

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Simponi 45 mg/0,45 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena brizgalica sadrži 45 mg golimumaba* u 0,45 ml otopine. Jedan mililitar otopine sadrži 100 mg golimumaba.

Jednom napunjenom brizgalicom može se primijeniti 0,1 ml do 0,45 ml otopine (što odgovara količini od 10 mg do 45 mg golimumaba) u koracima od 0,05 ml.

* Humano monoklonsko protutijelo IgG1 κ proizvedeno na staničnoj liniji mišjeg hibridoma tehnologijom rekombinantne DNA.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna napunjena brizgalica sadrži 18,45 mg sorbitola (E420) po dozi od 45 mg.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici (injekcija), VarioJect

Otopina je bistra do blago opalescentna, bezbojna do žućkasta.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis (pJIA)

Simponi, u kombinaciji s metotreksatom (MTX), indiciran je za liječenje poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa u djece u dobi od 2 i više godina koja nisu na odgovarajući način odgovorila na prethodno liječenje metotreksatom.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje se uvodi i provodi pod nadzorom liječnika specijalista s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju bolesti za koje je Simponi indiciran. Bolesnici koji se liječe lijekom Simponi trebaju dobiti Karticu s podsjetnikom za bolesnika, koja je uključena u pakiranje.

Doziranje

Napunjena brizgalica od 45 mg/0,45 ml namijenjena je pedijatrijskim bolesnicima. Napunjena brizgalica namijenjena je za jednokratnu uporabu kod samo jednog bolesnika i mora se baciti odmah nakon uporabe.

Pedijatrijska populacija

Juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis u djece tjelesne težine manje od 40 kg

Preporučena doza lijeka Simponi u djece s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom čija je tjelesna težina manja od 40 kg iznosi 30 mg/m² tjelesne površine, do maksimalne pojedinačne doze od

40 mg, a primjenjuje se jedanput na mjesec, istoga dana u mjesecu. Propisani volumen injekcije treba odrediti na temelju bolesnikove visine i težine, kako je prikazano u Tablici 1.

Tablica 1: Doza lijeka Simponi u mililitrima (ml) prema visini i težini bolesnika s pJIA

		Ukupna tjelesna težina (kg)						
		10-12	13-17	18-22	23-27	28-32	33-37	38-39
		Doza (ml)						
Visina (cm)	70 do < 75	0,15	0,15	0,2				
	75 do < 85	0,15	0,15	0,2	0,2			
	85 do < 95	0,15	0,2	0,2	0,25	0,25	0,3	
	95 do < 105	0,15	0,2	0,2	0,25	0,25	0,3	0,3
	105 do < 115	0,15	0,2	0,25	0,25	0,3	0,3	0,3
	115 do < 125	0,2	0,2	0,25	0,25	0,3	0,3	0,35
	125 do < 135		0,2	0,25	0,3	0,3	0,35	0,35
	135 do < 145		0,25	0,25	0,3	0,3	0,35	0,35
	145 do < 155			0,25	0,3	0,35	0,35	0,4
	155 do < 165			0,3	0,3	0,35	0,35	0,4
	165 do < 175				0,35	0,35	0,4	0,4
	175 do < 180					0,35	0,4	0,4

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis u djece tjelesne težine od najmanje 40 kg

Za djecu tjelesne težine od najmanje 40 kg, dostupna je napunjena brizgalica ili napunjena štrcaljka lijeka Simponi od 50 mg. Za doziranje kod režima liječenja dozom od 50 mg vidjeti dio 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka za Simponi 50 mg napunjenu brizgalicu ili napunjenu štrcaljku.

Dostupni podaci pokazuju da se klinički odgovor obično postiže u roku od 12 do 14 tjedana liječenja (nakon 3 - 4 doze). Treba ponovno razmotriti nastavak liječenja u djece u koje se unutar tog razdoblja ne uoče dokazi o koristi terapije.

Nema relevantne primjene lijeka Simponi u bolesnika mlađih od 2 godine za indikaciju pJIA.

Propuštena doza

Ako bolesnik zaboravi primijeniti Simponi predviđenog dana, zaboravljenu dozu treba injicirati čim se sjeti. Bolesnike treba upozoriti da ne smiju injicirati dvostruku dozu kako bi nadoknadili propuštenu.

Sljedeću dozu treba primijeniti na temelju ovih preporuka:

- ako se s dozom kasni manje od 2 tjedna, bolesnik treba injicirati zaboravljenu dozu i nastaviti prema dotadašnjem rasporedu.
- ako se s dozom kasni više od 2 tjedna, bolesnik treba injicirati zaboravljenu dozu i uspostaviti novi raspored počevši od datuma te injekcije.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Simponi nije ispitivan u ovim populacijama bolesnika. Ne mogu se dati preporuke za doziranje.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost golimumaba nisu ustanovljene u bolesnika s pJIA mlađih od 2 godine. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Simponi se primjenjuje supkutano. Nakon odgovarajuće poduke u tehnici davanja supkutane injekcije bolesnici mogu sami sebi injicirati lijek ukoliko njihov liječnik utvrdi da je to prikladno, uz liječničku kontrolu po potrebi. Bolesnike treba podučiti da injiciraju propisanu količinu lijeka Simponi u skladu s detaljnim uputama za uporabu koje se nalaze u pakiranju lijeka.

Za upute o primjeni lijeka vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Aktivna tuberkuloza (TBC) ili druge teške infekcije poput sepse i oportunističkih infekcija (vidjeti dio 4.4).

Umjereno ili teško zatajenje srca (NYHA stupanj III/IV) (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Infekcije

Bolesnike se mora pažljivo pratiti zbog infekcija, uključujući i tuberkulozu, prije, tijekom i nakon liječenja golimumabom. Budući da eliminacija golimumaba može potrajati i do 5 mjeseci, bolesnik mora biti pod nadzorom i tijekom tog razdoblja. Ako se u bolesnika razvije ozbiljna infekcija ili sepsa, ne smije se nastaviti liječenje golimumabom (vidjeti dio 4.3).

Golimumab se ne smije dati bolesnicima s klinički značajnom aktivnom infekcijom. Potreban je oprez kad se razmatra mogućnost primjene golimumaba u bolesnika s kroničnim ili rekurentnim infekcijama u anamnezi. Bolesnike treba savjetovati da na odgovarajući način izbjegavaju izlaganje potencijalnim čimbenicima rizika za razvoj infekcije.

Bolesnici koji uzimaju TNF-blokatore skloniji su ozbiljnim infekcijama.

U bolesnika liječenih golimumabom prijavljene su bakterijske (uključujući sepsu i pneumoniju), mikobakterijske (uključujući TBC), invazivne gljivične i oportunističke infekcije, ponekad sa smrtnim ishodom. Neke od tih ozbiljnih infekcija nastupile su u bolesnika koji su istodobno liječeni imunosupresivima, što, uz osnovnu bolest, može povećati njihovu sklonost infekcijama. Bolesnike koji tijekom liječenja golimumabom razviju novu infekciju treba pažljivo pratiti i podvrgnuti cjelovitoj dijagnostičkoj procjeni. Liječenje golimumabom treba prekinuti ukoliko bolesnik razvije novu ozbiljnu infekciju ili sepsu te treba uvesti odgovarajuću antimikrobnu ili antimikotičku terapiju sve dok infekcija ne bude pod kontrolom.

Prije uvođenja golimumaba u bolesnika koji su boravili ili putovali u područja za koja su karakteristične endemske invazivne gljivične infekcije, kao što su histoplazmoza, kokcidioidomikoza ili blastomikoza, treba pažljivo odvagati koristi i rizike liječenja golimumabom. Ako rizični bolesnici liječeni golimumabom razviju ozbiljnu sistemsku bolest, treba posumnjati na invazivnu gljivičnu infekciju. Za dijagnozu i primjenu empirijske antimikotičke terapije u ovih bolesnika treba, ako je moguće, potražiti savjet liječnika koji je stručnjak u pružanju zdravstvene skrbi bolesnicima s invazivnim gljivičnim infekcijama.

Tuberkuloza

U bolesnika liječenih golimumabom prijavljeni su slučajevi tuberkuloze. Treba naglasiti da je u većini slučajeva ustanovljena ekstrapulmonalna tuberkuloza te da se radilo o lokaliziranom ili diseminiranom obliku bolesti.

Prije uvođenja golimumaba sve bolesnike treba testirati na tuberkulozu, aktivnu i neaktivnu ("latentnu"). Ta provjera treba uključivati detaljnu anamnezu s podacima o obolijevanju od tuberkuloze ili mogućem prijašnjem kontaktu s tuberkulozom i prijašnjoj i/ili sadašnjoj imunosupresivnoj terapiji. Odgovarajuće pretrage, kao što su tuberkulinski kožni test ili krvne pretrage te rendgen pluća, treba provesti u svih bolesnika (uvažavajući lokalne preporuke). Preporučuje se da se te pretrage zabilježe u Kartici s podsjetnikom za bolesnika. Podsjećamo propisivače na rizik od lažno negativnih tuberkulinskih kožnih testova, osobito u teško bolesnih i imunokompromitiranih bolesnika.

Ako je dijagnosticirana aktivna tuberkuloza, ne smije se započeti liječenje golimumabom (vidjeti dio 4.3).

Ako se sumnja na latentnu tuberkulozu, treba potražiti savjet liječnika specijaliziranog za liječenje tuberkuloze. U svim situacijama opisanima u daljnjem tekstu, potrebno je pažljivo odvagati omjer rizika i koristi liječenja golimumabom.

Ako je dijagnosticirana neaktivna ("latentna") tuberkuloza, mora se započeti liječenje latentne tuberkuloze antituberkuloznom terapijom prije uvođenja golimumaba i u skladu s lokalnim preporukama.

Treba razmotriti uvođenje antituberkulozne terapije prije početka liječenja golimumabom i u bolesnika koji imaju više čimbenika rizika ili značajne čimbenike rizika za tuberkulozu i negativne rezultate testa na latentnu tuberkulozu. Primjenu antituberkulozne terapije prije početka liječenja golimumabom treba razmotriti i u bolesnika koji u anamnezi imaju latentnu ili aktivnu tuberkulozu, a u kojih se ne može potvrditi da su bili liječeni na odgovarajući način.

Zabilježeni su slučajevi aktivne tuberkuloze u bolesnika liječenih golimumabom tijekom i nakon liječenja latentne tuberkuloze. Bolesnike koji primaju golimumab potrebno je pomno nadzirati kako bi se uočili znakovi i simptomi aktivne tuberkuloze, uključujući bolesnike koji su imali negativne rezultate testa na latentnu tuberkulozu, bolesnike koji primaju terapiju za latentnu tuberkulozu ili bolesnike koji su prethodno liječeni zbog tuberkuloze.

Sve bolesnike treba uputiti da potraže medicinsku pomoć ukoliko se za vrijeme ili nakon liječenja golimumabom pojave znakovi/simptomi koji bi mogli ukazivati na tuberkulozu (npr. uporni kašalj, gubitak na težini, subfebrilnost).

Reaktivacija virusa hepatitisa B

Reaktivacija hepatitisa B dogodila se u bolesnika koji su primali antagonist TNF-a uključujući golimumab, a kronični su nositelji tog virusa (tj. pozitivni su na površinski antigen). Neki su slučajevi imali smrtni ishod.

Bolesnici se prije početka liječenja golimumabom moraju testirati na HBV infekciju. Bolesnicima s pozitivnim rezultatom pretrage na HBV infekciju preporučuje se savjetovanje s liječnikom koji ima iskustva u liječenju hepatitisa B.

Nositelje virusa hepatitisa B kojima je potrebno liječenje golimumabom treba pažljivo nadzirati kako bi se uočili znakovi i simptomi aktivne HBV infekcije cijelo vrijeme liječenja i još nekoliko mjeseci nakon završetka liječenja. Nema odgovarajućih podataka o bolesnicima nositeljima HBV-a koji su se liječili antivirusnim lijekovima zajedno s TNF-antagonistima radi sprječavanja reaktivacije virusa hepatitisa B. U bolesnika u kojih se dogodi reaktivacija virusa hepatitisa B, terapiju golimumabom treba prekinuti te treba započeti s djelotvornom antivirusnom terapijom i odgovarajućim suportivnim liječenjem.

