põletiknäitajatega (OSI, N = 158, defineeritud CRV taseme tõusu ja/või algandmetes sakroiliidi esinemisega MRT käigus) populatsiooni. Platseebokontrollitud efektiivsuse andmeid koguti ja analüüsiiti 16 nädala jooksul. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli patsientide hulk, kes saavutas 16. nädalal anküloseeriva spondüliidi hindamise uuringu grupis (ASAS) vastuse 20. Peamised tulemused on toodud tabelis 6 ja kirjeldatud allpool.

Tabel 6
Uuringu GO-AHEAD põhilised efektiivsuse tulemused 16. nädalal

Nähtude ja sümptomite paranemine				
	Kogu ravitud populatsioon (AT)		Objektiivsete põletikunähtudega populatsioon (OSI)	
	Platseebo	Simponi 50 mg	Platseebo	Simponi 50 mg
n ^a	100	97	80	78
Ravile reageerinud patsiendid, %				
ASAS 20	40%	71%**	38%	77%**
ASAS 40	23%	57%**	23%	60%**
ASAS 5/6	23%	54%**	23%	63%**
ASAS osaline remissioon	18%	33%*	19%	35%*
ASDAS-C ^b < 1,3	13%	33%*	16%	35%*
BASDAI 50	30%	58%**	29%	59%**
Põletiku vähenemine sakroiliakaalses liigeses (SI) MRT põhjal				
	Platseebo	Simponi 50 mg	Platseebo	Simponi 50 mg
n ^c	87	74	69	61
Keskmine muutus SPARCC ^d MRT Sakroiliakaalse liigese skooris	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

^a n tähistab randomiseeritud ja ravitud patsiente

^b Anküloseeriva spondüliidi haigusaktiivsuse skoor, C-reaktiivne valk (AT-Platseebo, N = 90; AT-Simponi 50 mg, N = 88; OSI-Platseebo, N = 71; OSI-Simponi 50 mg, N = 71)

^c n tähistab patsientide arvu, kellel on MRT andmed nii algtasemel kui ka 16. nädalal

^d SPARCC (Kanada Spondüloartriidi Uurimise Konsortium)

** p < 0,0001 Simponi vs. Platseebo

* p < 0,05 Simponi vs. Platseebo

Raskelt kulgeva aktiivse nr-axSpA nähtude ja sümptomite statistiliselt oluline paranemine võrreldes platseebogrupiga ilmnis Simponi 50 mg saanud patsientidel 16. nädalaks (tabel 6). Paranemist täheldati esimesel hindamisel (4. nädal) pärast Simponi esmast manustamist. MRT-ga mõõdetud SPARCC skoor näitas Simponi 50 mg saanud patsientidel statistiliselt olulist SI liigesepõletiku vähenemist 16. nädalal võrreldes platseebogrupiga (tabel 6). Valu näitajates, hinnatuna üldise seljavalu ja öise seljavalu visuaalsel analoogskaalal, ning haiguse aktiivsuses, mõõdetuna ASDAS C järgi, täheldati samuti statistiliselt olulist paranemist 16. nädalal võrreldes algtasemega patsientidel, kes said Simponi 50 mg võrreldes platseebot saanutega (p < 0,0001).

Simponi 50 mg ravi saanud patsientidel täheldati võrreldes platseebot saanud patsientidega statistiliselt olulist paranemist selja liikuvuses, hinnatuna BASMI (*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*) järgi ja füüsilises võimekuses, hinnatuna BASFI järgi (p < 0,0001). Simponiga ravitud patsientide tervisega seotud elukvaliteet paranes oluliselt, hinnatuna ASQoL-i ja EQ-5D järgi, ning täheldati füüsiliste ja vaimsete parameetrite paranemist SF-36 järgi. Võrreldes platseebogrupiga paranes oluliselt ka nende produktiivsus, mida hinnati üldise töövõime tõusu järgi ja aktiivsus, mida hinnati WPAI küsimustiku alusel.

Kõik eespool kirjeldatud tulemusnäitajad ilmnisid statistiliselt olulistena ka OSI populatsioonis 16. nädalal.

Nähtude ja sümptomite, selja liikuvuse, füüsilise võimekuse, elukvaliteedi ja produktiivsuse paranemine, mida täheldati nii AT kui OSI populatsioonides Simponi 50 mg annusega ravitud patsientidel 16. nädalal, püsis uuringusse jäänutel ka 52. nädalal.

GO-BACK

Golimumabiga ravi jätkamise (täielik raviskeem või vähendatud annustamissagedus) efektiivsust ja ohutust võrreldes ravi ärajätmisega hinnati aktiivse nr-axSpA-ga täiskasvanud patsientidel (18...45-aastased), kellel esines püsiv remissioon 10 kuud kestnud iga kuu manustatava avatud ravi ajal Simponiga (GO-BACK). Sobivad patsiendid (kes saavutasid kliinilise ravivastuse 4. kuuks ja haiguse mitteaktiivse staatuse (ASDAS < 1,3) nii 7. kui ka 10. kuuks), kes sisenesid topeltpimedasse ravi ärajätmise faasi, randomiseeriti jätkama iga kuu manustatavat ravi Simponiga (täielik raviskeem, N = 63), saama iga 2 kuu järel ravi Simponiga (vähendatud raviskeem, N = 63) või saama iga kuu manustatavat platseebot (ravi ärajätmine, N = 62) kuni ligikaudu 12 kuu jooksul.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kellel ei esinenud haiguse ägenemist. Patsientidel, kellel esines ägenemine, st kellel oli 2 järjestikusel hindamisel tuvastatud ASDAS, mis mõlemal korral näitas kas absoluutset skoori $\geq 2,1$ või ravi ärajätmise järgset suurenemist $\geq 1,1$ võrreldes 10. kuuga (avatud perioodi lõpp), alustati kliinilise ravivastuse kirjeldamiseks taas Simponi manustamist üks kord kuus avatud korduvravi faasis.

Kliiniline ravivastus pärast topeltpimedat ravi ärajätmist

188 mitteaktiivse haigusega patsiendi seas, kes said vähemalt ühe annuse topeltpimedat ravi, ei esinenud haiguse ägenemist oluliselt ($p < 0,001$) suuremal osakaalul patsientidest, kui nad jätkasid Simponi kasutamist kas täieliku (84,1%) või vähendatud (68,3%) raviskeemi järgi võrreldes ravi ärajätmisega (33,9%) (tabel 7).

Tabel 7
Ägenemiseta osalejate osakaalu analüüs^a
Täieliku analüüsivalimi populatsioon (2. periood – topeltpime)

Ravi	n/N	%	% erinevus vs. platseebo	
			Hinnanguline (95% CI) ^b	p-väärtus ^b
GLM SC QMT	53/63	84,1	50,2 (34,1; 63,6)	< 0,001
GLM SC Q2MT	43/63	68,3	34,4 (17,0; 49,7)	< 0,001
Platseebo	21/62	33,9		

Täielik analüüsivalim hõlmab kõiki randomiseeritud osalejaid, kes saavutasid 1. perioodil mitteaktiivse haiguse ja said vähemalt ühe annuse pimendatud uuringu ravi.

^a Määratletud kui ASDAS kahel järjestikusel visiidil, mis mõlemal korral näitas kas absoluutset skoori $\geq 2,1$ või ravi ärajätmise järgset suurenemist $\geq 1,1$ võrreldes 10. kuuga (23. visiit).

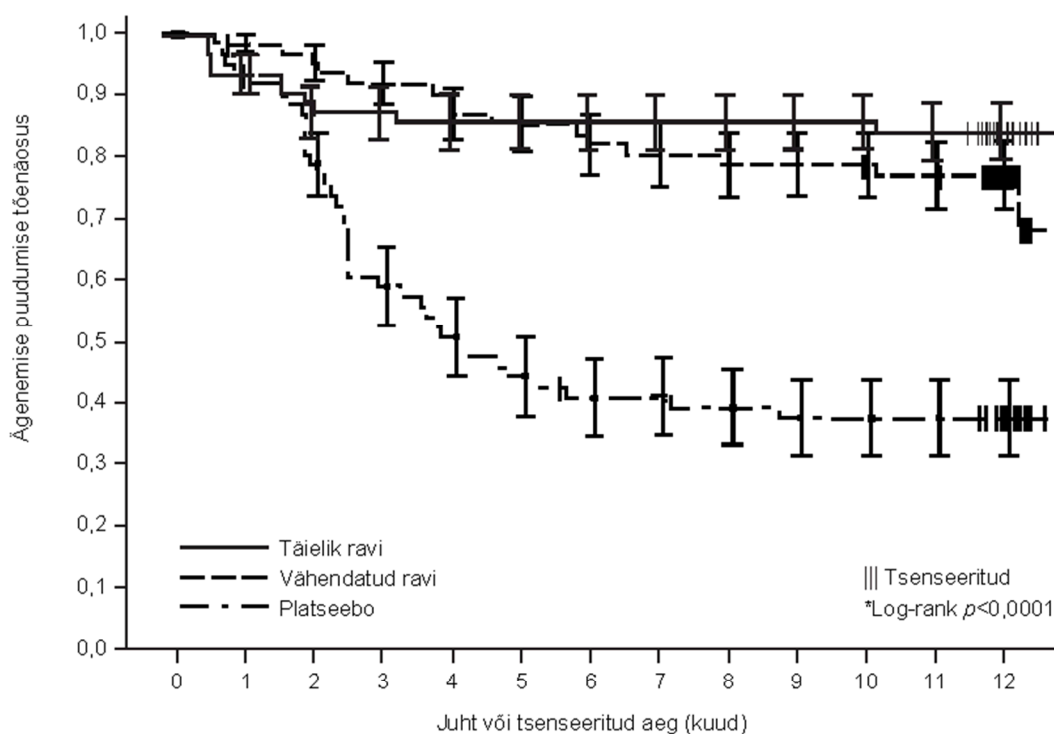
^b I tüüpi veamäära mitme ravivõrdluse (GLM SC QMT vs. platseebo ja GLM SC Q2MT vs. platseebo) puhul kontrolliti järjestikuse (astmelise vähendamise) testimise protseduuri abil. Tuletatud stratifitseeritud Miittineni ja Nurminen meetodi põhjal, kusjuures stratifitseerimistegur oli CRV tase (> 6 mg/l või ≤ 6 mg/l).

Osalejad, kes katkestasid ravi 2. perioodil enneaegselt ja enne „ägenemist“, loetakse „ägenemisega“ uuritavateks.

N = osalejate koguarv; n = ägenemiseta osalejate arv; GLM = golimumab; SC = subkutaanne, QMT = manustamine üks kord kuus; Q2MT = manustamine iga kahe kuu järel.

Joonisel 1 on näidatud esimese ägenemiseni kulunud aja erinevus ravi ärajätmise rühma ja kummagi Simponi ravirühma vahel (logaritmilise astaktesti (*log-rank*) $p < 0,0001$ kummagi võrdluse puhul). Platseeborühmas algasid ägenemised ligikaudu 2 kuud pärast Simponi kasutamise lõpetamist, kusjuures enamik ägenemisi esinesid 4 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist (joonis 1).

Joonis 1: Kaplani-Meieri analüüs: aeg esimese ägenemiseni



Riskiga osalejad

GLM QMT	63	59	55	55	54	54	54	54	54	54	53	24
GLM Q2MT	63	61	58	56	53	52	50	49	48	48	46	19
PBO	62	57	48	36	31	27	24	24	23	22	22	10

*Tulemusnäitaja ei ole mitmesuse suhtes kohandatud. Stratifitseeritud CRP taseme järgi (> 6 mg/l või ≤ 6 mg/l). Ägenemist määratleti kui ASDAS kahel järjestikusel visiidil, mis mõlemal korral näitas kas absoluutset skoori ≥ 2,1 või ravi ärajätmisele järgnevat suurenemist ≥ 1,1 võrreldes 10. kuuga (23. visiit). Ägenemiseta osalejad tsenseeriti ravi lõpetamise ajal või 2. perioodi topeltpimedas ravi 13. kuul. 2. perioodi algus vastab täieliku analüüsivalimi Kaplani-Meieri analüüsi 1. päevale.

Kliiniline ravivastus pärast haiguse ägenemise korduvravi

Kliiniline ravivastus määratleti BASDAI paranemisena ≥ 2 või $\geq 50\%$ võrreldes kahele järjestikusele haiguse ägenemisele omistatud BASDAI skoori keskmisega. Vähendatud annustamise või ravi ärajätmise skeemides osalenud 53 patsiendist, kellel oli kinnitatud haiguse ägenemine, saavutas 51 (96,2%) kliinilise ravivastuse Simponile esimese 3 kuu jooksul pärast korduvravi, ehkki kõigi 3 kuu kestel suutis seda säilitada väiksem hulk patsiente (71,7%).

Haavandiline koliit

Simponi efektiivsust hinnati kahes randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga kliinilises uuringus täiskasvanud patsientidel.

Induktsioonravi uuringus (*PURSUIT-Induction*) hinnati mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidiga (Mayo skoor 6 kuni 12; endoskoopia alaskoor ≥ 2) patsiente, kes ei allunud adekvaatselt tavapärasele ravile või kellel esines tavapärase ravi suhtes talumatus või kes pidid võtma kortikosteroide. Uuringu annuse määramise osas randomiseeriti 761 patsienti saama kas subkutaanselt 400 mg Simponit 0. nädalal ja 200 mg 2. nädalal või subkutaanselt 200 mg Simponit 0. nädalal ja 100 mg 2. nädalal või subkutaanselt platseebot 0. ja 2. nädalal. Samal ajal olid lubatud püsivates annustes suu kaudu manustatud aminosalitsülaadid, kortikosteroidid ja/või immunomoduleerivad ained. Antud uuringus hinnati Simponi efektiivsust 6 nädala jooksul.

Säilitusravi uuringu (*PURSUIT-Maintenance*) tulemused põhinesid 456 patsiendi hindamisel, kes saavutasid kliinilise ravivastuse pärast eelnevat induktsioonravi Simponiga. Patsiendid randomiseeriti

saama subkutaanselt Simponit 50 mg, 100 mg või platseebot iga 4 nädala järel. Samal ajal olid lubatud püsivates annustes suu kaudu manustatud aminosäilitsülaadid ja/või immunomoduleerivad ained. Kortikosteroidide annust vähendati säilitusravi uuringu alguses. Antud uuringus hinnati Simponi efektiivsust 54 nädala jooksul. Patsiendid, kes läbisid kogu säilitusravi uuringu 54. nädalani, jätkasid ravi jätku-uuringus, mille efektiivsust hinnati 216. nädalani. Jätku-uuringu efektiivsuse hindamisel lähtuti muutustest kortikosteroidide kasutamises, arsti üldhinnangust (PGA, *Physician's Global Assessment*) haiguse aktiivsusele ning elukvaliteedi paranemisest põletikulise soolehaiguse küsimustiku (IBDQ, *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*) alusel.

Tabel 8
Uuringute PURSUIT-Induction ja PURSUIT-Maintenance peamised efektiivsusenäitajad

PURSUIT-Induction			
	Platseebo N = 251	Simponi 200/100 mg N = 253	
Patsientide protsent			
Kliinilise ravivastusega patsiendid 6. nädalal ^a	30%	51%**	
Kliinilise remissiooniga patsiendid 6. nädalal ^b	6%	18%**	
Limaskesta paranemisega patsiendid 6. nädalal ^c	29%	42%*	
PURSUIT-Maintenance			
	Platseebo^d N = 154	Simponi 50 mg N = 151	Simponi 100 mg N = 151
Patsientide protsent			
Ravivastuse säilitamine (kliinilise ravivastusega patsiendid 54 nädala jooksul) ^e	31%	47%*	50%**
Püsiv remissioon (kliinilise remissiooniga patsiendid nii 30. nädalal kui ka 54. nädalal) ^f	16%	23% ^g	28%*

N = patsientide arv

** p ≤ 0,001

* p ≤ 0,01

^a Defineeritud kui Mayo skoori langus ≥ 30% ja ≥ 3 punkti võrra võrreldes lähtetasemega, millega kaasneb pärasoole veritsuse alaskoori langus ≥ 1 võrra, või pärasoole veritsuse alaskoor 0 või 1.

^b Defineeritud kui Mayo skoor ≤ 2 punkti, millest ükski individuaalne alaskoor ei ole > 1.

^c Defineeritud kui 0 või 1 Mayo skoori endoskoopia alaskooril.

^d Ainult Simponi induktsioon.

^e Patsientidel hinnati haavandilise koliidi aktiivsust osalise Mayo skoori abil iga 4 nädala järel (endoskoopia kinnitas ravivastuse kadu). Seega patsient, kellel ravivastus säilis, näitas pidevat kliinilist ravivastust igal hindamisel 54 nädala jooksul.

^f Patsient pidi olema remissioonis nii 30. kui ka 54. nädalal (ilma et ravivastus oleks kordagi kadunud 54 nädala jooksul), et saavutada püsiv remissioon.

^g Alla 80 kg kehakaaluga patsientide seas saavutas püsiva kliinilise remissiooni suurem osa 50 mg säilitusravi saanud patsientidest võrreldes platseebot saanud patsientidega.

Simponi ravi saanud patsientidest 50 mg grupis (42%, nominaalne p-väärtus < 0,05) ja 100 mg grupis (42%, p < 0,005) saavutas võrreldes platseebo grupi patsientidega (27%) suurem osa püsiva limaskesta paranemise (patsiendid limaskesta paranemisega nii 30. kui ka 54. nädalal).

PURSUIT-Maintenance uuringu alguses sai 54% patsientidest (247/456) kortikosteroide. Neist säilitas kliinilise vastuse 54. nädalaks ega võtnud 54. nädalal kortikosteroide 50 mg grupis (38%, 30/78) ja 100 mg grupis (30%, 25/82) suurem protsent patsiente kui platseebogrupis (21%, 18/87). Patsientide protsent, kes lõpetas kortikosteroidide võtmise 54. nädalaks oli suurem 50 mg grupis (41%, 32/78) ja 100 mg grupis (33%, 27/82) võrreldes platseebogrupiga (22%, 19/87). Kõigi jätku-uuringusse

sisenenud patsientide seas püsis isikute osakaal, kes kortikosteroide enam kasutama ei hakanud, üldiselt samasugusena 216. nädalani.

Patsientidele, kes ei saavutanud kliinilist ravivastust 6. nädalaks uuringus PURSUIT-*Induction*, annustati 100 mg Simponit iga 4 nädala järel uuringus PURSUIT-*Maintenance*. 14. nädalal oli 28% neist patsientidest saavutanud ravivastuse, mis defineeriti osalise Mayo skoorina (vähenemine ≥ 3 punkti võrreldes induktsiooni algusega). 54. nädalal olid nendel patsientidel täheldatud kliinilised tulemused sarnased kliiniliste tulemustega, millest teatati 6. nädalaks kliinilise ravivastuse saavutanud patsientidel.

Simponi parandas võrreldes ravi algusega 6. nädalaks oluliselt elukvaliteeti, mida mõõdeti haiguspetsiifilise küsimustiku IBDQ (*inflammatory bowel disease questionnaire*, põletikulise soolehaiguse küsimustik) abil. Simponi säilitusravi saanud patsientidel säilis IBDQ abil mõõdetud elukvaliteedi paranemine 54 nädala jooksul.

Ligikaudu 63% patsientidest, kes said Simponit jätku-uuringu alguses, jätkasid ravi kuni uuringu lõpuni (viimane golimumabi annus manustati 212. nädalal).

Immunogeensus

III faasi reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi ja anküloseeriva spondüliidi uuringute lõikes täheldati 52. nädalal golimumabivastaseid antikehi 5%-l (105/2062) golimumabiga ravitud patsientidest ning kui testiti, peaaegu kõik antikehad *in vitro* neutraliseerusid. Sarnaseid esinemissagedusi täheldati ka reumatoloogiliste näidustuste puhul. Patsientidel, kes said samaaegselt metotreksaati oli golimumabivastaste antikehade esinemissagedus väiksem kui patsientidel, kes said golimumabi ilma metotreksaadita (vastavalt ligikaudu 3% (41/1235) võrreldes 8%-ga (64/827)).

Nr-axSpA puhul täheldati 52. nädalal golimumabivastaseid antikehi 7%-l (14/193) golimumabiga ravitud patsientidest.

II ja III faasi haavandilise koliidi uuringutes täheldati 54. nädalal golimumabivastaseid antikehi 3%-l (26/946) golimumabiga ravitud patsientidest. Kuuekümmne kaheksal protsendil (21/31) antikehadega patsientidest neutraliseerusid antikehad *in vitro*. Patsientidel, kes said samaaegselt immunomodulaatoreid (asatiopriini, 6-merkaptopuriini ja metotreksaati) oli golimumabivastaste antikehade esinemissagedus väiksem kui patsientidel, kes said golimumabi ilma immunomodulaatoriteta (vastavalt 1% (4/308) võrreldes 3%-ga (22/638)). Kõigist patsientidest, kes jätkasid jätku-uuringus ja kellelt saadi hinnatavad analüüsimaterjalid 228. nädalani, tuvastati golimumabi-vastaseid antikehasid 4%-l (23/604) golimumabiga ravitud patsientidest. Kaheksakümne kahel protsendil (18/22) antikeha-positiivsetest patsientidest esinesid neutraliseerivad antikehad *in vitro*.

Antikehade olemasolu golimumabile võib suurendada süstekoha reaktsioonide riski (vt lõik 4.4). Golimumabivastaste antikehadega patsientide väike arv ei võimalda teha lõplikke järeldusi golimumabivastaste antikehade ja kliinilise efektiivsuse või ohutuse meetmete vahelise suhte osas.

Kuna immunogeensus analüüsid on ravimi- ja uuringuspetsiifilised, ei ole kohane võrrelda antikehade tekke taset erinevate ravimite puhul.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Simponiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta haavandilise koliidi korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast ühekordse annuse subkutaanset manustamist tervetele isikutele või reumatoidartriidiga patsientidele oli mediaanne golimumabi maksimaalse plasmakontsentratsiooni (T_{max}) saavutamise aeg 2...6 ööpäeva. Pärast ühekordse 50 mg golimumabi annuse subkutaanset manustamist tervetele

isikutele saavutati keskmine (\pm standardhälve) maksimaalne seerumikontsentratsioon (C_{max}) $3,1 \pm 1,4 \mu\text{g/ml}$.

Pärast ühekordse 100 mg subkutaanse annuse manustamist oli golimumabi imendumine sarnane nii manustamisel õlavarde, kõhupiirkonda kui ka reide ja keskmine absoluutne biosaadavus oli 51%. Kuna golimumabi farmakokineetika oli pärast subkutaanset manustamist ligikaudu proportsionaalne annusega, arvatakse, et golimumabi 50 mg ja 200 mg annuse absoluutne biosaadavus on sarnane.

Jaotumine

Pärast ühekordset intravenooset manustamist oli keskmine jaotusruumala $115 \pm 19 \text{ ml kg kohta}$.

Eritumine

Golimumabi süsteemne kliirens oli hinnanguliselt $6,9 \pm 2,0 \text{ ml ööpäevas kg kohta}$. Terminaalne poolväärtusaeg oli tervetel isikutel hinnanguliselt ligikaudu 12 ± 3 päeva ja samasuguseid väärtusi täheldati ka reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi või haavandilise koliidiga patsientidel.

Kui 50 mg golimumabi manustati subkutaanselt reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi või anküloseeriva spondüliidiga patsientidele iga 4 nädala järel, saavutati ravimi tasakaalukontsentratsioon vereseerumis 12. nädalaks. Pärast 50 mg golimumabi subkutaanset manustamist iga 4 nädala järel (samaaegselt metotreksaatraviga) reumatoidartriidiga patsientidele (kelle reumatoidartriit oli aktiivne vaatamata ravile metotreksaadiga) oli keskmine (\pm standardhälve) minimaalne tasakaalukontsentratsioon seerumis ligikaudu $0,6 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$, ligikaudu $0,5 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ aktiivse psoriaatilise artriidiga patsientidel ning ligikaudu $0,8 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ anküloseeriva spondüliidiga patsientidel. Golimumabi keskmine minimaalne tasakaalukontsentratsioon seerumis nr-axSpA patsientidel oli sarnane anküloseeriva spondüliidiga patsientidega, kes kasutasid 50 mg golimumabi iga 4 nädala järel.

Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi või anküloseeriva spondüliidiga patsientidel, kes ei saanud samaaegselt metotreksaati, olid golimumabi minimaalsed tasakaalukontsentratsioonid vereplasmas ligikaudu 30% võrra väiksemad kui patsientidel, kes said golimumabi koos metotreksaadiga. Piiratud arvul reumatoidartriidiga patsientidel, keda raviti subkutaanse golimumabiga 6 kuu jooksul, vähendas metotreksaadi samaaegne kasutamine golimumabi näivat kliirensit umbes 36% võrra. Samas näitas populatsiooni farmakokineetiline analüüs, et NSAID-de, suukaudselt manustatavate kortikosteroidide või sulfasalasiini samaaegne kasutamine ei mõjutanud golimumabi näivat kliirensit.

Pärast 200 mg ja 100 mg golimumabi induktsioonannuseid vastavalt 0. ja 2. nädalal ning seejärel 50 mg või 100 mg golimumabi säilitusannuste subkutaanset manustamist iga nelja nädala järel haavandilise koliidiga patsientidele, saavutati golimumabi tasakaalukontsentratsioon seerumis ligikaudu 14 nädalat peale ravi algust. Säilitusravi ajal iga nelja nädala järel subkutaanselt manustatud 50 mg või 100 mg golimumabi tulemusel oli püsiseisundi keskmine miinimumkontsentratsioon seerumis vastavalt $0,9 \pm 0,5 \mu\text{g/ml}$ ja $1,8 \pm 1,1 \mu\text{g/ml}$.

Haavandilise koliidiga patsientidele, keda raviti iga nelja nädala järel subkutaanselt manustatud 50 mg või 100 mg golimumabi annustega, ei avaldanud samaaegne immunomodulaatorite manustamine olulist mõju golimumabi püsiseisundi miinimumkontsentratsioonile.

Patsientidel, kellel olid tekkinud antikehad golimumabi suhtes, oli golimumabi minimaalne tasakaalukontsentratsioon üldiselt väike (vt lõik 5.1).

Lineaarsus

Pärast ühekordse intravenoosse annuse (annusevahemikus 0,1...10,0 mg/kg) manustamist reumatoidartriidiga patsientidele oli golimumabi farmakokineetika ligikaudu proportsionaalne annusega. Ka pärast ühekordse subkutaanse annuse (annusevahemikus 50 mg...400 mg) manustamist tervetele isikutele oli golimumabi farmakokineetika ligikaudu proportsionaalne annusega.

Kehakaalu mõju farmakokineetikale

Esines kalduvus golimumabi suuremale näivale kliirensile suurema kehakaalu puhul (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Mutageensuse uuringuid, fertiilsuse uuringuid loomadel ega pikaajalisi kartsinogeensuse uuringuid ei ole golimumabiga läbi viidud.

Hiirtel teostatud fertiilsuse ja üldise reproduktiivse funktsiooni uuringutes, kus kasutati analoogseid hiire TNF- α funktsionaalset aktiivsust selektiivselt inhibeerivaid antikehi, vähenes tiinete hiirte arv. Ei ole teada, kas see leid oli põhjustatud toimest isastele ja/või emastele isenditele. Hiirtel teostatud arengutoksilisuse uuringus, kus kasutati samu analoogseid antikehi, ja uuringus, kus *Cynomolgus*'e ahvidele manustati golimumabi, ei täheldatud toksilisust emasloomale, embrüotoksilisust ega teratogeensust.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sorbitool (E 420)

Histidiin

Histidiinvesinikkloriidmonohüdraat

Polüsorbaat 80

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida pen-süstel või süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

Simponi't võib ühekordselt hoida kuni 30 päeva temperatuuril kuni 25 °C, kuid mitte kauem kui originaalne kõlblikkusaeg, mis on trükitud karbile. Karbile tuleb kirjutada uus kõlblikkusaeg (kuni 30 päeva pärast külmkapist välja võtmist).

Kui Simponi't on säilitatud toatemperatuuril, ei tohi seda enam külmkappi tagasi panna. Simponi tuleb ära visata, kui seda ei ole kasutatud toatemperatuuril hoidmise 30 päeva jooksul.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Simponi 100 mg süstelahus pen-süstlis

1 ml lahust (I tüüpi klaasist) süstlis, millele on kinnitatud nõel (roostevabast terasest) ja nõelakate (kummist, mis sisaldab lateksit), mis paikneb pen-süstlis. Simponi on saadaval pakendites, mis sisaldavad 1 pen-süstlit ja mitmikpakendites, mis sisaldavad 3 pen-süstlit (3 üksikpakendit).

Simponi 100 mg süstelahus süstlis

1 ml lahust (I tüüpi klaasist) süstlis, millele on kinnitatud nõel (roostevabast terasest) ja nõelakate (kummist, mis sisaldab lateksit). Simponi on saadaval pakendites, mis sisaldavad 1 süstlit ja mitmikpakendites, mis sisaldavad 3 süstlit (3 üksikpakendit).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Simponit tarnitakse ühekordseks kasutamiseks mõeldud pen-süstlis, mida nimetatakse SmartJectiks või ühekordseks kasutamiseks mõeldud süstlis. Igas pakendis on juhised, kus kirjeldatakse põhjalikult pen-süstli või süstli kasutamist. Pärast külmpakist väljavõtmist tuleb pen-süstlil või süstlil lasta soojeneda toatemperatuurini, oodates ligikaudu 30 minutit enne Simponi süstimist. Pen-süstlit ega süstlit ei tohi loksutada.

Lahus on selge kuni kergelt opalestseeruv, värvusetu kuni helekollane ja võib sisaldada veidi väikseid poolläbipaistvaid või valgeid valguosakesi. Selline välimus ei ole valku sisaldavate lahuste puhul ebaharilik. Simponit ei tohi kasutada, kui lahus on kaotanud värvi, on hägune või sisaldab nähtavaid võõrosakesi.

Üldised juhised Simponi pen-süstli või süstli ettevalmistamiseks ja manustamiseks on toodud pakendi infolehes.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/546/005 1 pen-süstel
EU/1/09/546/006 3 pen-süstlit

EU/1/09/546/007 1 süstel
EU/1/09/546/008 3 süstlit

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 01.10.2009
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 19.06.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Biooloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
NL-2333 CB Leiden
Holland

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy
Co. Cork
Iirimaa

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
NL-2333 CB Leiden
Holland

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Teavitusprogrammi kuulub patsiendi meeldetuletuskaart, mida patsient peab hoidma enda käes. Kaart on ette nähtud kuupäevade ja spetsiifiliste testitulemuste ülesmärkimiseks ja meeles pidamiseks. Selle

abil on patsiendil lihtsam anda olulist infot selle ravimpreparaadiga toimuva ravi kohta teda raviva(te)le tervishoiutöötaja(te)le.

Patsiendi meeldetuletuskaardil on kirjas järgmised põhipunktid:

- Meeldetuletus patsiendile, et ta peab näitama patsiendi meeldetuletuskaarti kõigile teda ravivatele tervishoiutöötajatele, ka vältimatu abi tingimustes, ning teade tervishoiutöötajatele, et patsient kasutab Simponit.
- Teade, et vajalik on dokumenteerida ravimi nimi ja partii number.
- Nõue dokumenteerida tuberkuloosi sõeltestide tüüp, kuupäev ja tulemus.
- Et ravi Simponiga võib suurendada riski tõsise infektsiooni, oportunistlike infektsioonide, tuberkuloosi ja B-hepatiidi reaktiveerumise tekkeks ning läbimurdeinfektsiooni tekkeks pärast elusvaktsiinide manustamist imikutele, kes üsasiseselt puutusid kokku golimumabiga; ning millal võtta ühendust oma tervishoiutöötajaga.
- Ravimi välja kirjutanud arsti kontaktandmed.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

LASTEL KASUTAMISEKS ETTE NÄHTUD PEN-SÜSTLI PAPPKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Simponi 45 mg/0,45 ml süstelahus pen-süstlis
golimumab
Kasutamiseks lastel kehakaaluga < 40 kg

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 0,45 ml pen-süstel sisaldab 45 mg golimumabi.
1 ml sisaldab 100 mg golimumabi.

3. ABIAINED

Abiained: sorbitool (E420), histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80, süstevesi.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus pen-süstlis (VarioJect)
1 pen-süstel

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Mitte loksutada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Nõelakate sisaldab latekskummi. Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.
Hoida pen-süstlit toatemperatuuril karbist väljas 30 minuti jooksul enne kasutamist.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
EXP, kui on hoitud toatemperatuuril _____

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida pen-süstel välispakendis valguse eest kaitstult.