Zloćudne i limfoproliferativne bolesti

Nije poznata potencijalna uloga liječenja TNF-blokatorima u razvoju malignih bolesti. Na temelju dosadašnjih spoznaja, ne može se isključiti rizik od pojave limfoma, leukemije ili drugih malignih bolesti u bolesnika koji su liječeni TNF-antagonistom. Potreban je oprez kad se razmatra liječenje TNF-blokatorima u bolesnika koji su bolovali od maligne bolesti ili nastavak liječenja u bolesnika koji razvijaju malignu bolest.

Zloćudne bolesti u pedijatrijskoj populaciji

U razdoblju nakon stavljanja u promet prijavljene su zloćudne bolesti, ponekad sa smrtnim ishodom u djece, adolescenata i mladih odraslih osoba (do 22 godine starosti) koji su liječeni TNF-blokatorima (liječenje započeto u dobi ≤ 18 godina). Otprilike polovica tih slučajeva bili su limfomi. Ostali slučajevi predstavljaju mnoštvo različitih zloćudnih bolesti te uključuju rijetke zloćudne bolesti obično

povezane s imunosupresijom. U djece i adolescenata koji se liječe TNF-blokatorima ne može se isključiti rizik od razvoja zloćudnih bolesti.

Limfom i leukemija

U kontroliranim dijelovima kliničkih ispitivanja TNF-blokatora, uključujući golimumab, zabilježeno je više slučajeva limfoma u bolesnika koji su primali anti-TNF terapiju u odnosu na kontrolnu skupinu bolesnika. Tijekom kliničkih ispitivanja lijeka Simponi faze IIb i faze III u bolesnika s reumatoidnim artritisom (RA), psorijatičnim artritisom (PsA) i ankilozantnim spondilitisom (AS), incidencija limfoma u bolesnika liječenih golimumabom bila je viša od one očekivane u općoj populaciji. U bolesnika liječenih golimumabom prijavljeni su slučajevi leukemije. Postoji povećan rizik od pojave limfoma i leukemije u bolesnika s reumatoidnim artritisom koji imaju dugotrajnu, vrlo aktivnu upalnu bolest, što otežava procjenu rizika.

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su rijetki slučajevi hepatospleničkog limfoma T-stanica u bolesnika liječenih drugim TNF-blokatorima (vidjeti dio 4.8). Ova rijetka vrsta limfoma T-stanica ima vrlo agresivan tijek i obično smrtni ishod. Većina se slučajeva dogodila u adolescenata i mlađih odraslih muškaraca, od kojih su gotovo svi istodobno primali terapiju azatioprinom (AZA) ili 6-merkaptopurinom (6-MP) za liječenje upalne bolesti crijeva. Treba pomno razmotriti potencijalni rizik primjene kombinacije AZA odnosno 6-MP i golimumaba. Ne može se isključiti rizik od razvoja hepatospleničkog limfoma T-stanica u bolesnika koji se liječe TNF-blokatorima.

Druge zloćudne bolesti osim limfoma

U kontroliranim dijelovima kliničkih ispitivanja lijeka Simponi faze IIb i faze III u bolesnika s RA, PsA, AS i ulceroznim kolitisom (UC), incidencija malignih bolesti koje nisu limfomi (osim nemelanomskog raka kože), bila je slična u skupini koja je primala golimumab i u kontrolnim skupinama.

Displazija/karcinom debelog crijeva

Nije poznato utječe li liječenje golimumabom na rizik od razvoja displazije ili karcinoma debelog crijeva. U svih bolesnika s ulceroznim kolitisom koji imaju povećan rizik za razvoj displazije ili karcinoma debelog crijeva (primjerice, bolesnici s dugotrajnim ulceroznim kolitisom ili primarnim sklerozirajućim kolangitisom) ili su ranije imali displaziju ili karcinom debelog crijeva, mora se u redovitim intervalima prije početka liječenja i tijekom čitavog trajanja bolesti vršiti probir na displaziju. Kontrolni pregledi moraju uključivati kolonoskopiju i biopsiju sukladno lokalnim preporukama. U bolesnika s novodijagnosticiranom displazijom koji su liječeni golimumabom mora se pažljivo procijeniti rizike i koristi za svakog pojedinog bolesnika te razmotriti treba li nastaviti s liječenjem.

U eksplorativnom kliničkom ispitivanju u kojem se ocjenjivala primjena golimumaba u bolesnika s teškom perzistentnom astmom, prijavljeno je više slučajeva zloćudnih bolesti u bolesnika liječenih golimumabom nego u bolesnika u kontrolnoj skupini (vidjeti dio 4.8). Značaj ovog nalaza nije poznat.

U eksplorativnom kliničkom ispitivanju u kojem se ocjenjivala primjena drugog TNF-blokatora, infliksimaba, u bolesnika s umjerenom do teškom kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB) prijavljeno je više slučajeva zloćudnih bolesti, većinom pluća te glave i vrata, u bolesnika liječenih infliksimabom u odnosu na bolesnike u kontrolnoj skupini. Svi su bolesnici bili teški pušači. Stoga je potreban oprez kada se bilo koji TNF-antagonist primjenjuje u bolesnika s KOPB-om kao i u bolesnika koji imaju povećan rizik od razvoja maligne bolesti jer su teški pušači.

Rak kože

U bolesnika liječenih TNF-blokatorima, uključujući golimumab, prijavljeni su melanom i karcinom Merkelovih stanica (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se periodički pregled kože, osobito u bolesnika koji imaju čimbenike rizika za rak kože.

Kongestivno zatajenje srca

Uz primjenu TNF-blokatora, uključujući golimumab, prijavljeni su slučajevi novonastalog i pogoršanja postojećeg kongestivnog zatajenja srca. Neki su slučajevi imali smrtni ishod. U kliničkim

ispitivanjima s drugim TNF-antagonistom zabilježeni su pogoršanje kongestivnog zatajenja srca i povećana smrtnost zbog kongestivnog zatajenja srca. Golimumab nije ispitan u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca. Golimumab treba davati uz oprez bolesnicima s blagim zatajenjem srca (NYHA stupanj I/II). Bolesnike treba pomno pratiti, a davanje golimumaba prekinuti u onih bolesnika u kojih se pojave novi ili pogoršaju postojeći simptomi zatajenja srca (vidjeti dio 4.3).

Neurološki događaji

Primjena TNF-blokatora, uključujući golimumab, dovodi se u vezu sa slučajevima novonastalih ili egzacerbacije kliničkih simptoma i/ili radioloških dokaza demijelinizacijskih bolesti središnjeg živčanog sustava, uključujući multiplu sklerozu, i periferne demijelinizacijske bolesti. U bolesnika s već postojećim ili novonastalim demijelinizacijskim bolestima prije početka liječenja golimumabom treba pažljivo procijeniti koristi i rizike anti-TNF terapije. Ako se razviju ovi poremećaji, potrebno je razmotriti prekid primjene golimumaba (vidjeti dio 4.8).

Kirurški zahvati

Ograničena su iskustva o sigurnosti primjene golimumaba u bolesnika podvrgnutih kirurškim postupcima, uključujući artroplastiku. Ako se planira kirurški zahvat, treba voditi računa o dugom poluvijeku lijeka. Bolesnika kojemu je za vrijeme liječenja golimumabom potrebna operacija nužno je pomno pratiti zbog infekcija, te poduzeti odgovarajuće mjere.

Imunosupresija

Postoji mogućnost da TNF-blokatori, uključujući golimumab, utječu na obranu domaćina protiv infekcija i malignih bolesti, jer je TNF posrednik upale i mijenja stanični imunološki odgovor.

Autoimuni procesi

Relativno pomanjkanje TNF α , prouzročeno anti-TNF terapijom može pokrenuti autoimuni proces. Ako bolesnik nakon liječenja golimumabom razvije simptome koji ukazuju na sindrom sličan lupusu i ako ima pozitivan nalaz protutijela na dvolančanu DNA, treba prekinuti liječenje golimumabom (vidjeti dio 4.8).

Hematološke reakcije

U bolesnika liječenih TNF-blokatorima, uključujući golimumab, prijavljene su pancitopenija, leukopenija, neutropenija, agranulocitoza, aplastična anemija i trombocitopenija. Sve bolesnike treba upozoriti da odmah potraže liječničku pomoć ako razviju znakove i simptome koji ukazuju na krvnu diskraziju (npr. perzistentna vrućica, stvaranje modrica, krvarenje, bljedilo). U bolesnika s potvrđenim značajnim hematološkim poremećajima treba razmotriti prekid liječenja golimumabom.

Istodobna primjena TNF-antagonista i anakinre

Ozbiljne infekcije i neutropenija primijećene su u kliničkim ispitivanjima istodobne primjene anakinre i drugog TNF-blokatora, etanercepta, koja nije dovela do dodatnog kliničkog poboljšanja. Zbog prirode štetnih događaja primijećenih kod primjene te kombinirane terapije, slična toksičnost mogla bi se javiti i kod istodobne primjene anakinre i drugih TNF-blokatora. Ne preporučuje se kombinirana primjena golimumaba i anakinre.

Istodobna primjena TNF-antagonista i abatacepta

U kliničkim ispitivanjima istodobna primjena TNF-antagonista i abatacepta bila je povezana s povećanim rizikom od infekcija, uključujući i ozbiljne infekcije, u odnosu na primjenu samo TNF-antagonista, a pritom nije došlo do povećanja kliničkog učinka. Ne preporučuje se kombinirana primjena golimumaba i abatacepta.

Istodobna primjena s drugim biološkim lijekovima

Nema dovoljno podataka o istodobnoj primjeni golimumaba s drugim biološkim lijekovima koji se primjenjuju za liječenje istih stanja kao i golimumab. Istodobna primjena golimumaba s tim biološkim lijekovima se ne preporučuje zbog mogućeg povećanog rizika od infekcije i drugih mogućih farmakoloških interakcija.

Zamjena jednog biološkog antireumatskog lijeka koji modificira tijek bolesti drugim (engl. *disease modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs*)

Potreban je oprez i kontinuirani nadzor bolesnika kod prelaska s jednog biološkog lijeka na drugi jer preklapanje bioloških aktivnosti može dodatno povećati rizik od štetnih događaja, uključujući infekciju.

Cijepljenje/terapijski infektivni agensi

Bolesnici liječeni golimumabom mogu istodobno primiti cjepiva, osim živih cjepiva (vidjeti dijelove 4.5 i 4.6). Ograničeni su podaci o odgovoru na cijepljenje živim cjepivima ili sekundarnom prijenosu infekcije živim cjepivom u bolesnika koji primaju anti-TNF terapiju. Primjena živih cjepiva mogla bi dovesti do kliničkih infekcija, uključujući diseminirane infekcije.

Primjena terapijskih infektivnih agensa, poput živih atenuiranih bakterija, u druge svrhe (npr. intravezikalna instilacija BCG-a za liječenje raka) mogla bi dovesti do kliničkih infekcija, uključujući diseminirane infekcije. Ne preporučuje se primjenjivati terapijske infektivne agense istodobno s golimumabom.

Alergijske reakcije

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su ozbiljne sustavne alergijske reakcije (uključujući anafilaktičku reakciju) koje su uslijedile nakon primjene golimumaba. Neke od tih reakcija razvile su se nakon prve primjene golimumaba. Ukoliko nastupi anafilaktička reakcija ili druga ozbiljna alergijska reakcija, primjenu golimumaba treba smjestiti prekinuti i započeti s odgovarajućim liječenjem.

Osjetljivost na lateks

Zaštitni poklopac na igli napunjene brizgalice načinjen je od suhe prirodne gume koja sadrži lateks i može izazvati alergijske reakcije u osoba osjetljivih na lateks.

Posebne populacije

Starije osobe (≥ 65 godina)

U ispitivanjima faze III u bolesnika s RA, PsA, AS i UC općenito nije bilo razlika što se tiče ukupnih štetnih događaja, ozbiljnih štetnih događaja i ozbiljnih infekcija između bolesnika starih 65 godina ili starijih koji su primali golimumab, u odnosu na mlađe bolesnike. Međutim, potreban je oprez prilikom liječenja starijih osoba, pri čemu osobito treba obratiti pozornost na infekcije. U ispitivanju aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza (engl. *non-radiographic axial spondyloarthritis*, nr-Axial SpA) nije bilo bolesnika u dobi od 45 godina ili starijih.

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Nisu provedena posebna ispitivanja o primjeni golimumaba u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega ili jetre. Golimumab treba oprezno primjenjivati u bolesnika s poremećajem jetrene funkcije (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Cijepljenje

Ako je moguće, preporučuje se da pedijatrijski bolesnici prije započinjanja terapije golimumabom prime sva potrebna cjepiva u skladu s važećim programom imunizacije (vidjeti iznad odlomak "Cijepljenje/terapijski infektivni agensi").

Pomoćne tvari

Simponi sadrži sorbitol (E420). U bolesnika s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze treba uzeti u obzir aditivni učinak istodobno primijenjenih lijekova koji sadrže sorbitol (ili fruktozu) te unos sorbitola (ili fruktoze) prehranom (vidjeti dio 2.).

Mogućnost medikacijskih pogrešaka

Važno je primijeniti točnu dozu, kao što je navedeno u doziranju (vidjeti dio 4.2). Treba paziti kako bi se osiguralo da bolesnici ne prime premalu ili preveliku dozu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Istodobna primjena s drugim biološkim lijekovima

Ne preporučuje se primjena golimumaba u kombinaciji s drugim biološkim lijekovima koji se primjenjuju za liječenje istih stanja kao i golimumab, uključujući anakinru i abatacept (vidjeti dio 4.4).

Živa cjepiva/terapijski infektivni agensi

Živa cjepiva ne smiju se davati istodobno s golimumabom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

Terapijski infektivni agensi ne smiju se davati istodobno s golimumabom (vidjeti dio 4.4).

Metotreksat

Iako istodobna primjena metotreksata (MTX) rezultira povećanim koncentracijama golimumaba u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika s RA, PsA ili AS, podaci pokazuju da nema potrebe za prilagodbom doze ni golimumaba niti MTX (vidjeti dio 5.2).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti odgovarajuću kontracepciju radi sprječavanja trudnoće za vrijeme liječenja i najmanje 6 mjeseci nakon primjene posljednje doze golimumaba.

Trudnoća

Postoji umjerena količina podataka (približno 400 trudnoća) prikupljenih prospektivno tijekom trudnoća izloženih golimumabu koje su završile živorođenjem s poznatim ishodima, uključujući 220 trudnoća izloženih golimumabu tijekom prvog tromjesečja. U populacijskom ispitivanju provedenom u Sjevernoj Europi koje je obuhvatilo 131 trudnoću (i 134 dojenčeta) zabilježeno je 6/134 (4,5%) događaja velikih kongenitalnih anomalija nakon izlaganja lijeku Simponi *in utero* naspram 599/10 823 (5,5%) događaja kod primjene nebiološke sistemske terapije te u usporedbi s 4,6% u općoj populaciji u ispitivanju. Omjeri izgleda prilagođeni za ometajuće faktore bili su sljedeći: OR: 0,79 (95% CI: 0,35-1,81) za Simponi u odnosu na nebiološku sistemsku terapiju te OR: 0,95 (95% CI: 0,42-2,16) za Simponi u odnosu na opću populaciju.

Zbog inhibicije TNF-a golimumab primijenjen u trudnoći može utjecati na normalni imunološki odgovor novorođenčeta. Istraživanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću, embrionalno-fetalni razvoj, porod ni postporođajni razvoj (vidjeti dio 5.3). Dostupno kliničko iskustvo je ograničeno. Golimumab se smije koristiti tijekom trudnoće samo ako je nužno.

Golimumab prolazi kroz placentu. Nakon liječenja monoklonskim protutijelom koje blokira TNF tijekom trudnoće protutijelo je bilo prisutno do 6 mjeseci u serumu dojenčeta liječene majke. Posljedično tome, kod te dojenčadi može postojati povećani rizik od infekcije. Ne preporučuje se primjena živih cjepiva u dojenčadi izloženoj golimumabu *in utero* u razdoblju od 6 mjeseci nakon posljednje injekcije golimumaba koju je majka primila tijekom trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se golimumab u majčino mlijeko niti dolazi li do sustavne apsorpcije nakon hranjenja. Dokazano je da se golimumab izlučuje u mlijeko majmuna, a budući da se majčini imunoglobulini izlučuju u mlijeku, žene ne smiju dojiti za vrijeme liječenja i najmanje 6 mjeseci nakon primjene golimumaba.

Plodnost

Nisu provedena istraživanja utjecaja golimumaba na plodnost u životinja. Istraživanja utjecaja na plodnost u miševa pomoću analognog protutijela koje selektivno inhibira funkcionalnu aktivnost mišjeg TNF α pokazala su da nema važnih učinaka na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Simponi malo utječe na sposobnost vožnje bicikla, upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, nakon primjene lijeka Simponi može nastupiti omaglica (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U kontroliranom razdoblju pivotalnih ispitivanja u bolesnika s RA, PsA, AS, aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza i UC, infekcija gornjih dišnih puteva bila je najčešće prijavljena nuspojava, a pojavila se u 12,6% bolesnika liječenih golimumabom u odnosu na 11,0% bolesnika u kontrolnim skupinama. Najčešće prijavljene ozbiljne nuspojave golimumaba bile su ozbiljne infekcije (uključujući sepsu, pneumoniju, tuberkulozu, invazivne gljivične i oportunističke infekcije), demijelinizirajući poremećaji, reaktivacija virusa hepatitisa B, kongestivno zatajenje srca, autoimuni procesi (sindrom nalik lupusu), hematološke reakcije, ozbiljna sistemska preosjetljivost (uključujući anafilaktičku reakciju), vaskulitis, limfom i leukemiju (vidjeti dio 4.4).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima i prijavljene širom svijeta nakon stavljanja golimumaba u promet navedene su u Tablici 2. Unutar svakog organskog sustava nuspojave su razvrstane prema učestalosti pojavljivanja prema sljedećoj konvenciji: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar iste kategorije učestalosti nuspojave su navedene od ozbiljnih prema manje ozbiljnim.

Tablica 2
Tablični prikaz nuspojava

Infekcije i infestacije	Vrlo često: infekcije gornjih dišnih puteva (nazofaringitis, faringitis, laringitis i rinitis)
	Često: bakterijske infekcije (npr. celulitis), infekcija donjih dišnih puteva (kao što je pneumonija), virusne infekcije (npr. influenza i herpes), bronhitis, sinusitis, površinske gljivične infekcije, apsces
	Manje često: sepsa koja uključuje septički šok, pijelonefritis
	Rijetko: tuberkuloza, oportunističke infekcije (npr. invazivne gljivične infekcije [histoplazmoza, kokcidioidomikoza, pneumocitoza], bakterijske, atipične mikobakterijske infekcije i infekcije protozoama), reaktivacija hepatitisa B, bakterijski artritis, infektivni burzitis
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine	Manje često: novotvorine (npr. rak kože, planocelularni karcinom i melanocitni nevus)
	Rijetko: limfomi, leukemija, melanom, karcinom Merkelovih stanica
	Nepoznato: hepatosplenički limfom T-stanica*, Kaposijev sarkom
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Često: leukopenija (uključujući neutropeniju), anemija
	Manje često: trombocitopenija, pancitopenija
	Rijetko: aplastična anemija, agranulocitoza
Poremećaji imunološkog sustava	Često: alergijske reakcije (bronhospazam, preosjetljivost, urtikarija), pozitivna autoantitijela
	Rijetko: ozbiljne sistemske reakcije preosjetljivosti (uključujući anafilaktičku reakciju), vaskulitis (sistemska), sarkoidoza

Endokrini poremećaji	Manje često: poremećaj štitnjače (npr. hipotireoza, hipertireoza i guša)
Poremećaji metabolizma i prehrane	Manje često: povišena razina glukoze u krvi, povišena razina lipida
Psihijatrijski poremećaji	Često: depresija, nesanica
Poremećaji živčanog sustava	Često: omaglica, glavobolja, parestezija Manje često: poremećaji ravnoteže, Rijetko: demijelinizirajući poremećaji (centralni i periferni), disgeuzija
Poremećaji oka	Manje često: poremećaji vida (npr. zamagljen vid i smanjena oštrina vida), konjunktivitis, alergija oka (npr. pruritus i iritacija)
Srčani poremećaji	Manje često: aritmija, ishemijski poremećaji koronarnih arterija Rijetko: kongestivno zatajenje srca (novonastalo ili pogoršanje postojećeg)
Krvožilni poremećaji	Često: hipertenzija Manje često: tromboza (npr. dubokih vena i aorte), navale crvenila Rijetko: Raynaudov fenomen
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Često: astma i vezani simptomi (npr. piskanje u plućima i hiperaktivnost bronha) Manje često: intersticijska bolest pluća
Poremećaji probavnog sustava	Često: dispepsija, gastrointestinalna i abdominalna bol, mučnina, gastrointestinalni upalni poremećaji (npr. gastritis i kolitis), stomatitis Manje često: konstipacija, gastroezofagealna refluksna bolest
Poremećaji jetre i žuči	Često: povišene alanin-aminotransferaze, povišene aspartat-aminotransferaze Manje često: kolelitijaza, jetreni poremećaji
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često: pruritus, osip, alopecija, dermatitis Manje često: bulozne reakcije na koži, psorijaza (novonastala ili pogoršanje postojeće psorijaze, palmarna/plantarna i pustularna), urtikarija Rijetko: lihenoidne reakcije, ekfolijacija kože, vaskulitis (kožni) Nepoznato: pogoršanje simptoma dermatomiozitisa
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Rijetko: sindrom sličan lupusu
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Rijetko: poremećaji mokraćnog mjehura, bubrežni poremećaji
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Manje često: poremećaji dojki, menstrualni poremećaji
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često: pireksija, astenija, reakcije na mjestu injekcije (npr. eritem, urtikarija, induracija, bol, stvaranje modrica, pruritus, iritacija i parestezija na mjestu injekcije), nelagoda u prsištu

Rijetko: otežano zacjeljivanje
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije
Često: frakture kostiju

* zabilježeno s drugim TNF-blokatorima.

U cijelom ovom poglavlju, medijan trajanja praćenja (približno 4 godine) uglavnom je prikazan za sve primjene golimumaba. Tamo gdje je primjena golimumaba prikazana po dozi, medijan trajanja praćenja varira (približno 2 godine za dozu od 50 mg, približno 3 godine za dozu od 100 mg) jer se bolesnicima jedna doza mogla zamijeniti drugom.

Opis odabranih nuspojava

Infekcije

U kontroliranom razdoblju pivotalnih ispitivanja infekcije gornjih dišnih puteva bile su najčešće nuspojave, prijavljene u 12,6% bolesnika liječenih golimumabom (incidencija na 100 ispitanik-godina: 60,8; 95% CI: 55,0; 67,1), u odnosu na 11,0% bolesnika iz kontrolne skupine (incidencija na 100 ispitanik-godina: 54,5; 95% CI: 46,1; 64,0). U kontroliranim i nekontroliranim dijelovima ispitivanja s medijanom praćenja približno 4 godine, za bolesnike liječene golimumabom je incidencija infekcija gornjih dišnih puteva na 100 ispitanik-godina iznosila 34,9 događaja; 95% CI: 33,8; 36,0.

U kontroliranom razdoblju pivotalnih ispitivanja infekcije su zabilježene u 23,0% bolesnika liječenih golimumabom (incidencija na 100 ispitanik-godina: 132,0; 95% CI: 123,3; 141,1), u odnosu na 20,2% bolesnika iz kontrolne skupine (incidencija na 100 ispitanik-godina: 122,3; 95% CI: 109,5; 136,2). U kontroliranim i nekontroliranim dijelovima ispitivanja s medijanom praćenja približno 4 godine, za bolesnike liječene golimumabom incidencija infekcija na 100 ispitanik-godina iznosila je 81,1 događaja; 95% CI: 79,5; 82,8.