Võib ühekordselt hoida kuni 30 päeva toatemperatuuril (kuni 25 °C), kuid mitte kauem kui originaalne kõlblikkusaeg.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/546/009

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Simponi 45 mg/0,45 ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARBI SISEMUS

Enne kui te hakkate Simponit kasutama:

- lugege palun lisatud pakendi infolehte;
- ärge loksutage ravimit;
- kontrollige kõlblikkusaega ja turvariba;
- oodake 30 minutit, et ravim saavutaks toatemperatuuri.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

LASTEL KASUTAMISEKS ETTE NÄHTUD PEN-SÜSTLI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Simponi 45 mg/0,45 ml süstelahus
golimumab
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,45 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PEN-SÜSTLI PAPPKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Simponi 50 mg süstelahus pen-süstlis
golimumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 0,5 ml pen-süstel sisaldab 50 mg golimumabi.

3. ABIAINED

Abiained: sorbitool (E420), histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80, süstevesi.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus pen-süstlis (SmartJect)
1 pen-süstel

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Mitte loksutada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Nõelakate sisaldab latekskummi. Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.
Hoida pen-süstlit toatemperatuuril karbist väljas 30 minuti jooksul enne kasutamist.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
EXP, kui on hoitud toatemperatuuril _____

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida pen-süstel välispakendis valguse eest kaitstult.

Võib ühekordselt hoida kuni 30 päeva toatemperatuuril (kuni 25 °C), kuid mitte kauem kui originaalne kõlblikkusaeg.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/546/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Simponi 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC

SN

NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP 1 PEN-SÜSTLI JAOKS VAHEPEALSE PAKENDINA/OSANA MITMIKPAKENDIST (ILMA RIIGISPETSIIFILISE TEABETA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Simponi 50 mg süstelahus pen-süstlis
golimumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 0,5 ml pen-süstel sisaldab 50 mg golimumabi.

3. ABIAINED

Abiained: sorbitool (E420), histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80, süstevesi.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus pen-süstlis (SmartJect)
1 pen-süstel
Osa mitmikpakendist, mida ei või müüa eraldi

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Mitte loksutada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Nõelakate sisaldab latekskummi. Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.
Hoida pen-süstlit toatemperatuuril karbist väljas 30 minuti jooksul enne kasutamist.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
EXP, kui on hoitud toatemperatuuril _____

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida pen-süstel välispakendis valguse eest kaitstult.

Võib ühekordselt hoida kuni 30 päeva toatemperatuuril (kuni 25 °C), kuid mitte kauem kui originaalne kõlblikkusaeg.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/546/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Simponi 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP MITMIKPAKENDILE, MIS KOOSNEB 3 PAKENDIST (SH RIIGISPETSIFILINE TEAVE)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Simponi 50 mg
süstelahus pen-süstlis
golimumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 0,5 ml pen-süstel sisaldab 50 mg golimumabi.

3. ABIAINED

Abiained: sorbitool (E420), histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80, süstevesi.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus pen-süstlis (SmartJect)
Mitmikpakend: 3 (3 ühest pakendit) pen-süstlit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Mitte loksutada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Nõelakate sisaldab latekskummi. Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.
Hoida pen-süstlit toatemperatuuril karbist väljas 30 minuti jooksul enne kasutamist.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida pen-süstel välispakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/546/002 (3 pakendit, millest igäühes on 1 pen-süstel)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Simponi 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARBI SISEMUS

Enne kui te hakkate Simponit kasutama:

- lugege palun lisatud pakendi infolehte;
- ärge loksutage ravimit;
- kontrollige kõlblikkusaega ja turvariba;
- oodake 30 minutit, et ravim saavutaks toatemperatuuri.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PEN-SÜSTLI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Simponi 50 mg süstelahus
golimumab
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,5 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

SÜSTLI PAPPKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Simponi 50 mg süstelahus süstlis
golimumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 0,5 ml süstel sisaldab 50 mg golimumabi.

3. ABIAINED

Abiained: sorbitool (E420), histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80, süstevesi.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis
1 süstel

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Mitte loksutada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Nõelakate sisaldab latekskummi. Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.
Hoida süstlit toatemperatuuril karbist väljas 30 minuti jooksul enne kasutamist.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
EXP, kui on hoitud toatemperatuuril _____

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida süstel välispakendis valguse eest kaitstult.

Võib ühekordselt hoida kuni 30 päeva toatemperatuuril (kuni 25 °C), kuid mitte kauem kui originaalne kõlblikkusaeg.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/546/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Simponi 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC

SN

NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP 1 SÜSTLI JAOKS VAHEPEALSE PAKENDINA/OSANA MITMIKPAKENDIST (ILMA RIIGISPETSIFILISE TEABETA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Simponi 50 mg süstelahus süstlis
golimumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 0,5 ml süstel sisaldab 50 mg golimumabi.

3. ABIAINED

Abiained: sorbitool (E420), histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80, süstevesi.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis

1 süstel

Osa mitmikpakendist, mida ei või müüa eraldi

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Mitte loksutada.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Subkutaanne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Nõelakate sisaldab latekskummi. Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

Hoida süstlit toatemperatuuril karbist väljas 30 minuti jooksul enne kasutamist.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

EXP, kui on hoitud toatemperatuuril _____

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida süstel välispakendis valguse eest kaitstult.

Võib ühekordselt hoida kuni 30 päeva toatemperatuuril (kuni 25 °C), kuid mitte kauem kui originaalne kõlblikkusaeg.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/546/004

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Simponi 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP MITMIKPAKENDILE, MIS KOOSNEB 3 PAKENDIST (SH RIIGISPETSIFILINE TEAVE)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Simponi 50 mg
süstelahus süstlis
golimumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 0,5 ml süstel sisaldab 50 mg golimumabi.

3. ABIAINED

Abiained: sorbitool (E420), histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80, süstevesi.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis
Mitmikpakend: 3 (3 ühest pakendit) süstlit

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Mitte loksutada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Nõelakate sisaldab latekskummi. Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.
Hoida süstlit toatemperatuuril karbist väljas 30 minuti jooksul enne kasutamist.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida süstel välispakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/546/004 (3 pakendit, millest igäühes on 1 süstel)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Simponi 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARBI SISEMUS

Enne kui te hakkate Simponit kasutama:

- lugege palun lisatud pakendi infolehte;
- ärge loksutage ravimit;
- kontrollige kõlblikkusaega ja turvariba;
- oodake 30 minutit, et ravim saavutaks toatemperatuuri.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTLI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Simponi 50 mg
süstitav ravim
golimumab
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,5 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PEN-SÜSTLI PAPPKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Simponi 100 mg süstelahus pen-süstlis
golimumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga 1 ml pen-süstel sisaldab 100 mg golimumabi.

3. ABIAINED

Abiained: sorbitool (E420), histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80, süstevesi.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus pen-süstlis (SmartJect)
1 pen-süstel

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Mitte loksutada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Nõelakate sisaldab latekskummi. Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.
Hoida pen-süstlit toatemperatuuril karbist väljas 30 minuti jooksul enne kasutamist.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
EXP, kui on hoitud toatemperatuuril _____

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida pen-süstel välispakendis valguse eest kaitstult.

Võib ühekordselt hoida kuni 30 päeva toatemperatuuril (kuni 25 °C), kuid mitte kauem kui originaalne kõlblikkusaeg.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/546/005

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Simponi 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP 1 PEN-SÜSTLI JAOKS VAHEPEALSE PAKENDINA/OSANA MITMIKPAKENDIST (ILMA RIIGISPETSIIFILISE TEABETA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Simponi 100 mg süstelahus pen-süstlis
golimumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga 1 ml pen-süstel sisaldab 100 mg golimumabi.

3. ABIAINED

Abiained: sorbitool (E420), histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80, süstevesi.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus pen-süstlis (SmartJect)
1 pen-süstel
Osa mitmikpakendist, mida ei või müüa eraldi

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Mitte loksutada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Nõelakate sisaldab latekskummi. Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.
Hoida pen-süstlit toatemperatuuril karbist väljas 30 minuti jooksul enne kasutamist.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
EXP, kui on hoitud toatemperatuuril _____

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida pen-süstel välispakendis valguse eest kaitstult.

Võib ühekordselt hoida kuni 30 päeva toatemperatuuril (kuni 25 °C), kuid mitte kauem kui originaalne kõlblikkusaeg.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/546/006

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Simponi 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP MITMIKPAKENDILE, MIS KOOSNEB 3 PAKENDIST (SH RIIGISPETSIFILINE TEAVE)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Simponi 100 mg
süstelahus pen-süstlis
golimumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga 1 ml pen-süstel sisaldab 100 mg golimumabi.

3. ABIAINED

Abiained: sorbitool (E420), histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80, süstevesi.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus pen-süstlis (SmartJect)
Mitmikpakend: 3 (3 ühest pakendit) pen-süstlit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Mitte loksutada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Nõelakate sisaldab latekskummi. Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.
Hoida pen-süstlit toatemperatuuril karbist väljas 30 minuti jooksul enne kasutamist.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida pen-süstel välispakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/546/006 (3 pakendit, millest igäühes on 1 pen-süstel)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Simponi 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARBI SISEMUS

Enne kui te hakkate Simponit kasutama:

- lugege palun lisatud pakendi infolehte;
- ärge loksutage ravimit;
- kontrollige kõlblikkusaega ja turvariba;
- oodake 30 minutit, et ravim saavutaks toatemperatuuri.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PEN-SÜSTLI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Simponi 100 mg süstelahus
golimumab
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

SÜSTLI PAPPKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Simponi 100 mg süstelahus süstlis
golimumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga 1 ml süstel sisaldab 100 mg golimumabi.

3. ABIAINED

Abiained: sorbitool (E420), histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80, süstevesi.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis
1 süstel

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Mitte loksutada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Nõelakate sisaldab latekskummi. Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.
Hoida süstlit toatemperatuuril karbist väljas 30 minuti jooksul enne kasutamist.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
EXP, kui on hoitud toatemperatuuril _____

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida süstel välispakendis valguse eest kaitstult.

Võib ühekordselt hoida kuni 30 päeva toatemperatuuril (kuni 25 °C), kuid mitte kauem kui originaalne kõlblikkusaeg.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/546/007

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Simponi 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP 1 SÜSTLI JAOKS VAHEPEALSE PAKENDINA/OSANA MITMIKPAKENDIST (ILMA RIIGISPETSIIFILISE TEABETA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Simponi 100 mg süstelahus süstlis
golimumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga 1 ml süstel sisaldab 100 mg golimumabi.

3. ABIAINED

Abiained: sorbitool (E420), histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80, süstevesi.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis

1 süstel

Osa mitmikpakendist, mida ei või müüa eraldi

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Mitte loksutada.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Subkutaanne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Nõelakate sisaldab latekskummi. Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

Hoida süstlit toatemperatuuril karbist väljas 30 minuti jooksul enne kasutamist.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

EXP, kui on hoitud toatemperatuuril _____

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida süstel välispakendis valguse eest kaitstult.

Võib ühekordselt hoida kuni 30 päeva toatemperatuuril (kuni 25 °C), kuid mitte kauem kui originaalne kõlblikkusaeg.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/546/008

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Simponi 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP MITMIKPAKENDILE, MIS KOOSNEB 3 PAKENDIST (SH RIIGISPETSIIFILINE TEAVE)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Simponi 100 mg
süstelahus süstlis
golimumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga 1 ml süstel sisaldab 100 mg golimumabi.

3. ABIAINED

Abiained: sorbitool (E420), histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80, süstevesi.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis
Mitmikpakend: 3 (3 ühest pakendit) süstlit

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Mitte loksutada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Nõelakate sisaldab latekskummi. Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.
Hoida süstlit toatemperatuuril karbist väljas 30 minuti jooksul enne kasutamist.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida süstel välispakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEKATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/546/008 (3 pakendit, millest igäühes on 1 süstel)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Simponi 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARBI SISEMUS

Enne kui te hakkate Simponit kasutama:

- lugege palun lisatud pakendi infolehte;
- ärge loksutage ravimit;
- kontrollige kõlblikkusaega ja turvariba;
- oodake 30 minutit, et ravim saavutaks toatemperatuuri.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTLI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Simponi 100 mg
süstitav ravim
golimumab
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 ml

6. MUU

Simponi patsiendi meeldetuletuskaart

See patsiendi meeldetuletuskaart sisaldab olulist ohutusala teavet, mida te peate teadma enne ravi alustamist Simponiga ja ravi ajal.

Näidake seda kaarti kõigile teie ravis osalevatele arstidele.

1. Infektsioonid

Kui te saate ravi Simponiga, võivad teil kergemini tekkida infektsioonid. Infektsioonid võivad kiiremini progresseeruda ja olla raskema kuluga. Lisaks võivad uuesti tekkida mõned teil varem esinenud infektsioonid.

1.1. Enne ravi Simponiga

- Rääkige oma arstile, kui teil on mõni infektsioon. Teid ei tohi ravida Simponiga, kui teil on tuberkuloos või mõni muu raske infektsioon.
- Teid tuleb kontrollida tuberkuloosi suhtes. On väga tähtis, et te ütleksite oma arstile, kui te olete kunagi tuberkuloosi põdenud või kui te olete olnud lähedas kontaktis kellegagi, kellel on olnud tuberkuloos. Paluge oma arstil märkida siia teie viimas(t)e tuberkuloosikontrolli(de) kuupäev(ad) ja tulemus(ed):
Test _____ Test _____
Kuupäev _____ Kuupäev _____
Tulemus _____ Tulemus _____
- Rääkige oma arstile, kui te teate või kahtlustate, et olete hepatiit B viiruse kandja.

1.2. Ravi ajal ja pärast ravi Simponiga

- Kui teil tekivad infektsiooni sümptomid, nagu palavik, väsimus, (püsiv) köha, hingeldus või gripitaolised sümptomid, kehakaalu langus, öine higistamine, kõhulahtisus, haavad, hammastega seotud probleemid ja kõrvetustunne urineerimisel, pöörduge otsekohe arsti poole.

2. Rasedus ja vaktsineerimised

Kui teile manustati Simponi't raseduse ajal, on tähtis teatada sellest oma lapse arstile, enne kui teie laps saab mis tahes vaktsiine. Teie lapsele ei tohi manustada nn elusvaktsiine, nagu BCG (kasutatakse tuberkuloosi profülaktikaks) 6 kuu jooksul pärast seda, kui te saite viimase raseduse ajal tehtud Simponi süste.

3. Simponi ravi kuupäevad

1. manustamine: _____

Järgnevad manustamised: _____

On tähtis, et nii teie kui ka teie arst märgiksite üles ravimi nime ja partii numbri.

4. Muu teave

Patsiendi nimi: _____

Arsti nimi: _____

Arsti telefon: _____

- Alati kui te lähete mis tahes arsti juurde, võtke palun kindlasti kaasa ka nimekiri kõigist teistest ravimitest, mida te kasutate.
- Hoidke seda kaarti enda juures veel 6 kuud pärast Simponi viimase annuse saamist, sest kõrvaltoimed võivad ilmneda kaua aega pärast Simponi viimase annuse manustamist.

- Enne kui te alustate selle ravimi kasutamist, lugege hoolikalt Simponi pakendi infolehte.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Simponi 45 mg/0,45 ml süstelahus pen-süstlis

Kasutamiseks lastel kehakaaluga alla 40 kg
golimumab

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Teie arst annab teile ka patsiendi meeldetuletuskaardi. See sisaldab olulist ohutusala teavet, mida te peate teadma enne ravi alustamist Simponiga ja ravi ajal.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Simponi ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Simponi kasutamist
3. Kuidas Simponit kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Simponit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Simponi ja milleks seda kasutatakse

Simponi sisaldab toimeainet nimega golimumab.

Simponi kuulub „TNF-i blokaatoriteks“ nimetatavate ravimite hulka. 2-aastastel ja vanematel lastel kasutatakse seda polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi raviks.

Simponi toimib, blokeerides teatud valgude toime, mida nimetatakse „tuumorinekroosifaktor alfaks“ (TNF-alfa). See valk osaleb organismis toimuvates põletikuprotsessides ja selle blokeerimine võib teie organismis põletikku vähendada.

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit on põletikuline haigus, mis põhjustab liigeste valu ja turset lastel. Kui teil on polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit, siis antakse teile kõigepealt teisi ravimeid. Kui teie tervis ei parane piisavalt teiste ravimite kasutamisel, siis antakse teile selle haiguse ravimiseks Simponit kombinatsioonis metotreksaadiga.

2. Mida on vaja teada enne Simponi kasutamist

Simponit ei tohi kasutada

- kui olete golimumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline (ülitundlik),
- kui teil on tuberkuloos või mõni muu raske infektsioon,
- kui teil on mõõdukas või raske südamepuudulikkus.

Kui te ei ole kindel, kas midagi ülalmainitud kehtib teie kohta, rääkige enne Simponi kasutamist oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Simponi kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Infektsioonid

Rääkige kohe oma arstile, kui teil juba on või kui teil tekivad ravi ajal Simponiga või pärast seda mis tahes infektsiooni sümptomid. Infektsiooni sümptomite hulka võivad kuuluda palavik, köha, hingeldus, gripitaolised sümptomid, kõhulahtisus, haavad, hambaprobleemid või kõrvetustunne urineerimisel.

- Simponi kasutamise ajal võivad teil kergemini tekkida infektsioonid.
- Infektsioonid võivad kiiremini progresseeruda ja olla raskema kuluga. Lisaks võivad taastekkida mõned varem esinenud infektsioonid.

Tuberkuloos

Rääkige kohe oma arstile, kui teil tekivad ravi ajal või pärast ravi tuberkuloosi sümptomid. Tuberkuloosi sümptomite hulka kuuluvad püsiv köha, kehakaalu langus, väsimus, palavik või öine higistamine.

- Patsientidel, keda on ravitud Simponiga on teatatud tuberkuloosi juhtudest; harvadel juhtudel isegi patsientidel, keda on ravitud tuberkuloosi ravimitega. Teie arst kontrollib teid, et näha, kas teil on tuberkuloos. Teie arst märgib nende kontrollide tulemused üles teie patsiendi meeldetuletuskaardile.
- On väga tähtis, et te ütleksite oma arstile, kui te olete kunagi tuberkuloosi põdenud või kui te olete olnud lähedas kontaktis kellegagi, kes põeb tuberkuloosi või on tuberkuloosi põdenud.
- Kui teie arst arvab, et teil on risk nakatuda tuberkuloosi, võidakse teile enne ravi alustamist Simponiga manustada tuberkuloosivastaseid ravimeid.

B-hepatiidi viirus (HBV)

- Rääkige oma arstile enne Simponi manustamist, kui te olete HBV kandja, kui teil on või kui teil on olnud HBV.
- Rääkige oma arstile, kui te arvate, et teil on risk nakatuda HBV-sse.
- Teie arst peab teid kontrollima HBV suhtes.
- Ravi TNF-i blokaatoritega nagu Simponi võib põhjustada HBV reaktivatsiooni patsientidel, kes on selle viiruse kandjad. See võib mõnedel juhtudel olla eluohtlik.

Invasiivsed seeninfektsioonid

Kui te olete elanud või reisinud piirkonnas, kus esineb sageli spetsiifiliste seeneliikide poolt põhjustatud infektsioone, mis võivad mõjutada kopse või teisi kehaosi (tuntakse histoplasmoosi, koktsidoidmükoosi või blastomükoosi nime all), rääkige sellest kohe oma arstile. Küsige oma arstilt, kui te ei ole kindel, kas need seeninfektsioonid on sagedased piirkonnas, kus te olete elanud või reisinud.

Kasvaja ja lümfoom

Enne kui te hakkate Simponit kasutama, rääkige oma arstile, kui teil on kunagi diagnoositud lümfoom (üks verevähi tüüpidest) või ükskõik millist muud tüüpi kasvaja.

- Kui te kasutate Simponit või teisi TNF-i blokaatoreid võib lümfoomi või mõne muu kasvaja tekkerisk suurened.
- Patsientidel, kellel esineb raske reumatoidartriit ja teised põletikulised haigused ja kelle haigus on püsitud pikka aega, on keskmisest suurem risk lümfoomi arenemiseks.
- TNF-i blokeerivaid ravimeid võtnud lastel ja teismelistel patsientidel esines vähi juhtumeid, sh ebatavalist tüüpi, mis mõnel korral lõppesid surmaga.
- Harvadel juhtudel on leitud spetsiifilist ja raskekujulist lümfoomi (hepatospleeniline T-rakuline lümfoom) patsientidel, kes on saanud ravi teiste TNF-blokaatoritega. Enamus neist patsientidest olid noorukid või noored täiskasvanud mehed. Seda tüüpi vähk on tavaliselt lõppenud surmaga. Pääaegu kõik need patsiendid olid saanud ka ravi asatiopriini või 6-merkaptopuriiniga. Informeerige oma arsti, kui te võtate koos Simponiga asatiopriini või 6-merkaptopuriini.
- Patsientidel, kellel esineb püsiv raske astma, krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (KOK) või kes on kroonilised suitsetajad, võib ravi ajal Simponiga esineda suurem risk vähi tekkeks. Kui

teil on püsiv raske astma, KOK või kui te olete krooniline suitsetaja, peate te oma arstiga arutama, kas ravi TNF-i blokaatoriga sobib teile.

- Mõnedel patsientidel, keda on ravitud golimumabiga on tekkinud teatud tüüpi nahavähke. Teatage oma arstile, kui ravi ajal või pärast seda on teil mis tahes muutusi naha välimuses või kui teie nahale tekivad vohandid.

Südamepuudulikkus

Kui teil tekivad uued südamepuudulikkuse sümptomid või südamepuudulikkuse sümptomite halvenemine, rääkige sellest kohe oma arstile. Südamepuudulikkuse sümptomite hulka kuuluvad hingeldus või jalgade tursed.

- TNF-i blokaatorite, sh Simponi kasutamisel on teatatud uue südamepuudulikkuse tekkest ja südamepuudulikkuse süvenemisest. Mõned neist patsientidest surid.
- Kui teil esineb kerge südamepuudulikkus ja teid ravitakse Simponiga, peab teie arst teid hoolikalt jälgima.

Närvisüsteemi häired

Rääkige kohe oma arstile, kui teil on kunagi diagnoositud demüeliniseeriv haigus nagu hulgiskleroos või kui teil tekivad sellise haiguse sümptomid. Sümptomite hulka võivad kuuluda muutused teie nägemises, käte või jalgade nõrkus või mõne kehaosa tuimus või pakitsus. Teie arst otsustab, kas teile võib Simponit manustada.

Operatsioonid või hambaravi

- Pidage nõu oma arstiga, kui teil seisab ees mingi operatsioon või hambaravi.
- Teavitage protseduuri teostavat kirurgi või hambaarsti ravist Simponiga, näidates neile oma patsiendi meeldetuletuskaarti.

Autoimmuunhaigus

Rääkige oma arstile, kui teil tekivad luupuseks nimetatava haiguse sümptomid. Selle sümptomite hulka kuuluvad püsiv lööve, palavik, liigesevalu ja väsimus.

- Harvadel juhtudel on TNF-i blokaatoritega ravitud patsientidel tekkinud luupus.

Verehaigus

Mõnedel patsientidel võib organism toota ebapiisavalt vererakke, mis aitavad organismil võidelda infektsioonidega või aitavad peatada verejooksu. Kui teil tekib palavik, mis ei möödu, teil tekivad väga kergesti verevalumid või verejooksud või kui te olete väga kahvatu, rääkige sellest kohe oma arstile. Teie arst võib otsustada ravi lõpetada.

Kui te ei ole kindel, kas midagi ülalootletust kehtib teie kohta, rääkige enne Simponi kasutamist oma arsti või apteekriga.

Vaktsineerimised

Pidage nõu oma arstiga, kui te olete hiljuti vaktsineeritud või kavatsete end vaktsineerida.

- Teile ei tohi Simponi kasutamise ajal manustada teatud (elus)vaktsiine.
- Teatud vaktsineerimised võivad põhjustada infektsioone. Kui te saite raseduse ajal Simponit, võib teie lapsel esineda kõrge risk sellise infektsiooni tekkeks ligikaudu 6 kuud pärast teile raseduse ajal manustatud viimast annust. On oluline, et te räägite oma lapse arstidele ja teistele tervishoiutöötajatele oma Simponi kasutamisest, et nad saaksid otsustada, millal tohib teie last vaktsineerida.

Rääkige oma lapse arstiga lapse vaktsineerimisest. Võimalusel peab teie laps enne Simponi kasutamist olema saanud kõik eakohased vaktsiinid.

Terapeutilised nakkusetekitajad

Rääkige oma arstiga, kui te olete hiljuti saanud või teile kavatakse anda terapeutilisi nakkusetekitajaid (nt BCG instillatsioon vähi raviks).

Allergilised reaktsioonid

Rääkige kohe oma arstile, kui teil tekivad pärast Simponi kasutamist allergilise reaktsiooni sümptomid. Allergilise reaktsiooni sümptomiteks võivad olla näo, huulte, suu või kurgu paistetus, mis võib põhjustada neelamis- või hingamisraskusi; nahalööve; nõgestõbi; käte, jalgade või pahklude paistetus.

- Mõned neist reaktsioonidest võivad olla tõsised või harvemal juhul eluohtlikud.
- Mõned neist reaktsioonidest tekkisid pärast Simponi esmakordset manustamist.

Lapsed

Simponit ei ole soovitatav kasutada alla 2-aastastel polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga lastel, sest seda ravimit ei ole selles rühmas uuritud.

Muud ravimid ja Simponi

- Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud mis tahes teisi ravimeid polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi ravimiseks.
- Te ei tohi Simponit võtta koos ravimitega, mis sisaldavad toimeainena anakinrat või abatasepti. Neid ravimeid kasutatakse reumaatiliste haiguste raviks.
- Rääkige oma arstile või apteekrile, kui te võtate mingeid muid ravimeid, mis mõjutavad teie immuunsüsteemi.
- Simponi kasutamise ajal ei tohi te saada teatud (elus)vaktsiine.

Kui te ei ole kindel, kas midagi ülalloeletust kehtib teie kohta, rääkige enne Simponi kasutamist oma arsti või apteekriga.

Rasedus ja imetamine

Rääkige enne Simponi kasutamist oma arstiga:

- kui te olete rase või kavatsete Simponi kasutamise ajal rasestuda. Selle ravimi toimete kohta rasedatele on piiratud hulgal andmeid. Kui teid ravitakse Simponiga, peate te vältima rasestumist ravi ajal ja vähemalt 6 kuu jooksul pärast Simponi viimast süstet, kasutades tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid. Simponit tohib raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui see on teile selgelt vajalik;
- enne rinnaga toitmise alustamist peab viimasest Simponi ravikuurist olema möödunud vähemalt 6 kuud. Kui teile peab Simponit manustama, peate te rinnaga toitmise lõpetama;
- kui te saite raseduse ajal Simponit, võib teie lapsel esineda kõrge risk infektsiooni tekkeks. On oluline, et te räägite oma lapse arstidele ja teistele tervishoiutöötajatele oma Simponi kasutamisest enne, kui last vaktsineeritakse (lisainformatsiooni vaata vaktsineerimiste lõigust).

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Simponi mõjutab kergelt jalgrattaga sõitmise, autojuhtimise ja tööriistade või masinate käsitlemise võimet. Pärast Simponi manustamist võib siiski tekkida pearinglus. Kui see tekib, ärge sõitke jalgrattaga, ärge juhtige autot ega käsitlege tööriistu või masinaid.

Simponi sisaldab lateksit ja sorbitooli

Tundlikkus lateksi suhtes

Osa pen-süstlist (nõelakate) sisaldab lateksit. Kuna lateks võib põhjustada raskeid allergilisi reaktsioone, rääkige oma arstiga enne Simponi kasutamist, kui teie või teie hooldaja on lateksi suhtes allergiline.

Sorbitooli talumatus

Ravim sisaldab 18,45 mg sorbitooli (E420) igas pen-süstlis. Iga 0,05 ml ravimi ühik sisaldab 2,05 mg sorbitooli (E420).

3. Kuidas Simponit kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju Simponit manustatakse

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit 2-aastastel ja vanematel lastel:

- Lapsed kehakaaluga *vähem kui 40 kg*:
Simponi soovitatav annus lastele kehakaaluga alla 40 kg sõltub nende pikkusest ja kehakaalust. Teie arst ütleb teile õige annuse, mida kasutada. Annus manustatakse üks kord kuus, iga kuu ühel ja samal kuupäeval.
- Lapsed kehakaaluga *vähemalt 40 kg*:
Lastele kehakaaluga vähemalt 40 kg on saadaval fikseeritud annusega 50 mg pen-süstel või süstel. Annuse 50 mg kohta vt Simponi 50 mg pen-süstli või süstli pakendi infolehe lõik 3 „Kuidas Simponit kasutada“.
- Rääkige oma arstiga enne neljanda annuse manustamist. Teie arst otsustab, kas te võite ravi Simponiga jätkata.

Kuidas Simponit manustatakse

- Simponit manustatakse, süstides seda naha alla (subkutaanselt).
- Algul võib Simponit süstida teie arst või haiglaõde. Siiski võite te koos oma arstiga otsustada, et te võite endale või oma lapsele Simponit ise süstida. Sellisel juhul õpetatakse teile, kuidas Simponit süstida.

Rääkige oma arstiga, kui teil on mingeid küsimusi ravimi endale süstimise kohta. Te leiате üksikasjaliku „Kasutusjuhendi“ selle infolehe lõpust.

Kui te kasutate Simponit rohkem, kui ette nähtud

Kui te olete kasutanud või teile on manustatud rohkem Simponit kui ette nähtud (kas süstisite ühekorraga liiga palju või kasutasite ravimit liiga sageli), rääkige kohe oma arsti või apteekriga. Võtke alati kaasa käesolev infoleht ja ravimi pakend, isegi kui see on tühi.

Kui te unustate Simponit kasutada

Kui te unustate Simponit plaanitud kuupäeval manustada, süstige vahelejäädud annus niipea, kui see teile meenub.

Ärge manustage kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral manustamata.

Millal süstida järgmine annus

- Kui te hilinesite vähem kui 2 nädalat, süstige vahelejäädud annus niipea, kui see teile meenub ja jääge esialgse ajagraafiku juurde.
- Kui te hilinesite rohkem kui 2 nädalat, süstige vahelejäädud annus niipea, kui see teile meenub ja rääkige oma arsti või apteekriga, et küsida, millal manustada järgmine annus.

Kui te ei ole kindel, mida te peate tegema, rääkige oma arsti või apteekriga.

Kui te lõpetate Simponi kasutamise

Kui te kaalute Simponi kasutamise lõpetamist, rääkige sellest esmalt oma arsti või apteekriga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Mõnedel patsientidel võivad tekkida tõsised kõrvaltoimed ja nad võivad vajada ravi. Kõrvaltoimed võivad avalduda mitme kuu jooksul pärast viimast süstet.

Rääkige kohe oma arstile, kui te märkate endal mõnda järgmistest Simponi tõsistest kõrvaltoimetest:

- **allergilised reaktsioonid, mis võivad olla tõsised või harva eluohtlikud (harv).** Allergiliste reaktsioonide sümptomiteks võivad olla näo-, huulte, suupiirkonna või kõriturse, mis võib põhjustada neelamis- või hingamisraskusi; nahalööve, nõgestõbi; käte, jalgade või pahklupiirkondade turse. Mõned nendest reaktsioonidest tekkisid pärast Simponi esmakordset manustamist;
- **tõsised nakkused (sh tuberkuloos, bakteriaalsed nakkused, sh tõsised verenakkused ja kopsupõletik, rasked seennakkused ja teised oportunistlikud nakkused) (sage).** Nakkuse sümptomiteks võivad olla palavik, väsimus, (püsiv) kõha, hingeldus, gripitaolised haigusnähud, kehakaalu langus, öine higistamine, kõhulahtisus, haavad, hammastega seotud probleemid ja kõrvetustunne urineerimisel;
- **B-hepatiidi viiruse taasaktiveerumine, kui te olete nakkusekandja või teil on varem olnud B-hepatiit (harv).** Sümptomiteks võivad olla naha ja silmavalgete kollaseks värvumine, tumepruuni värvusega uriin, kõhuvalu paremal pool, palavik, iiveldus, oksendamine ja väga suur väsimus;
- **närvisüsteemihaigus, nagu hulgiskleroos (harv).** Närvisüsteemi haiguse sümptomiteks võivad olla muutused teie nägemises, nõrkustunne teie kätes või jalgades, tuimus- või torkimistunne ükskõik millises teie kehaosas;
- **lümfisõlmede vähk (lümfoom) (harv).** Lümfoomi sümptomiteks võivad olla lümfisõlmede turse, kehakaalu vähenemine või palavik;
- **südamepuudulikkus (harv).** Südamepuudulikkuse sümptomiteks võivad olla hingeldus või jalgade turse;
- **nähud, mis viitavad immuunsüsteemi haigusseisundile, mida nimetatakse:**
 - **söötraig ehk luupus (harv).** Sümptomiteks võivad olla liigesevalu või lööve põskedel või kätel, mis on tundlik päikese suhtes;
 - **sarkoidoos (harv).** Sümptomiteks võivad olla püsiv kõha, hingeldamine, rinnavalu, palavik, lümfisõlmede turse, kehakaalu vähenemine, nahalööbed ja hägune nägemine;
- **väikeste veresoonte turse (vaskuliit) (harv).** Sümptomiteks võivad olla palavik, peavalu, kehakaalu vähenemine, öine higistamine, lööve ja närviprobleemid, nagu tuimus- ja torkimistunne;
- **nahavähk (aeg-ajalt).** Nahavähi sümptomiteks võivad olla muutused teie naha välimuses või kasvavad teie nahal;
- **verehaigus (sage).** Verehaiguse sümptomiteks võivad olla palavik, mis ei taandu; sinikate või verejooksude väga kerge tekkimine või väga kahvatu välimus;
- **verevähk (leukeemia) (harv).** Leukeemia sümptomiteks võivad olla palavik, väsimustunne, sagedased infektsioonid, kergesti tekkivad verevalumid ja öine higistamine.