U kontroliranom razdoblju ispitivanja u bolesnika s RA, PsA, AS i aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza, ozbiljne infekcije zabilježene su u 1,2% bolesnika liječenih golimumabom te u 1,2% bolesnika iz kontrolne skupine. U kontroliranom razdoblju ispitivanja u bolesnika s RA, PsA, AS i aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza, incidencija ozbiljnih infekcija na 100 ispitanik-godina praćenja iznosila je: 7,3; 95% CI: 4,6; 11,1 za grupu liječenu golimumabom u dozi od 100 mg; 2,9; 95% CI: 1,2; 6,0 za grupu liječenu golimumabom u dozi od 50 mg te 3,6; 95% CI: 1,5; 7,0 za placebo grupu. U kontroliranom razdoblju ispitivanja uvođne terapije golimumabom u bolesnika s UC ozbiljne infekcije zabilježene su u 0,8% bolesnika liječenih golimumabom te u 1,5% bolesnika iz kontrolne skupine. Ozbiljne infekcije zabilježene u bolesnika liječenih golimumabom uključuju tuberkulozu, bakterijske infekcije, uključujući sepsu i pneumoniju, invazivne gljivične infekcije i druge oportunističke infekcije. Neke od tih infekcija imale su smrtni ishod. U kontroliranim i nekontroliranim dijelovima pivotalnih ispitivanja s medijanom praćenja do 3 godine, primijećena je povećana incidencija ozbiljnih infekcija uključujući oportunističke infekcije i tuberkulozu u bolesnika liječenih golimumabom u dozi od 100 mg u odnosu na bolesnike liječene golimumabom u dozi od 50 mg. Incidencija svih ozbiljnih infekcija na 100 ispitanik-godina iznosila je 4,1 događaja; 95% CI: 3,6; 4,5 za bolesnike liječene golimumabom u dozi od 100 mg te 2,5 događaja; 95% CI: 2,0; 3,1 za bolesnike liječene golimumabom u dozi od 50 mg.

Zloćudne bolesti

Limfomi

Incidencija limfoma u bolesnika liječenih golimumabom tijekom pivotalnih ispitivanja bila je viša nego što se očekuje u općoj populaciji. U kontroliranim i nekontroliranim dijelovima ispitivanja s medijanom praćenja do 3 godine primijećena je viša incidencija limfoma u bolesnika liječenih golimumabom u dozi od 100 mg u odnosu na bolesnike liječene golimumabom u dozi od 50 mg. Limfom je dijagnosticiran u 11 ispitanika (1 iz skupine liječene golimumabom u dozi od 50 mg i 10 u skupini liječenoj golimumabom u dozi od 100 mg) s incidencijom (95% CI) na 100 ispitanik-godina praćenja od 0,03 (0,00; 0,15) događaja te 0,13 (0,06; 0,24) za golimumab u dozi od 50 mg i 100 mg, a 0,00 (0,00; 0,57) događaja za placebo. Većina limfoma zabilježena je u ispitivanju GO-AFTER, koje

je uključilo bolesnike prethodno izložene TNF-blokatorima u kojih je bolest dulje trajala i bila otpornija na liječenje (vidjeti dio 4.4).

Druge zloćudne bolesti osim limfoma

U kontroliranim razdobljima pivotalnih ispitivanja s približno 4 godine praćenja, incidencija malignih bolesti koje nisu limfomi (osim nemelanomskog raka kože) bila je slična u skupini koja je primala golimumab i u kontrolnim skupinama. Tijekom približno 4 godine praćenja incidencija malignih bolesti koje nisu limfomi (osim nemelanomskog raka kože) bila je slična onoj u općoj populaciji.

U kontroliranim i nekontroliranim razdobljima pivotalnih ispitivanja s medijanom praćenja do 3 godine nemelanomski rak kože dijagnosticiran je u 5 ispitanika koji su primali placebo, 10 ispitanika liječenih golimumabom u dozi od 50 mg te 31 ispitanika liječenog golimumabom u dozi od 100 mg, s incidencijom (95%, CI) na 100 ispitanik-godina praćenja od 0,36 (0,26; 0,49) događaja za obje doze golimumaba, a 0,87 (0,28; 2,04) događaja za placebo.

U kontroliranim i nekontroliranim razdobljima pivotalnih ispitivanja s medijanom praćenja do 3 godine druge zloćudne bolesti osim melanoma, nemelanomskog raka kože i limfoma dijagnosticirane su u 5 ispitanika koji su primali placebo, 21 ispitanika liječenih golimumabom u dozi od 50 mg te 34 ispitanika liječenih golimumabom u dozi od 100 mg, s incidencijom (95%, CI) na 100 ispitanik-godina praćenja od 0,48 (0,36; 0,62) za obje doze golimumaba, a 0,87 (0,28; 2,04) događaja za placebo (vidjeti dio 4.4).

Slučajevi prijavljeni u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s astmom

U jednom eksplorativnom kliničkom ispitivanju bolesnici s teškom perzistentnom astmom primili su udarnu dozu golimumaba supkutano (150% predviđene terapijske doze) u nultom tjednu, a zatim doze od 200 mg golimumaba, 100 mg golimumaba, ili 50 mg golimumaba supkutano svaka 4 tjedna, do 52. tjedna. Prijavljeno je 8 malignoma u kombiniranoj skupini bolesnika koji su se liječili golimumabom (n = 230), a niti jedan u skupini koja je primala placebo (n = 79). Limfom je prijavljen u 1 bolesnika, nemelanomski rak kože u 2, a druge zloćudne bolesti u njih 5. Nije opaženo specifično grupiranje bilo koje vrste malignoma.

Tijekom dijela ispitivanja s kontrolom placeba incidencija svih malignoma (95% CI) na 100 ispitanik-godina praćenja iznosila je u skupini liječenoj golimumabom 3,19 (1,38; 6,28). U tom ispitivanju incidencija (95% CI) limfoma na 100 ispitanik-godina praćenja u bolesnika liječenih golimumabom iznosila je 0,40 (0,01; 2,20), incidencija nemelanomskog raka kože 0,79 (0,10; 2,86), a incidencija drugih zloćudnih tumora 1,99 (0,64; 4,63). Među ispitanicima koji su primali placebo incidencija tih malignoma (95% CI) na 100 ispitanik-godina praćenja bila je 0,00 (0,00; 2,94). Značaj ovih nalaza nije poznat.

Neurološki događaji

U kontroliranim i nekontroliranim razdobljima pivotalnih ispitivanja s medijanom praćenja do 3 godine primijećena je povećana incidencija demijelinizacije u bolesnika liječenih golimumabom u dozi od 100 mg u odnosu na bolesnike liječene golimumabom u dozi od 50 mg (vidjeti dio 4.4).

Povišene razine jetrenih enzima

U kontroliranom razdoblju pivotalnih ispitivanja u bolesnika s RA i PsA blago povećanje razine ALT-a (> 1 i < 3 x iznad gornje granice normale (GGN)) nastupilo je u sličnom omjeru u bolesnika koji su primali golimumab i u bolesnika u kontrolnoj skupini (22,1% naspram 27,4% bolesnika); u ispitivanju u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom i aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza blago povećanje razine ALT-a imalo je više bolesnika koji su primali golimumab (26,9%) nego onih u kontrolnoj skupini (10,6%). U kontroliranim i nekontroliranim razdobljima pivotalnih ispitivanja u bolesnika s RA i PsA, s medijanom praćenja od približno 5 godina, incidencija blagog porasta razina ALT-a bila je slična u bolesnika koji su primali golimumab i u bolesnika kontrolne skupine u ispitivanjima reumatoidnog artritisa i psorijatičnog artritisa. U kontroliranom razdoblju pivotalnih ispitivanja uvođne terapije golimumabom u bolesnika s UC, blago povećanje razine ALT-a (> 1 i < 3 x GGN) nastupilo je u sličnom omjeru u bolesnika koji su primali golimumab i u bolesnika u kontrolnoj skupini (8,0% naspram 6,9% bolesnika). U kontroliranim i nekontroliranim razdobljima

pivotalnih ispitivanja u bolesnika s UC, s medijanom praćenja od približno 2 godine, udio bolesnika s blagim porastom razina ALT-a iznosio je 24,7% u bolesnika koji su primali golimumab tijekom razdoblja održavanja u sklopu ispitivanja u bolesnika s UC.

U kontroliranom razdoblju pivotalnih ispitivanja u bolesnika s RA i AS povećanje razine ALT-a ≥ 5 x iznad GGN nije bilo često te je primijećeno u više bolesnika koji su primali golimumab (0,4% naspram 0,9%) nego u kontrolnoj skupini (0,0%). Taj trend nije opažen u bolesnika s psorijatičnim artritisom. U kontroliranim i nekontroliranim razdobljima pivotalnih ispitivanja u bolesnika s RA, PsA i AS, s medijanom praćenja od 5 godina, incidencija porasta razina ALT-a ≥ 5 x iznad GGN bila je slična u bolesnika koji su primali golimumab te u bolesnika kontrolne skupine. Općenito su ta povišenja bila asimptomatična, a abnormalne vrijednosti su se smanjile ili vratile na normalu bilo nastavkom ili prekidom liječenja golimumabom, ili modifikacijom istodobno propisanih lijekova. Nije bilo prijavljenih slučajeva u kontroliranim i nekontroliranim razdobljima ispitivanja aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza (do 1 godine). U kontroliranim razdobljima pivotalnih ispitivanja uvođne terapije golimumabom u bolesnika s UC, povećanje razine ALT-a ≥ 5 x iznad GGN nastupilo je u sličnom omjeru u bolesnika koji su primali golimumab i u bolesnika koji su primali placebo (0,3% naspram 1,0% bolesnika). U kontroliranim i nekontroliranim razdobljima pivotalnih ispitivanja u bolesnika s UC, s medijanom praćenja od približno 2 godine, udio bolesnika s porastom razina ALT-a ≥ 5 x iznad GGN iznosio je 0,8% u bolesnika koji su primali golimumab tijekom razdoblja održavanja u sklopu ispitivanja u bolesnika s UC.

U sklopu pivotalnih ispitivanja u bolesnika s RA, PsA, AS i aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza, u jednog bolesnika s postojećim oštećenjem jetre iz RA ispitivanja, koji je uz golimumab primao i druge lijekove koji su mogli tome pridonijeti, razvio se neinfektivni hepatitis uz žuticu, sa smrtnim ishodom. Ne može se isključiti da je golimumab pridonio ili pogoršao stanje.

Reakcije na mjestu injekcije

U kontroliranim razdobljima pivotalnih ispitivanja reakcije na mjestu injekcije imalo je 5,4% bolesnika liječenih golimumabom, u odnosu na 2,0% bolesnika u kontrolnoj skupini. Prisustvo protutijela na golimumab može povećati rizik od reakcije na mjestu injekcije. Većina reakcija na mjestu injekcije bila je blaga ili umjerena, a najčešće su se manifestirale kao eritem na mjestu primjene injekcije. Reakcije na mjestu injekcije obično nisu zahtijevale prekid liječenja.

U kontroliranim ispitivanjima faze IIb i/ili faze III u bolesnika s RA, PsA, AS, aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza i teškom perzistentnom astmom te ispitivanjima faze II/III u bolesnika s UC ni u jednog bolesnika liječenog golimumabom nije nastupila anafilaktička reakcija.

Autoimuna protutijela

U kontroliranim i nekontroliranim razdobljima pivotalnih ispitivanja, tijekom jednogodišnjeg praćenja 3,5% bolesnika liječenih golimumabom i 2,3% bolesnika u kontrolnoj skupini postalo je po prvi puta pozitivno na antinuklearna protutijela (ANA) (s titrom od 1:160 ili višim). U bolesnika koji su na početku bili negativni na anti-dsDNA antitijela, učestalost zabilježenih pozitivnih nalaza na anti-dsDNA nakon godinu dana praćenja iznosila je 1,1%.