Rääkige kohe oma arstile, kui te märkate endal mõnda ülaltoodud sümptomit.

Simponi kasutamisel on täheldatud lisaks järgnevaid kõrvaltoimeid:

Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad mõjutada rohkem kui ühte inimest 10-st):

- ülemiste hingamisteede infektsioonid, kurguvalu või hääle kähedus, nohu

Sagedased kõrvaltoimed (võivad mõjutada kuni ühte inimest 10-st):

- hälbed maksafunktsiooni testide tulemustes (maksatsüütide aktiivsuse tõus) arsti poolt võetud vereanalüüsides
- pearingluse tunne
- peavalu
- tuimuse- või surinatunne
- pindmised seeninfektsioonid

- abstsess
- bakteriaalsed infektsioonid (nt tselluliit)
- punaste vererakkude vähene arv
- valgete vererakkude vähene arv
- positiivne vereanalüüs luupusele
- allergilised reaktsioonid
- seedehäire
- kõhuvalu
- iiveldus
- gripp
- bronhiit
- ninakõrvalkoobaste infektsioon
- külmavillid
- kõrgvererõhutõbi
- palavik
- astma, hingeldus, vilisev hingamine
- mao ja soolestiku häired, mille hulka kuuluvad maolimaskest ja käärsoole põletik, mis võivad põhjustada palavikku
- valu ja haavandid suus
- süstekoha reaktsioonid (sh punetus, süstekoha kõvaks tõmbumine, valu, verevalum, sügelus, surin ja ärritus)
- juuste kadu
- lööve ja naha kihelus
- unehäired
- depressioon
- nõrkuse tunne
- luumurrud
- ebamugavustunne rinnus

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad mõjutada kuni ühte inimest 100-st):

- neeruinfektsioon
- vähk, sh nahavähk ja healoomulised kasvajad või tükid, sh sünnimärgid nahal
- villid nahal
- kogu keha haarav raske infektsioon (sepsis), mõnikord koos vererõhu langusega (septiline šokk)
- psoriaas (sh peopesades ja/või jalataldadel ja/või nahavillidena)
- trombotsüütide vähene arv
- kombineeritud trombotsüütide, punaste ja valgete vererakkude vähene arv
- kilpnäärme häired
- veresuhkru taseme tõus
- kolesterooli taseme tõus veres
- tasakaaluhäired
- nägemishäired
- silmapõletik (konjunktiviit)
- silma allergia
- ebaregulaarse südamelöögisageduse tunnetamine
- südame veresoonte ahenemine
- verehüübed
- õhetus
- kõhukinnisus
- kopsude krooniline põletikuline haigus
- maohappe tagasivool
- sapikivid
- maksa häired
- rinnanäärme häired

- menstruaatsioonihäired

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad mõjutada kuni ühte inimest 1000-st):

- luuüdi võimetus toota vererakke
- valgete vererakkude arvu oluline (tugev) vähenemine
- liigeste või neid ümbritsevate kudede põletik
- aeglustunud paranemine
- siseorganite veresoonte põletik
- leukeemia
- melanoom (üks nahavähi tüüp)
- Merkeli raku kartsinoom (üks nahavähi tüüp)
- lihhenoidsed reaktsioonid (sügelev punakaslilla nahalööve ja/või niidistikutaoline hallikasvalge muster limaskestadel)
- naha ketendus, lehtedena irdumine
- immuunsüsteemi häired, mis võivad mõjutada kopse, nahka ja lümfisõlmi (esinevad kõige sagedamini sarkoidoosina)
- sõrmede ja varvaste valu ja värvuse muutus
- maitsetundlikkuse häired
- kusepõie häired
- neerude häired
- naha veresoonte põletik, mis põhjustab löövet

Kõrvaltoimed, mille esinemissagedus ei ole teada:

- harvaesinev verevähk, mis puudutab enamasti noori inimesi (hepatospleeniline T-raku lümfoom)
- Kaposi sarkoom, harvaesinev vähk, mis on seotud inimese herpesviirus 8 infektsiooniga. Kaposi sarkoom esineb tavaliselt lillade nahakahjustustena
- dermatomüosiidi (haigus, mis avaldub lihasnõrkuse ja nahalööbena) süvenemine

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Simponit säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast „EXP“.
- Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.
- Hoida pen-süstel välispakendis valguse eest kaitstult.
- Seda ravimit tohib ühekordselt kuni 30 päeva jooksul hoida ka külmkapist väljas temperatuuril kuni 25 °C, kuid mitte kauem kui karbile trükitud originaalne kõlblikkusaeg. Kirjutage karbile uus kõlblikkusaeg kujul päev/kuu/aasta (mitte rohkem kui 30 päeva pärast ravimi külmkapist väljavõtmist). Kui ravim on soojenenud toatemperatuurini, ärge pange seda enam külmkappi tagasi. Visake ravim ära, kui seda ei ole kasutatud uue kõlblikkusaja või karbile trükitud kõlblikkusaja jooksul, olenevalt sellest, kumb saabub enne.
- Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate, et vedelik ei ole selge kuni helekollane, on hägune või sisaldab võõrosakesi.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma arstilt või apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Simponi sisaldab

Toimeaine on golimumab. Üks 0,45 ml pen-süstel sisaldab 45 mg golimumabi. 1 ml sisaldab 100 mg golimumabi.

Teised koostisosad on sorbitool (E420), histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80 ja süstevesi. Lisateavet sorbitooli (E420) kohta vt lõik 2.

Kuidas Simponi välja näeb ja pakendi sisu

Simponit tarnitakse süstelahusena ühekordseks kasutamiseks mõeldud pen-süstlis (VarioJect).

Simponi on saadaval pakendites, mis sisaldavad 1 pen-süstlit.

Lahus on selge kuni kergelt opalestseeruv (pärlisarnase läikega), värvusetu kuni helekollane ja võib sisaldada veidi väikseid poolläbipaistvaid või valgeid valguosakesi. Ärge kasutage Simponit, kui lahus on muutnud värvi, on hägune või te näete selles võõrosakesi.

Müügiloo hoidja ja tootja

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Holland

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67364224
msd_lv@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +35312998700
medinfoNI@msd.com

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Kasutusjuhend
Simponi 45 mg/0,45 ml
süstelahus pen-süstlis, VarioJect
Lastel kasutamiseks

ÜHEKORDSEKS KASUTAMISEKS



Teadke oma annust

Kirjutage eespool olevale joonele annus, mille arst teile määras.
Kui te ei tea täpselt oma annust, küsige seda uuesti oma arstilt.

Tähtis

Kui teie arst on otsustanud, et teie või hooldaja saate ise Simponit kodus süstida, peate te saama väljaõppe, kuidas Simponit õigesti ette valmistada ja süstida.

Palun lugege käesolevat Kasutusjuhendit, enne kui hakkate kasutama Simponi pen-süstlit, ja iga kord, kui te saate uue pen-süstli, sest juhendis võib olla uut infot.

Samuti lugege enne süstimist hoolikalt läbi 'Pakendi infoleht: teave kasutajale'. Selle kasutusjuhendi lugemine ei asenda vajadust rääkida arstiga oma haigusest või ravist.

Kui teid ei ole õpetatud või teil on tekkinud mis tahes küsimusi, pöörduge palun oma arsti, meditsiiniõe või apteekri poole.



Säilitamistingimused

Hoida külmkapis temperatuuril 2° kuni 8°C.

Võib ühekordselt hoida kuni 30 päeva toatemperatuuril (kuni 25 °C), kuid mitte kauem kui originaalne kõlblikkusaeg. Kirjutage karbi tagaküljele uus kõlblikkusaeg kujul päev/kuu/aasta (mitte rohkem kui 30 päeva pärast ravimi külmkapist väljavõtmist). Kui ravim on soojenenud toatemperatuurini, ärge pange seda enam külmkappi tagasi.

Hoidke Simponi pen-süstlit ja kõiki muid ravimeid laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ülevaade

Pen-süstel on **käsitsi** süstimiseks mõeldud pen-süstel, millega saate ette seadistada spetsiaalselt teile välja kirjutatud annuse. Iga pen-süstli abil saab manustada annuse 0,1 ml kuni 0,45 ml (vastab 10 mg kuni 45 mg golimumabile) 0,05 ml ühiku täpsusega.

Enne kui alustate selle pen-süstli kasutamist, peate teadma, kuidas:

- eemaldada õhumulle
- seadistada teile määratud annus
- **käsitsi vajutada kolvile**, et süstida nagu süstla abil

Pen-süstel on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks. Pärast kasutamist tuleb pen-süstel ära visata.

Ärge proovige kasutada pen-süstlisse allesjäänud ravimit.

Ärge andke pen-süstlit kellelegi teisele.

Ärge loksutage.



Kas vajate abi?

Helistage oma arstile, meditsiiniõele või apteekrile, kui teil on tekkinud mis tahes küsimusi. Lisaks leiate pakendi infolehest kohaliku esindaja kontaktandmed.

Valmistumine



Kontrollige karpi

Vaadake kõlblikkusaega ('EXP'), mis on trükitud või kirjutatud karbi tagaküljele.

Ärge kasutage ravimit, kui kõlblikkusaeg on möödunud.

Ärge süstige ravimit, kui karbi perforeeritud jooned on avanenud. Helistage oma arstile või apteekrile, et saada uus pen-süstel.



Võtke pen-süstel karbist välja

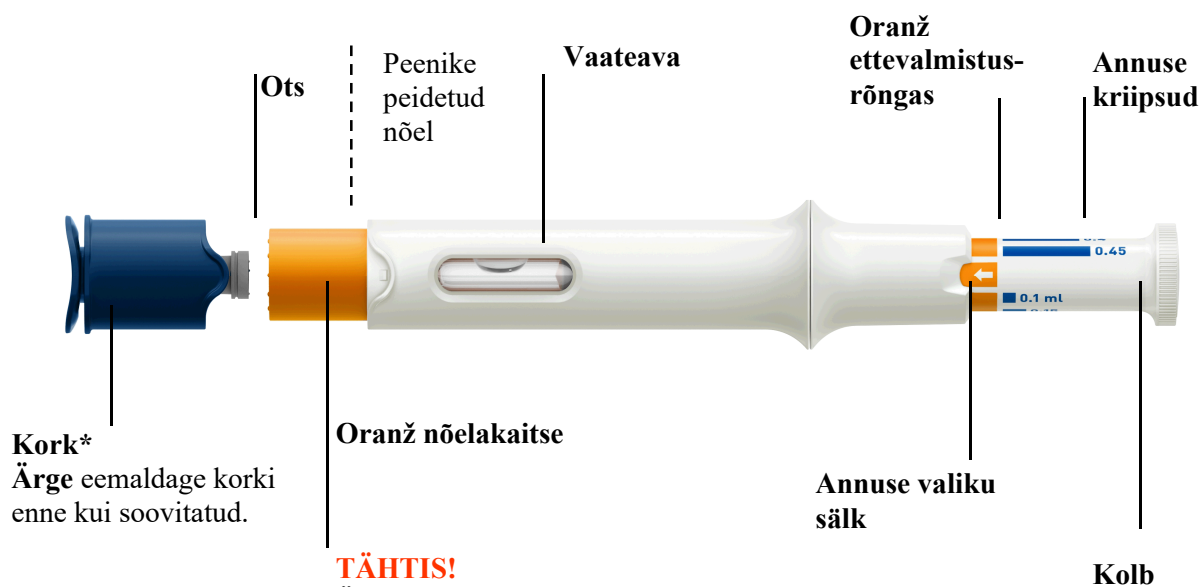
Laske pen-süstlil soojeneda **toatemperatuurini vähemalt 30 minuti jooksul** lastele kättesaamatus kohas.

Ärge soojendage seda mingil viisil.

Te vajate järgmisi vahendeid:

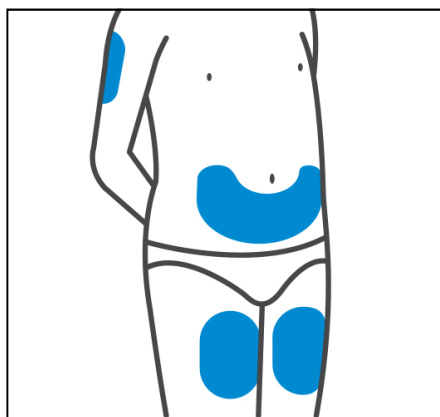
- **1 alkoholilapike**
- **1 vatitups või marlitampoon**
- **1 kleeplaaster**
- **1 teravate esemete konteiner** (vt 3. samm)

Teie pen-süstli ülevaade



*LÄMBUMISOHT! Hoida laste eest kättesaamatus kohas.

1. Valmistuge süstimiseks



Valige süstekoht

Valige järgmiste süstekohtade vahel:

- **Reie esikülg** (soovitatav)
- Alakõht
Ärge süstige lähemale kui 5 sentimeetri kaugusel nabast.
- Õlavarre tagakülg (kui süstib hooldaja)

Iga kord valige süstimiseks erinev koht eelistatud piirkonnas.

Ärge süstige kohtadesse, kus nahk on valulik, verevalumitega, punane, ketendav, tihkenenud või armistunud.

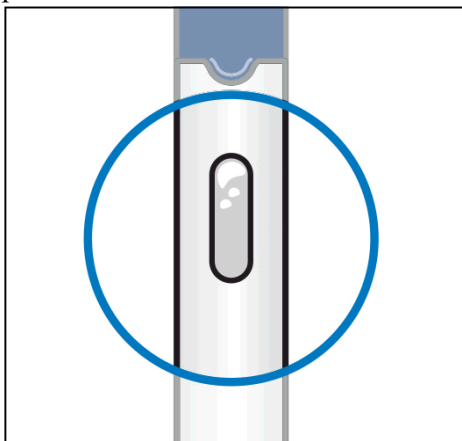


Puhastage süstekoht

Peske hoolikalt käsi sooja vee ja seebiga.

Puhastage valitud süstekoht alkoholilapikesega ja laske kuivada.

Ärge puudutage ega tuulutage süstekohta ega puhuge sellele pärast seda, kui olete süstekoha puhastanud.



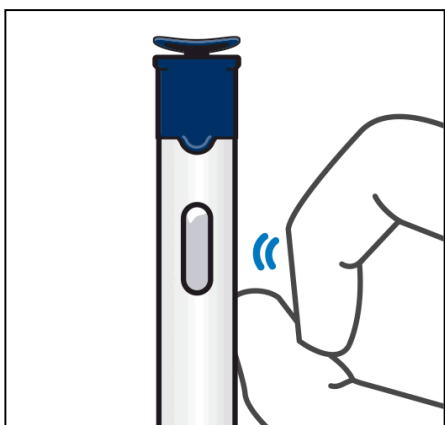
Kontrollige vedelikku

Võtke pen-süstel karbist välja.

Kontrollige vaateaknast vedelikku. See peab olema selge kuni kergelt läiklev (pärliläikega) ja värvitu kuni kergelt kollakas ning võib sisaldada mõnesid väikseid läbipaistvaid või valgeid valguosakesi.

Samuti võite näha ühte või mitut õhumulli - see on normaalne.

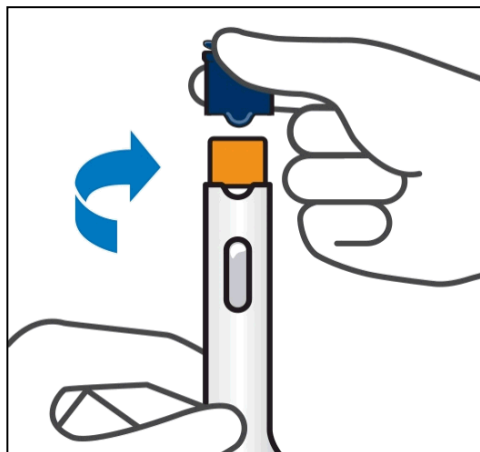
Ärge süstige ravimit, kui vedelik on valet värvi, hägune või selles on suuri osakesi. Kui te ei ole kindel, helistage oma arstile või apteekrile, et saada uus pen-süstel.



Koputage, et õhumullid liiguksid üles

Hoidke pen-süstlit käes püsti, sinine kork ülespoole.

Koputage sõrmega õrnalt pen-süstlile vaateava läheduses, et õhumullid tõuseksid pinnale.



Võtke kork ära

Hoides pen-süstlit käes püsti, keerake ja tõmmake korki, et see eemaldada.

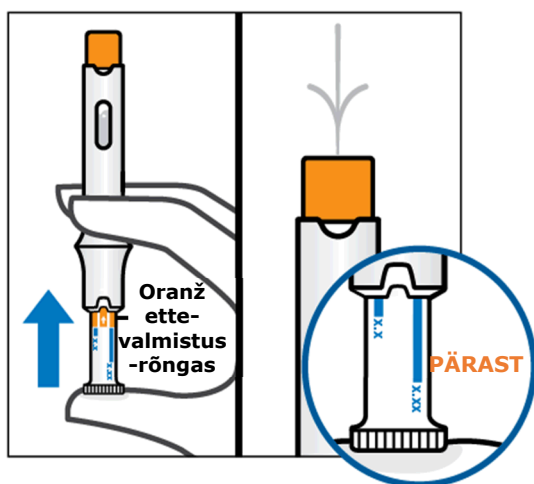
TÄHTIS! Ärge vajutage oranžile nõelakaitsele enne süstimist. See lukustub ja te ei saa ravimiannust.

Süstige ravim 5 minuti jooksul pärast korki äravõtmist.

Ärge pange korki tagasi, sest sedasi võite rikkuda varjatud nõela.

Ärge kasutage pen-süstlit, kui see on maha kukkunud pärast korki äravõtmist.

Helistage oma arstile või apteekrile, et saada uus pen-süstel.



Eemaldage õhumullid*

Hoidke pen-süstlit käes püsti.

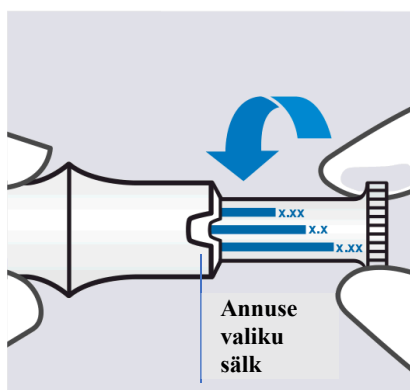
Vajutage kolbi ettevaatlikult pöidlaga ülespoole, kuni see peatub. Pen-süstlist väljub vedelikku. See on normaalne.

Oranž ettevalmistusrõngas ei paista enam.

**Õhumullide eemaldamine võimaldab tagada, et manustatakse õige annus.*

Kui olete õhumullid eemaldanud, võite näha vaateaknas joont. See on normaalne.

2. Süstige Simponit pen-süstli abil



Seadistage teile määratud annus

Keerake kolbi, kuni teile määratud annuse juures olev kriips joondub annuse valiku sälguga. Pen-süstel on nüüd kasutamiseks valmis.

Annuse valikud:

0,1 ml

0,15 ml

0,2 ml

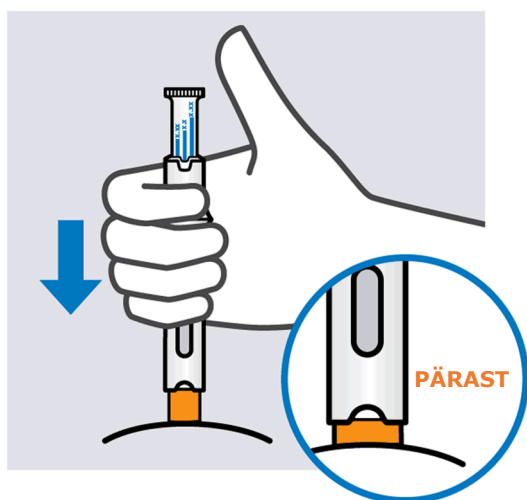
0,25 ml

0,3 ml

0,35 ml

0,4 ml

0,45 ml

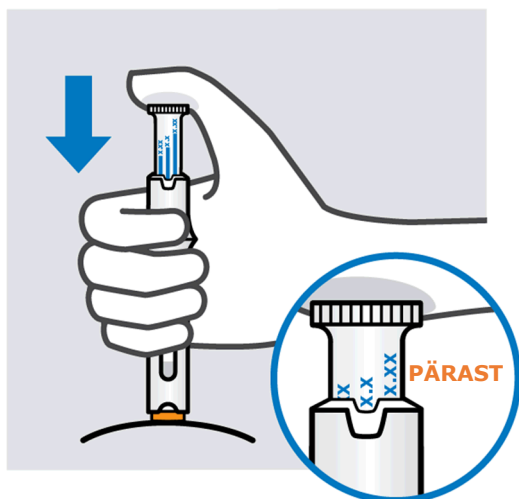


Sisestage nõel ja hoidke pen-süstlit paigal

TÄHTIS! Ärge tõstke pen-süstlit süstimise ajal nahalt üles. Oranž nõelakaitse lukustub ja te ei saa kogu ravimiannust.

Ärge vajutage kolvile sel ajal, kui torkate nõela naha sisse.

Vajutage pen-süstli ots vastu nahka ja hoidke seda paigal, nii et oranž nõelakaitse tõmbub üles, kuni see peatub. Osa oranžist nõelakaitsest jääb nähtavale.



Süstige Simponi annus

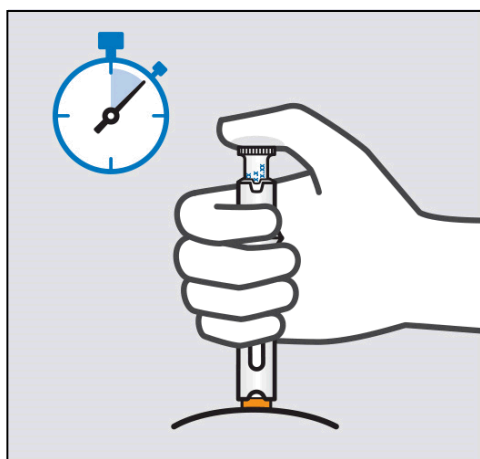
Hoidke jätkuvalt pen-süstlit vastu nahka.

Vajutage ettevaatlikult kolvile, kuni see peatub.

Kui olete valinud väikese annuse, on kolvi liikumisvahemaa samuti lühike.

Manustatud annust saate kontrollida, vaadates annuse valiku sälgu juurde.

Ärge tõstke veel pen-süstlit üles.



Hoidke pen-süstlit veel paigal ja siis tõstke ära

Hoidke pen-süstlit veel ligikaudu 5 sekundit naha vastas.

On normaalne, kui näete vaateaknas veel veidi ravimit.

Tõstke pen-süstel nahalt ära.

Oranž nõelakaitse pikeneb ja lukustub.

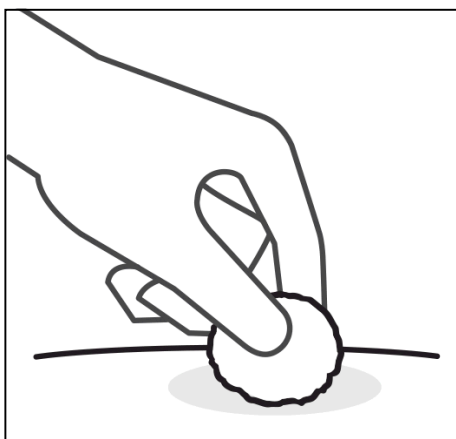
3. Pärast süstimist



Visake kasutatud pen-süstel ära

Pange kasutatud pen-süstel teravate esemete konteinerisse kohe pärast kasutamist.

Visake täis saanud konteiner alati ära nii, nagu arst või meditsiiniõde on teile soovitanud.



Kontrollige süstekohta

Süstekohal võib olla veidi verd või vedelikku.

Vajutage nahale vatitupsu või marlilapiga, kuni veritsemine on lõppenud.

Ärge hõõruge süstekohta.

Vajadusel võite katta süstekohta plaastriga. Süste on tehtud!

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Simponi 50 mg süstelahus pen-süstlis golimumab

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Teie arst annab teile ka patsiendi meeldetuletuskaardi. See sisaldab olulist ohutusala teavet, mida te peate teadma enne ravi alustamist Simponiga ja ravi ajal.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Simponi ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Simponi kasutamist
3. Kuidas Simponit kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Simponit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Simponi ja milleks seda kasutatakse

Simponi sisaldab toimeainet nimega golimumab.

Simponi kuulub „TNF-i blokaatoriteks“ nimetatavate ravimite hulka. Seda kasutatakse järgmiste põletikuliste haiguste raviks **täiskasvanutel**:

- reumatoidartriit,
- psoriaatiline artriit,
- aksiaalne spondüloartriit, sh anküloseeriv spondüliit ja radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit,
- haavandiline koliit.

2-aastastel ja vanematel **lastel** kasutatakse Simponit polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi raviks.

Simponi toimib, blokeerides teatud valgu toime, mida nimetatakse „tuumorinekroosifaktor alfaks“ (TNF- α). See valk osaleb organismis toimuvates põletikuprotsessides ja selle blokeerimine võib teie organismis põletikku vähendada.

Reumatoidartriit

Reumatoidartriit on põletikuline liigete haigus. Aktiivse reumatoidartriidi korral antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui teie haigus ei allu piisavalt hästi nendele ravimitele, võidakse teile anda Simponit kombinatsioonis teise ravimiga, mida nimetatakse metotreksaadiks eesmärgiga:

- vähendada teie haiguse nähte ja sümptomeid,
- aeglustada teie luude ja liigete kahjustuse süvenemist,
- parandada teie füüsilist funktsiooni.

Psoriaatiline artriit

Psoriaatiline artriit on liigete põletikuline haigus, millega tavaliselt kaasneb psoriaas – põletikuline nahahaigus. Kui te põete aktiivset psoriaatilist artriiti, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui teie haigus ei allu piisavalt hästi nendele ravimitele, võidakse teile anda Simponit eesmärgiga:

- vähendada teie haiguse nähte ja sümptomeid,

- aeglustada teie luude ja liigeste kahjustuse süvenemist,
- parandada teie füüsilist funktsiooni.

Anküloseeriv spondüliit ja radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit

Anküloseeriv spondüliit ja radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit on selgroo põletikulised haigused. Kui te põete anküloseerivat spondüliiti või radiograafilise leiuta aksiaalset spondüloartriiti, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui teie haigus ei allu piisavalt hästi nendele ravimitele, võidakse teile anda Simponit eesmärgiga:

- vähendada teie haiguse nähte ja sümptomeid,
- parandada teie füüsilist funktsiooni.

Haavandiline koliit

Haavandiline koliit on soole põletikuline haigus. Kui teil on haavandiline koliit, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui haigus ei allu nendele ravimitele piisavalt hästi, antakse teile selle haiguse raviks Simponit.

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit on põletikuline haigus, mis põhjustab liigeste valu ja turset lastel. Kui teil on polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit, siis antakse teile kõigepealt teisi ravimeid. Kui teie tervis ei parane piisavalt teiste ravimite kasutamisel, siis antakse teile selle haiguse ravimiseks Simponit kombinatsioonis metotreksaadiga.

2. Mida on vaja teada enne Simponi kasutamist

Simponit ei tohi kasutada

- kui olete golimumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline (ülitundlik),
- kui teil on tuberkuloos või mõni muu raske infektsioon,
- kui teil on mõõdukas või raske südamepuudulikkus.

Kui te ei ole kindel, kas midagi ülalmainitust kehtib teie kohta, rääkige enne Simponi kasutamist oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Simponi kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Infektsioonid

Rääkige kohe oma arstile, kui teil juba on või kui tekivad ravi ajal Simponiga või pärast seda mis tahes infektsiooni sümptomid. Infektsiooni sümptomite hulka võivad kuuluda palavik, köha, hingeldus, gripitaolised sümptomid, kõhulahtisus, haavad, hambaprobleemid või kõrvetustunne urineerimisel.

- Simponi kasutamise ajal võivad teil kergemini tekkida infektsioonid.
- Infektsioonid võivad kiiremini progresseeruda ja olla raskema kuluga. Lisaks võivad taastekkida mõned varem esinenud infektsioonid.

Tuberkuloos

Rääkige kohe oma arstile, kui teil tekivad ravi ajal või pärast ravi tuberkuloosi sümptomid. Tuberkuloosi sümptomite hulka kuuluvad püsiv köha, kehakaalu langus, väsimus, palavik või öine higistamine.

- Patsientidel, keda on ravitud Simponiga on teatatud tuberkuloosi juhtudest; harvadel juhtudel isegi patsientidel, keda on ravitud tuberkuloosi ravimitega. Teie arst kontrollib teid, et näha, kas teil on tuberkuloos. Teie arst märgib nende kontrollide tulemused üles teie patsiendi meeldetuletuskaardile.
- On väga tähtis, et te ütleksite oma arstile, kui te olete kunagi tuberkuloosi põdenud või kui te olete olnud lähedas kontaktis kellegagi, kes põeb tuberkuloosi või on tuberkuloosi põdenud.

- Kui teie arst arvab, et teil on risk nakatuda tuberkuloosi, võidakse teile enne ravi alustamist Simponiga manustada tuberkuloosivastaseid ravimeid.

Hepatiit B viirus (HBV)

- Rääkige oma arstile enne Simponi manustamist, kui te olete HBV kandja, kui teil on või kui teil on olnud HBV.
- Rääkige oma arstile, kui te arvate, et teil on risk nakatuda HBV-sse.
- Teie arst peab teid kontrollima HBV suhtes.
- Ravi TNF-i blokaatoritega nagu Simponi võib põhjustada HBV reaktivatsiooni patsientidel, kes on selle viiruse kandjad. See võib mõnedel juhtudel olla eluohtlik.

Invasiivsed seeninfektsioonid

Kui te olete elanud või reisinud piirkonnas, kus esineb sageli spetsiifiliste seeneliikide poolt põhjustatud infektsioone, mis võivad mõjutada kopse või teisi kehaosi (tuntakse histoplasmoosi, koktsidioidmükooosi või blastomükooosi nime all), rääkige sellest kohe oma arstile. Küsige oma arstilt, kui te ei ole kindel, kas need seeninfektsioonid on sagedased piirkonnas, kus te olete elanud või reisinud.

Kasvaja ja lümfoom

Enne kui te hakkate Simponit kasutama, rääkige oma arstile, kui teil on kunagi diagnoositud lümfoom (üks verevähi tüüpidest) või ükskõik millist muud tüüpi kasvaja.

- Kui te kasutate Simponit või teisi TNF-i blokaatoreid võib lümfoomi või mõne muu kasvaja tekkerisk suurened.
- Patsientidel, kellel esineb raske reumatoidartriit ja teised põletikulised haigused ja kelle haigus on püsinud pikka aega, on keskmisest suurem risk lümfoomi arenemiseks.
- TNF-i blokeerivaid ravimeid võtnud lastel ja teismelistel patsientidel esines vähi juhtumeid, sh ebatavalist tüüpi, mis mõnel korral lõppesid surmaga.
- Harvadel juhtudel on leitud spetsiifilist ja raskekujulist lümfoomi (hepatospleeniline T-rakuline lümfoom) patsientidel, kes on saanud ravi teiste TNF-blokaatoritega. Enamus neist patsientidest olid noorukid või noored täiskasvanud mehed. Seda tüüpi vähk on tavaliselt lõppenud surmaga. Peaaegu kõik need patsiendid olid saanud ka ravi asatiopriini või 6-merkaptopuriiniga. Informeerige oma arsti, kui te võtate koos Simponiga asatiopriini või 6-merkaptopuriini.
- Patsientidel, kellel esineb püsiv raskekujuline astma, krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (KOK) või kes on kroonilised suitsetajad, võib ravi ajal Simponiga esineda suurem risk vähi tekkeks. Kui teil on püsiv raskekujuline astma, KOK või te olete krooniline suitsetaja, peate te oma arstiga arutama, kas ravi TNF-i blokaatoriga sobib teile.
- Mõnedel patsientidel, keda on ravitud golimumabiga on tekkinud teatud tüüpi nahavähke. Teatage oma arstile, kui ravi ajal või pärast seda on mis tahes muutusi naha välimuses või kui nahale tekivad vohandid.

Südamepuudulikkus

Kui teil tekivad uued südamepuudulikkuse sümptomid või südamepuudulikkuse sümptomite halvenemine, rääkige sellest kohe oma arstile. Südamepuudulikkuse sümptomite hulka kuuluvad hingeldus või jalgade tursed.

- TNF-i blokaatorite, sh Simponi kasutamisel on teatatud uue südamepuudulikkuse tekkest ja südamepuudulikkuse süvenemisest. Mõned neist patsientidest surid.
- Kui teil esineb kerge südamepuudulikkus ja teid ravitakse Simponiga, peab teie arst teid hoolikalt jälgima.

Närvisüsteemi häired

Rääkige kohe oma arstile, kui teil on kunagi diagnoositud demüeliniseeriv haigus nagu hulgiskleroos või kui teil tekivad sellise haiguse sümptomid. Sümptomite hulka võivad kuuluda muutused teie nägemises, käte või jalgade nõrkus või mõne kehaosa tuimus või pakitsus. Teie arst otsustab, kas teile võib Simponit manustada.

Operatsioonid või hambaravi

- Pidage nõu oma arstiga, kui teil seisab ees mingi operatsioon või hambaravi.
- Teavitage protseduuri teostavat kirurgi või hambaarsti ravist Simponiga, näidates neile oma patsiendi meeldetuletuskaarti.

Autoimmuunhaigus

Rääkige oma arstile, kui teil tekivad luupuseks nimetatava haiguse sümptomid. Selle sümptomite hulka kuuluvad püsiv lööve, palavik, liigesevalu ja väsimus.

- Harvadel juhtudel on TNF-i blokaatoritega ravitud patsientidel tekkinud luupus.

Verehaigus

Mõnedel patsientidel võib organism toota ebapiisavalt vererakke, mis aitavad organismil võidelda infektsioonidega või aitavad peatada verejooksu. Kui teil tekib palavik, mis ei möödu, teil tekivad väga kergesti verevalumid või verejooksud või kui te olete väga kahvatu, rääkige sellest kohe oma arstile. Teie arst võib otsustada ravi lõpetada.

Kui te ei ole kindel, kas midagi ülalloetletust kehtib teie kohta, rääkige enne Simponi kasutamist oma arsti või apteekriga.

Vaktsineerimised

Pidage nõu oma arstiga, kui te olete hiljuti vaktsineeritud või kavatsete end vaktsineerida.

- Teile ei tohi Simponi kasutamise ajal manustada teatud (elus)vaktsiine.
- Teatud vaktsineerimised võivad põhjustada infektsioone. Kui te saite raseduse ajal Simponit, võib teie lapsel esineda kõrge risk sellise infektsiooni tekkeks ligikaudu 6 kuud pärast teile raseduse ajal manustatud viimast annust. On oluline, et te räägite oma lapse arstidele ja teistele tervishoiutöötajatele oma Simponi kasutamisest, et nad saaksid otsustada, millal tohib teie last vaktsineerida.

Rääkige oma lapse arstiga lapse vaktsineerimisest. Võimalusel peab teie laps enne Simponi kasutamist olema saanud kõik eakohased vaktsiinid.

Terapeutilised nakkusetekitajad

Rääkige oma arstiga, kui te olete hiljuti saanud või teile kavatakse anda terapeutilisi nakkusetekitajaid (nt BCG instillatsioon vähi raviks).

Allergilised reaktsioonid

Rääkige kohe oma arstile, kui teil tekivad pärast Simponi kasutamist allergilise reaktsiooni sümptomid. Allergilise reaktsiooni sümptomiteks võivad olla näo, huulte, suu või kurgu paistetus, mis võib põhjustada neelamis- või hingamisraskusi; nahalööve; nõgestõbi; käte, jalgade või pahklude paistetus.

- Mõned neist reaktsioonidest võivad olla tõsised või harvemal juhul eluohtlikud.
- Mõned neist reaktsioonidest tekkisid pärast Simponi esmakordset manustamist.

Lapsed

Simponit ei ole soovitatav kasutada alla 2-aastastel polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga lastel, sest seda ravimit ei ole selles rühmas uuritud.

Muud ravimid ja Simponi

- Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud mis tahes teisi ravimeid reumatoidartriidi, polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi, radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi või haavandilise koliidi ravimiseks.
- Te ei tohi Simponit võtta koos ravimitega, mis sisaldavad toimeainena anakinrat või abatasepti. Neid ravimeid kasutatakse reumaatiliste haiguste raviks.
- Rääkige oma arstile või apteekrile, kui te võtate mingeid muid ravimeid, mis mõjutavad teie immuunsüsteemi.

- Simponi kasutamise ajal ei tohi te saada teatud (elus)vaktsiine.

Kui te ei ole kindel, kas midagi ülalootletust kehtib teie kohta, rääkige enne Simponi kasutamist oma arsti või apteekriga.

Rasedus ja imetamine

Rääkige enne Simponi kasutamist oma arstiga:

- kui te olete rase või kavatsete Simponi kasutamise ajal rasestuda. Selle ravimi toimete kohta rasedatele on piiratud hulgal andmeid. Kui teid ravitakse Simponiga, peate te vältima rasestumist ravi ajal ja vähemalt 6 kuu jooksul pärast Simponi viimast süstet, kasutades tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid. Simponit tohib raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui see on teile selgelt vajalik;
- enne rinnaga toitmise alustamist peab viimasest Simponi ravikuurist olema möödunud vähemalt 6 kuud. Kui teile peab Simponit manustama, peate te rinnaga toitmise lõpetama;
- kui te saite raseduse ajal Simponit, võib teie lapsel esineda kõrgeenenud risk infektsiooni tekkeks. On oluline, et te räägite oma lapse arstidele ja teistele tervishoiutöötajatele oma Simponi kasutamisest enne, kui last vaktsineeritakse (lisainformatsiooni vaata vaktsineerimiste lõigust).

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Simponi mõjutab kergelt autojuhtimise ja tööriistade või masinate käsitlemise võimet. Pärast Simponi manustamist võib siiski tekkida peeringlus. Kui see tekib, ärge juhtige autot ega käsitsege tööriistu või masinaid.

Simponi sisaldab lateksit ja sorbitooli

Tundlikkus lateksi suhtes

Osa pen-süstlist (nõelakate) sisaldab lateksit. Kuna lateks võib põhjustada raskeid allergilisi reaktsioone, rääkige oma arstiga enne Simponi kasutamist, kui teie või teie hooldaja on lateksi suhtes allergiline.

Sorbitooli talumatus

Ravim sisaldab 20,5 mg sorbitooli (E420) igas pen-süstlis.

3. Kuidas Simponit kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju Simponit manustatakse

Reumatoidartriit, psoriaatiline artriit ja aksiaalne spondüloartriit, sh anküloseeriv spondüliit ja radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit:

- Soovitatav annus on 50 mg (1 pen-süstli sisu), mis manustatakse üks kord kuus, iga kuu ühel ja samal kuupäeval.
- Rääkige oma arstiga enne neljanda annuse manustamist. Teie arst otsustab, kas te võite ravi Simponiga jätkata.
 - Kui te kaalute üle 100 kg, võidakse annust suurendada 100 mg-ni (2 pen-süstli sisu), mis manustatakse üks kord kuus, iga kuu ühel ja samal kuupäeval.

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit 2-aastastel ja vanematel lastel:

- Patsientidele kehakaaluga vähemalt 40 kg on soovitatav annus 50 mg, mis manustatakse üks kord kuus, iga kuu ühel ja samal kuupäeval. Patsientidele, kes kaaluvad vähem kui 40 kg, on saadaval 45 mg/0,45 ml pen-süstel. Teie arst ütleb teile õige annuse, mida kasutada.
- Rääkige oma arstiga enne neljanda annuse manustamist. Teie arst otsustab, kas te peate jätkama ravi Simponiga.

Haavandiline koliit

- Allolevas tabelis on näidatud, kuidas te tavaliselt hakkate seda ravimit kasutama.

Esialgne ravi	Algannus on 200 mg (4 pen-süstli sisu), millele järgneb 100 mg (2 pen-süstli sisu) 2 nädala pärast.
Säilitusravi	<ul style="list-style-type: none">• Patsiendid kehakaaluga alla 80 kg: 50 mg (1 pen-süstli sisu) 4 nädalat pärast teie viimast ravi, seejärel iga 4 nädala järel. Teie arst võib otsustada määrata teile annuse 100 mg (2 pen-süstli sisu), sõltuvalt sellest, kui hästi Simponi teile mõjub.• Patsiendid kehakaaluga 80 kg või rohkem: 100 mg (2 pen-süstli sisu) 4 nädalat pärast teie viimast ravi, seejärel iga 4 nädala järel.

Kuidas Simponit manustatakse

- Simponit manustatakse süstides seda naha alla (subkutaanselt).
- Algul võib Simponit süstida teie arst või haiglaõde. Siiski võite te koos oma arstiga otsustada, et te võite endale Simponit ise süstida. Sellisel juhul õpetatakse teile, kuidas Simponit endale süstida.

Rääkige oma arstiga, kui teil on mingeid küsimusi ravimi endale süstimise kohta. Te leiate üksikasjaliku „Kasutusjuhendi“ selle infolehe lõpust.

Kui te kasutate Simponit rohkem, kui ette nähtud

Kui te olete kasutanud või teile on manustatud rohkem Simponit kui ette nähtud (kas süstisite ühekorruga liiga palju või kasutasite ravimit liiga sageli), rääkige kohe oma arsti või apteekriga. Võtke alati kaasa käesolev infoleht ja ravimi pakend, isegi kui see on tühi.

Kui te unustate Simponit kasutada

Kui te unustate Simponit plaanitud kuupäeval manustada, süstige vahelejäänud annus niipea, kui see teile meenub.

Ärge manustage kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral manustamata.

Millal süstida järgmine annus

- Kui te hilinesite vähem kui 2 nädalat, süstige vahelejäänud annus niipea kui see teile meenub ja jääge esialgse ajagraafiku juurde.
- Kui te hilinesite rohkem kui 2 nädalat, süstige vahelejäänud annus niipea kui see teile meenub ja rääkige oma arsti või apteekriga, et küsida, millal järgmine annus manustada.

Kui te ei ole kindel, mida te peate tegema, rääkige oma arsti või apteekriga.

Kui te lõpetate Simponi kasutamise

Kui te kaalute Simponi kasutamise lõpetamist, rääkige sellest esmalt oma arsti või apteekriga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Mõnedel patsientidel võivad tekkida tõsised kõrvaltoimed ja nad võivad vajada ravi. Teatud kõrvaltoimete tekkerisk on 100 mg annuse korral suurem kui 50 mg annuse korral. Kõrvaltoimed võivad avalduda mitme kuu jooksul pärast viimast süstet.

Rääkige kohe oma arstile, kui te märkate endal mõnda järgmistest Simponi tõsistest kõrvaltoimetest:

- **allergilised reaktsioonid, mis võivad olla tõsised või harva eluohtlikud (harv).** Allergiliste reaktsioonide sümptomiteks võivad olla näo-, huulte, suupiirkonna või kõriturse, mis võib põhjustada neelamis- või hingamisraskusi; nahalööve, nõgestõbi; käte, jalgade või pahklupiirkondade turse. Mõned nendest reaktsioonidest tekkisid pärast Simponi esmakordset manustamist;
- **tõsised nakkused (sh tuberkuloos, bakteriaalsed nakkused, sh tõsised verenakkused ja kopsupõletik, rasked seennakkused ja teised oportunistlikud nakkused) (sage).** Nakkuse sümptomiteks võivad olla palavik, väsimus, (püsiv) köha, hingeldus, gripitaolised haigusnähud, kehakaalu langus, öine higistamine, kõhulahtisus, haavad, hammastega seotud probleemid ja kõrvetustunne urineerimisel;
- **B-hepatiidi viiruse taasaktiveerumine, kui te olete nakkusekandja või teil on varem olnud B-hepatiit (harv).** Sümptomiteks võivad olla naha ja silmavalgete kollaseks värvumine, tumepruuni värvusega uriin, kõhuvalu paremal pool, palavik, iiveldus, oksendamine ja väga suur väsimus;
- **närvisüsteemihaigus nagu hulgiskleroos (harv).** Närvisüsteemi haiguse sümptomiteks võivad olla muutused teie nägemises, nõrkustunne teie kätes või jalgades, tuimus- või torkimistunne ükskõik millises teie kehaosas;
- **lümfisõlmede vähk (lümfoom) (harv).** Lümfoomi sümptomiteks võivad olla lümfisõlmede turse, kehakaalu vähenemine või palavik;
- **südamepuudulikkus (harv).** Südamepuudulikkuse sümptomiteks võivad olla hingeldamine või jalgade turse;
- **nähud, mis viitavad immuunsüsteemi haigusseisundile, mida nimetatakse:**
 - **söötraig ehk luupus (harv).** Sümptomiteks võivad olla liigesevalu või lööve põskedel või kätel, mis on tundlik päikese suhtes;
 - **sarkoidoos (harv).** Sümptomiteks võivad olla püsiv köha, hingeldamine, rinnavalgu, palavik, lümfisõlmede turse, kehakaalu vähenemine, nahalööbed ja hägune nägemine;
- **väikeste veresoonte turse (vaskuliit) (harv).** Sümptomiteks võivad olla palavik, peavalu, kehakaalu vähenemine, öine higistamine, lööve ja närviprobleemid nagu tuimus- ja torkimistunne;
- **nahavähk (aeg-ajalt).** Nahavähi sümptomiteks võivad olla muutused naha välimuses või kasvavad nahal;
- **verehaigus (sage).** Verehaiguse sümptomiteks võivad olla palavik, mis ei taandu; sinikate või verejooksu väga kerge tekkimine või väga kahvatu välimus;
- **verevähk (leukeemia) (harv).** Leukeemia sümptomiteks võivad olla palavik, väsimustunne, sagedased infektsioonid, kergesti tekkivad verevalumid ja öine higistamine.

Rääkige kohe oma arstile, kui te märkate endal mõnda ülaltoodud sümptomit.

Simponi kasutamisel on täheldatud lisaks järgnevaid kõrvaltoimeid:

Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad mõjutada rohkem kui ühte inimest 10-st):

- ülemiste hingamisteede infektsioonid, kurguvalu või hääle kähedus, nohu

Sagedased kõrvaltoimed (võivad mõjutada kuni ühte inimest 10-st):

- hälbed maksafunktsiooni testide tulemustes (maksaensüümide aktiivsuse tõus) arsti poolt võetud vereanalüüsides
- pearingluse tunne
- peavalu
- tuimuse- või surinatunne
- pindmised seeninfektsioonid
- abstsess
- bakteriaalsed infektsioonid (nt tselluliit)
- punaste vererakkude vähenenud arv
- valgete vererakkude vähenenud arv
- positiivne vereanalüüs luupusele
- allergilised reaktsioonid

- seedehäire
- kõhuvalu
- iiveldus
- gripp
- bronhiit
- ninakõrvalkoobaste infektsioon
- külmavillid
- kõrgvererõhutõbi
- palavik
- astma, hingeldus, vilisev hingamine
- mao ja soolestiku häired, mille hulka kuuluvad maolimaskest ja käärsoole põletik, mis võivad põhjustada palavikku
- valu ja haavandid suus
- süstekoha reaktsioonid (sh punetus, süstekoha kõvaks tõmbumine, valu, verevalum, sügelus, surin ja ärritus)
- juuste kadu
- lööve ja naha kihelus
- unehäired
- depressioon
- nõrkuse tunne
- luumurrud
- ebamugavustunne rinnus

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad mõjutada kuni ühte inimest 100-st):

- neeruinfektsioon
- vähk, sh nahavähk ja healoomulised kasvaja või tükid, sh sünnimärgid nahal
- villid nahal
- kogu keha haarav raske infektsioon (sepsis), mõnikord koos vererõhu langusega (septiline šokk)
- psoriaas (sh peopesades ja/või jalataldadel ja/või nahavillidena)
- trombotsüütide vähenenud arv
- kombineeritud trombotsüütide, punaste ja valgete vererakkude vähenenud arv
- kilpnäärme häired
- veresuhkru taseme tõus
- kolesterooli taseme tõus veres
- tasakaaluhäired
- nägemishäired
- silmapõletik (konjunktiviit)
- silma allergia
- ebaregulaarse südamelöögisageduse tunnetamine
- südame veresoonte ahenemine
- verehüübed
- õhetus
- kõhukinnisus
- kopsude krooniline põletikuline haigus
- maohappe tagasivool
- sapikivid
- maksa häired
- rinnanäärme häired
- menstruatsioonihäired

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad mõjutada kuni ühte inimest 1000-st):

- luuüdi võimetuse toota vererakke
- valgete vererakkude arvu oluline (tugev) vähenemine
- liigeste või neid ümbritsevate kudede põletik

- aeglustunud paranemine
- siseorganite veresoonte põletik
- leukeemia
- melanoom (üks nahavähi tüüp)
- Merkeli raku kartsinoom (üks nahavähi tüüp)
- lihhenoidsed reaktsioonid (sügelev punakasvilla nahalööve ja/või niidistikutaoline hallikasvalge muster limaskestadel)
- naha ketendus, lehtedena irdumine
- immuunsüsteemi häired, mis võivad mõjutada kopse, nahka ja lümfisõlmi (esinevad kõige sagedamini sarkoidoosina)
- sõrmede ja varvaste valu ja värvuse muutus
- maitsetundlikkuse häired
- kusepõie häired
- neerude häired
- naha veresoonte põletik, mis põhjustab löövet

Kõrvaltoimed, mille esinemissagedus ei ole teada:

- harvaesinev verevähk, mis puudutab enamasti noori inimesi (hepatospleeniline T-raku lümfoom)
- Kaposi sarkoom, harvaesinev vähk, mis on seotud inimese herpesviirus 8 infektsiooniga. Kaposi sarkoom esineb tavaliselt lillade nahakahjustustena
- dermatomüosiidi (haigus, mis avaldub lihasnõrkuse ja nahalööbena) süvenemine

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Simponit säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast „EXP“.
- Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.
- Hoida pen-süstel välispakendis valguse eest kaitstult.
- Seda ravimit tohib ühekordselt kuni 30 päeva jooksul hoida ka külmkapist väljas temperatuuril kuni 25 °C, kuid mitte kauem kui karbile trükitud originaalne kõlblikkusaeg. Kirjutage karbile uus kõlblikkusaeg kujul päev/kuu/aasta (mitte rohkem kui 30 päeva pärast ravimi külmkapist väljavõtmist). Kui ravim on soojenenud toatemperatuurini, ärge pange seda enam külmkappi tagasi. Visake ravim ära, kui seda ei ole kasutatud uue kõlblikkusaja või karbile trükitud kõlblikkusaja jooksul, olenevalt sellest, kumb saabub enne.
- Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate, et vedelik ei ole selge kuni helekollane, on hägune või sisaldab vöörosakesi.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma arstilt või apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Simponi sisaldab

Toimeaine on golimumab. Üks 0,5 ml pen-süstel sisaldab 50 mg golimumabi.

Teised koostisosad on sorbitool (E420), histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80 ja süstevesi. Lisateavet sorbitooli (E420) kohta vt lõik 2.

Kuidas Simponi välja näeb ja pakendi sisu

Simponit tarnitakse süstelahusena ühekordseks kasutamiseks mõeldud pen-süstlis. Simponi on saadaval pakendites, mis sisaldavad 1 pen-süstlit ja mitmikpakendites, mis sisaldavad 3 pen-süstlit (3 ühest pakendit). Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Lahus on selge kuni kergelt opalestseeruv (pärlisarnase läikega), värvusetu kuni helekollane ja võib sisaldada veidi väikseid poolläbipaistvaid või valgeid valguosakesi. Ärge kasutage Simponit, kui lahus on kaotanud värvi, on hägune või te näete selles võõrosakesi.

Müügiloa hoidja ja tootja

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Holland

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel. + 370 5 278 02 47

msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

Тел.: +359 2 819 3737

info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium

Tél/Tel: (+32(0)27766211)

dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.

Tel: +420 233 010 111

dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.

Tel.: +36 1 888 5300

hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS

Tlf: + 45 4482 4000

dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Tel: 8007 4433 (+356 99917558)

malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH

Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)

e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.

Tel: 0800 9999000

(+31 23 5153153)

medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ

Tel.: +372 6144 200

msdeesti@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS

Tlf: +47 32 20 73 00

msdnorge@msd.no

Ελλάδα

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.

Τηλ: +30 210 98 97 300

dpoc_greece@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0) 1 26 044

dpoc_austria@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67364224
msd_lv@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +35312998700
medinfoNI@msd.com

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

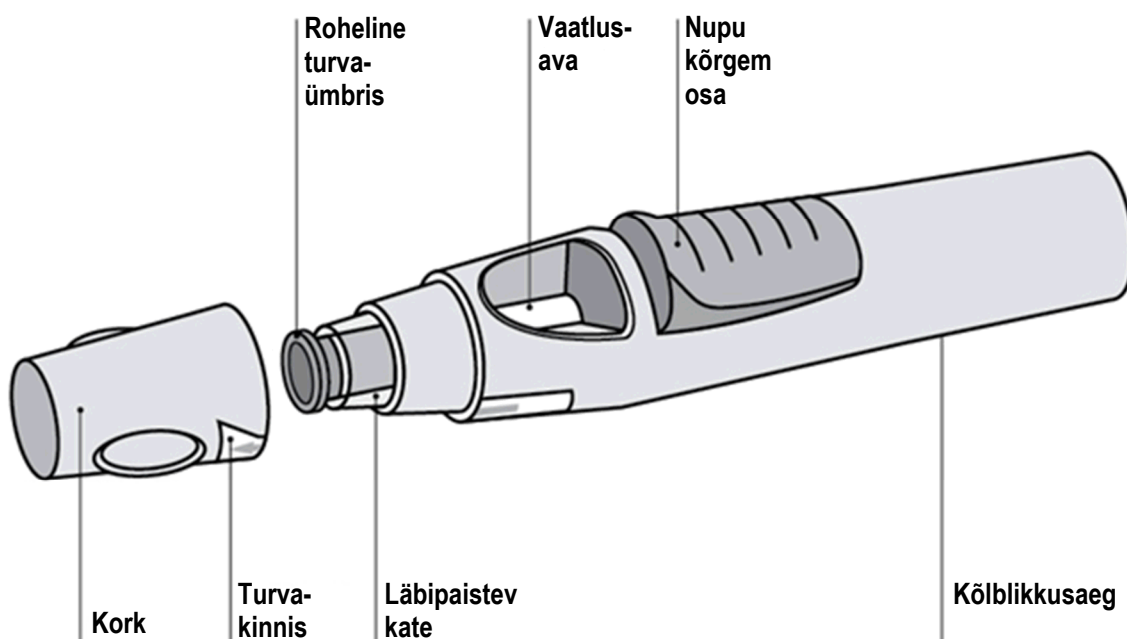
KASUTUSJUHEND

Kui te soovite Simponit ise süstida, peab tervishoiutöötaja teid õpetama, kuidas süstimiseks valmistuda ja seda endale manustada. Kui teid ei ole õpetatud, pöörduge palun oma arsti, haiglaõe või apteekri poole, et treeningu aeg kokku leppida.

Juhendi sisukord

1. Valmistumine pen-süstli kasutamiseks
2. Süstekoha valik ja ettevalmistamine
3. Ravimi süstimine
4. Pärast süstet

Alltoodud skeem (vt joonis 1) näitab, milline näeb välja SmartJecti pen-süstel.



Joonis 1

1. Valmistumine pen-süstli kasutamiseks

- Ärge kunagi loksutage pen-süstlit.
- Ärge eemaldage pen-süstlit korki enne, kui vahetult enne süstimist.
- Pärast eemaldamist ärge pange korki pen-süstlile tagasi, et vältida nõela kõverdumist.

Kontrollige pen-süstlite hulka

Kontrollige pen-süstleid ja veenduge, et

- pen-süstlite hulk ja tugevus on õiged.
 - Kui teile määratud annus on 50 mg, siis saate ühe 50 mg pen-süstli.
 - Kui teile määratud annus on 100 mg, siis saate kaks 50 mg pen-süstlit ja te peate tegema endale kaks süstet. Valige nende tegemiseks kaks erinevat süstekohta (nt üks süste paremasse reide ja teine süste vasakusse reide). Süstet tuleb teha kohe üksteise järel.
 - Kui teile määratud annus on 200 mg, siis saate neli 50 mg pen-süstlit ja te peate tegema endale neli süstet. Tehke süstet erinevatesse süstekohtadesse. Süstet tuleb teha kohe üksteise järel.

Kontrollige kõlblikkusaega

- Kontrollige kõlblikkusaega, mis on trükitud või kirjutatud karbile.
- Kontrollige kõlblikkusaega (nagu on näidatud pärast „EXP“) pen-süstli.
- Ärge kasutage pen-süstlit, kui kõlblikkusaeg on möödas. Trükitud kõlblikkusaeg viitab sellele kuu viimasele päevale. Palun pöörduge nõuande saamiseks oma arsti või apteekri poole.

Kontrollige turvariba

- Kontrollige pen-süstli korgi ümber paiknevat turvariba.
- Ärge kasutage pen-süstlit, kui turvariba on katki. Palun pöörduge oma arsti või apteekri poole.

Oodake 30 minutit, et pen-süstel saavutaks toatemperatuuri

- Korrekse süste tagamiseks võtke pen-süstel karbist välja ja hoidke seda 30 minutit lastele kättesaamatus kohas toatemperatuuril.
- Ärge soojendage pen-süstlit mingil muul viisil (nt ärge soojendage seda mikrolaineahjus ega kuumas vees).
- Ärge eemaldage pen-süstlit korki sellel ajal, kui pen-süstel toatemperatuurini soojeneb.

Seadke ülejäänud varustus valmis

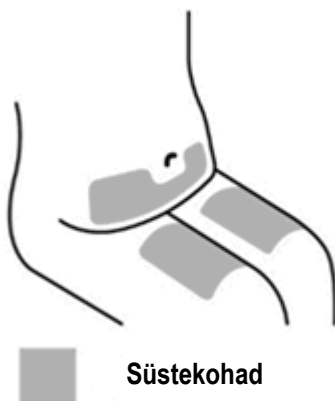
- Ootamise ajal saate ülejäänud varustuse valmis seada, sh alkoholiga immutatud tampooni, vatipadja või marlitüki ja teravate esemete anuma.

Kontrollige vedelikku pen-süstlis

- Vaadake läbi vaatlusava, et veenduda selles, et pen-süstlis olev vedelik on selge kuni kergelt opalestseeruv (pärlisarnase läikega) ja värvusetu kuni helekollane. Lahust võib kasutada, kui see sisaldab veidi väikseid poolläbipaistvaid või valgeid valguosakesi.
- Te märkate ka õhumulli, mis on normaalne.
- Ärge kasutage pen-süstlit, kui lahus on kaotanud värvi, on hägune või sisaldab suuremaid osakesi. Sellisel juhul rääkige oma arsti või apteekriga.

2. Süstekoha valik ja ettevalmistamine (vt joonis 2)

- Te võite süstida ravimit reie keskosa esiküljele.
- Te võite süstida kõhupiirkonda (abdominaalpiirkond) nabast allpool, välja arvatud piirkonda, mis paikneb ligikaudu 5 cm ulatuses vahetult naba all.
- Ärge süstige piirkondadesse, kus nahk on õrn, verevalumiga, punetav, kestendav, kõva, armide või venitusarmidega.
- Kui ühe manustamiskorraga on vaja teha mitu süstet, siis tuleb need manustada erinevatesse süstekohtadesse.



Joonis 2

! ÄRGE süstige käsivarde, et vältida pen-süstli riket ja/või soovimatut vigastust.

Peske käed ja puhastage süstekoht

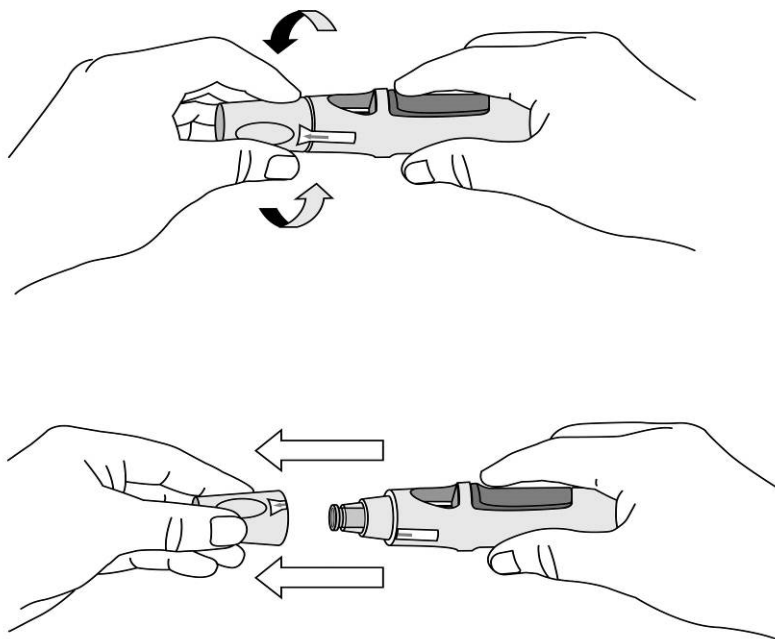
- Peske oma käed põhjalikult seebi ja sooja veega puhtaks.
- Puhastage süstekoht alkoholisisaldusega immutatud tampooniga.
- Laske nahal enne süstimist kuivada. Ärge lehvitage tuult ega puhuge puhastatud piirkonnale.
- Ärge puudutage seda piirkonda uuesti enne süstimist.

3. Ravimi süstimine

- Korki ei tohi eemaldada enne, kui te olete valmis ravimit süstima.
- Ravim tuleb pärast korki eemaldamist süstida 5 minuti jooksul.

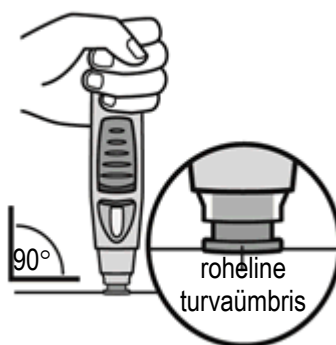
Eemaldage kork (joonis 3)

- Kui te olete valmis süstima, keerake kergelt korki, et turvariba katki läheks.
- Tõmmake kork ära ja visake see pärast süstimist minema.
- Ärge pange korki tagasi, sest see võib kahjustada pen-süstli sees olevat nõela.
- Ärge kasutage pen-süstlit, kui see on maha pillatud ilma sellel oleva korgita. Sellisel juhul võtke palun ühendust oma arsti või apteekriga.



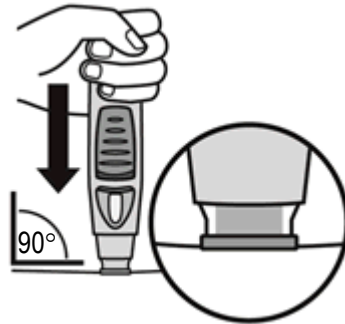
Joonis 3

Suruge pen-süstel vastu nahka (vt joonised 4 ja 5) ilma nahka volti pigistamata.



Joonis 4

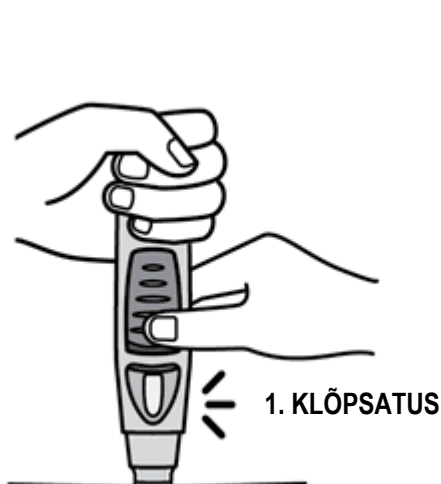
- Hoidke pen-süstlit mugavalt ühes käes **sinisest nupust kõrgemalt**.
- Veenduge, et roheline turvaümbris on liikumatult ja võimalikult tihedalt teie naha vastas. Kui pen-süstel ei ole süstimise ajal liikumatus asendis, on oht, et nõel võib painduda.
- **ÄRGE** pigistage nahka volti, et vältida soovimatut nõelatorkevigastust.
- **ÄRGE** puudutage ega vajutage sinisele nupule sel ajal, kui sätite pen-süstlit nahale.