Pedijatrijska populacija

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

Sigurnost golimumaba ispitivala se u ispitivanju Faze III koje je uključivalo 173 bolesnika s pJIA u dobi od 2 do 17 godina. Prosječno vrijeme praćenja iznosilo je približno dvije godine. U ovom su ispitivanju vrsta i učestalost prijavljenih štetnih događaja bile slične onima primijećenima u ispitivanjima provedenima u odraslih bolesnika s RA.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U kliničkom ispitivanju primijenjene su pojedinačne intravenske doze do 10 mg/kg i nije došlo do toksičnosti koja bi ograničavala dozu. U slučaju predoziranja preporučuje se praćenje bolesnika kako bi se uočili eventualni znakovi ili simptomi nuspojava te odmah započelo odgovarajuće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, inhibitori faktora nekroze tumora alfa (TNF- α),
ATK oznaka: L04AB06

Mehanizam djelovanja

Golimumab je humano monoklonsko protutijelo koje s velikim afinitetom tvori stabilne komplekse kako s topljivim tako i s transmembranskim bioaktivnim oblicima humanog TNF- α , što sprječava vezanje TNF- α za njegove receptore.

Farmakodinamički učinci

Ispitivanja su pokazala da vezanje humanog TNF-a golimumabom neutralizira ekspresiju adhezijskih molekula E-selektina, adhezijske molekule krvožilnih stanica (VCAM)-1 i međustanične adhezijske molekule (ICAM)-1 na staničnoj površini ljudskih endotelih stanica, koju izaziva TNF- α . Golimumab također *in vitro* inhibira TNF-om potaknuto izlučivanje interleukina (IL)-6, IL-8 kao i faktora stimulacije kolonije granulocita i makrofaga (GM-CSF) iz ljudskih endotelih stanica.

Zabilježeno je sniženje razina C-reaktivnog proteina (CRP) u odnosu na skupine koje su primale placebo, a liječenje lijekom Simponi dovelo je do značajnog smanjenja serumskih razina IL-6, ICAM-1, matriksne metaloproteinaze (MMP)-3 i vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGF) u odnosu na početne vrijednosti, u usporedbi s kontrolnom skupinom. Nadalje, razine TNF- α smanjene su u bolesnika s reumatoidnim artritisom i ankilozantnim spondilitisom, a razine IL-8 u bolesnika s psorijatičnim artritisom. Ove su promjene zabilježene na prvoj kontroli (u 4. tjednu) nakon početne primjene lijeka Simponi i općenito su se održale do 24. tjedna.

Klinička djelotvornost

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

Sigurnost i djelotvornost lijeka Simponi ocijenjene su u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju koje je uključivalo fazu ukidanja aktivne terapije (engl. *withdrawal study*) (GO-KIDS), provedenom u 173 djece (u dobi od 2 do 17 godina) s aktivnim pJIA i najmanje 5 aktivnih zglobova koji nisu ostvarili odgovarajući odgovor na MTX. U ispitivanje su bila uključena djeca s JIA poliartikularnog tijeka (poliartritis pozitivan ili negativan na reumatoidni faktor, prošireni oligoartritis, juvenilni psorijatični artritis ili sistemski JIA bez trenutnih sistemskih simptoma). Medijan broja aktivnih zglobova na početku ispitivanja iznosio je 12, a medijan CRP-a 0,17 mg/dl.

Prvi dio ispitivanja sastojao se od 16-tjedne otvorene faze u kojoj je 173 uključene djece primalo Simponi u dozi od 30 mg/m² (maksimalno 50 mg), primijenjenoj supkutano svaka 4 tjedna, i MTX. 154 djece koja su u 16. tjednu postigla Ped 30 odgovor prema Američkom reumatološkom društvu (engl. *American College of Rheumatology*, ACR) ušlo je u drugi dio ispitivanja, fazu randomiziranog ukidanja aktivne terapije, u kojoj se primjenjivao Simponi u dozi od 30 mg/m² (maksimalno 50 mg) + MTX ili placebo + MTX svaka 4 tjedna. Nakon razbuktavanja bolesti djeca su primala Simponi u dozi od 30 mg/m² (maksimalno 50 mg) + MTX. U 48. tjednu, djeca su ušla u dugotrajan produžetak ispitivanja.

Djeca uključena u ovo ispitivanje postigla su odgovore ACR Ped 30, 50, 70 i 90 već od 4. tjedna.

U 16. tjednu je 87% djece postiglo odgovor ACR Ped 30, njih 79% odgovor ACR Ped 50, 66% odgovor ACR Ped 70, a 36% odgovor ACR Ped 90. U 16. tjednu, 34% djece imalo je neaktivnu bolest, koja se definirala kao prisutnost svih sljedećih elemenata: nijedan zglobov zahvaćen aktivnim artritisom; bez vrućice, osipa, serozitisa, splenomegalije, hepatomegalije ili generalizirane limfadenopatije koja bi se mogla pripisati JIA; bez aktivnog uveitisa; normalna brzina sedimentacije eritrocita (engl. *erythrocyte sedimentation rate*, ESR) (< 20 mm/sat) ili normalna vrijednost CRP-a ($< 1,0$ mg/dl); liječnikova opća ocjena aktivnosti bolesti (VAS: ≤ 5 mm); trajanje jutarnje ukočenosti < 15 minuta.

U 16. tjednu, sve su komponente odgovora ACR Ped pokazivale klinički značajno poboljšanje u odnosu na početnu vrijednost (vidjeti Tablicu 3).

Tablica 3
Poboljšanje komponenata odgovora ACR Ped od početka ispitivanja do 16. tjedna^a

	Medijan postotka poboljšanja
	Simponi 30 mg/m ² n ^b = 173
Liječnikova opća ocjena bolesti (VAS ^c : 0–10 cm)	88%
Ukupno blagostanje prema općoj ocjeni ispitanika/roditelja (VAS: 0–10 cm)	67%
Broj aktivnih zglobova	92%
Broj zglobova s ograničenom pokretljivošću	80%
Fizička funkcija prema CHAQ rezultatu ^d	50%
ESR (mm/h) ^e	33%

^a početak ispitivanja = 0. tjedan

^b “n” označava broj uključenih bolesnika

^c VAS: vizualna analogna skala

^d CHAQ (*Child Health Assessment Questionnaire*) = upitnik za ocjenu zdravlja djece

^e ESR (mm/h): brzina sedimentacije eritrocita (milimetara na sat)

Primarna mjera ishoda, udio djece koja su postigla odgovor ACR Ped 30 u 16. tjednu i koja nisu doživjela razbuktavanje bolesti između 16. i 48. tjedna, nije postignuta. Većina djece nije doživjela razbuktavanje bolesti između 16. i 48. tjedna (59% u skupini koja je primala Simponi + MTX te 53% u skupini koja je primala placebo + MTX; p-vrijednost = 0,41).

Prethodno definirane analize primarne mjere ishoda u podskupinama prema početnim vrijednostima CRP-a (≥ 1 mg/dl naspram < 1 mg/dl) pokazale su više stope razbuktavanja bolesti u skupini ispitanika koja je primala placebo + MTX nego u onoj koja je primala Simponi + MTX među ispitanicima s početnim vrijednostima CRP-a ≥ 1 mg/dl (87% naspram 40%, p = 0,0068).

U 48. tjednu, 53% djece u skupini koja je primala Simponi + MTX te 55% djece u skupini koja je primala placebo + MTX ostvarilo je odgovor ACR Ped 30, dok je 40% djece koja su primala Simponi + MTX i 28% djece koja su primala placebo + MTX postiglo neaktivnu bolest.

Reumatoidni artritis u odraslih

Djelotvornost lijeka Simponi dokazana je u tri multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja u više od 1500 bolesnika u dobi od ≥ 18 godina, kojima je dijagnosticiran umjereno do vrlo aktivan reumatoidni artritis prema kriterijima Američkog reumatološkog društva (ACR) najmanje 3 mjeseca prije probira u ispitivanje. Ti bolesnici imali su najmanje 4 otečena i 4 bolna zglobova. Simponi ili placebo primijenjeni su supkutano svaka 4 tjedna.

U ispitivanju GO-FORWARD ocijenjena su 444 bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom unatoč stabilnoj dozi metotreksata (MTX) od najmanje 15 mg na tjedan, koji prethodno nisu liječeni TNF-blokatorom. Bolesnici su randomizirani u skupine koje su primale placebo i MTX, Simponi 50 mg i MTX, Simponi 100 mg i MTX ili Simponi 100 mg i placebo. Bolesnici koji su primali

placebo i MTX prebačeni su na Simponi 50 mg i MTX nakon 24. tjedna. U 52. tjednu bolesnici su ušli u dugotrajnu, otvorenu fazu nastavka ovog ispitivanja.

U ispitivanju GO-AFTER ocijenjeno je 445 bolesnika koji su prethodno liječeni jednim ili više TNF-blokatorima, adalimumabom, etanerceptom ili infliksimabom. Bolesnici su randomizirani u skupine koje su primale placebo, Simponi 50 mg ili Simponi 100 mg. Bolesnici su tijekom ispitivanja mogli nastaviti istodobnu DMARD terapiju metotreksatom (MTX), sulfasalazinom (SSZ), i/ili hidrosiklorokinom (HCQ). Kao razlog prekida prethodne anti-TNF terapije navedeni su nedovoljna djelotvornost (58%), nepodnošenje lijeka (13%) i/ili razlozi koji se ne odnose na sigurnost ili djelotvornost (29%, uglavnom financijski razlozi).

U ispitivanju GO-BEFORE ocijenjeno je 637 bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom koji prethodno nisu bili liječeni metotreksatom i nisu primali TNF-blokator. Bolesnici su bili randomizirani u skupinu koja je primala placebo i MTX, skupinu koja je primala Simponi 50 mg i MTX, skupinu koja je primala Simponi 100 mg i MTX ili skupinu koja je primala Simponi 100 mg i placebo. U 52. tjednu, bolesnici su ušli u otvorenu fazu dugotrajnog nastavka tog ispitivanja u kojem se bolesnicima koji su primali placebo i MTX te koji su imali najmanje jedan osjetljivi ili otečeni zglobovi bili prebačeni na Simponi 50 mg i MTX.

Jedan primarni ishod u ispitivanju GO-FORWARD bio je postotak bolesnika koji su postigli odgovor ACR 20 u 14. tjednu, a drugi primarni ishod bio je poboljšanje u odnosu na početne vrijednosti u Upitniku procjene zdravlja (engl. *Health Assessment Questionnaire*, HAQ) u 24. tjednu. U ispitivanju GO-AFTER primarni je ishod bio postotak bolesnika koji su postigli odgovor ACR 20 u 14. tjednu. U ispitivanju GO-BEFORE primarni su ishodi bili postotak bolesnika koji su postigli odgovor ACR 50 u 24. tjednu i promjena u odnosu na početni broj bodova na Sharpovoj ljestvici modificiranoj prema van der Heijde (vdH-S) u 52. tjednu. Uz primarne ishode, obavljene su i dodatne procjene utjecaja liječenja lijekom Simponi na znakove i simptome artritisa, radiološki vidljiv odgovor, fizičku funkciju i zdravstveni aspekt kvalitete života.

Općenito nisu zabilježene klinički značajne razlike u mjerama djelotvornosti između režima doziranja lijeka Simponi od 50 mg i 100 mg, uz istodobno primijenjeni MTX, do 104. tjedna u ispitivanjima GO-FORWARD i GO-BEFORE te do 24. tjedna u ispitivanju GO-AFTER. U svim navedenim ispitivanjima reumatoidnog artritisa, prema ustroju ispitivanja, bolesnici u dugotrajnom produžetku ispitivanja mogli su prijeći s doze lijeka Simponi od 50 mg na 100 mg i obrnuto prema procjeni liječnika ispitivača.

Znakovi i simptomi

Ključni rezultati prema ACR kriterijima za dozu lijeka Simponi od 50 mg u 14., 24. i 52. tjednu u ispitivanjima GO-FORWARD, GO-AFTER i GO-BEFORE prikazani su u tablici 4 i opisani u nastavku. Odgovori na liječenje primijećeni su već pri prvoj kontroli (u 4. tjednu) nakon početne primjene lijeka Simponi.