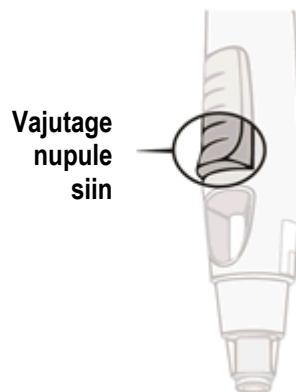
Joonis 5

- Suruge pen-süstli avatud otsa 90-kraadise nurga all vastu oma nahka. Avaldage piisavat survet, et roheline turvaümbris libiseks üles ja jääks läbipaistva katte sisse. Läbipaistva katte alt jääb paistma vaid sellest laiema rohelse turvaümbrise serv.
- **ÄRGE** vajutage sinisele nupule enne, kui turvaümbris on läbipaistva katte sisse libisenud. Vajutades sinisele nupule enne, kui turvaümbris on kaetud, võite põhjustada pen-süstli rikke.
- Süstige ravim ilma nahka volti pigistamata.

Vajutage süstimiseks nupule (vt joonised 6 ja 7)



Joonis 6

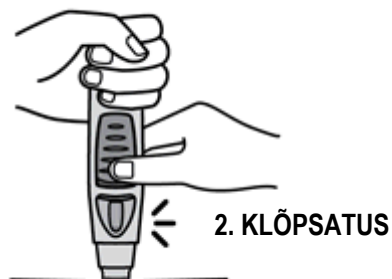


Joonis 7

- Suruge pen-süstlit jätkuvalt vastu oma nahka. Süstimise alustamiseks vajutage **teise käega sinise nupu kõrgemale osale**. Ärge vajutage nupule enne, kui pen-süstel on **vastu nahka surutud** ja turvaümbris läbipaistvasse kattesesse libisenud.
- Kui nupp on alla vajutatud, jääb see alla, nii et te ei pea surumist jätkama.
- Kui tundub, et nuppu on raske alla vajutada, ärge vajutage nupule tugevamini. Vabastage nupp, tõstke pen-süstel üles ja alustage uuesti. Vältige kindlasti nupule vajutamist enne, kui roheline turvaümbris on täielikult naha vastu surutud, seejärel vajutage nupu kõrgemale osale.
- **Te kuulete valju „klõpsatust“ – ärge sattuge ärevusse.** Esimene „klõpsatus“ tähendab, et nõel on sisse viidud ja süste on alanud. Te ei pruugi nõelatorget sel ajal tunda.

Ärge pen-süstlit oma nahalt üles tõstke. Kui tõstate pen-süstli oma nahalt, ei pruugi te saada täielikku ravimiannust.

Hoidke pen-süstlit naha vastas niikaua, kuni kuulete teist „klõpsatust“ (vt joonis 8); tavaliselt kulub teise „klõpsatuseni“ 3 kuni 6 sekundit, kuid võib kuluda ka kuni 15 sekundit.



Joonis 8

- Hoidke pen-süstlit jätkuvalt naha vastas niikaua, kuni te kuulete teist „klõpsatust“ (see tähendab, et süstimine on lõppenud ja nõel on tagasi pen-süstlisse tõmbunud).
- Tõstke pen-süstel süstekohalt üles.
- Märkus: kui te ei kuule teist „klõpsatust“, oodake 15 sekundit alates esmakordsest nupule vajutamisest ja seejärel tõstke pen-süstel süstekohalt üles.

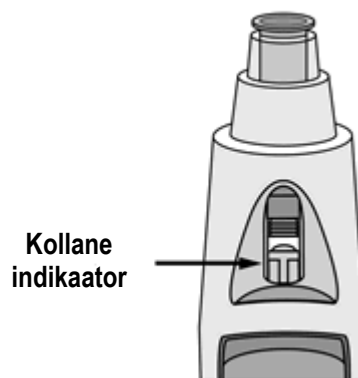
4. Pärast süstet

Kasutage vatipatja või marlitükki

- Süstekohal võib olla väike kogus verd või vedelikku. See on normaalne.
- Te võite suruda vatipatja või marlitüki 10 sekundiks süstekohale.
- Vajadusel võite te süstekoha katta väikse plaastriga.
- Ärge hõõruge oma nahka.

Kontrollige vaatlusava – kollane indikaator kinnitab korrektset manustamist (vt joonis 9).

- Kollane indikaator on ühendatud pen-süstli kolviga. Kui vaatlusavast ei paista kollast indikaatorit, siis ei ole kolb piisavalt edasi liikunud ja süste on tegemata.
- Kollane indikaator täidab ligikaudu pool vaatlusavast. See on normaalne.
- Kui vaatlusavast kollast indikaatorit näha ei ole või kui te kahtlustate, et te ei saanud täisannust, rääkige oma arsti või apteekriga. Ärge manustage teist annust oma arstiga rääkimata.



Joonis 9

Visake pen-süstel minema (vt joonis 10)

- Asetage oma pen-süstel kohe teravate esemete anumasse. Kui see anum on täis, visake see anum kindlasti ära nii, nagu teie arst või haiglaõde on õpetanud.

Kui te tunnete, et midagi on süstimisel valesti läinud või kui te ei ole milleski kindel, rääkige sellest oma arsti või apteekriga.



Joonis 10

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Simponi 50 mg süstelahus süstlis golimumab

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Teie arst annab teile ka patsiendi meeldetuletuskaardi. See sisaldab olulist ohutusala teavet, mida te peate teadma enne ravi alustamist Simponiga ja ravi ajal.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Simponi ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Simponi kasutamist
3. Kuidas Simponit kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Simponit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Simponi ja milleks seda kasutatakse

Simponi sisaldab toimeainet nimega golimumab.

Simponi kuulub „TNF-i blokaatoriteks“ nimetatavate ravimite hulka. Seda kasutatakse järgmiste põletikuliste haiguste raviks **täiskasvanutel**:

- reumatoidartriit,
- psoriaatiline artriit,
- aksiaalne spondüloartriit, sh anküloseeriv spondüliit ja radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit
- haavandiline koliit.

2-aastastel ja vanematel **lastel** kasutatakse Simponit polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi raviks.

Simponi toimib, blokeerides teatud valgu toime, mida nimetatakse „tuumorinekroosifaktor alfaks“ (TNF- α). See valk osaleb organismis toimuvates põletikuprotsessides ja selle blokeerimine võib teie organismis põletikku vähendada.

Reumatoidartriit

Reumatoidartriit on põletikuline liigeste haigus. Aktiivse reumatoidartriidi korral antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui teie haigus ei allu piisavalt hästi nendele ravimitele, võidakse teile anda Simponit kombinatsioonis teise ravimiga, mida nimetatakse metotreksaadiks eesmärgiga:

- vähendada teie haiguse nähte ja sümptomeid,
- aeglustada teie luude ja liigeste kahjustuse süvenemist,
- parandada teie füüsilist funktsiooni.

Psoriaatiline artriit

Psoriaatiline artriit on liigeste põletikuline haigus, millega tavaliselt kaasneb psoriaas – põletikuline nahahaigus. Kui te põete aktiivset psoriaatilist artriiti, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui teie haigus ei allu piisavalt hästi nendele ravimitele, võidakse teile anda Simponit eesmärgiga:

- vähendada teie haiguse nähte ja sümptomeid,

- aeglustada teie luude ja liigeste kahjustuse süvenemist,
- parandada teie füüsilist funktsiooni.

Anküloseeriv spondüliit ja radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit

Anküloseeriv spondüliit ja radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit on selgroo põletikulised haigused. Kui te põete anküloseerivat spondüliiti või radiograafilise leiuta aksiaalset spondüloartriiti, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui teie haigus ei allu piisavalt hästi nendele ravimitele, võidakse teile anda Simponit eesmärgiga:

- vähendada teie haiguse nähte ja sümptomeid,
- parandada teie füüsilist funktsiooni.

Haavandiline koliit

Haavandiline koliit on soole põletikuline haigus. Kui teil on haavandiline koliit, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui haigus ei allu nendele ravimitele piisavalt hästi, antakse teile selle haiguse raviks Simponit.

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit on põletikuline haigus, mis põhjustab liigeste valu ja turset lastel. Kui teil on polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit, siis antakse teile kõigepealt teisi ravimeid. Kui teie tervis ei parane piisavalt teiste ravimite kasutamisel, siis antakse teile selle haiguse ravimiseks Simponit kombinatsioonis metotreksaadiga.

2. Mida on vaja teada enne Simponi kasutamist

Simponit ei tohi kasutada

- kui olete golimumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline (ülitundlik),
- kui teil on tuberkuloos või mõni muu raske infektsioon,
- kui teil on mõõdukas või raske südamepuudulikkus.

Kui te ei ole kindel, kas midagi ülalmainitust kehtib teie kohta, rääkige enne Simponi kasutamist oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Simponi kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Infektsioonid

Rääkige kohe oma arstile, kui teil juba on või kui tekivad ravi ajal Simponiga või pärast seda mis tahes infektsiooni sümptomid. Infektsiooni sümptomite hulka võivad kuuluda palavik, köha, hingeldus, gripitaolised sümptomid, kõhulahtisus, haavad, hambaprobleemid või kõrvetustunne urineerimisel.

- Simponi kasutamise ajal võivad teil kergemini tekkida infektsioonid.
- Infektsioonid võivad kiiremini progresseeruda ja olla raskema kuluga. Lisaks võivad taastekkida mõned varem esinenud infektsioonid.

Tuberkuloos

Rääkige kohe oma arstile, kui teil tekivad ravi ajal või pärast ravi tuberkuloosi sümptomid. Tuberkuloosi sümptomite hulka kuuluvad püsiv köha, kehakaalu langus, väsimus, palavik või öine higistamine.

- Patsientidel, keda on ravitud Simponiga on teatatud tuberkuloosi juhtudest; harvadel juhtudel isegi patsientidel, keda on ravitud tuberkuloosi ravimitega. Teie arst kontrollib teid, et näha, kas teil on tuberkuloos. Teie arst märgib nende kontrollide tulemused üles teie patsiendi meeldetuletuskaardile.
- On väga tähtis, et te ütleksite oma arstile, kui te olete kunagi tuberkuloosi põdenud või kui te olete olnud lähedas kontaktis kellegagi, kes põeb tuberkuloosi või on tuberkuloosi põdenud.

- Kui teie arst arvab, et teil on risk nakatuda tuberkuloosi, võidakse teile enne ravi alustamist Simponiga manustada tuberkuloosivastaseid ravimeid.

B-hepatiidi viirus (HBV)

- Rääkige oma arstile enne Simponi manustamist, kui te olete HBV kandja, kui teil on või kui teil on olnud HBV.
- Rääkige oma arstile, kui te arvate, et teil on risk nakatuda HBV-sse.
- Teie arst peab teid kontrollima HBV suhtes.
- Ravi TNF-i blokaatoritega nagu Simponi võib põhjustada HBV reaktivatsiooni patsientidel, kes on selle viiruse kandjad. See võib mõnedel juhtudel olla eluohtlik.

Invasiivsed seeninfektsioonid

Kui te olete elanud või reisinud piirkonnas, kus esineb sageli spetsiifiliste seeneliikide poolt põhjustatud infektsioone, mis võivad mõjutada kopse või teisi kehaosi (tuntakse histoplasmoosi, koktsidioidmükooosi või blastomükooosi nime all), rääkige sellest kohe oma arstile. Küsige oma arstilt, kui te ei ole kindel, kas need seeninfektsioonid on sagedased piirkonnas, kus te olete elanud või reisinud.

Kasvaja ja lümfoom

Enne kui te hakkate Simponit kasutama, rääkige oma arstile, kui teil on kunagi diagnoositud lümfoom (üks verevähi tüüpidest) või ükskõik millist muud tüüpi kasvaja.

- Kui te kasutate Simponit või teisi TNF-i blokaatoreid võib lümfoomi või mõne muu kasvaja tekkerisk suurened.
- Patsientidel, kellel esineb raskekujuline reumatoidartriit ja teised põletikulised haigused ja kelle haigus on püsinud pikka aega, on keskmisest suurem risk lümfoomi arenemiseks.
- TNF-i blokeerivaid ravimeid võtnud lastel ja teismelistel patsientidel esines vähi juhtumeid, sh ebatavalist tüüpi, mis mõnel korral lõppesid surmaga.
- Harvadel juhtudel on leitud spetsiifilist ja raskekujulist lümfoomi (hepatospleeniline T-rakuline lümfoom) patsientidel, kes on saanud ravi teiste TNF-blokaatoritega. Enamus neist patsientidest olid noorukid või noored täiskasvanud mehed. Seda tüüpi vähk on tavaliselt lõppenud surmaga. Peaaegu kõik need patsiendid olid saanud ka ravi asatiopriini või 6-merkaptopuriiniga. Informeerige oma arsti, kui te võtate koos Simponiga asatiopriini või 6-merkaptopuriini.
- Patsientidel, kellel esineb püsiv raskekujuline astma, krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (KOK) või kes on kroonilised suitsetajad, võib ravi ajal Simponiga esineda suurem risk vähi tekkeks. Kui teil on püsiv raskekujuline astma, KOK või te olete krooniline suitsetaja, peate te oma arstiga arutama, kas ravi TNF-i blokaatoriga sobib teile.
- Mõnedel patsientidel, keda on ravitud golimumabiga on tekkinud teatud tüüpi nahavähke. Teatage oma arstile, kui ravi ajal või pärast seda on mis tahes muutusi naha välimuses või kui nahale tekivad vohandid.

Südamepuudulikkus

Kui teil tekivad uued südamepuudulikkuse sümptomid või südamepuudulikkuse sümptomite halvenemine, rääkige sellest kohe oma arstile. Südamepuudulikkuse sümptomite hulka kuuluvad hingeldus või jalgade tursed.

- TNF-i blokaatorite, sh Simponi kasutamisel on teatatud uue südamepuudulikkuse tekkest ja südamepuudulikkuse süvenemisest. Mõned neist patsientidest surid.
- Kui teil esineb kerge südamepuudulikkus ja teid ravitakse Simponiga, peab teie arst teid hoolikalt jälgima.

Närvisüsteemi häired

Rääkige kohe oma arstile, kui teil on kunagi diagnoositud demüeliniseeriv haigus nagu hulgiskleroos või kui teil tekivad sellise haiguse sümptomid. Sümptomite hulka võivad kuuluda muutused teie nägemises, käte või jalgade nõrkus või mõne kehaosa tuimus või pakitsus. Teie arst otsustab, kas teile võib Simponit manustada.

Operatsioonid või hambaravi

- Pidage nõu oma arstiga, kui teil seisab ees mingi operatsioon või hambaravi.
- Teavitage protseduuri teostavat kirurgi või hambaarsti ravist Simponiga, näidates neile oma patsiendi meeldetuletuskaarti.

Autoimmuunhaigus

Rääkige oma arstile, kui teil tekivad luupuseks nimetatava haiguse sümptomid. Selle sümptomite hulka kuuluvad püsiv lööve, palavik, liigesevalu ja väsimus.

- Harvadel juhtudel on TNF-i blokaatoritega ravitud patsientidel tekkinud luupus.

Verehaigus

Mõnedel patsientidel võib organism toota ebapiisavalt vererakke, mis aitavad organismil võidelda infektsioonidega või aitavad peatada verejooksu. Kui teil tekib palavik, mis ei möödu, teil tekivad väga kergesti verevalumid või verejooksud või kui te olete väga kahvatu, rääkige sellest kohe oma arstile. Teie arst võib otsustada ravi lõpetada.

Kui te ei ole kindel, kas midagi ülalootetust kehtib teie kohta, rääkige enne Simponi kasutamist oma arsti või apteekriga.

Vaktsineerimised

Pidage nõu oma arstiga, kui te olete hiljuti vaktsineeritud või kavatsete end vaktsineerida.

- Teile ei tohi Simponi kasutamise ajal manustada teatud (elus)vaktsiine.
- Teatud vaktsineerimised võivad põhjustada infektsioone. Kui te saite raseduse ajal Simponit, võib teie lapsel esineda kõrge risk sellise infektsiooni tekkeks ligikaudu 6 kuud pärast teile raseduse ajal manustatud viimast annust. On oluline, et te räägite oma lapse arstidele ja teistele tervishoiutöötajatele oma Simponi kasutamisest, et nad saaksid otsustada, millal tohib teie last vaktsineerida.

Rääkige oma lapse arstiga lapse vaktsineerimisest. Võimalusel peab teie laps enne Simponi kasutamist olema saanud kõik eakohased vaktsiinid.

Terapeutilised nakkusetekitajad

Rääkige oma arstiga, kui te olete hiljuti saanud või teile kavatakse anda terapeutilisi nakkusetekitajaid (nt BCG instillatsioon vähi raviks).

Allergilised reaktsioonid

Rääkige kohe oma arstile, kui teil tekivad pärast Simponi kasutamist allergilise reaktsiooni sümptomid. Allergilise reaktsiooni sümptomiteks võivad olla näo, huulte, suu või kurgu paistetus, mis võib põhjustada neelamis- või hingamisraskusi; nahalööve; nõgestõbi; käte, jalgade või pahklude paistetus.

- Mõned neist reaktsioonidest võivad olla tõsised või harvemal juhul eluohtlikud.
- Mõned neist reaktsioonidest tekkisid pärast Simponi esmakordset manustamist.

Lapsed

Simponit ei ole soovitatav kasutada alla 2-aastastel polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga lastel, sest seda ravimit ei ole selles rühmas uuritud.

Muud ravimid ja Simponi

- Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud mis tahes teisi ravimeid reumatoidartriidi, polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi, radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi või haavandilise koliidi ravimiseks.
- Te ei tohi Simponit võtta koos ravimitega, mis sisaldavad toimeainena anakinrat või abatasepti. Neid ravimeid kasutatakse reumaatiliste haiguste raviks.
- Rääkige oma arstile või apteekrile, kui te võtate mingeid muid ravimeid, mis mõjutavad teie immuunsüsteemi.

- Simponi kasutamise ajal ei tohi te saada teatud (elus)vaktsiine.

Kui te ei ole kindel, kas midagi ülalloeletust kehtib teie kohta, rääkige enne Simponi kasutamist oma arsti või apteekriga.

Rasedus ja imetamine

Rääkige enne Simponi kasutamist oma arstiga:

- kui te olete rase või kavatsete Simponi kasutamise ajal rasestuda. Selle ravimi toimete kohta rasedatele on piiratud hulgal andmeid. Kui teid ravitakse Simponiga, peate te vältima rasestumist ravi ajal ja vähemalt 6 kuu jooksul pärast Simponi viimast süstet, kasutades tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid. Simponit tohib raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui see on teile selgelt vajalik;
- enne rinnaga toitmise alustamist peab viimasest Simponi ravikuurist olema möödunud vähemalt 6 kuud. Kui teile peab Simponit manustama, peate te rinnaga toitmise lõpetama;
- kui te saite raseduse ajal Simponit, võib teie lapsel esineda kõrgeenenud risk infektsiooni tekkeks. On oluline, et te räägite oma lapse arstidele ja teistele tervishoiutöötajatele oma Simponi kasutamisest enne, kui last vaktsineeritakse (lisainformatsiooni vaata vaktsineerimiste lõigust).

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Simponi mõjutab kergelt autojuhtimise ja tööriistade või masinate käsitlemise võimet. Pärast Simponi manustamist võib siiski tekkida peeringlus. Kui see tekib, ärge juhtige autot ega käsitsege tööriistu või masinaid.

Simponi sisaldab lateksit ja sorbitooli

Tundlikkus lateksi suhtes

Osa süstlist (nõelakate) sisaldab lateksit. Kuna lateks võib põhjustada raskeid allergilisi reaktsioone, rääkige oma arstiga enne Simponi kasutamist, kui teie või teie hooldaja on lateksi suhtes allergiline.

Sorbitooli talumatus

Ravim sisaldab 20,5 mg sorbitooli (E420) igas pen-süstlis..

3. Kuidas Simponit kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju Simponit manustatakse

Reumatoidartriit, psoriaatiline artriit ja aksiaalne spondüoartriit, sh anküloseeriv spondüliit ja radiograafilise leiuta aksiaalne spondüoartriit:

- Soovitatav annus on 50 mg (1 süstli sisu), mis manustatakse üks kord kuus, iga kuu ühel ja samal kuupäeval.
- Rääkige oma arstiga enne neljanda annuse manustamist. Teie arst otsustab, kas te võite ravi Simponiga jätkata.
 - Kui te kaalute üle 100 kg, võidakse annust suurendada 100 mg-ni (2 süstli sisu), mis manustatakse üks kord kuus, iga kuu ühel ja samal kuupäeval.

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit:

- Patsientidele kehakaaluga vähemalt 40 kg on soovitatav annus 50 mg, mis manustatakse üks kord kuus, iga kuu ühel ja samal kuupäeval. Patsientidele, kes kaaluvad vähem kui 40 kg, on saadaval 45 mg/0,45 ml pen-süstel. Teie arst ütleb teile õige annuse, mida kasutada.
- Rääkige oma arstiga enne neljanda annuse manustamist. Teie arst otsustab, kas te peate jätkama ravi Simponiga.

Haavandiline koliit

- Allolevas tabelis on näidatud, kuidas te tavaliselt hakkate seda ravimit kasutama.

Esialgne ravi	Algannus on 200 mg (4 süstli sisu), millele järgneb 100 mg (2 süstli sisu) 2 nädala pärast.
Säilitusravi	<ul style="list-style-type: none">• Patsiendid kehakaaluga alla 80 kg: 50 mg (1 süstli sisu) 4 nädalat pärast teie viimast ravi, seejärel iga 4 nädala järel. Teie arst võib otsustada määrata teile annuse 100 mg (2 pen-süstli sisu), sõltuvalt sellest, kui hästi Simponi teile mõjub.• Patsiendid kehakaaluga 80 kg või rohkem: 100 mg (2 süstli sisu) 4 nädalat pärast teie viimast ravi, seejärel iga 4 nädala järel.

Kuidas Simponit manustatakse

- Simponit manustatakse süstides seda naha alla (subkutaanselt).
- Algul võib Simponit süstida teie arst või haiglaõde. Siiski võite te koos oma arstiga otsustada, et te võite endale Simponit ise süstida. Sellisel juhul õpetatakse teile, kuidas Simponit endale süstida.

Rääkige oma arstiga, kui teil on mingeid küsimusi ravimi endale süstimise kohta. Te leiate üksikasjaliku „Kasutusjuhendi“ selle infolehe lõpust.

Kui te kasutate Simponit rohkem, kui ette nähtud

Kui te olete kasutanud või teile on manustatud rohkem Simponit kui ette nähtud (kas süstisite ühekorraga liiga palju või kasutasite ravimit liiga sageli), rääkige kohe oma arsti või apteekriga. Võtke alati kaasa käesolev infoleht ja ravimi pakend, isegi kui see on tühi.

Kui te unustate Simponit kasutada

Kui te unustate Simponit plaanitud kuupäeval manustada, süstige vahelejäänud annus niipea, kui see teile meenub.

Ärge manustage kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral manustamata.

Millal süstida järgmine annus

- Kui te hilinesite vähem kui 2 nädalat, süstige vahelejäänud annus niipea kui see teile meenub ja jääge esialgse ajagraafiku juurde.
- Kui te hilinesite rohkem kui 2 nädalat, süstige vahelejäänud annus niipea kui see teile meenub ja rääkige oma arsti või apteekriga, et küsida, millal järgmine annus manustada.

Kui te ei ole kindel, mida te peate tegema, rääkige oma arsti või apteekriga.

Kui te lõpetate Simponi kasutamise

Kui te kaalute Simponi kasutamise lõpetamist, rääkige sellest esmalt oma arsti või apteekriga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Mõnedel patsientidel võivad tekkida tõsised kõrvaltoimed ja nad võivad vajada ravi. Teatud kõrvaltoimete tekkerisk on 100 mg annuse korral suurem kui 50 mg annuse korral. Kõrvaltoimed võivad avalduda mitme kuu jooksul pärast viimast süstet.

Rääkige kohe oma arstile, kui te märkate endal mõnda järgmistest Simponi tõsistest kõrvaltoimetest:

- **allergilised reaktsioonid, mis võivad olla tõsised või harva eluohtlikud (harv).** Allergiliste reaktsioonide sümptomiteks võivad olla näo-, huulte, suupiirkonna või kõriturse, mis võib

põhjustada neelamis- või hingamisraskusi; nahalööve, nõgestõbi; käte, jalgade või pahklupiirkondade turse. Mõned nendest reaktsioonidest tekkisid pärast Simponi esmakordset manustamist;

- **tõsised nakkused (sh tuberkuloos, bakteriaalsed nakkused, sh tõsised verenakkused ja kopsupõletik, rasked seennakkused ja teised oportunistlikud nakkused) (sage).** Nakkuse sümptomiteks võivad olla palavik, väsimus, (püsiv) köha, hingeldus, gripitaolised haigusnähud, kehakaalu langus, öine higistamine, kõhulahtisus, haavad, hammastega seotud probleemid ja kõrvetustunne urineerimisel;
- **B-hepatiidi viiruse taasaktiveerumine, kui te olete nakkusekandja või teil on varem olnud B-hepatiit (harv).** Sümptomiteks võivad olla naha ja silmavalgete kollaseks värvumine, tumepruuni värvusega uriin, kõhuvalu paremal pool, palavik, iiveldus, oksendamine ja väga suur väsimus;
- **närvisüsteemihaigus nagu hulgiskleroos (harv).** Närvisüsteemi haiguse sümptomiteks võivad olla muutused teie nägemises, nõrkustunne teie kätes või jalgades, tuimus- või torkimistunne ükskõik millises teie kehaosas;
- **lümfisõlmede vähk (lümfoom) (harv).** Lümfoomi sümptomiteks võivad olla lümfisõlmede turse, kehakaalu vähenemine või palavik;
- **südamepuudulikkus (harv).** Südamepuudulikkuse sümptomiteks võivad olla hingeldamine või jalgade turse;
- **nähud, mis viitavad immuunsüsteemi haigusseisundile, mida nimetatakse:**
 - **söötraig ehk luupus (harv).** Sümptomiteks võivad olla liigesevalu või lööve põskedel või kätel, mis on tundlik päikese suhtes;
 - **sarkoidoos (harv).** Sümptomiteks võivad olla püsiv köha, hingeldamine, rinnavalu, palavik, lümfisõlmede turse, kehakaalu vähenemine, nahalööbed ja hägune nägemine;
- **väikeste veresoonte turse (vaskuliit) (harv).** Sümptomiteks võivad olla palavik, peavalu, kehakaalu vähenemine, öine higistamine, lööve ja närviprobleemid nagu tuimus- ja torkimistunne;
- **nahavähk (aeg-ajalt).** Nahavähi sümptomiteks võivad olla muutused naha välimuses või kasvavad nahal;
- **verehaigus (sage).** Verehaiguse sümptomiteks võivad olla palavik, mis ei taandu; sinikate või verejooksu väga kerge tekkimine või väga kahvatu välimus;
- **verevähk (leukeemia) (harv).** Leukeemia sümptomiteks võivad olla palavik, väsimustunne, sagedased infektsioonid, kergesti tekkivad verevalumid ja öine higistamine.

Rääkige kohe oma arstile, kui te märkate endal mõnda ülaltoodud sümptomit.

Simponi kasutamisel on täheldatud lisaks järgnevaid kõrvaltoimeid:

Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad mõjutada rohkem kui ühte inimest 10-st):

- ülemiste hingamisteede infektsioonid, kurguvalu või hääle kähedus, nohu

Sagedased kõrvaltoimed (võivad mõjutada kuni ühte inimest 10-st):

- hälbed maksafunktsiooni testide tulemustes (maksaensüümide aktiivsuse tõus) arsti poolt võetud vereanalüüsides
- pearingluse tunne
- peavalu
- tuimuse- või surinatunne
- pindmised seeninfektsioonid
- abstsess
- bakteriaalsed infektsioonid (nt tselluliit)
- punaste vererakkude vähene arv
- valgete vererakkude vähene arv
- positiivne vereanalüüs luupusele
- allergilised reaktsioonid
- seedehäire
- kõhuvalu
- iiveldus

- gripp
- bronhiit
- ninakõrvalkoobaste infektsioon
- kül mavillid
- kõrgvererõhutõbi
- palavik
- astma, hingeldus, vilisev hingamine
- mao ja soolestiku häired, mille hulka kuuluvad maolimaskesta ja käärsoole põletik, mis võivad põhjustada palavikku
- valu ja haavandid suus
- süstekoha reaktsioonid (sh punetus, süstekoha kõvaks tõmbumine, valu, verevalum, sügelus, surin ja ärritus)
- juuste kadu
- lööve ja naha kihelus
- unehäired
- depressioon
- nõrkuse tunne
- luumurrud
- ebamugavustunne rinnus

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad mõjutada kuni ühte inimest 100-st):

- neeruinfektsioon
- vähk, sh nahavähk ja healoomulised kasvajad või tükid, sh sünnimärgid nahal
- villid nahal
- kogu keha haarav raske infektsioon (sepsis), mõnikord koos vererõhu langusega (septiline šokk)
- psoriaas (sh peopesades ja/või jalataldadel ja/või nahavillidena)
- trombotsüütide vähenenud arv
- kombineeritud trombotsüütide, punaste ja valgete vererakkude vähenenud arv
- kilpnäärme häired
- veresuhkru taseme tõus
- kolesterooli taseme tõus veres
- tasakaaluhäired
- nägemishäired
- silmapõletik (konjunktiviit)
- silma allergia
- ebaregulaarse südamelöögisageduse tunnetamine
- südame veresoonte ahenemine
- verehüübed
- õhetus
- kõhukinnisus
- kopsude krooniline põletikuline haigus
- maohappe tagasivool
- sapikivid
- maksa häired
- rinnanäärme häired
- menstruatsioonihäired

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad mõjutada kuni ühte inimest 1000-st):

- luuüdi võimetus toota vererakke
- valgete vererakkude arvu oluline (tugev) vähenemine
- liigeste või neid ümbritsevate kudede põletik
- aeglustunud paranemine
- siseorganite veresoonte põletik
- leukeemia

- melanoom (üks nahavähi tüüp)
- Merkeli raku kartsinoom (üks nahavähi tüüp)
- lihhenoidsed reaktsioonid (sügelev punakasvilla nahalööve ja/või niidistikutaoline hallikasvalge muster limaskestadel)
- naha ketendus, lehtedena irdumine
- immuunsüsteemi häired, mis võivad mõjutada kopse, nahka ja lümfisõlmi (esinevad kõige sagedamini sarkoidoosina)
- sõrmede ja varvaste valu ja värvuse muutus
- maitsetundlikkuse häired
- kusepõie häired
- neerude häired
- naha veresoonte põletik, mis põhjustab löövet

Kõrvaltoimed, mille esinemissagedus ei ole teada:

- harvaesinev verevähk, mis puudutab enamasti noori inimesi (hepatospleeniline T-raku lümfoom)
- Kaposi sarkoom, harvaesinev vähk, mis on seotud inimese herpesviirus 8 infektsiooniga. Kaposi sarkoom esineb tavaliselt lillade nahakahjustustena
- dermatomüosiidi (haigus, mis avaldub lihasnõrkuse ja nahalööbena) süvenemine

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Simponit säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast „EXP“.
- Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.
- Hoida süstel välispakendis valguse eest kaitstult.
- Seda ravimit tohib ühekordselt kuni 30 päeva jooksul hoida ka külmkapist väljas temperatuuril kuni 25 °C, kuid mitte kauem kui karbile trükitud originaalne kõlblikkusaeg. Kirjutage karbile uus kõlblikkusaeg kujul päev/kuu/aasta (mitte rohkem kui 30 päeva pärast ravimi külmkapist väljavõtmist). Kui ravim on soojenenud toatemperatuurini, ärge pange seda enam külmkappi tagasi. Visake ravim ära, kui seda ei ole kasutatud uue kõlblikkusaja või karbile trükitud kõlblikkusaja jooksul, olenevalt sellest, kumb saabub enne.
- Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate, et vedelik ei ole selge kuni helekollane, on hägune või sisaldab võõrosakesi.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma arstilt või apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Simponi sisaldab

Toimeaine on golimumab. Üks 0,5 ml süstel sisaldab 50 mg golimumabi.

Teised koostisosad on sorbitool (E420), histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80 ja süstevesi. Lisateavet sorbitooli (E420) kohta vt lõik 2.