U ispitivanju GO-FORWARD, od 89 ispitanika randomiziranih u skupinu koja je primala Simponi u dozi od 50 mg i MTX, 48 je i dalje primalo tu terapiju u 104. tjednu. Među njima je u 104. tjednu 40 bolesnika imalo odgovor ACR 20, 33 je imalo odgovor ACR 50, a 24 je imalo odgovor ACR 70. Među bolesnicima koji su ostali u ispitivanju i bili liječeni lijekom Simponi bile su opažene slične stope odgovora ACR 20/50/70 od 104. sve do 256. tjedna.

U ispitivanju GO-AFTER, postotak bolesnika koji su postigli odgovor ACR 20 bio je veći u skupini koja je primala Simponi nego u skupini koja je primala placebo, bez obzira na navedeni razlog za prekid jedne ili više prethodnih anti-TNF terapija.

Tablica 4
Ključni rezultati djelotvornosti iz kontroliranih ispitivanja GO-FORWARD, GO-AFTER i GO-BEFORE

	GO-FORWARD Aktivni RA unatoč primjeni MTX		GO-AFTER Aktivni RA, prethodno liječen jednim ili više TNF-blokatora		GO-BEFORE Aktivni RA, bez prethodne primjene MTX	
	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n ^a	133	89	150	147	160	159
Bolesnici koji su odgovorili na liječenje, % bolesnika						
ACR 20						
14. tjedan	33%	55%*	18%	35%*	NP	NP
24. tjedan	28%	60%*	16%	31% p = 0,002	49%	62%
52. tjedan	NP	NP	NP	NP	52%	60%
ACR 50						
14. tjedan	10%	35%*	7%	15% p = 0,021	NP	NP
24. tjedan	14%	37%*	4%	16%*	29%	40%
52. tjedan	NP	NP	NP	NP	36%	42%
ACR 70						
14. tjedan	4%	14% p = 0,008	2%	10% p = 0,005	NP	NP
24. tjedan	5%	20%*	2%	9% p = 0,009	16%	24%
52. tjedan	NP	NP	NP	NP	22%	28%

^a n se odnosi na randomizirane bolesnike; stvarni broj bolesnika koje je bilo moguće ocijeniti za pojedini ishod može se razlikovati po vremenskim točkama procjene.

* p ≤ 0,001

NP: nije primjenjivo

U ispitivanju GO-BEFORE primarna analiza bolesnika s umjerenim do teškim reumatoidnim artritismom (kombinirale su se skupine koje su primale Simponi od 50 i 100 mg i MTX nasuprot skupini koja je primala samo MTX za odgovor ACR 50) nije pokazala statistički značajnu razliku u 24. tjednu (p = 0,053). U 52. tjednu u ukupnoj je populaciji postotak bolesnika koji su postigli odgovor ACR u skupini koja je primala Simponi 50 mg i MTX bio općenito veći, ali ne i statistički značajno različit od onog u skupini koja je primala samo MTX (vidjeti Tablicu 4). Dodatne analize provedene su u podskupinama reprezentativnima za navedenu populaciju bolesnika s teškim, aktivnim i progresivnim reumatoidnim artritismom. Pokazalo se da Simponi 50 mg + MTX općenito ima veći učinak nego sam MTX u navedenoj populaciji u usporedbi s ukupnom populacijom bolesnika.

U ispitivanjima GO-FORWARD i GO-AFTER, klinički važni i statistički značajni odgovori na ljestvici aktivnosti bolesti (engl. *Disease Activity Scale*, DAS) 28 opaženi su u svakoj prethodno određenoj vremenskoj točki, u 14. i 24. tjednu (p ≤ 0,001). Odgovor DAS28 kod bolesnika koji su nastavili liječenje lijekom Simponi te koje im je randomizacijom bilo dodijeljeno na početku ispitivanja održao se do 104. tjedna. Među bolesnicima koji su ostali u ispitivanju i bili liječeni lijekom Simponi odgovori DAS28 bili su slični od 104. do 256. tjedna.

U ispitivanju GO-BEFORE mjerio se glavni klinički odgovor, koji se definirao kao neprekidno prisutan odgovor ACR 70 tijekom razdoblja od 6 mjeseci. U 52. tjednu, 15% bolesnika u skupini koja je primala Simponi 50 mg i MTX postignut je glavni klinički odgovor u odnosu na 7% bolesnika u skupini koja je primala placebo i MTX (p = 0,018). Od 159 ispitanika randomiziranih u skupinu koja je primala Simponi 50 mg i MTX, 96 je i dalje bilo na toj terapiji u 104. tjednu. Među njima je u 104. tjednu 85 bolesnika imalo odgovor ACR 20, 66 je imalo odgovor ACR 50, a 53 je imalo odgovor

ACR 70. Među bolesnicima koji su ostali u ispitivanju i bili liječeni lijekom Simponi bile su opažene slične stope odgovora ACR 20/50/70 od 104. do 256. tjedna.

Radiološki odgovor

U ispitivanju GO-BEFORE za procjenu stupnja strukturalnog oštećenja koristila se promjena u broju bodova na vdH-S ljestvici u odnosu na početnu vrijednost, kompozitni rezultat strukturalnog oštećenja koji radiološki mjeri broj i veličinu erozija zglobova i stupanj suženja zglobnog prostora na šakama/zapešćima i stopalima. Ključni rezultati za dozu lijeka Simponi od 50 mg u 52. tjednu prikazani su u tablici 5.

Broj bolesnika u kojih nije bilo novih erozija ili je promjena u odnosu na početno stanje ukupnog broja bodova na vdH-S ljestvici iznosila ≤ 0 bio je značajno veći u skupini liječenoj lijekom Simponi nego u kontrolnoj skupini ($p = 0,003$). Radiološki učinci primijećeni u 52. tjednu održali su se do 104. tjedna. Među bolesnicima koji su ostali u ispitivanju i bili liječeni lijekom Simponi radiografski učinci bili su slični od 104. do 256. tjedna.

Tablica 5
Srednja vrijednost (SD) radiološki vidljivih promjena u odnosu na početno stanje ukupnog broja vdH-S bodova u 52. tjednu u ukupnoj populaciji u ispitivanju GO-BEFORE

	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n ^a	160	159
Ukupni broj bodova		
Početni broj bodova	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Promjena u odnosu na početni broj bodova	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Bodovi za eroziju		
Početni broj bodova	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Promjena u odnosu na početni broj bodova	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
JSN bodovi		
Početni broj bodova	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Promjena u odnosu na početni broj bodova	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

^a n je broj randomiziranih bolesnika

* $p = 0,015$

** $p = 0,044$

Fizička funkcija i zdravstveni aspekt kvalitete života

Fizička funkcija i stupanj invalidnosti procijenjeni su kao poseban ishod iz ispitivanja GO-FORWARD i GO-AFTER pomoću indeksa invalidnosti iz upitnika HAQ DI. U tim ispitivanjima je s lijekom Simponi postignuto klinički vrijedno i statistički značajno poboljšanje rezultata HAQ DI u 24. tjednu u odnosu na početne vrijednosti, u usporedbi s kontrolnom skupinom. Kod bolesnika koji su nastavili liječenje lijekom Simponi koje im je randomizacijom bilo dodijeljeno na početku ispitivanja poboljšanje rezultata HAQ DI održalo se do 104. tjedna. Među bolesnicima koji su ostali u ispitivanju i bili liječeni lijekom Simponi poboljšanje u HAQ DI bilo je slično od 104. do 256. tjedna.

U ispitivanju GO-FORWARD pokazano je klinički vrijedno i statistički značajno poboljšanje zdravstvenog aspekta kvalitete života u 24. tjednu, mjereno rezultatom fizičke komponente upitnika SF-36 u bolesnika liječenih lijekom Simponi naspram onih koji su primali placebo. Kod bolesnika koji su nastavili liječenje lijekom Simponi koje im je randomizacijom bilo dodijeljeno na početku ispitivanja, poboljšanje SF-36 fizičke komponente održalo se do 104. tjedna. Među bolesnicima koji su ostali u ispitivanju i bili liječeni lijekom Simponi poboljšanje na fizičkoj komponenti upitnika SF-36 bilo je slično od 104. do 256. tjedna. U ispitivanjima GO-FORWARD i GO-AFTER zabilježeno je statistički značajno poboljšanje parametra umora, mjereno ljestvicom umora sustava upitnika Funkcionalne procjene terapije kroničnih bolesti (FACIT-F).

Psorijatični artritis u odraslih

Sigurnost i djelotvornost lijeka Simponi procijenjeni su u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju (GO-REVEAL) u 405 odraslih bolesnika s aktivnim psorijatičnim artritisa (≥ 3 otečena i ≥ 3 bolna zglobova) unatoč liječenju nesteroidnim antireumaticima ili DMARD terapiji. Bolesnici su u tom ispitivanju imali dijagnozu psorijatičnog artritisa najmanje 6 mjeseci i najmanje blagi stupanj bolesti. Uključeni su bolesnici sa svakim podtipom psorijatičnog artritisa, uključujući poliartikularni artritis bez reumatoidnih čvorića (43%), asimetrični periferni artritis (30%), artritis distalnih interfalangealnih zglobova (15%), spondilitis s perifernim artritisa (11%) i mutilirajući artritis (1%). Nije bilo dopušteno prethodno liječenje TNF-blokatorima. Simponi ili placebo primijenjeni su supkutano svaka 4 tjedna. Bolesnici su nasumce podijeljeni u skupine koje su primale placebo, Simponi 50 mg ili Simponi 100 mg. Bolesnici koji su primali placebo prebačeni su na Simponi 50 mg nakon 24. tjedna. Bolesnici su ušli u dugotrajni produžetak ispitivanja otvorenog tipa u 52. tjednu. Otprilike 48% bolesnika nastavilo je primati stabilne doze metotreksata (≤ 25 mg na tjedan). Primarni ishodi bili su postotak bolesnika koji su postigli odgovor ACR 20 u 14. tjednu i promjena u odnosu na početnu vrijednost ukupnog broja vdH-S bodova za psorijatični artritis u 24. tjednu.

Općenito, nisu opažene klinički značajne razlike u mjerilima djelotvornosti između režima doziranja lijeka Simponi od 50 mg i 100 mg do 104. tjedna. Prema ustroju ispitivanja, bolesnici u dugotrajnom produžetku ispitivanja mogli su prijeći s doze lijeka Simponi od 50 mg na 100 mg i obrnuto prema procjeni liječnika ispitivača.

Znakovi i simptomi

Ključni rezultati za dozu od 50 mg u 14. i 24. tjednu prikazani su u tablici 6 i opisani u nastavku.

Tablica 6
Ključni rezultati djelotvornosti iz ispitivanja GO-REVEAL

	Placebo	Simponi 50 mg*
n ^a	113	146
Bolesnici koji su odgovorili na liječenje, % bolesnika		
ACR 20		
14. tjedan	9%	51%
24. tjedan	12%	52%
ACR 50		
14. tjedan	2%	30%
24. tjedan	4%	32%
ACR 70		
14. tjedan	1%	12%
24. tjedan	1%	19%
PASI^b 75^c		
14. tjedan	3%	40%
24. tjedan	1%	56%

* $p < 0,05$ za sve usporedbe;

^a n se odnosi na randomizirane bolesnike; stvarni broj bolesnika koje je bilo moguće ocijeniti za svaki pojedini ishod može se razlikovati po vremenskim točkama procjene.

^b *Psoriasis Area and Severity Index*

^c na temelju podskupa bolesnika s površinom tijela zahvaćenom psorijazom (BSA) $\geq 3\%$ na početku ispitivanja, 79 bolesnika (69,9%) u skupini koja je primala placebo i 109 (74,3%) u skupini koja je primala Simponi 50 mg.

Odgovori su zabilježeni na prvom kontrolnom pregledu nakon početne primjene lijeka Simponi (4. tjedan). Slični odgovori ACR 20 u 14. tjednu opaženi su u bolesnika s poliartikularnim artritisa bez reumatoidnih čvorića i s asimetričnim perifernim artritisa. Broj bolesnika s drugim podtipovima psorijatičnog artritisa bio je premalen da bi omogućio smislenu procjenu. Zabilježeni odgovori u skupinama liječenim lijekom Simponi bili su slični u bolesnika koji su istodobno primali MTX i u onih koji ga nisu uzimali. Od 146 bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala Simponi 50 mg, 70 ih je i dalje uzimalo tu terapiju u 104. tjednu. Od tih 70 bolesnika, 64 je imalo odgovor ACR 20, 46

je imalo odgovor ACR 50, a 31 bolesnik imao je odgovor ACR 70. Među bolesnicima koji su ostali u ispitivanju i bili liječeni lijekom Simponi bile su opažene slične stope odgovora ACR 20/50/70 od 104. do 256. tjedna.