Kuidas Simponi välja näeb ja pakendi sisu

Simponit tarnitakse süstelahusena ühekordseks kasutamiseks mõeldud süstlis. Simponi on saadaval pakendites, mis sisaldavad 1 süstlit ja mitmikpakendites, mis sisaldavad 3 süstlit (3 ühest pakendit). Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Lahus on selge kuni kergelt opalestseeruv (pärlisarnase läikega), värvusetu kuni helekollane ja võib sisaldada veidi väikseid poolläbipaistvaid või valgeid valguosakesi. Ärge kasutage Simponit, kui lahus on kaotanud värvi, on hägune või te näete selles võõrosakesi.

Müügiloa hoidja ja tootja

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Holland

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Ελλάδα

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67364224
msd_lv@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +35312998700
medinfoNI@msd.com

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

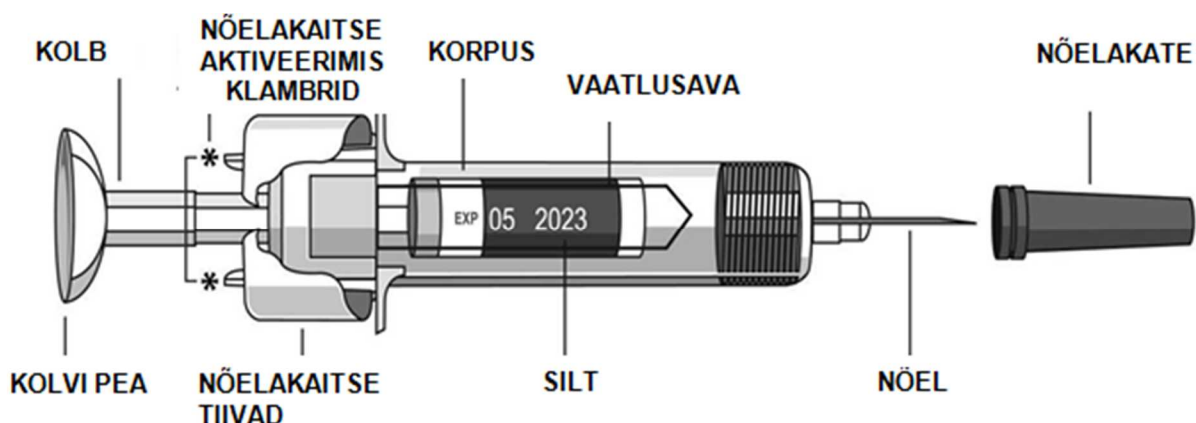
KASUTUSJUHE

Kui te soovite Simponit ise süstida, peab tervishoiutöötaja teid õpetama, kuidas süstimiseks valmistuda ja seda endale manustada. Kui teid ei ole õpetatud, pöörduge palun oma arsti, haiglaõe või apteekri poole, et treeningu aeg kokku leppida.

Juhendi sisukord

1. Valmistumine süstli kasutamiseks
2. Süstekoha valik ja ettevalmistamine
3. Ravimi süstimine
4. Pärast süstet

Alltoodud skeem (vt joonis 1) näitab, milline näeb välja süstel.



Joonis 1

1. Valmistumine süstli kasutamiseks

Hoidke süstlit süstli korpusest

- Ärge hoidke kolvi peast, kolvist, nõelakaitse tiibadest ega nõelakattest.
- Ärge kunagi tõmmake kolvi tagasi.
- Ärge kunagi loksutage süstlit.
- Ärge eemaldage süstlit nõelakattet enne, kui juhendis ette nähtud.
- Ärge puudutage nõelakaitse aktiveerimisklambreid (mis on märgitud tärniga * joonisel 1), et vältida enneaegset nõela katmist nõelakaitsega.

Kontrollige süstlite hulka

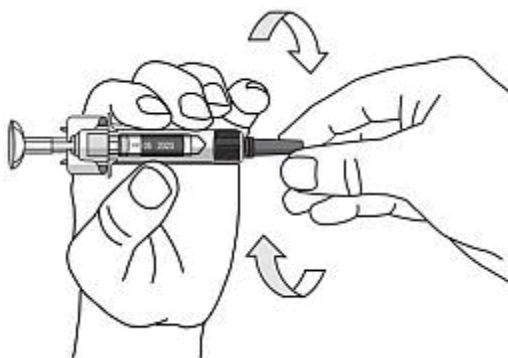
Kontrollige süstleid ja veenduge, et

- süstlite hulk ja tugevus on õiged.
 - Kui teile määratud annus on 50 mg, siis saate ühe 50 mg süstli.
 - Kui teile määratud annus on 100 mg, siis saate kaks 50 mg süstlit ja te peate tegema endale kaks süstet. Valige nende tegemiseks kaks erinevat süstekohta (nt üks süste paremasse reide ja teine süste vasakusse reide). Süsted tuleb teha kohe üksteise järel.
 - Kui teile määratud annus on 200 mg, siis saate neli 50 mg süstlit ja te peate tegema endale neli süstet. Tehke süsted erinevatesse süstekohtadesse. Süsted tuleb teha kohe üksteise järel.

Kontrollige kõlblikkusaega (vt joonis 2)

- Kontrollige kõlblikkusaega, mis on trükitud või kirjutatud karbile.
- Kontrollige kõlblikkusaega (nagu on näidatud „EXP“ abil) sildil, vaadates läbi vaatlusava, mis asub süstli korpuse sees.
- Kui te ei näe kõlblikkusaega läbi vaatlusava, hoidke süstlit selle korpusest ja keerake nõelakattet, et tuua kõlblikkusaeg vaatlusaknasse nähtavale.

Ärge kasutage süstlit, kui kõlblikkusaeg on möödas. Trükitud kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale. Palun pöörduge nõuande saamiseks oma arsti või apteekri poole.



Joonis 2

Oodake 30 minutit, et süstel saavutaks toatemperatuuri

- Korrektse süste tagamiseks võtke süstel karbist välja ja hoidke seda 30 minutit lastele kättesaamatus kohas toatemperatuuril.

Ärge soojendage süstlit mingil muul viisil (nt ärge soojendage seda mikrolaineahjus ega kuumas vees). Ärge eemaldage süstli nõelakatet sellel ajal, kui süstel toatemperatuurini soojeneb.

Seadke ülejäänud varustus valmis

Ootamise ajal saate ülejäänud varustuse valmis seada, sh alkoholiga immutatud tampooni, vatipadja või marlitüki ja teravate esemete anuma.

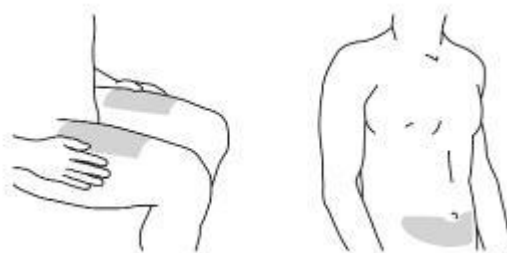
Kontrollige vedelikku süstlis

- Hoidke süstlit selle korpusest nii, et kaetud nõel on suunatud allapoole.
- Vaadake vedelikku läbi süstli vaatlusava ja veenduge selles, et see on selge kuni kergelt opalestseeruv (pärlisarnase läikega) ja värvusetu kuni helekollane. Lahust võib kasutada, kui see sisaldab veidi väikseid poolläbipaistvaid või valgeid valguosakesi.
- Kui te ei näe vedelikku läbi vaatlusava, hoidke süstlit selle korpusest ja keerake nõelakatet, et tuua vedelik vaatlusaknasse nähtavale (vt joonis 2).

Ärge kasutage süstlit, kui lahus on kaotanud värvi, on hägune või sisaldab suuremaid osakesi. Sellisel juhul rääkige oma arsti või apteekriga.

2. Süstekoha valik ja ettevalmistamine (vt joonis 3)

- Tavaliselt süstitakse ravimit reie keskosa esiküljele.
- Te võite süstida ka alakõhupiirkonda (abdominaalpiirkond) nabast allpool, välja arvatud piirkonda, mis paikneb ligikaudu 5 cm ulatuses vahetult naba all.
- Ärge süstige piirkondadesse, kus nahk on õrn, verevalumiga, punetav, kestendav, kõva, armide või venitusarmidega.
- Kui ühe manustamiskorraga on vaja teha mitu süstet, siis tuleb need manustada keha erinevatesse kohtadesse.



Joonis 3

Süstekohta valik hooldajatele (vt joonis 4)

- Kui süste teeb teie hooldaja, võib ta kasutada ka õlavarte väliskülgi.
- Kasutada võib taas kõiki mainitud süstekohti sõltumata teie kehakujust või suurusest.



Joonis 4

Süstekohta ettevalmistamine

- Peske oma käed põhjalikult seebi ja sooja veega puhtaks.
 - Puhastage süstekoht alkoholisisaldatud tampooniga.
 - Laske nahal enne süstimist kuivada. Ärge lehvitage tuult ega puhuge puhastatud piirkonnale.
- Ärge puudutage seda piirkonda uuesti enne süstimist.

3. Ravimi süstimine

Nõelakattet ei tohi eemaldada enne, kui te olete valmis ravimit süstima. Ravim tuleb pärast nõelakatte eemaldamist süstida 5 minuti jooksul.

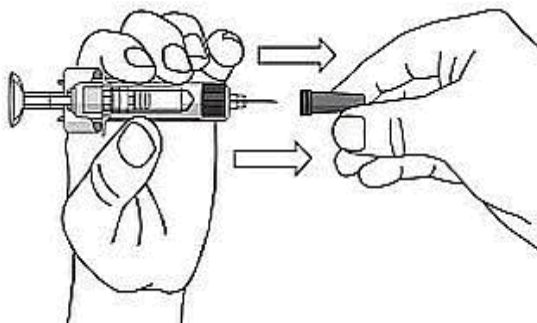
Ärge puudutage kolbi nõelakatte eemaldamise ajal.

Eemaldage nõelakate (joonis 5)

- Kui te olete valmis süstima, hoidke süstli korpust ühe käega.
- Pärast süstimist tõmmake nõelakate otse ära ja visake see minema. Seda tehes ärge puudutage kolbi.
- Te võite märgata süstlis õhumulli või nõela otsas vedeliku tilka. Need on mõlemad normaalsed ja neid ei ole vaja eemaldada.
- Süstige annus viivitamatult pärast nõelakatte eemaldamist.

Ärge puudutage nõela ega laske sellel puutuda vastu mis tahes pinda.

Ärge kasutage süstlit, kui see on maha pillatud ilma sellel oleva nõelakatteta. Sellisel juhul võtke palun ühendust oma arsti või apteekriga.



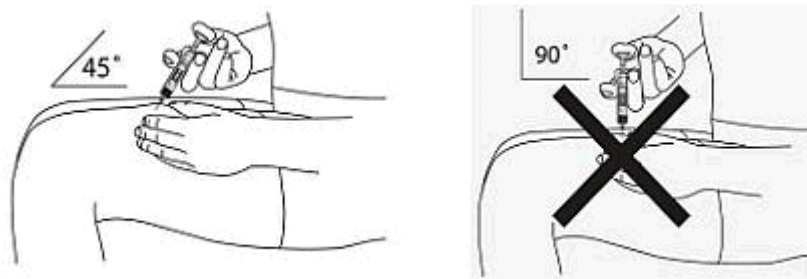
Joonis 5

Võtke süstel süstimiseks kätte

- Hoidke süstli korpust ühe käe keskmise sõrme ja nimetissõrme vahel ja asetage põial kolvipea peale ning kasutage teist kätt selleks, et kokku suruda nahapiirkonda, mille te eelnevalt puhastasite. Hoidke kindlalt.
- Ärge kunagi tõmmake kolbi tagasi.

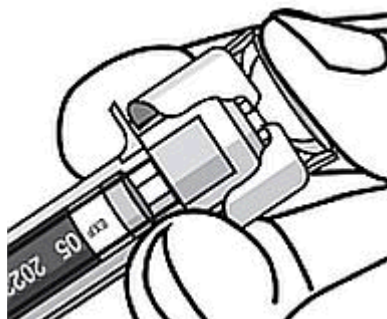
Süstige ravim

- Asetage nõel ligikaudu 45-kraadise nurga all kokku surutud nahale. Üksiku kiire liigutusega sisestage nõel läbi naha nii kaugele, kui see läheb (vt joonis 6).



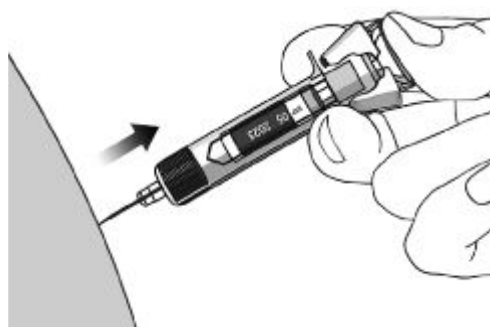
Joonis 6

- Süstige kogu ravim, lükates kolbi sisse, kuni kolvipea on täielikult nõelakaitse tiibade vahel (vt joonis 7).



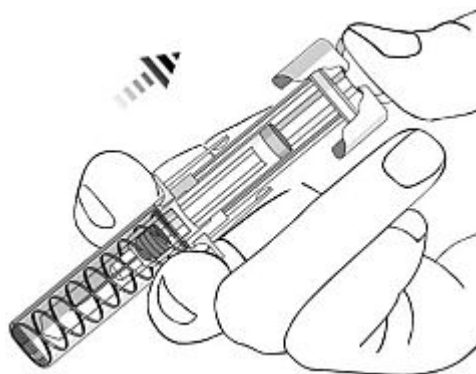
Joonis 7

- Kui kolb on lükatud nii kaugele, kui see läheb, jätkake surve avaldamist kolvipeale, võtke nõel välja ja laske nahk lahti (vt joonis 8).



Joonis 8

- Võtke oma põial aeglaselt kolvipealt ära, et võimaldada tühjal süstlil üles liikuda, kuni kogu nõel on kaetud nõelakaitsega, nagu on näidatud joonisel 9.



Joonis 9

4. Pärast süstet

Kasutage vatipatja või marlitükki

- Süstekohal võib olla väike kogus verd või vedelikku. See on normaalne.
- Te võite suruda vatipatja või marlitüki süstekohale ja hoida 10 sekundit.
- Vajadusel võite te süstekoha katta väikse plaastriga.

Ärge hõõruge oma nahka.

Visake süstel minema (vt joonis 10)

- Asetage oma süstel kohe teravate esemete anumasse. Visake see anum kindlasti ära nii, nagu teie arst või haiglaõde on õpetanud.

Ärge proovige nõela uuesti katta.

Teie ohutuse ja tervise ning teiste ohutuse huvides ärge kunagi kasutage süstlit uuesti.

Kui te tunnete, et midagi on süstimisel valesti läinud või kui te ei ole milleski kindel, rääkige sellest oma arsti või apteekriga.



Joonis 10

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Simponi 100 mg süstelahus pen-süstlis golimumab

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Teie arst annab teile ka patsiendi meeldetuletuskaardi. See sisaldab olulist ohutusala teavet, mida te peate teadma enne ravi alustamist Simponiga ja ravi ajal.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Simponi ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Simponi kasutamist
3. Kuidas Simponit kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Simponit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Simponi ja milleks seda kasutatakse

Simponi sisaldab toimeainet nimega golimumab.

Simponi kuulub „TNF-i blokaatoriteks“ nimetatavate ravimite hulka. Seda kasutatakse järgmiste põletikuliste haiguste raviks **täiskasvanutel**:

- reumatoidartriit,
- psoriaatiline artriit,
- aksiaalne spondüloartriit, sh anküloseeriv spondüliit ja radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit,
- haavandiline koliit.

Simponi toimib, blokeerides teatud valgude toime, mida nimetatakse „tuumorinekroosifaktor alfaks“ (TNF- α). See valk osaleb organismis toimuvates põletikuprotsessides ja selle blokeerimine võib teie organismis põletikku vähendada.

Reumatoidartriit

Reumatoidartriit on põletikuline liigese haigus. Aktiivse reumatoidartriidi korral antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui teie haigus ei allu piisavalt hästi nendele ravimitele, võidakse teile anda Simponit kombinatsioonis teise ravimiga, mida nimetatakse metotreksaadiks eesmärgiga:

- vähendada teie haiguse nähte ja sümptomeid,
- aeglustada teie luude ja liigese kahjustuse süvenemist,
- parandada teie füüsilist funktsiooni.

Psoriaatiline artriit

Psoriaatiline artriit on liigese põletikuline haigus, millega tavaliselt kaasneb psoriaas – põletikuline nahahaigus. Kui te põete aktiivset psoriaatilist artriiti, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui teie haigus ei allu piisavalt hästi nendele ravimitele, võidakse teile anda Simponit eesmärgiga:

- vähendada teie haiguse nähte ja sümptomeid,
- aeglustada teie luude ja liigese kahjustuse süvenemist,
- parandada teie füüsilist funktsiooni.

Anküloseeriv spondüliit ja radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit

Anküloseeriv spondüliit ja radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit on selgroo põletikulised haigused. Kui te põete anküloseerivat spondüliiti või radiograafilise leiuta aksiaalset spondüloartriiti, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui teie haigus ei allu piisavalt hästi nendele ravimitele, võidakse teile anda Simponit eesmärgiga:

- vähendada teie haiguse nähte ja sümptomeid,
- parandada teie füüsilist funktsiooni.

Haavandiline koliit

Haavandiline koliit on soole põletikuline haigus. Kui teil on haavandiline koliit, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui haigus ei allu nendele ravimitele piisavalt hästi, antakse teile selle haiguse raviks Simponit.

2. Mida on vaja teada enne Simponi kasutamist

Simponit ei tohi kasutada

- kui olete golimumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline (ülitundlik),
- kui teil on tuberkuloos või mõni muu raske infektsioon,
- kui teil on mõõdukas või raske südamepuudulikkus.

Kui te ei ole kindel, kas midagi ülalmainitust kehtib teie kohta, rääkige enne Simponi kasutamist oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Simponi kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Infektsioonid

Rääkige kohe oma arstile, kui teil juba on või kui tekivad ravi ajal Simponiga või pärast seda mis tahes infektsiooni sümptomid. Infektsiooni sümptomite hulka võivad kuuluda palavik, köha, hingeldus, gripitaolised sümptomid, kõhulahtisus, haavad, hambaprobleemid või kõrvetustunne urineerimisel.

- Simponi kasutamise ajal võivad teil kergemini tekkida infektsioonid.
- Infektsioonid võivad kiiremini progresseeruda ja olla raskema kuluga. Lisaks võivad taastekkida mõned varem esinenud infektsioonid.

Tuberkuloos

Rääkige kohe oma arstile, kui teil tekivad ravi ajal või pärast ravi tuberkuloosi sümptomid. Tuberkuloosi sümptomite hulka kuuluvad püsiv köha, kehakaalu langus, väsimus, palavik või öine higistamine.

- Patsientidel, keda on ravitud Simponiga on teatatud tuberkuloosi juhtudest; harvadel juhtudel isegi patsientidel, keda on ravitud tuberkuloosi ravimitega. Teie arst kontrollib teid, et näha, kas teil on tuberkuloos. Teie arst märgib nende kontrollide tulemused üles teie patsiendi meeldetuletuskaardile.
- On väga tähtis, et te ütleksite oma arstile, kui te olete kunagi tuberkuloosi põdenud või kui te olete olnud lähedas kontaktis kellegagi, kes põeb tuberkuloosi või on tuberkuloosi põdenud.
- Kui teie arst arvab, et teil on risk nakatuda tuberkuloosi, võidakse teile enne ravi alustamist Simponiga manustada tuberkuloosivastaseid ravimeid.

Hepatiit B viirus (HBV)

- Rääkige oma arstile enne Simponi manustamist, kui te olete HBV kandja, kui teil on või kui teil on olnud HBV.
- Rääkige oma arstile, kui te arvate, et teil on risk nakatuda HBV-sse.
- Teie arst peab teid kontrollima HBV suhtes.

- Ravi TNF-i blokaatoritega nagu Simponi võib põhjustada HBV reaktivatsiooni patsientidel, kes on selle viiruse kandjad. See võib mõnedel juhtudel olla eluohtlik.

Invasiivsed seeninfektsioonid

Kui te olete elanud või reisinud piirkonnas, kus esineb sageli spetsiifiliste seeneliikide poolt põhjustatud infektsioone, mis võivad mõjutada kopse või teisi kehaosi (tuntakse histoplasmoosi, koktsidioidmükoosi või blastomükoosi nime all), rääkige sellest kohe oma arstile. Küsige oma arstilt, kui te ei ole kindel, kas need seeninfektsioonid on sagedased piirkonnas, kus te olete elanud või reisinud.

Kasvaja ja lümfoom

Enne kui te hakkate Simponit kasutama, rääkige oma arstile, kui teil on kunagi diagnoositud lümfoom (üks verevähi tüüpidest) või ükskõik millist muud tüüpi kasvaja.

- Kui te kasutate Simponit või teisi TNF-i blokaatoreid võib lümfoomi või mõne muu kasvaja tekkerisk suurened.
- Patsientidel, kellel esineb raskekujuline reumatoidartriit ja teised põletikulised haigused ja kelle haigus on püsinud pikka aega, on keskmisest suurem risk lümfoomi arenemiseks.
- TNF-i blokeerivaid ravimeid võtnud lastel ja teismelistel patsientidel esines vähi juhtumeid, sh ebatavalist tüüpi, mis mõnel korral lõppesid surmaga.
- Harvadel juhtudel on leitud spetsiifilist ja raskekujulist lümfoomi (hepatospleeniline T-rakuline lümfoom) patsientidel, kes on saanud ravi teiste TNF-blokaatoritega. Enamus neist patsientidest olid noorukid või noored täiskasvanud mehed. Seda tüüpi vähk on tavaliselt lõppenud surmaga. Peaaegu kõik need patsiendid olid saanud ka ravi asatiopriini või 6-merkaptopuriiniga. Informeerige oma arsti, kui te võtate koos Simponiga asatiopriini või 6-merkaptopuriini.
- Patsientidel, kellel esineb püsiv raskekujuline astma, krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (KOK) või kes on kroonilised suitsetajad, võib ravi ajal Simponiga esineda suurem risk vähi tekkeks. Kui teil on püsiv raskekujuline astma, KOK või te olete krooniline suitsetaja, peate te oma arstiga arutama, kas ravi TNF-i blokaatoriga sobib teile.
- Mõnedel patsientidel, keda on ravitud golimumabiga on tekkinud teatud tüüpi nahavähke. Teatage oma arstile, kui ravi ajal või pärast seda on mis tahes muutusi naha välimuses või kui nahale tekivad vohandid.

Südamepuudulikkus

Kui teil tekivad uued südamepuudulikkuse sümptomid või südamepuudulikkuse sümptomite halvenemine, rääkige sellest kohe oma arstile. Südamepuudulikkuse sümptomite hulka kuuluvad hingeldus või jalgade tursed.

- TNF-i blokaatorite, sh Simponi kasutamisel on teatatud uue südamepuudulikkuse tekkest ja südamepuudulikkuse süvenemisest. Mõned neist patsientidest surid.
- Kui teil esineb kerge südamepuudulikkus ja teid ravitakse Simponiga, peab teie arst teid hoolikalt jälgima.

Närvisüsteemi häired

Rääkige kohe oma arstile, kui teil on kunagi diagnoositud demüeliniseeriv haigus nagu hulgiskleroos või kui teil tekivad sellise haiguse sümptomid. Sümptomite hulka võivad kuuluda muutused teie nägemises, käte või jalgade nõrkus või mõne kehaosa tuimus või pakitsus. Teie arst otsustab, kas teile võib Simponit manustada.

Operatsioonid või hambaravi

- Pidage nõu oma arstiga, kui teil seisab ees mingi operatsioon või hambaravi.
- Teavitage protseduuri teostavat kirurgi või hambaarsti ravist Simponiga, näidates neile oma patsiendi meeldetuletuskaarti.

Autoimmuunhaigus

Rääkige oma arstile, kui teil tekivad luupuseks nimetatava haiguse sümptomid. Selle sümptomite hulka kuuluvad püsiv lööve, palavik, liigesevalu ja väsimus.

- Harvadel juhtudel on TNF-i blokaatoritega ravitud patsientidel tekkinud luupus.

Verehaigus

Mõnedel patsientidel võib organism toota ebapiisavalt vererakke, mis aitavad organismil võidelda infektsioonidega või aitavad peatada verejooksu. Kui teil tekib palavik, mis ei möödu, teil tekivad väga kergesti verevalumid või verejooksud või kui te olete väga kahvatu, rääkige sellest kohe oma arstile. Teie arst võib otsustada ravi lõpetada.

Kui te ei ole kindel, kas midagi ülalootetust kehtib teie kohta, rääkige enne Simponi kasutamist oma arsti või apteekriga.

Vaktsineerimised

Pidage nõu oma arstiga, kui te olete hiljuti vaktsineeritud või kavatsete end vaktsineerida.

- Teile ei tohi Simponi kasutamise ajal manustada teatud (elus)vaktsiine.
- Teatud vaktsineerimised võivad põhjustada infektsioone. Kui te saite raseduse ajal Simponit, võib teie lapsel esineda kõrge risk sellise infektsiooni tekkeks ligikaudu 6 kuud pärast teile raseduse ajal manustatud viimast annust. On oluline, et te räägite oma lapse arstidele ja teistele tervishoiutöötajatele oma Simponi kasutamisest, et nad saaksid otsustada, millal tohib teie last vaktsineerida.

Terapeutilised nakkusetekitajad

Rääkige oma arstiga, kui te olete hiljuti saanud või teile kavatakse anda terapeutilisi nakkusetekitajaid (nt BCG instillatsioon vähi raviks).

Allergilised reaktsioonid

Rääkige kohe oma arstile, kui teil tekivad pärast Simponi kasutamist allergilise reaktsiooni sümptomid. Allergilise reaktsiooni sümptomiteks võivad olla näo, huulte, suu või kurgu paistetus, mis võib põhjustada neelamis- või hingamisraskusi; nahalööve; nõgestõbi; käte, jalgade või pahklude paistetus.

- Mõned neist reaktsioonidest võivad olla tõsised või harvemal juhul eluohtlikud.
- Mõned neist reaktsioonidest tekkisid pärast Simponi esmakordset manustamist.

Lapsed ja noorukid

Simponi 100 mg ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel (alla 18-aastased).

Muud ravimid ja Simponi

- Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud mis tahes teisi ravimeid reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi, radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi või haavandilise koliidi ravimiseks.
- Te ei tohi Simponit võtta koos ravimitega, mis sisaldavad toimeainena anakinrat või abatsepti. Neid ravimeid kasutatakse reumaatiliste haiguste raviks.
- Rääkige oma arstile või apteekrile, kui te võtate mingeid muid ravimeid, mis mõjutavad teie immuunsüsteemi.
- Simponi kasutamise ajal ei tohi te saada teatud (elus)vaktsiine.

Kui te ei ole kindel, kas midagi ülalootetust kehtib teie kohta, rääkige enne Simponi kasutamist oma arsti või apteekriga.

Rasedus ja imetamine

Rääkige enne Simponi kasutamist oma arstiga:

- kui te olete rase või kavatsete Simponi kasutamise ajal raseduda. Selle ravimi toimete kohta rasedatele on piiratud hulgal andmeid. Kui teid ravitakse Simponiga, peate te vältima rasedumist ravi ajal ja vähemalt 6 kuu jooksul pärast Simponi viimast süstet, kasutades tõhusaid rasedumisvastaseid vahendeid. Simponit tohib raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui see on teile selgelt vajalik;

- enne rinnaga toitmise alustamist peab viimasest Simponi ravikuurist olema möödunud vähemalt 6 kuud. Kui teile peab Simponit manustama, peate te rinnaga toitmise lõpetama;
- kui te saite raseduse ajal Simponit, võib teie lapsel esineda kõrge risk infektsiooni tekkeks. On oluline, et te räägite oma lapse arstidele ja teistele tervishoiutöötajatele oma Simponi kasutamisest enne, kui last vaktsineeritakse (lisainformatsiooni vaata vaktsineerimiste lõigust).

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Simponi mõjutab kergelt autojuhtimise ja tööriistade või masinate käsitlemise võimet. Pärast Simponi manustamist võib siiski tekkida peeringlus. Kui see tekib, ärge juhtige autot ega käsitsege tööriistu või masinaid.

Simponi sisaldab lateksit ja sorbitooli

Tundlikkus lateksi suhtes

Osa pen-süstlist (nõelakate) sisaldab lateksit. Kuna lateks võib põhjustada raskeid allergilisi reaktsioone, rääkige oma arstiga enne Simponi kasutamist, kui teie või teie hooldaja on lateksi suhtes allergiline.

Sorbitooli talumatus

Ravim sisaldab 41 mg sorbitooli (E420) igas pen-süstlis.

3. Kuidas Simponit kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju Simponit manustatakse

Reumatoidartriit, psoriaatiline artriit ja aksiaalne spondüoartriit, sh anküloseeriv spondüliit ja radiograafilise leiuta aksiaalne spondüoartriit:

- Soovitatav annus on 50 mg, mis manustatakse üks kord kuus, iga kuu ühel ja samal kuupäeval.
- Rääkige oma arstiga enne neljanda annuse manustamist. Teie arst otsustab, kas te võite ravi Simponiga jätkata.
 - Kui te kaalute üle 100 kg, võidakse annust suurendada 100 mg-ni (1 pen-süstli sisu), mis manustatakse üks kord kuus, iga kuu ühel ja samal kuupäeval.

Haavandiline koliit

- Allolevas tabelis on näidatud, kuidas te tavaliselt hakkate seda ravimit kasutama.

Esialgne ravi	Algannus on 200 mg (2 pen-süstli sisu), millele järgneb 100 mg (1 pen-süstli sisu) 2 nädala pärast.
Säilitusravi	<ul style="list-style-type: none"> • Patsiendid kehakaaluga alla 80 kg: 50 mg (selle annuse manustamiseks tuleb kasutada 50 mg pen-süstlit või süstlit) 4 nädalat pärast teie viimast ravi, seejärel iga 4 nädala järel. Teie arst võib otsustada määrata teile annuse 100 mg (2 pen-süstli sisu), sõltuvalt sellest, kui hästi Simponi teile mõjub. • Patsiendid kehakaaluga 80 kg või rohkem: 100 mg (1 pen-süstli sisu) 4 nädalat pärast teie viimast ravi, seejärel iga 4 nädala järel.

Kuidas Simponit manustatakse

- Simponit manustatakse süstides seda naha alla (subkutaanselt).
- Algul võib Simponit süstida teie arst või haiglaõde. Siiski võite te koos oma arstiga otsustada, et te võite endale Simponit ise süstida. Sellisel juhul õpetatakse teile, kuidas Simponit endale süstida.

Rääkige oma arstiga, kui teil on mingeid küsimusi ravimi endale süstamise kohta. Te leiate üksikasjaliku „Kasutusjuhendi“ selle infolehe lõpust.

Kui te kasutate Simponit rohkem, kui ette nähtud

Kui te olete kasutanud või teile on manustatud rohkem Simponit kui ette nähtud (kas süstisite ühekorraga liiga palju või kasutasite ravimit liiga sageli), rääkige kohe oma arsti või apteekriga. Võtke alati kaasa käesolev infoleht ja ravimi pakend, isegi kui see on tühi.

Kui te unustate Simponit kasutada

Kui te unustate Simponit plaanitud kuupäeval manustada, süstige vahelejäädud annus niipea, kui see teile meenub.

Ärge manustage kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral manustamata.

Millal süstida järgmine annus

- Kui te hilinesite vähem kui 2 nädalat, süstige vahelejäädud annus niipea kui see teile meenub ja jääge esialgse ajagraafiku juurde.
- Kui te hilinesite rohkem kui 2 nädalat, süstige vahelejäädud annus niipea kui see teile meenub ja rääkige oma arsti või apteekriga, et küsida, millal järgmine annus manustada.

Kui te ei ole kindel, mida te peate tegema, rääkige oma arsti või apteekriga.

Kui te lõpetate Simponi kasutamise

Kui te kaalute Simponi kasutamise lõpetamist, rääkige sellest esmalt oma arsti või apteekriga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Mõnedel patsientidel võivad tekkida tõsised kõrvaltoimed ja nad võivad vajada ravi. Teatud kõrvaltoimete tekkerisk on 100 mg annuse korral suurem kui 50 mg annuse korral. Kõrvaltoimed võivad avalduda mitme kuu jooksul pärast viimast süstet.

Rääkige kohe oma arstile, kui te märkate endal mõnda järgmistest Simponi tõsistest kõrvaltoimetest:

- **allergilised reaktsioonid, mis võivad olla tõsised või harva eluohtlikud (harv).** Allergiliste reaktsioonide sümptomiteks võivad olla näo-, huulte, suupiirkonna või kõriturse, mis võib põhjustada neelamis- või hingamisraskusi; nahalööve, nõgestõbi; käte, jalgade või pahklupiirkondade turse. Mõned nendest reaktsioonidest tekkisid pärast Simponi esmakordset manustamist;
- **tõsised nakkused (sh tuberkuloos, bakteriaalsed nakkused, sh tõsised verenakkused ja kopsupõletik, rasked seennakkused ja teised oportunistlikud nakkused) (sage).** Nakkuse sümptomiteks võivad olla palavik, väsimus, (püsiv) köha, hingeldus, gripitaolised haigusnähud, kehakaalu langus, öine higistamine, kõhulahtisus, haavad, hammastega seotud probleemid ja kõrvetustunne urineerimisel;
- **B-hepatiidi viiruse taasaktiveerumine, kui te olete nakkusekandja või teil on varem olnud B-hepatiit (harv).** Sümptomiteks võivad olla naha ja silmavalgete kollaseks värvumine, tumepruuni värvusega uriin, kõhuvalu paremal pool, palavik, iiveldus, oksendamine ja väga suur väsimus;
- **närvisüsteemihaigus nagu hulgiskleroos (harv).** Närvisüsteemi haiguse sümptomiteks võivad olla muutused teie nägemises, nõrkustunne teie kätes või jalgades, tuimus- või torkimistunne ükskõik millises teie kehaosas;
- **lümfiõlmede vähk (lümfoom) (harv).** Lümfiõlmede sümptomiteks võivad olla lümfiõlmede turse, kehakaalu vähenemine või palavik;

- **südamepuudulikkus (harv).** Südamepuudulikkuse sümptomiteks võivad olla hingeldamine või jalgade turse;
- **nähud, mis viitavad immuunsüsteemi haigusseisundile, mida nimetatakse:**
 - **söötraig ehk luupus (harv).** Sümptomiteks võivad olla liigesevalu või lööve põskedel või kätel, mis on tundlik päikese suhtes;
 - **sarkoidoos (harv).** Sümptomiteks võivad olla püsiv köha, hingeldamine, rinnavalu, palavik, lümfisõlmede turse, kehakaalu vähenemine, nahalööbed ja hägune nägemine;
- **väikeste veresoonte turse (vaskuliit) (harv).** Sümptomiteks võivad olla palavik, peavalu, kehakaalu vähenemine, öine higistamine, lööve ja närviprobleemid nagu tuimus- ja torkimistunne;
- **nahavähk (aeg-ajalt).** Nahavähi sümptomiteks võivad olla muutused naha välimuses või kasvavad nahal;
- **verehaigus (sage).** Verehaiguse sümptomiteks võivad olla palavik, mis ei taandu; sinikate või verejooksu väga kerge tekkimine või väga kahvatu välimus;
- **verevähk (leukeemia) (harv).** Leukeemia sümptomiteks võivad olla palavik, väsimustunne, sagedased infektsioonid, kergesti tekkivad verevalumid ja öine higistamine.

Rääkige kohe oma arstile, kui te märkate endal mõnda ülaltoodud sümptomit.

Simponi kasutamisel on täheldatud lisaks järgnevaid kõrvaltoimeid:

Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad mõjutada rohkem kui ühte inimest 10-st):

- ülemiste hingamisteede infektsioonid, kurguvalu või hääle kähedus, nohu

Sagedased kõrvaltoimed (võivad mõjutada kuni ühte inimest 10-st):

- hälbend maksafunktsiooni testide tulemustes (maksaensüümide aktiivsuse tõus) arsti poolt võetud vereanalüüsides
- pearingluse tunne
- peavalu
- tuimuse- või surinatunne
- pindmised seeninfektsioonid
- abstsess
- bakteriaalsed infektsioonid (nt tselluliit)
- punaste vererakkude vähenenud arv
- valgete vererakkude vähenenud arv
- positiivne vereanalüüs luupusele
- allergilised reaktsioonid
- seedehäire
- kõhuvalu
- iiveldus
- gripp
- bronhiit
- ninakõrvalkoobaste infektsioon
- külmavillid
- kõrgvererõhutõbi
- palavik
- astma, hingeldus, vilisev hingamine
- mao ja soolestiku häired, mille hulka kuuluvad maolimaskestast ja käärsoole põletik, mis võivad põhjustada palavikku
- valu ja haavandid suus
- süstekoha reaktsioonid (sh punetus, süstekoha kõvaks tõmbumine, valu, verevalum, sügelus, surin ja ärritus)
- juuste kadu
- lööve ja naha kihelus
- unehäired
- depressioon

- nõrkuse tunne
- luumurrud
- ebamugavustunne rinnus

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad mõjutada kuni ühte inimest 100-st):

- neeruinfektsioon
- vähk, sh nahavähk ja healoomulised kasvajaad või tükid, sh sünnimärgid nahal
- villid nahal
- kogu keha haarav raske infektsioon (sepsis), mõnikord koos vererõhu langusega (septiline šokk)
- psoriaas (sh peopesades ja/või jalataldadel ja/või nahavillidena)
- trombotsüütide vähenenud arv
- kombineeritud trombotsüütide, punaste ja valgete vererakkude vähenenud arv
- kilpnäärme häired
- veresuhkru taseme tõus
- kolesterooli taseme tõus veres
- tasakaaluhäired
- nägemishäired
- silmapõletik (konjunktiviit)
- silma allergia
- ebaregulaarse südamelöögisageduse tunnetamine
- südame veresoonte ahenemine
- verehüübed
- õhetus
- kõhukinnisus
- kopsude krooniline põletikuline haigus
- maohappe tagasivool
- sapikivid
- maksa häired
- rinnanäärme häired
- menstruatsioonihäired

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad mõjutada kuni ühte inimest 1000-st):

- luuüdi võimetus toota vererakke
- valgete vererakkude arvu oluline (tugev) vähenemine
- liigeste või neid ümbritsevate kudede põletik
- aeglustunud paranemine
- siseorganite veresoonte põletik
- leukeemia
- melanoom (üks nahavähi tüüp)
- Merkeli raku kartsinoom (üks nahavähi tüüp)
- lihhenoidsed reaktsioonid (sügelev punakasvilla nahalööve ja/või niidistikutaoline hallikasvalge muster limaskestadel)
- naha ketendus, lehtedena irdumine
- immuunsüsteemi häired, mis võivad mõjutada kopse, nahka ja lümfisõlmi (esinevad kõige sagedamini sarkoidoosina)
- sõrmede ja varvaste valu ja värvuse muutus
- maitsetundlikkuse häired
- kusepõie häired
- neerude häired
- naha veresoonte põletik, mis põhjustab löövet

Kõrvaltoimed, mille esinemissagedus ei ole teada:

- harvaesinev verevähk, mis puudutab enamasti noori inimesi (hepatospleeniline T-raku lümfoom)

- Kaposi sarkoom, harvaesinev vähk, mis on seotud inimese herpesviirus 8 infektsiooniga. Kaposi sarkoom esineb tavaliselt lillade nahakahjustustena
- dermatomüosiidi (haigus, mis avaldub lihasnõrkuse ja nahalööbena) süvenemine

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Simponit säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast „EXP“.
- Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.
- Hoida pen-süstel välispakendis valguse eest kaitstult.
- Seda ravimit tohib ühekordselt kuni 30 päeva jooksul hoida ka külmkapist väljas temperatuuril kuni 25 °C, kuid mitte kauem kui karbile trükitud originaalne kõlblikkusaeg. Kirjutage karbile uus kõlblikkusaeg kujul päev/kuu/aasta (mitte rohkem kui 30 päeva pärast ravimi külmkapist väljavõtmist). Kui ravim on soojenenud toatemperatuurini, ärge pange seda enam külmkappi tagasi. Visake ravim ära, kui seda ei ole kasutatud uue kõlblikkusaja või karbile trükitud kõlblikkusaja jooksul, olenevalt sellest, kumb saabub enne.
- Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate, et vedelik ei ole selge kuni helekollane, on hägune või sisaldab vöörosakesi.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma arstilt või apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Simponi sisaldab

Toimeaine on golimumab. Üks 1 ml pen-süstel sisaldab 100 mg golimumabi.

Teised koostisosad on sorbitool (E420), histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80 ja süstevesi. Lisateavet sorbitooli (E420) kohta vt lõik 2.

Kuidas Simponi välja näeb ja pakendi sisu

Simponit tarnitakse süstelahusena ühekordseks kasutamiseks mõeldud pen-süstlis. Simponi on saadaval pakendites, mis sisaldavad 1 pen-süstlit ja mitmikpakendites, mis sisaldavad 3 pen-süstlit (3 ühest pakendit). Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Lahus on selge kuni kergelt opalestseeruv (pärlisarnase läikega), värvusetu kuni helekollane ja võib sisaldada veidi väikseid poolläbipaistvaid või valgeid valguosakesi. Ärge kasutage Simponit, kui lahus on kaotanud värvi, on hägune või te näete selles vöörosakesi.

Müügiloa hoidja ja tootja

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Holland

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67364224
msd_lv@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +35312998700
medinfoNI@msd.com

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

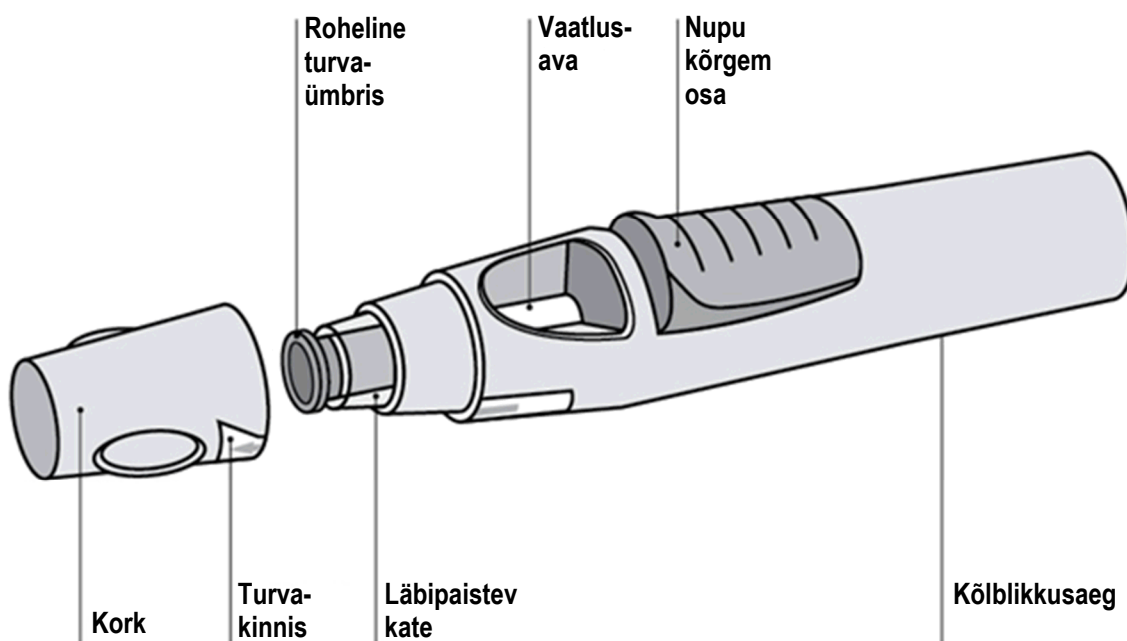
KASUTUSJUHEND

Kui te soovite Simponit ise süstida, peab tervishoiutöötaja teid õpetama, kuidas süstimiseks valmistuda ja seda endale manustada. Kui teid ei ole õpetatud, pöörduge palun oma arsti, haiglaõe või apteekri poole, et treeningu aeg kokku leppida.

Juhendi sisukord

1. Valmistumine pen-süstli kasutamiseks
2. Süstekoha valik ja ettevalmistamine
3. Ravimi süstimine
4. Pärast süstet

Alltoodud skeem (vt joonis 1) näitab, milline näeb välja SmartJecti pen-süstel.



Joonis 1

1. Valmistumine pen-süstli kasutamiseks

- Ärge kunagi loksutage pen-süstlit.
- Ärge eemaldage pen-süstlit korki enne, kui vahetult enne süstimist.
- Pärast eemaldamist ärge pange korki pen-süstlile tagasi, et vältida nõela kõverdumist.

Kontrollige pen-süstlite hulka

Kontrollige pen-süstleid, et olla kindel:

- et pen-süstlite hulk ja tugevus on õige.
 - Kui teie annus on 100 mg, siis saate ühe 100 mg pen-süstli.
 - Kui teile määratud annus on 200 mg, siis saate kaks 100 mg pen-süstlit ja te peate tegema endale kaks süstet. Tehke süsted erinevatesse süstekohtadesse. Süsted tuleb teha kohe üksteise järel.

Kontrollige kõlblikkusaega

- Kontrollige kõlblikkusaega, mis on trükitud või kirjutatud karbile.
- Kontrollige kõlblikkusaega (nagu on näidatud pärast „EXP“) pen-süstlil.

- Ärge kasutage pen-süstlit, kui kõlblikkusaeg on möödas. Trükitud kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale. Palun pöörduge nõuande saamiseks oma arsti või apteekri poole.

Kontrollige turvariba

- Kontrollige pen-süstli korki ümber paiknevat turvariba.
- Ärge kasutage pen-süstlit, kui turvariba on katki. Palun pöörduge oma arsti või apteekri poole.

Oodake 30 minutit, et pen-süstel saavutaks toatemperatuuri

- Korrekse süste tagamiseks võtke pen-süstel karbist välja ja hoidke seda 30 minutit lastele kättesaamatus kohas toatemperatuuril.
- Ärge soojendage pen-süstlit mingil muul viisil (nt ärge soojendage seda mikrolaineahjus ega kuumas vees).
- Ärge eemaldage pen-süstilt korki sellel ajal, kui pen-süstel toatemperatuurini soojeneb.

Seadke ülejäänud varustus valmis

- Ootamise ajal saate ülejäänud varustuse valmis seada, sh alkoholiga immutatud tampooni, vatipadja või marlitüki ja teravate esemete anuma.

Kontrollige vedelikku pen-süstlis

- Vaadake läbi vaatlusava, et veenduda selles, et pen-süstlis olev vedelik on selge kuni kergelt opalestseeruv (pärlisarnase läikega) ja värvusetu kuni helekollane. Lahust võib kasutada, kui see sisaldab veidi väikseid poolläbipaistvaid või valgeid valguosakesi.
- Te märkate ka õhumulli, mis on normaalne.
- Ärge kasutage pen-süstlit, kui lahus on kaotanud värvi, on hägune või sisaldab suuremaid osakesi. Sellisel juhul rääkige oma arsti või apteekriga.

2. Süstekoha valik ja ettevalmistamine (vt joonis 2)

- Te võite süstida ravimit reie keskosa esiküljele.
- Te võite süstida kõhupiirkonda (abdominaalpiirkond) nabast allpool, välja arvatud piirkonda, mis paikneb ligikaudu 5 cm ulatuses vahetult naba all.
- Ärge süstige piirkondadesse, kus nahk on õrn, verevalumiga, punetav, kestendav, kõva, armide või venitusarmidega.
- Kui ühe manustamiskorraga on vaja teha mitu süstet, siis tuleb need manustada erinevatesse süstekohtadesse.



Joonis 2

! ÄRGE süstige käsivarde, et vältida pen-süstli riket ja/või soovimatut vigastust.

Peske käed ja puhastage süstekoht

- Peske oma käed põhjalikult seebi ja sooja veega puhtaks.
- Puhastage süstekoht alkoholiga immutatud tampooniga.

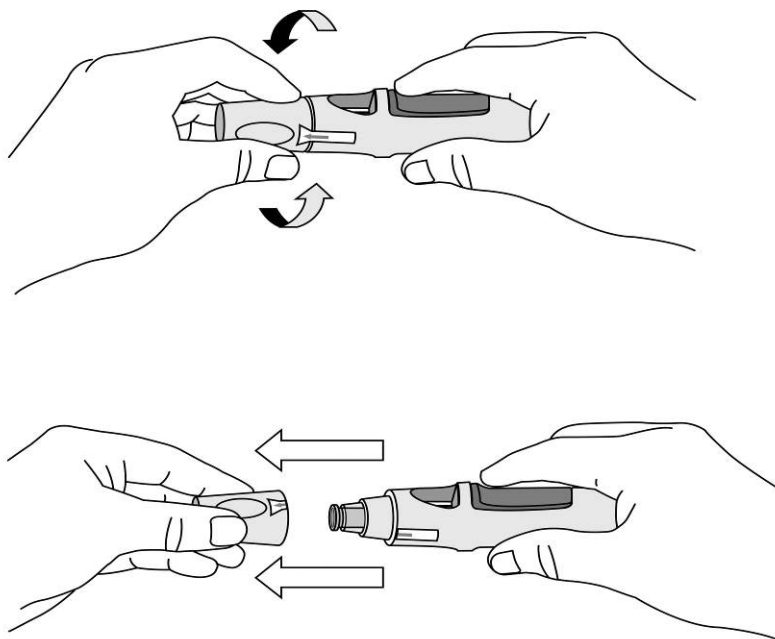
- Laske nahal enne süstimist kuivada. Ärge lehvitage tuult ega puhuge puhastatud piirkonnale.
- Ärge puudutage seda piirkonda uuesti enne süstimist.

3. Ravimi süstimine

- Korki ei tohi eemaldada enne, kui te olete valmis ravimit süstima.
- Ravim tuleb pärast korki eemaldamist süstida 5 minuti jooksul.

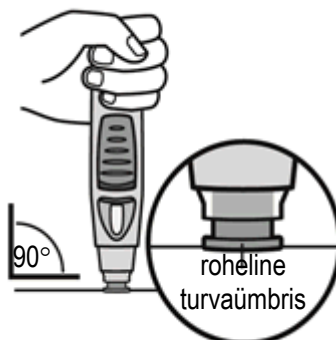
Eemaldage kork (joonis 3)

- Kui te olete valmis süstima, keerake kergelt korki, et turvariba katki läheks.
- Tõmmake kork ära ja visake see pärast süstimist minema.
- Ärge pange korki tagasi, sest see võib kahjustada pen-süstli sees olevat nõela.
- Ärge kasutage pen-süstlit, kui see on maha pillatud ilma sellel oleva korgita. Sellisel juhul võtke palun ühendust oma arsti või apteekriga.



Joonis 3

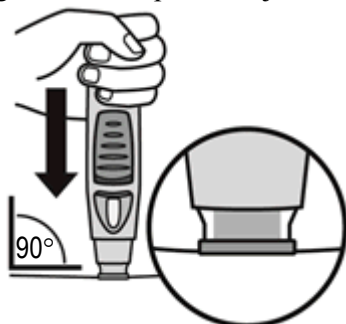
Suruge pen-süstel vastu nahka (vt joonised 4 ja 5) ilma nahka volti pigistamata.



Joonis 4

- Hoidke pen-süstlit mugavalt ühes käes **sinisest nupust kõrgemalt**.

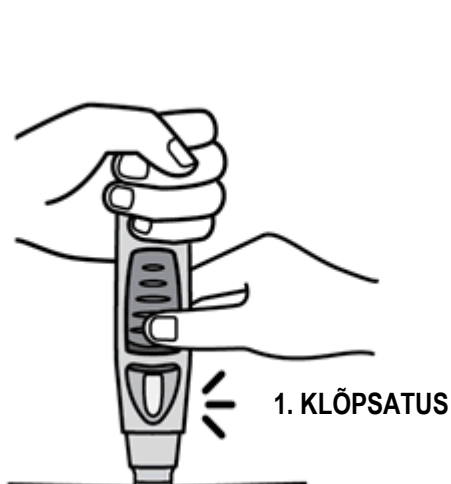
- Veenduge, et roheline turvaümbris on liikumatult ja võimalikult tihedalt teie naha vastas. Kui pen-süstel ei ole süstimise ajal liikumatus asendis, on oht, et nõel võib painduda.
- ÄRGE pigistage nahka volti, et vältida soovimatut nõelatorkevigastust.
- ÄRGE puudutage ega vajutage sinisele nupule sel ajal, kui sätite pen-süstlit nahale.



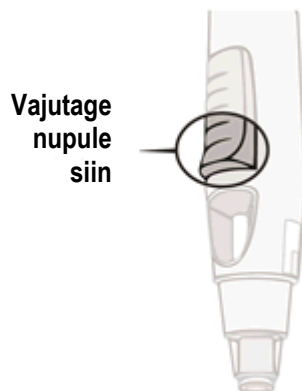
Joonis 5

- Suruge pen-süstli avatud otsa 90-kraadise nurga all vastu oma nahka. Avaldage piisavat survet, et roheline turvaümbris libiseks üles ja jääks läbipaistva katte sisse. Läbipaistva katte alt jääb paistma vaid sellest laiema rohelse turvaümbrise serv.
- ÄRGE vajutage sinisele nupule enne, kui turvaümbris on läbipaistva katte sisse libisenud. Vajutades sinisele nupule enne, kui turvaümbris on kaetud, võite põhjustada pen-süstli rikke.
- Süstige ravim ilma nahka volti pigistamata.

Vajutage süstimiseks nupule (vt joonised 6 ja 7)



Joonis 6

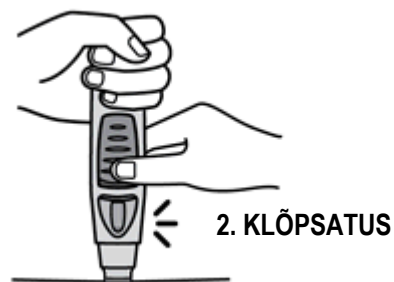


Joonis 7

- Suruge pen-süstlit jätkuvalt vastu oma nahka. Süstimise alustamiseks vajutage **teise käega sinise nupu kõrgemale osale**. Ärge vajutage nupule enne, kui pen-süstel on **vastu nahka surutud** ja turvaümbris läbipaistvasse kattesse libisenud.
- Kui nupp on alla vajutatud, jääb see alla, nii et te ei pea surumist jätkama.
- Kui tundub, et nuppu on raske alla vajutada, ärge vajutage nupule tugevamini. Vabastage nupp, tõstke pen-süstel üles ja alustage uuesti. Vältige kindlasti nupule vajutamist enne, kui roheline turvaümbris on täielikult naha vastu surutud, seejärel vajutage nupu kõrgemale osale.
- **Te kuulete valju „klõpsatust“ – ärge sattuge ärevusse.** Esimene „klõpsatus“ tähendab, et nõel on sisse viidud ja süste on alanud. Te ei pruugi nõelatorget sel ajal tunda.

Ärge pen-süstlit oma nahalt üles tõstke. Kui tõstate pen-süstli oma nahalt, ei pruugi te saada täielikku ravimiannust.

Hoidke pen-süstlit naha vastas niikaua, kuni kuulete teist „klõpsatust“ (vt joonis 8); tavaliselt kulub teise „klõpsatuseni“ 3 kuni 6 sekundit, kuid võib kuluda ka kuni 15 sekundit.



Joonis 8

- Hoidke pen-süstlit jätkuvalt naha vastas niikaua, kuni te kuulete teist „klõpsatust“ (see tähendab, et süstimine on lõppenud ja nõel on tagasi pen-süstlisse tõmbunud).
- Tõstke pen-süstel süstekohalt üles.
- Märkus: kui te ei kuule teist „klõpsatust“, oodake 15 sekundit alates esmakordsest nupule vajutamisest ja seejärel tõstke pen-süstel süstekohalt üles.

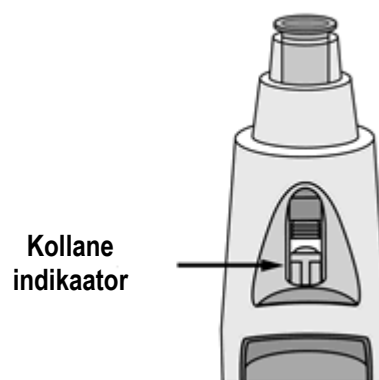
4. Pärast süstet

Kasutage vatipatja või marlitükki

- Süstekohal võib olla väike kogus verd või vedelikku. See on normaalne.
- Te võite suruda vatipatja või marlitüki 10 sekundiks süstekohale.
- Vajadusel võite te süstekoha katta väikse plaastriga.
- Ärge hõõruge oma nahka.

Kontrollige vaatlusava – kollane indikaator kinnitab korrektset manustamist (vt joonis 9).

- Kollane indikaator on ühendatud pen-süstli kolviga. Kui vaatlusavast ei paista kollast indikaatorit, siis ei ole kolb piisavalt edasi liikunud ja süste on tegemata.
- Kollane indikaator täidab ligikaudu pool vaatlusavast. See on normaalne.
- Kui vaatlusavast kollast indikaatorit näha ei ole või kui te kahtlustate, et te ei saanud täisannust, rääkige oma arsti või apteekriga. Ärge manustage teist annust oma arstiga rääkimata.



Joonis 9

Visake pen-süstel minema (vt joonis 10)

- Asetage oma pen-süstel kohe teravate esemete anumasse. Kui see anum on täis, visake see anum kindlasti ära nii, nagu teie arst või haiglaõde on õpetanud.

Kui te tunnete, et midagi on süstimisel valesti läinud või kui te ei ole milleski kindel, rääkige sellest oma arsti või apteekriga.



Joonis 10

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Simponi 100 mg süstelahus süstlis golimumab

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Teie arst annab teile ka patsiendi meeldetuletuskaardi. See sisaldab olulist ohutusala teavet, mida te peate teadma enne ravi alustamist Simponiga ja ravi ajal.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Simponi ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Simponi kasutamist
3. Kuidas Simponit kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Simponit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Simponi ja milleks seda kasutatakse

Simponi sisaldab toimeainet nimega golimumab.

Simponi kuulub „TNF-i blokaatoriteks“ nimetatavate ravimite hulka. Seda kasutatakse järgmiste põletikuliste haiguste raviks **täiskasvanutel**:

- reumatoidartriit,
- psoriaatiline artriit,
- aksiaalne spondüloartriit, sh anküloseeriv spondüliit ja radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit,
- haavandiline koliit.

Simponi toimib, blokeerides teatud valgude toime, mida nimetatakse „tuumorinekroosifaktor alfaks“ (TNF- α). See valk osaleb organismis toimuvates põletikuprotsessides ja selle blokeerimine võib teie organismis põletikku vähendada.

Reumatoidartriit

Reumatoidartriit on põletikuline liigeste haigus. Aktiivse reumatoidartriidi korral antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui teie haigus ei allu piisavalt hästi nendele ravimitele, võidakse teile anda Simponit kombinatsioonis teise ravimiga, mida nimetatakse metotreksaadiks eesmärgiga:

- vähendada teie haiguse nähte ja sümptomeid,
- aeglustada teie luude ja liigeste kahjustuse süvenemist,
- parandada teie füüsilist funktsiooni.

Psoriaatiline artriit

Psoriaatiline artriit on liigeste põletikuline haigus, millega tavaliselt kaasneb psoriaas – põletikuline nahahaigus. Kui te põete aktiivset psoriaatilist artriiti, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui teie haigus ei allu piisavalt hästi nendele ravimitele, võidakse teile anda Simponit eesmärgiga:

- vähendada teie haiguse nähte ja sümptomeid,
- aeglustada teie luude ja liigeste kahjustuse süvenemist,
- parandada teie füüsilist funktsiooni.

Anküloseeriv spondüliit ja radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit

Anküloseeriv spondüliit ja radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit on selgroo põletikulised haigused. Kui te põete anküloseerivat spondüliiti või radiograafilise leiuta aksiaalset spondüloartriiti, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui teie haigus ei allu piisavalt hästi nendele ravimitele, võidakse teile anda Simponit eesmärgiga:

- vähendada teie haiguse nähte ja sümptomeid,
- parandada teie füüsilist funktsiooni.

Haavandiline koliit

Haavandiline koliit on soole põletikuline haigus. Kui teil on haavandiline koliit, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui haigus ei allu nendele ravimitele piisavalt hästi, antakse teile selle haiguse raviks Simponit.

2. Mida on vaja teada enne Simponi kasutamist

Simponit ei tohi kasutada

- kui olete golimumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline (ülitundlik),
- kui teil on tuberkuloos või mõni muu raske infektsioon,
- kui teil on mõõdukas või raske südamepuudulikkus.

Kui te ei ole kindel, kas midagi ülalmainitust kehtib teie kohta, rääkige enne Simponi kasutamist oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Simponi kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Infektsioonid

Rääkige kohe oma arstile, kui teil juba on või kui tekivad ravi ajal Simponiga või pärast seda mis tahes infektsiooni sümptomid. Infektsiooni sümptomite hulka võivad kuuluda palavik, köha, hingeldus, gripitaolised sümptomid, kõhulahtisus, haavad, hambaprobleemid või kõrvetustunne urineerimisel.

- Simponi kasutamise ajal võivad teil kergemini tekkida infektsioonid.
- Infektsioonid võivad kiiremini progresseeruda ja olla raskema kuluga. Lisaks võivad taastekkida mõned varem esinenud infektsioonid.

Tuberkuloos

Rääkige kohe oma arstile, kui teil tekivad ravi ajal või pärast ravi tuberkuloosi sümptomid. Tuberkuloosi sümptomite hulka kuuluvad püsiv köha, kehakaalu langus, väsimus, palavik või öine higistamine.

- Patsientidel, keda on ravitud Simponiga on teatatud tuberkuloosi juhtudest; harvadel juhtudel isegi patsientidel, keda on ravitud tuberkuloosi ravimitega. Teie arst kontrollib teid, et näha, kas teil on tuberkuloos. Teie arst märgib nende kontrollide tulemused üles teie patsiendi meeldetuletuskaardile.
- On väga tähtis, et te ütleksite oma arstile, kui te olete kunagi tuberkuloosi põdenud või kui te olete olnud lähedas kontaktis kellegagi, kes põeb tuberkuloosi või on tuberkuloosi põdenud.
- Kui teie arst arvab, et teil on risk nakatuda tuberkuloosi, võidakse teile enne ravi alustamist Simponiga manustada tuberkuloosivastaseid ravimeid.

Hepatiit B viirus (HBV)

- Rääkige oma arstile enne Simponi manustamist, kui te olete HBV kandja, kui teil on või kui teil on olnud HBV.
- Rääkige oma arstile, kui te arvate, et teil on risk nakatuda HBV-sse.
- Teie arst peab teid kontrollima HBV suhtes.

- Ravi TNF-i blokaatoritega nagu Simponi võib põhjustada HBV reaktivatsiooni patsientidel, kes on selle viiruse kandjad. See võib mõnedel juhtudel olla eluohtlik.

Invasiivsed seeninfektsioonid

Kui te olete elanud või reisinud piirkonnas, kus esineb sageli spetsiifiliste seeneliikide poolt põhjustatud infektsioone, mis võivad mõjutada kopse või teisi kehaosi (tuntakse histoplasmoosi, koktsidioidmükoosi või blastomükoosi nime all), rääkige sellest kohe oma arstile. Küsige oma arstilt, kui te ei ole kindel, kas need seeninfektsioonid on sagedased piirkonnas, kus te olete elanud või reisinud.

Kasvaja ja lümfoom

Enne kui te hakkate Simponit kasutama, rääkige oma arstile, kui teil on kunagi diagnoositud lümfoom (üks verevähi tüüpidest) või ükskõik millist muud tüüpi kasvaja.

- Kui te kasutate Simponit või teisi TNF-i blokaatoreid võib lümfoomi või mõne muu kasvaja tekkerisk suurened.
- Patsientidel, kellel esineb raskekujuline reumatoidartriit ja teised põletikulised haigused ja kelle haigus on püsinud pikka aega, on keskmisest suurem risk lümfoomi arenemiseks.
- TNF-i blokeerivaid ravimeid võtnud lastel ja teismelistel patsientidel esines vähi juhtumeid, sh ebatavalist tüüpi, mis mõnel korral lõppesid surmaga.
- Harvadel juhtudel on leitud spetsiifilist ja raskekujulist lümfoomi (hepatospleeniline T-rakuline lümfoom) patsientidel, kes on saanud ravi teiste TNF-blokaatoritega. Enamus neist patsientidest olid noorukid või noored täiskasvanud mehed. Seda tüüpi vähk on tavaliselt lõppenud surmaga. Peaaegu kõik need patsiendid olid saanud ka ravi asatiopriini või 6-merkaptopuriiniga. Informeerige oma arsti, kui te võtate koos Simponiga asatiopriini või 6-merkaptopuriini.
- Patsientidel, kellel esineb püsiv raskekujuline astma, krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (KOK) või kes on kroonilised suitsetajad, võib ravi ajal Simponiga esineda suurem risk vähi tekkeks. Kui teil on püsiv raskekujuline astma, KOK või te olete krooniline suitsetaja, peate te oma arstiga arutama, kas ravi TNF-i blokaatoriga sobib teile.
- Mõnedel patsientidel, keda on ravitud golimumabiga on tekkinud teatud tüüpi nahavähke. Teatage oma arstile, kui ravi ajal või pärast seda on mis tahes muutusi naha välimuses või kui nahale tekivad vohandid.