U 14. i 24. tjednu bili su primijećeni i statistički značajni odgovori DAS28 ($p < 0,05$).

U bolesnika liječenih lijekom Simponi opažena su poboljšanja parametara periferne aktivnosti psorijatičnog artritisa (npr. broja otečenih zglobova, broja bolnih/osjetljivih zglobova, daktilitisa i entezitisa) u 24. tjednu. Liječenje lijekom Simponi dovelo je do značajnog poboljšanja fizičke funkcije, procijenjene upitnikom HAQ DI, kao i do značajnog poboljšanja zdravstvenog aspekta kvalitete života, mjereno zbrojem bodova za fizičku i mentalnu komponentu upitnika SF-36. U bolesnika koji su nastavili uzimati Simponi koji im je randomizacijom bio dodijeljen na početku ispitivanja odgovori DAS28 i HAQ DI održali su se do 104. tjedna. Među bolesnicima koji su ostali u ispitivanju i bili liječeni lijekom Simponi odgovori DAS28 i HAQ DI bili su slični od 104. do 256. tjedna.

Radiološki odgovor

Strukturalno oštećenje obiju šaka i stopala procijenilo se radiološki na temelju promjene broja vdH-S bodova u odnosu na početnu vrijednost, s time da se bodovanje prilagodilo za psorijatični artritis dodavanjem distalnih interfalangealnih zglobova šake.

Liječenje lijekom Simponi u dozi od 50 mg usporilo je napredovanje oštećenja perifernih zglobova u odnosu na placebo kako se pokazalo u 24. tjednu mjerenjem promjene u odnosu na početni ukupni broj bodova na Sharpovoj ljestvici modificiranoj prema van der Heijdeu (vdH-S) (srednja vrijednost $\pm$ SD bila je $0,27 \pm 1,3$ u skupini koja je primala placebo i $-0,16 \pm 1,3$ u skupini koja je primala Simponi; $p = 0,011$). Od 146 bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala Simponi 50 mg radiološki podaci iz 52. tjedna bili su dostupni za 126 bolesnika od kojih 77% nije imalo vidljivo napredovanje oštećenja u odnosu na početno stanje. U 104. tjednu radiološki podaci bili su dostupni za 114 bolesnika od kojih 77% nije imalo vidljivo pogoršanje u odnosu na početno stanje. Među bolesnicima koji su ostali u ispitivanju i bili liječeni lijekom Simponi, udio bolesnika u kojih nije došlo do progresije u odnosu na početno stanje bio je sličan od 104. do 256. tjedna.

Imunogenost

U ispitivanjima faze III u bolesnika s RA, PsA i AS do 52. tjedna protutijela na golimumab, od kojih su gotovo sva bila neutralizirajuća *in vitro*, otkrivena su imunoenzimskim testom (engl. *enzyme immunoassay*, EIA) u 5% bolesnika (105/2062) liječenih golimumabom. Slične stope dobivene su u svim reumatološkim indikacijama. Istodobno liječenje metotreksatom rezultiralo je manjim udjelom bolesnika s protutijelima na golimumab (oko 3% [41/1235]), naspram bolesnika koji uz golimumab nisu primali MTX (8% [64/827]).

U aksijalnom spondiloartritisu bez radiološkog dokaza, protutijela na golimumab otkrivena su EIA metodom u 7% (14/193) bolesnika liječenih golimumabom do 52. tjedna.

U ispitivanjima faze II i III u bolesnika s UC do 54. tjedna, protutijela na golimumab otkrivena su EIA metodom u 3% bolesnika (26/946) liječenih golimumabom. Od bolesnika pozitivnih na protutijela, 68% (21/31) je imalo neutralizirajuća protutijela *in vitro*. Istodobna primjena imunomodulatora (azatioprina, 6-merkaptopurina i metotreksata) rezultirala je manjim udjelom bolesnika s protutijelima na golimumab (1% (4/308)), u odnosu na bolesnike koji uz golimumab nisu primali imunomodulatore (3% (22/638)). Među bolesnicima koji su nastavili sudjelovati u produžetku ispitivanja i čiji su se uzorci mogli procijeniti do 228. tjedna, protutijela na golimumab bila su otkrivena u 4% (23/604) bolesnika liječenih golimumabom. Osamdeset dva posto (18/22) bolesnika s pozitivnim nalazom protutijela imalo je neutralizirajuća protutijela *in vitro*.

Za otkrivanje protutijela na golimumab u ispitivanju provedenom u bolesnika s pJIA koristila se EIA metoda otporna na lijek. Zbog veće osjetljivosti i poboljšane otpornosti na lijek, očekivalo se da će se EIA metodom otpornom na lijek utvrditi veća incidencija protutijela na golimumab nego EIA metodom. U ispitivanju faze III u bolesnika s pJIA, do 48. tjedna su EIA metodom otpornom na lijek

otkrivena protutijela na golimumab u 40% (69/172) djece liječene golimumabom, od kojih je većina imala titar niži od 1:1000. Učinak na koncentracije golimumaba u serumu primijećen je pri titrima $> 1:100$, dok učinak na djelotvornost nije primijećen do titara $> 1:1000$, iako je broj djece s titrima $> 1:1000$ bio malen ($N = 8$). Među djecom koja su bila pozitivna na protutijela na golimumab, njih 39% (25/65) imalo je neutralizirajuća protutijela. Budući da se uglavnom radilo o niskim titrima protutijela, veća incidencija protutijela otkrivena EIA metodom otpornom na lijek nije imala vidljivog utjecaja na razine lijeka, djelotvornost i sigurnost te stoga ne predstavlja nikakav novi sigurnosni signal.

Prisutnost antitijela na golimumab može povećati rizik od reakcija na mjestu injekcije (vidjeti dio 4.4). Mali broj bolesnika s pozitivnim nalazom antitijela na golimumab ograničava mogućnost donošenja konačnih zaključaka o povezanosti nastanka protutijela na golimumab i kliničke djelotvornosti, ili mjera sigurnosti.

Budući da su analize imunogenosti specifične za pojedini proizvod i pojedine testove, nije primjereno uspoređivati incidenciju protutijela s incidencijom pri primjeni drugih lijekova.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon jednokratne supkutane primjene golimumaba u zdravih dobrovoljaca ili bolesnika s reumatoidnim artritismom, medijan vremena za postizanje najveće serumske koncentracije (T_{max}) iznosio je 2 do 6 dana. Jednom supkutanom injekcijom u dozi od 50 mg golimumaba u zdravih dobrovoljaca postignuta je srednja vrijednost serumske koncentracije (C_{max}) od $3,1 \pm 1,4 \mu\text{g/ml}$ ($\pm$ standardna devijacija).

Nakon jednokratne supkutane injekcije u dozi od 100 mg golimumaba, apsorpcija golimumaba bila je slična na nadlaktici, abdomenu i bedru, a srednja vrijednost apsolutne bioraspoloživosti iznosila je 51%. Budući da golimumab nakon supkutane primjene pokazuje farmakokinetiku otprilike proporcionalnu dozi, očekuje se da je slična apsolutna bioraspoloživost doze od 50 mg ili 200 mg.

Distribucija

Nakon jednokratne intravenske primjene srednji volumen distribucije iznosio je $115 \pm 19 \text{ ml/kg}$.

Eliminacija

Procjenjuje se da je sistemski klirens golimumaba $6,9 \pm 2,0 \text{ ml/dan/kg}$. Terminalni poluvijek se procjenjuje na oko 12 ± 3 dana u zdravih dobrovoljaca, a slične vrijednosti zabilježene su u bolesnika s RA, PsA, AS ili UC.

Kad je golimumab u dozi od 50 mg primijenjen supkutano u bolesnika s RA, PsA ili AS svaka 4 tjedna, njegove su serumske koncentracije dosegle stanje dinamičke ravnoteže do 12. tjedna. Uz istodobnu primjenu metotreksata, liječenje golimumabom primijenjenim supkutano u dozi od 50 mg svaka 4 tjedna dovelo je do srednje vrijednosti ($\pm$ standardna devijacija) koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže od približno $0,6 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ u bolesnika s reumatoidnim artritismom aktivnim unatoč liječenju metotreksatom, približno $0,5 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ u bolesnika s aktivnim psorijatičnim artritismom i približno $0,8 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom. Najniža srednja vrijednost koncentracije golimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika s aksijalnim spondiloartritismom bez radiološkog dokaza bila je slična onoj opaženoj u bolesnika s AS nakon supkutane primjene 50 mg golimumaba svaka 4 tjedna.

Bolesnici s RA, PsA ili AS koji istodobno nisu primali MTX imali su oko 30% manje koncentracije golimumaba u stanju dinamičke ravnoteže od onih koji su uz golimumab primali i MTX. U ograničenog broja bolesnika s reumatoidnim artritismom liječenih golimumabom primijenjenim supkutano tijekom 6-mjesečnog razdoblja, istodobna primjena MTX smanjila je prividni klirens golimumaba za približno 36%. Međutim, analiza populacijske farmakokinetike pokazala je da istodobna primjena nesteroidnih antireumatika, oralnih kortikosteroida ili sulfasalazina ne utječe na prividni klirens golimumaba.

Nakon uvodnih doza golimumaba od 200 mg u 0. tjednu i 100 mg u 2. tjednu te doza održavanja od 50 mg ili 100 mg primijenjenih supkutano svaka 4 tjedna nakon toga u bolesnika s ulceroznim kolitisom, koncentracije golimumaba u serumu dostigle su stanje dinamičke ravnoteže približno 14 tjedana nakon početka terapije. Liječenje golimumabom u supkutanoj dozi od 50 mg odnosno 100 mg svaka 4 tjedna tijekom razdoblja održavanja dovelo je do srednje vrijednosti najnižih koncentracija u serumu u stanju dinamičke ravnoteže od približno $0,9 \pm 0,5$ µg/ml odnosno $1,8 \pm 1,1$ µg/ml.

U bolesnika s ulceroznim kolitisom liječenih golimumabom u supkutanoj dozi od 50 mg ili 100 mg svaka 4 tjedna, istodobna primjena imunomodulatora nije značajno utjecala na najniže koncentracije golimumaba u stanju dinamičke ravnoteže.

Bolesnici u kojih su se razvila protutijela na golimumab općenito su imali niske najmanje serumske koncentracije golimumaba u stanju dinamičke ravnoteže (vidjeti dio 5.1).

Linearnost

Nakon pojedinačne intravenske doze u bolesnika s reumatoidnim artritisom golimumab je pokazao farmakokinetiku otprilike proporcionalnu dozi u rasponu doza od 0,1 do 10,0 mg/kg. Nakon pojedinačne supkutane doze primijenjene u zdravih ispitanika također je opažena farmakokinetika koja je bila približno proporcionalna dozi u rasponu doza od 50 mg do 400 mg.

Utjecaj težine na farmakokinetiku lijeka

Postojao je trend povećanja prividnog klirensa golimumaba s povećanjem tjelesne težine (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika golimumaba utvrđivala se u 173 djece s pJIA u dobi od 2 do 17 godina. U ispitivanju pJIA, medijan najnižih koncentracija golimumaba u stanju dinamičke ravnoteže u djece koja su primala golimumab supkutano u dozi od 30 mg/m² (maksimalno 50 mg) svaka 4 tjedna bio je sličan u svim dobnim skupinama te je bio sličan ili nešto viši od onog primijećenog u odraslih bolesnika s RA koji su primali 50 mg golimumaba svaka 4 tjedna.

Populacijsko farmakokinetičko/farmakodinamičko modeliranje i simulacija u djece s pJIA potvrdili su povezanost između izloženosti golimumabu u serumu i kliničke djelotvornosti te podupiru režim doziranja golimumaba u dozi od 30 mg/m² svaka 4 tjedna u djece s pJIA.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Nisu provedena istraživanja mutagenosti, istraživanja plodnosti na životinjama, niti dugoročna istraživanja kancerogenosti golimumaba.