Südamepuudulikkus

Kui teil tekivad uued südamepuudulikkuse sümptomid või südamepuudulikkuse sümptomite halvenemine, rääkige sellest kohe oma arstile. Südamepuudulikkuse sümptomite hulka kuuluvad hingeldus või jalgade tursed.

- TNF-i blokaatorite, sh Simponi kasutamisel on teatatud uue südamepuudulikkuse tekkest ja südamepuudulikkuse süvenemisest. Mõned neist patsientidest surid.
- Kui teil esineb kerge südamepuudulikkus ja teid ravitakse Simponiga, peab teie arst teid hoolikalt jälgima.

Närvisüsteemi häired

Rääkige kohe oma arstile, kui teil on kunagi diagnoositud demüeliniseeriv haigus nagu hulgiskleroos või kui teil tekivad sellise haiguse sümptomid. Sümptomite hulka võivad kuuluda muutused teie nägemises, käte või jalgade nõrkus või mõne kehaosa tuimus või pakitsus. Teie arst otsustab, kas teile võib Simponit manustada.

Operatsioonid või hambaravi

- Pidage nõu oma arstiga, kui teil seisab ees mingi operatsioon või hambaravi.
- Teavitage protseduuri teostavat kirurgi või hambaarsti ravist Simponiga, näidates neile oma patsiendi meeldetuletuskaarti.

Autoimmuunhaigus

Rääkige oma arstile, kui teil tekivad luupuseks nimetatava haiguse sümptomid. Selle sümptomite hulka kuuluvad püsiv lööve, palavik, liigesevalu ja väsimus.

- Harvadel juhtudel on TNF-i blokaatoritega ravitud patsientidel tekkinud luupus.

Verehaigus

Mõnedel patsientidel võib organism toota ebapiisavalt vererakke, mis aitavad organismil võidelda infektsioonidega või aitavad peatada verejooksu. Kui teil tekib palavik, mis ei möödu, teil tekivad väga kergesti verevalumid või verejooksud või kui te olete väga kahvatu, rääkige sellest kohe oma arstile. Teie arst võib otsustada ravi lõpetada.

Kui te ei ole kindel, kas midagi ülalloetletust kehtib teie kohta, rääkige enne Simponi kasutamist oma arsti või apteekriga.

Vaktsineerimised

Pidage nõu oma arstiga, kui te olete hiljuti vaktsineeritud või kavatsete end vaktsineerida.

- Teile ei tohi Simponi kasutamise ajal manustada teatud (elus)vaktsiine.
- Teatud vaktsineerimised võivad põhjustada infektsioone. Kui te saite raseduse ajal Simponit, võib teie lapsel esineda kõrge risk sellise infektsiooni tekkeks ligikaudu 6 kuud pärast teile raseduse ajal manustatud viimast annust. On oluline, et te räägite oma lapse arstidele ja teistele tervishoiutöötajatele oma Simponi kasutamisest, et nad saaksid otsustada, millal tohib teie last vaktsineerida.

Terapeutilised nakkusetekitajad

Rääkige oma arstiga, kui te olete hiljuti saanud või teile kavatakse anda terapeutilisi nakkusetekitajaid (nt BCG instillatsioon vähi raviks).

Allergilised reaktsioonid

Rääkige kohe oma arstile, kui teil tekivad pärast Simponi kasutamist allergilise reaktsiooni sümptomid. Allergilise reaktsiooni sümptomiteks võivad olla näo, huulte, suu või kurgu paistetus, mis võib põhjustada neelamis- või hingamisraskusi; nahalööve; nõgestõbi; käte, jalgade või pahklude paistetus.

- Mõned neist reaktsioonidest võivad olla tõsised või harvemal juhul eluohtlikud.
- Mõned neist reaktsioonidest tekkisid pärast Simponi esmakordset manustamist.

Lapsed ja noorukid

Simponi 100 mg ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel (alla 18-aastased).

Muud ravimid ja Simponi

- Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud mis tahes teisi ravimeid reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi, radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi või haavandilise koliidi ravimiseks.
- Te ei tohi Simponit võtta koos ravimitega, mis sisaldavad toimeainena anakinrat või abatasepti. Neid ravimeid kasutatakse reumaatiliste haiguste raviks.
- Rääkige oma arstile või apteekrile, kui te võtate mingeid muid ravimeid, mis mõjutavad teie immuunsüsteemi.
- Simponi kasutamise ajal ei tohi te saada teatud (elus)vaktsiine.

Kui te ei ole kindel, kas midagi ülalloetletust kehtib teie kohta, rääkige enne Simponi kasutamist oma arsti või apteekriga.

Rasedus ja imetamine

Rääkige enne Simponi kasutamist oma arstiga:

- kui te olete rase või kavatsete Simponi kasutamise ajal raseduda. Selle ravimi toimete kohta rasedatele on piiratud hulgal andmeid. Kui teid ravitakse Simponiga, peate te vältima rasedumist ravi ajal ja vähemalt 6 kuu jooksul pärast Simponi viimast süstet, kasutades tõhusaid rasedumisvastaseid vahendeid. Simponit tohib raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui see on teile selgelt vajalik;

- enne rinnaga toitmise alustamist peab viimasest Simponi ravikuurist olema möödunud vähemalt 6 kuud. Kui teile peab Simponit manustama, peate te rinnaga toitmise lõpetama;
- kui te saite raseduse ajal Simponit, võib teie lapsel esineda kõrge risk infektsiooni tekkeks. On oluline, et te räägite oma lapse arstidele ja teistele tervishoiutöötajatele oma Simponi kasutamisest enne, kui last vaktsineeritakse (lisainformatsiooni vaata vaktsineerimiste lõigust).

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Simponi mõjutab kergelt autojuhtimise ja tööriistade või masinate käsitlemise võimet. Pärast Simponi manustamist võib siiski tekkida peeringlus. Kui see tekib, ärge juhtige autot ega käsitsege tööriistu või masinaid.

Simponi sisaldab lateksit ja sorbitooli

Tundlikkus lateksi suhtes

Osa süstlist (nõelakate) sisaldab lateksit. Kuna lateks võib põhjustada raskeid allergilisi reaktsioone, rääkige oma arstiga enne Simponi kasutamist, kui teie või teie hooldaja on lateksi suhtes allergiline.

Sorbitooli talumatus

Ravim sisaldab 41 mg sorbitooli (E420) igas süstlis.

3. Kuidas Simponit kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju Simponit manustatakse

Reumatoidartriit, psoriaatiline artriit ja aksiaalne spondüoartriit, sh anküloseeriv spondüliit ja radiograafilise leiuta aksiaalne spondüoartriit:

- Soovitatav annus on 50 mg, mis manustatakse üks kord kuus, iga kuu ühel ja samal kuupäeval.
- Rääkige oma arstiga enne neljanda annuse manustamist. Teie arst otsustab, kas te võite ravi Simponiga jätkata.
 - Kui te kaalute üle 100 kg, võidakse annust suurendada 100 mg-ni (1 süstli sisu), mis manustatakse üks kord kuus, iga kuu ühel ja samal kuupäeval.

Haavandiline koliit

- Allolevas tabelis on näidatud, kuidas te tavaliselt hakkate seda ravimit kasutama.

Esialgne ravi	Algannus on 200 mg (2 süstli sisu), millele järgneb 100 mg (1 süstli sisu) 2 nädala pärast.
Säilitusravi	<ul style="list-style-type: none"> • Patsiendid kehakaaluga alla 80 kg: 50 mg (selle annuse manustamiseks tuleb kasutada 50 mg pen-süstlit või süstlit) 4 nädalat pärast teie viimast ravi, seejärel iga 4 nädala järel. Teie arst võib otsustada määrata teile annuse 100 mg (2 pen-süstli sisu), sõltuvalt sellest, kui hästi Simponi teile mõjub. • Patsiendid kehakaaluga 80 kg või rohkem: 100 mg (1 süstli sisu) 4 nädalat pärast teie viimast ravi, seejärel iga 4 nädala järel.

Kuidas Simponit manustatakse

- Simponit manustatakse süstides seda naha alla (subkutaanselt).
- Algul võib Simponit süstida teie arst või haiglaõde. Siiski võite te koos oma arstiga otsustada, et te võite endale Simponit ise süstida. Sellisel juhul õpetatakse teile, kuidas Simponit endale süstida.

Rääkige oma arstiga, kui teil on mingeid küsimusi ravimi endale süstamise kohta. Te leiate üksikasjaliku „Kasutusjuhendi“ selle infolehe lõpust.

Kui te kasutate Simponit rohkem, kui ette nähtud

Kui te olete kasutanud või teile on manustatud rohkem Simponit kui ette nähtud (kas süstisite ühekorraga liiga palju või kasutasite ravimit liiga sageli), rääkige kohe oma arsti või apteekriga. Võtke alati kaasa käesolev infoleht ja ravimi pakend, isegi kui see on tühi.

Kui te unustate Simponit kasutada

Kui te unustate Simponit plaanitud kuupäeval manustada, süstige vahelejäädud annus niipea, kui see teile meenub.

Ärge manustage kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral manustamata.

Millal süstida järgmine annus

- Kui te hilinesite vähem kui 2 nädalat, süstige vahelejäädud annus niipea kui see teile meenub ja jääge esialgse ajagraafiku juurde.
- Kui te hilinesite rohkem kui 2 nädalat, süstige vahelejäädud annus niipea kui see teile meenub ja rääkige oma arsti või apteekriga, et küsida, millal järgmine annus manustada.

Kui te ei ole kindel, mida te peate tegema, rääkige oma arsti või apteekriga.

Kui te lõpetate Simponi kasutamise

Kui te kaalute Simponi kasutamise lõpetamist, rääkige sellest esmalt oma arsti või apteekriga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Mõnedel patsientidel võivad tekkida tõsised kõrvaltoimed ja nad võivad vajada ravi. Teatud kõrvaltoimete tekkerisk on 100 mg annuse korral suurem kui 50 mg annuse korral. Kõrvaltoimed võivad avalduda mitme kuu jooksul pärast viimast süstet.

Rääkige kohe oma arstile, kui te märkate endal mõnda järgmistest Simponi tõsistest kõrvaltoimetest:

- **allergilised reaktsioonid, mis võivad olla tõsised või harva eluohtlikud (harv).** Allergiliste reaktsioonide sümptomiteks võivad olla näo-, huulte, suupiirkonna või kõriturse, mis võib põhjustada neelamis- või hingamisraskusi; nahalööve, nõgestõbi; käte, jalgade või pahklupiirkondade turse. Mõned nendest reaktsioonidest tekkisid pärast Simponi esmakordset manustamist;
- **tõsised nakkused (sh tuberkuloos, bakteriaalsed nakkused, sh tõsised verenakkused ja kopsupõletik, rasked seennakkused ja teised oportunistlikud nakkused) (sage).** Nakkuse sümptomiteks võivad olla palavik, väsimus, (püsiv) köha, hingeldus, gripitaolised haigusnähud, kehakaalu langus, öine higistamine, kõhulahtisus, haavad, hammastega seotud probleemid ja kõrvetustunne urineerimisel;
- **B-hepatiidi viiruse taasaktiveerumine, kui te olete nakkusekandja või teil on varem olnud B-hepatiit (harv).** Sümptomiteks võivad olla naha ja silmavalgete kollaseks värvumine, tumepruuni värvusega uriin, kõhuvalu paremal pool, palavik, iiveldus, oksendamine ja väga suur väsimus;
- **närvisüsteemihaigus nagu hulgiskleroos (harv).** Närvisüsteemi haiguse sümptomiteks võivad olla muutused teie nägemises, nõrkustunne teie kätes või jalgades, tuimus- või torkimistunne ükskõik millises teie kehaosas;
- **lümfisõlmede vähk (lümfoom) (harv).** Lümfoomi sümptomiteks võivad olla lümfisõlmede turse, kehakaalu vähenemine või palavik;

- **südamepuudulikkus (harv).** Südamepuudulikkuse sümptomiteks võivad olla hingeldamine või jalgade turse;
- **nähud, mis viitavad immuunsüsteemi haigusseisundile, mida nimetatakse:**
 - **söötraig ehk luupus (harv).** Sümptomiteks võivad olla liigesevalu või lööve põskedel või kätel, mis on tundlik päikese suhtes;
 - **sarkoidoos (harv).** Sümptomiteks võivad olla püsiv köha, hingeldamine, rinnavalu, palavik, lümfisõlmede turse, kehakaalu vähenemine, nahalööbed ja hägune nägemine;
- **väikeste veresoonte turse (vaskuliit) (harv).** Sümptomiteks võivad olla palavik, peavalu, kehakaalu vähenemine, öine higistamine, lööve ja närviprobleemid nagu tuimus- ja torkimistunne;
- **nahavähk (aeg-ajalt).** Nahavähi sümptomiteks võivad olla muutused naha välimuses või kasvavad nahal;
- **verehaigus (sage).** Verehaiguse sümptomiteks võivad olla palavik, mis ei taandu; sinikate või verejooksu väga kerge tekkimine või väga kahvatu välimus;
- **verevähk (leukeemia) (harv).** Leukeemia sümptomiteks võivad olla palavik, väsimustunne, sagedased infektsioonid, kergesti tekkivad verevalumid ja öine higistamine.

Rääkige kohe oma arstile, kui te märkate endal mõnda ülaltoodud sümptomit.

Simponi kasutamisel on täheldatud lisaks järgnevaid kõrvaltoimeid:

Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad mõjutada rohkem kui ühte inimest 10-st):

- ülemiste hingamisteede infektsioonid, kurguvalu või hääle kähedus, nohu

Sagedased kõrvaltoimed (võivad mõjutada kuni ühte inimest 10-st):

- hälbend maksafunktsiooni testide tulemustes (maksaensüümide aktiivsuse tõus) arsti poolt võetud vereanalüüsides
- pearingluse tunne
- peavalu
- tuimuse- või surinatunne
- pindmised seeninfektsioonid
- abstsess
- bakteriaalsed infektsioonid (nt tselluliit)
- punaste vererakkude vähenenud arv
- valgete vererakkude vähenenud arv
- positiivne vereanalüüs luupusele
- allergilised reaktsioonid
- seedehäire
- kõhuvalu
- iiveldus
- gripp
- bronhiit
- ninakõrvalkoobaste infektsioon
- külmavillid
- kõrgvererõhutõbi
- palavik
- astma, hingeldus, vilisev hingamine
- mao ja soolestiku häired, mille hulka kuuluvad maolimaskestast ja käärsoole põletik, mis võivad põhjustada palavikku
- valu ja haavandid suus
- süstekoha reaktsioonid (sh punetus, süstekoha kõvaks tõmbumine, valu, verevalum, sügelus, surin ja ärritus)
- juuste kadu
- lööve ja naha kihelus
- unehäired
- depressioon

- nõrkuse tunne
- luumurrud
- ebamugavustunne rinnus

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad mõjutada kuni ühte inimest 100-st):

- neeruinfektsioon
- vähk, sh nahavähk ja healoomulised kasvajaad või tükid, sh sünnimärgid nahal
- villid nahal
- kogu keha haarav raske infektsioon (sepsis), mõnikord koos vererõhu langusega (septiline šokk)
- psoriaas (sh peopesades ja/või jalataldadel ja/või nahavillidena)
- trombotsüütide vähenenud arv
- kombineeritud trombotsüütide, punaste ja valgete vererakkude vähenenud arv
- kilpnäärme häired
- veresuhkru taseme tõus
- kolesterooli taseme tõus veres
- tasakaaluhäired
- nägemishäired
- silmapõletik (konjunktiviit)
- silma allergia
- ebaregulaarse südamelöögisageduse tunnetamine
- südame veresoonte ahenemine
- verehüübed
- õhetus
- kõhukinnisus
- kopsude krooniline põletikuline haigus
- maohappe tagasivool
- sapikivid
- maksa häired
- rinnanäärme häired
- menstruatsioonihäired

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad mõjutada kuni ühte inimest 1000-st):

- luuüdi võimetus toota vererakke
- valgete vererakkude arvu oluline (tugev) vähenemine
- liigeste või neid ümbritsevate kudede põletik
- aeglustunud paranemine
- siseorganite veresoonte põletik
- leukeemia
- melanoom (üks nahavähi tüüp)
- Merkeli raku kartsinoom (üks nahavähi tüüp)
- lihhenoidsed reaktsioonid (sügelev punakasvilla nahalööve ja/või niidistikutaoline hallikasvalge muster limaskestadel)
- naha ketendus, lehtedena irdumine
- immuunsüsteemi häired, mis võivad mõjutada kopse, nahka ja lümfisõlmi (esinevad kõige sagedamini sarkoidoosina)
- sõrmede ja varvaste valu ja värvuse muutus
- maitsetundlikkuse häired
- kusepõie häired
- neerude häired
- naha veresoonte põletik, mis põhjustab löövet

Kõrvaltoimed, mille esinemissagedus ei ole teada:

- harvaesinev verevähk, mis puudutab enamasti noori inimesi (hepatospleeniline T-raku lümfoom)

- Kaposi sarkoom, harvaesinev vähk, mis on seotud inimese herpesviirus 8 infektsiooniga. Kaposi sarkoom esineb tavaliselt lillade nahakahjustustena
- dermatomüosiidi (haigus, mis avaldub lihasnõrkuse ja nahalööbena) süvenemine

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Simponit säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast „EXP“.
- Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.
- Hoida süstel välispakendis valguse eest kaitstult.
- Seda ravimit tohib ühekordselt kuni 30 päeva jooksul hoida ka külmkapist väljas temperatuuril kuni 25 °C, kuid mitte kauem kui karbile trükitud originaalne kõlblikkusaeg. Kirjutage karbile uus kõlblikkusaeg kujul päev/kuu/aasta (mitte rohkem kui 30 päeva pärast ravimi külmkapist väljavõtmist). Kui ravim on soojenenud toatemperatuurini, ärge pange seda enam külmkappi tagasi. Visake ravim ära, kui seda ei ole kasutatud uue kõlblikkusaja või karbile trükitud kõlblikkusaja jooksul, olenevalt sellest, kumb saabub enne.
- Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate, et vedelik ei ole selge kuni helekollane, on hägune või sisaldab vöörosakesi.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma arstilt või apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Simponi sisaldab

Toimeaine on golimumab. Üks 1 ml süstel sisaldab 100 mg golimumabi.

Teised koostisosad on sorbitool (E420), histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80 ja süstevesi. Lisateavet sorbitooli (E420) kohta vt lõik 2.

Kuidas Simponi välja näeb ja pakendi sisu

Simponit tarnitakse süstelahusena ühekordseks kasutamiseks mõeldud süstlis. Simponi on saadaval pakendites, mis sisaldavad 1 süstlit ja mitmikpakendites, mis sisaldavad 3 süstlit (3 ühest pakendit). Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Lahus on selge kuni kergelt opalestseeruv (pärlisarnase läikega), värvusetu kuni helekollane ja võib sisaldada veidi väikseid poolläbipaistvaid või valgeid valguosakesi. Ärge kasutage Simponit, kui lahus on kaotanud värvi, on hägune või te näete selles vöörosakesi.

Müügiloa hoidja ja tootja

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Holland

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67364224
msd_lv@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +35312998700
medinfoNI@msd.com

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

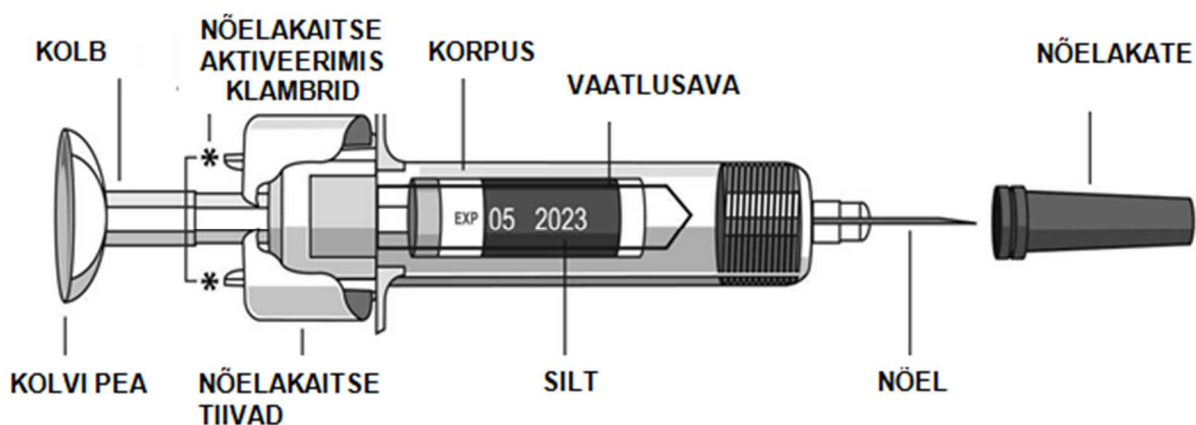
KASUTUSJUHEND

Kui te soovite Simponit ise süstida, peab tervishoiutöötaja teid õpetama, kuidas süstimiseks valmistuda ja seda endale manustada. Kui teid ei ole õpetatud, pöörduge palun oma arsti, haiglaõe või apteekri poole, et treeningu aeg kokku leppida.

Juhendi sisukord

1. Valmistumine süstli kasutamiseks
2. Süstekoha valik ja ettevalmistamine
3. Ravimi süstimine
4. Pärast süstet

Alltoodud skeem (vt joonis 1) näitab, milline näeb välja süstel.



Joonis 1

1. Valmistumine süstli kasutamiseks

Hoidke süstlit süstli korpusest

- Ärge hoidke kolvi peast, kolvist, nõelakaitse tiivadest ega nõelakattest.
- Ärge kunagi tõmmake kolvi tagasi.
- Ärge kunagi loksutage süstlit.
- Ärge eemaldage süstlit nõelakattet enne, kui juhendis ette nähtud.
- Ärge puudutage nõelakaitse aktiveerimisklambreid (mis on märgitud tärniga * joonisel 1), et vältida enneaegset nõela katmist nõelakaitsega.

Kontrollige süstlite arvu

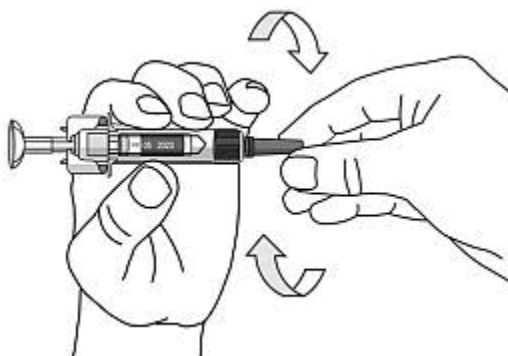
Kontrollige süstleid, et olla kindel:

- et süstlite arv ja tugevus on õige.
 - Kui teie annus on 100 mg, siis saate ühe 100 mg süstli.
 - Kui teile määratud annus on 200 mg, siis saate kaks 100 mg süstlit ja te peate tegema endale kaks süstet. Tehke süsted erinevatesse süstekohtadesse. Süsted tuleb teha kohe üksteise järel.

Kontrollige kõlblikkusaega (vt joonis 2)

- Kontrollige kõlblikkusaega, mis on trükitud või kirjutatud karbile.
- Kontrollige kõlblikkusaega (nagu on näidatud „EXP“ abil) sildil, vaadates läbi vaatlusava, mis asub süstli korpuse sees.
- Kui te ei näe kõlblikkusaega läbi vaatlusava, hoidke süstlit selle korpusest ja keerake nõelakattet, et tuua kõlblikkusaeg vaatlusaknasse nähtavale.

Ärge kasutage süstlit, kui kõlblikkusaeg on möödas. Trükitud kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale. Palun pöörduge nõuande saamiseks oma arsti või apteekri poole.



Joonis 2

Oodake 30 minutit, et süstel saavutaks toatemperatuuri

- Korrektse süste tagamiseks võtke süstel karbist välja ja hoidke seda 30 minutit lastele kättesaamatus kohas toatemperatuuril.

Ärge soojendage süstlit mingil muul viisil (nt ärge soojendage seda mikrolaineahjus ega kuumas vees). Ärge eemaldage süstli nõelakatet sellel ajal, kui süstel toatemperatuurini soojeneb.

Seadke ülejäänud varustus valmis

Ootamise ajal saate ülejäänud varustuse valmis seada, sh alkoholiga immutatud tampooni, vatipadja või marlitüki ja teravate esemete anuma.

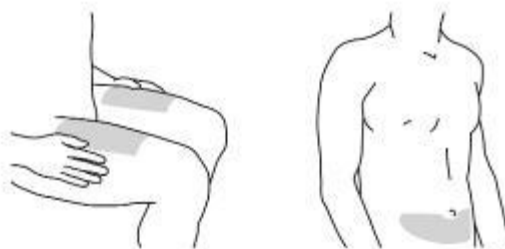
Kontrollige vedelikku süstlis

- Hoidke süstlit selle korpusest nii, et kaetud nõel on suunatud allapoole.
- Vaadake vedelikku läbi süstli vaatlusava ja veenduge selles, et see on selge kuni kergelt opalestseeruv (pärlisarnase läikega) ja värvusetu kuni helekollane. Lahust võib kasutada, kui see sisaldab veidi väikseid poolläbipaistvaid või valgeid valguosakesi.
- Kui te ei näe vedelikku läbi vaatlusava, hoidke süstlit selle korpusest ja keerake nõelakatet, et tuua vedelik vaatlusaknasse nähtavale (vt joonis 2).

Ärge kasutage süstlit, kui lahus on kaotanud värvi, on hägune või sisaldab suuremaid osakesi. Sellisel juhul rääkige oma arsti või apteekriga.

2. Süstekoha valik ja ettevalmistamine (vt joonis 3)

- Tavaliselt süstitakse ravimit reie keskosa esiküljele.
- Te võite süstida ka alakõhupiirkonda (abdominaalpiirkond) nabast allpool, välja arvatud piirkonda, mis paikneb ligikaudu 5 cm ulatuses vahetult naba all.
- Ärge süstige piirkonda, kus nahk on õrn, verevalumiga, punetav, kestendav, kõva, armide või venitusarmidega.
- Kui ühe manustamiskorraga on vaja teha mitu süstet, siis tuleb need manustada keha erinevatesse kohtadesse.



Joonis 3

Süstekoha valik hooldajatele (vt joonis 4)

- Kui süste teeb teie hooldaja, võib ta kasutada ka õlavarte väliskülgi.

- Kasutada võib taas kõiki mainitud süstekohti sõltumata teie kehakujust või suurusest.



Joonis 4

Süstekoha ettevalmistamine

- Peske oma käed põhjalikult seebi ja sooja veega puhtaks.
 - Puhastage süstekoht alkoholis immutatud tampooniga.
 - Laske nahal enne süstimist kuivada. Ärge lehvitage tuult ega puhuge puhastatud piirkonnale.
- Ärge puudutage seda piirkonda uuesti enne süstimist.

3. Ravimi süstimine

Nõelakattet ei tohi eemaldada enne, kui te olete valmis ravimit süstima. Ravim tuleb pärast nõelakatte eemaldamist süstida 5 minuti jooksul.

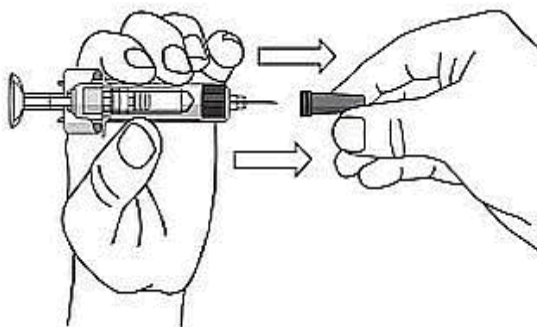
Ärge puudutage kolbi nõelakatte eemaldamise ajal.

Eemaldage nõelakate (joonis 5)

- Kui te olete valmis süstima, hoidke süstli korpust ühe käega.
- Pärast süstimist tõmmake nõelakate otse ära ja visake see minema. Seda tehes ärge puudutage kolbi.
- Te võite märgata süstlis õhumulli või nõela otsas vedeliku tilka. Need on mõlemad normaalsed ja neid ei ole vaja eemaldada.
- Süstige annus viivitamatult pärast nõelakatte eemaldamist.

Ärge puudutage nõela ega laske sellel puutuda vastu mis tahes pinda.

Ärge kasutage süstlit, kui see on maha pillatud ilma sellel oleva nõelakatteta. Sellisel juhul võtke palun ühendust oma arsti või apteekriga.



Joonis 5

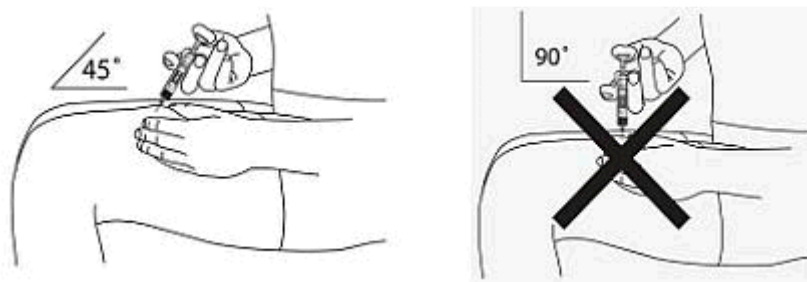
Võtke süstel süstimiseks kätte

- Hoidke süstli korpust ühe käe keskmise sõrme ja nimetissõrme vahel ja asetage põial kolvipea peale ning kasutage teist kätt selleks, et kokku suruda nahapiirkonda, mille te eelnevalt puhastasite. Hoidke kindlalt.

Ärge kunagi tõmmake kolbi tagasi.

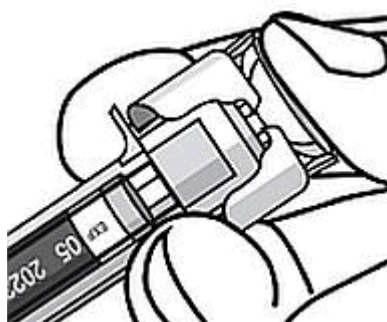
Süstige ravim

- Asetage nõel ligikaudu 45-kraadise nurga all kokku surutud nahale. Üksiku kiire liigutusega sisestage nõel läbi naha nii kaugele, kui see läheb (vt joonis 6).



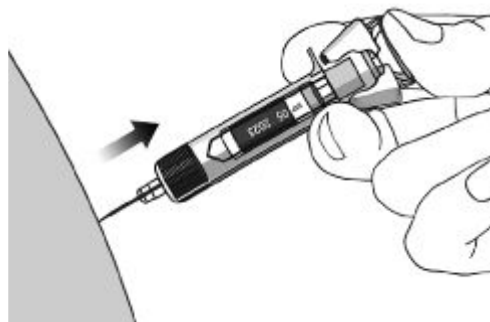
Joonis 6

- Süstige kogu ravim, lükates kolbi sisse, kuni kolvipea on täielikult nõelakaitse tiibade vahel (vt joonis 7).



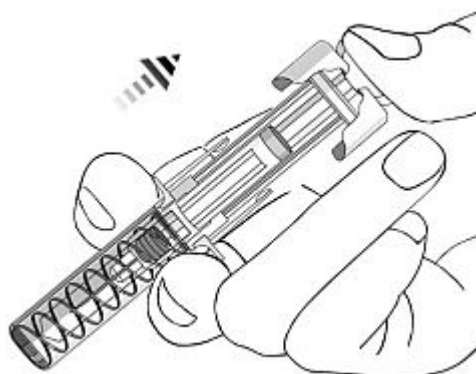
Joonis 7

- Kui kolb on lükatud nii kaugele, kui see läheb, jätkake surve avaldamist kolvipeale, võtke nõel välja ja laske nahk lahti (vt joonis 8).



Joonis 8

- Võtke oma põial aeglaselt kolvipealt ära, et võimaldada tühjal süstlil üles liikuda, kuni kogu nõel on kaetud nõelakaitsega, nagu on näidatud joonisel 9.



Joonis 9

4. Pärast süstet

Kasutage vatipatja või marlitükki

- Süstekohal võib olla väike kogus verd või vedelikku. See on normaalne.
- Te võite suruda vatipatja või marlitüki süstekohale ja hoida 10 sekundit.
- Vajadusel võite te süstekoha katta väikse plaastriga.

Ärge hõõruge oma nahka.

Visake süstel minema (vt joonis 10)

- Asetage oma süstel kohe teravate esemete anumasse. Visake see anum kindlasti ära nii, nagu teie arst või haiglaõde on õpetanud.

Ärge proovige nõela uuesti katta.

Teie ohutuse ja tervise ning teiste ohutuse huvides ärge kunagi kasutage süstlit uuesti.

Kui te tunnete, et midagi on süstimisel valesti läinud või kui te ei ole milleski kindel, rääkige sellest oma arsti või apteekriga.



Joonis 10