U istraživanju plodnosti i opće reproduktivne funkcije na miševima, pri primjeni analognog protutijela koje selektivno inhibira funkcionalnu aktivnost mišjeg TNFα, smanjio se broj trudnih ženki miševa. Nije poznato je li uzrok tog nalaza utjecaj na mužjake i/ili ženke. U istraživanju razvojne toksičnosti na miševima nakon primjene istog analognog protutijela, kao niti u cynomolgus majmuna nakon primjene golimumaba, nije bilo znakova toksičnosti za ženku, embriotoksičnosti niti teratogenosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

sorbitol (E420)
histidin
histidinklorid hidrat
polisorbat 80
voda za injekcije.

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C–8°C).

Ne zamrzavati.

Napunjenu brizgalicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Simponi se može čuvati na temperaturi do najviše 25°C tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 30 dana, pri čemu se ne smije premašiti originalni rok valjanosti naveden na kutiji. Novi rok valjanosti mora se zapisati na kutiji (do 30 dana nakon datuma vađenja iz hladnjaka).

Nakon čuvanja na sobnoj temperaturi, Simponi se ne smije ponovno čuvati u hladnjaku. Simponi se mora baciti ako se ne upotrijebi unutar 30 dana čuvanja na sobnoj temperaturi.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Simponi 45 mg/0,45 ml otopina za injekciju

0,45 ml otopine u napunjenoj štrcaljki (staklo tipa 1) s pričvršćenom iglom (od nehrđajućeg čelika) i pokrovom za iglu (od gume koja sadrži lateks) u napunjenoj brizgalici. Jednom napunjenom brizgalicom može se primijeniti 0,1 ml do 0,45 ml otopine u koracima od 0,05 ml.

Pakiranje s 1 napunjenom brizgalicom.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Simponi je dostupan u napunjenoj brizgalici za jednokratnu primjenu koja se zove VarioJect. U svakom pakiranju nalaze se upute za uporabu u kojima je detaljno opisana uporaba brizgalice. Nakon što se napunjena brizgalica izvadi iz hladnjaka, treba pričekati 30 minuta prije injiciranja lijeka Simponi kako bi lijek postigao sobnu temperaturu. Brizgalicu se ne smije tresti.

Otopina je bistra do blago opalescentna, bezbojna do žućkasta i može sadržavati nekoliko malih prozirnih ili bijelih čestica proteina. Ovakav izgled nije neuobičajen za otopine koje sadrže proteine. Simponi se ne smije primijeniti ako je otopina promijenila boju, ako je zamućena ili sadrži vidljive čestice.

Opsežne upute za pripremu i primjenu lijeka Simponi u napunjenoj brizgalici nalaze se u pakiranju lijeka.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/546/009 1 napunjena brizgalica

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 1. listopada 2009.
Datum posljednje obnove odobrenja: 19. lipnja 2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Simponi 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici.
Simponi 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Simponi 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

Jedna napunjena brizgalica od 0,5 ml sadrži 50 mg golimumaba*.

Simponi 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedna napunjena štrcaljka od 0,5 ml sadrži 50 mg golimumaba*.

* Humano monoklonsko protutijelo IgG1κ proizvedeno na staničnoj liniji mišjeg hibridoma tehnologijom rekombinantne DNA.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna napunjena brizgalica sadrži 20,5 mg sorbitola po dozi od 50 mg.

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 20,5 mg sorbitola po dozi od 50 mg.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici (injekcija), SmartJect

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (injekcija)

Otopina je bistra do blago opalescentna, bezbojna do žućkasta.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Reumatoidni artritis (RA)

Simponi, u kombinaciji s metotreksatom (MTX), indiciran je za:

- liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog reumatoidnog artritisa u odraslih čiji je odgovor na antireumatske lijekove koji modificiraju tijek bolesti (terapija DMARD), uključujući metotreksat, neodgovarajući.
- liječenje teškog, aktivnog i progresivnog reumatoidnog artritisa u odraslih koji prethodno nisu bili liječeni metotreksatom.

Pokazalo se, prema rendgenskim snimkama, da Simponi u kombinaciji s metotreksatom smanjuje brzinu napredovanja oštećenja zglobova i poboljšava fizičku funkciju.

Juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis (pJIA)

Simponi, u kombinaciji s metotreksatom (MTX), indiciran je za liječenje poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa u djece u dobi od 2 i više godina koja nisu na odgovarajući način odgovorila na prethodno liječenje metotreksatom.

Psorijatični artritis (PsA)

Simponi, kao jedini lijek ili u kombinaciji s metotreksatom, indiciran je za liječenje aktivnog i progresivnog psorijatičnog artritisa u odraslih bolesnika u kojih je odgovor na prethodno liječenje

DMARD terapijom bilo neodgovarajuće. Pokazalo se da Simponi, prema rendgenskim snimkama, usporava brzinu napredovanja oštećenja perifernih zglobova u bolesnika s poliartrikularnim simetričnim tipovima bolesti (vidjeti dio 5.1) i poboljšava fizičku funkciju.

Aksijalni spondiloartritis

Ankilozantni spondilitis (AS)

Simponi je indiciran za liječenje teškog oblika aktivnog ankilozantnog spondilitisa u odraslih koji nisu odgovorili na konvencionalnu terapiju na odgovarajući način.

Aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza

Simponi je indiciran za liječenje odraslih s teškim aktivnim aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza, ali s objektivnim znakovima upale na koju ukazuju povišen C-reaktivni protein (CRP) i/ili nalazi oslikavanja magnetskom rezonancijom (engl. *magnetic resonance imaging*, MRI), koji nisu na odgovarajući način odgovorili na nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL-ove) ili ih ne podnose.

Ulcerozni kolitis (UC)

Simponi je indiciran za liječenje umjerenog do teškog, aktivnog ulceroznog kolitisa u odraslih bolesnika koji nisu na odgovarajući način odgovorili na konvencionalnu terapiju uključujući kortikosteroide i 6-merkaptopurin (6-MP) ili azatioprin (AZA), odnosno koji ne podnose ili imaju medicinske kontraindikacije za takve terapije.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje se uvodi i provodi pod nadzorom liječnika specijalista s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju reumatoidnog artritisa, poliartrikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa, psorijatičnog artritisa, ankilozantnog spondilitisa, aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza ili ulceroznog kolitisa. Bolesnici koji se liječe lijekom Simponi trebaju dobiti Karticu s podsjetnikom za bolesnika.

Doziranje

Reumatoidni artritis

Daje se 50 mg lijeka Simponi jedanput na mjesec, istoga dana u mjesecu.
Simponi se mora primijeniti istodobno s metotreksatom.

Psorijatični artritis, ankilozantni spondilitis ili aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza

Daje se 50 mg lijeka Simponi jedanput na mjesec, istoga dana u mjesecu.

Prema dostupnim podacima za sve gore navedene indikacije, klinički se odgovor obično postiže unutar 12 do 14 tjedana liječenja (nakon 3-4 doze). U bolesnika u kojih nema dokazanog terapijskog djelovanja u tom vremenskom razdoblju treba ponovno razmotriti nastavak terapije.

Bolesnici s tjelesnom težinom većom od 100 kg

Za sve gore navedene indikacije u bolesnika s RA, PsA, AS ili aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza, tjelesne težine veće od 100 kg u kojih se ne postigne odgovarajući klinički odgovor nakon 3 ili 4 doze može se razmotriti povećanje doze golimumaba na 100 mg jedanput na mjesec, ali uzimajući u obzir da se kod primjene doze od 100 mg u odnosu na dozu od 50 mg povećava rizik od određenih ozbiljnih nuspojava (vidjeti dio 4.8). U bolesnika u kojih nema dokazane terapijske koristi nakon 3 do 4 dodatne doze od 100 mg treba ponovno razmotriti nastavak terapije.

Ulcerozni kolitis

Bolesnici s tjelesnom težinom manjom od 80 kg

Daje se inicijalna doza lijeka Simponi od 200 mg, iza koje u 2. tjednu slijedi doza od 100 mg. Bolesnici u kojih se postigne odgovarajući odgovor trebaju primiti dozu od 50 mg u 6. tjednu i zatim svaka 4 tjedna nakon toga. Bolesnicima u kojih se ne postigne odgovarajući odgovor mogao bi koristiti nastavak liječenja dozom od 100 mg u 6. tjednu i svaka 4 tjedna nakon toga (vidjeti dio 5.1).

Bolesnici s tjelesnom težinom od 80 kg ili većom

Daje se inicijalna doza lijeka Simponi od 200 mg, iza koje nakon 2 tjedna slijedi doza od 100 mg, a nakon toga doza od 100 mg svaka 4 tjedna (vidjeti dio 5.1).

Tijekom terapije održavanja može se postupno smanjivati primjena kortikosteroida u skladu sa smjernicama kliničke prakse.

Dostupni podaci pokazuju da se klinički odgovor obično postiže u roku od 12 do 14 tjedana liječenja (nakon 4 doze). Treba ponovno razmotriti nastavak liječenja u bolesnika u kojih se unutar tog razdoblja ne uoče dokazi o koristi terapije.

Propuštena doza

Ako bolesnik zaboravi primijeniti Simponi predviđenog dana, zaboravljenu dozu treba injicirati čim se sjeti. Bolesnike treba upozoriti da ne smiju injicirati dvostruku dozu kako bi nadoknadili propuštenu.

Sljedeću dozu treba primijeniti na temelju ovih preporuka:

- ako se s dozom kasni manje od 2 tjedna, bolesnik treba injicirati zaboravljenu dozu i nastaviti prema dotadašnjem rasporedu.
- ako se s dozom kasni više od 2 tjedna, bolesnik treba injicirati zaboravljenu dozu i uspostaviti novi raspored počevši od datuma te injekcije.

Posebne populacije

Starije osobe (≥ 65 godina)

Nije potrebna prilagodba doze u starijih osoba.

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Simponi nije ispitivan u ovim populacijama bolesnika. Ne mogu se dati preporuke za doziranje.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Simponi u djece mlađe od 18 godina za sve indikacije osim pJIA nisu ustanovljene.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

Primjenjuje se 50 mg lijeka Simponi jedanput na mjesec, istoga dana u mjesecu, u djece s tjelesnom težinom od najmanje 40 kg. Za primjenu lijeka u djece s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom i tjelesnom težinom manjom od 40 kg dostupna je napunjena brizgalica od 45 mg/0,45 ml.

Dostupni podaci pokazuju da se klinički odgovor obično postiže u roku od 12 do 14 tjedana liječenja (nakon 3-4 doze). Treba ponovno razmotriti nastavak liječenja u djece u koje se unutar tog razdoblja ne uoče dokazi o koristi terapije.

Način primjene

Simponi se primjenjuje supkutano. Nakon odgovarajuće poduke u tehnici davanja supkutane injekcije bolesnici mogu sami sebi injicirati lijek ukoliko njihov liječnik utvrdi da je to prikladno, uz liječničku kontrolu po potrebi. Bolesnike treba podučiti da injiciraju svu količinu lijeka Simponi u skladu s detaljnim uputama za uporabu u uputi o lijeku. Ako je potreban veći broj injekcija, treba ih primjenjivati na različitim mjestima na tijelu.

Za upute o primjeni lijeka vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Aktivna tuberkuloza (TBC) ili druge teške infekcije poput sepse i oportunističkih infekcija (vidjeti dio 4.4).

Umjereno ili teško zatajenje srca (NYHA stupanj III/IV) (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Infekcije

Bolesnike se mora pažljivo pratiti zbog infekcija, uključujući i tuberkulozu, prije, tijekom i nakon liječenja golimumabom. Budući da eliminacija golimumaba može potrajati i do 5 mjeseci, bolesnik mora biti pod nadzorom i tijekom tog razdoblja. Ako se u bolesnika razvije ozbiljna infekcija ili sepsa, ne smije se nastaviti liječenje golimumabom (vidjeti dio 4.3).

Golimumab se ne smije dati bolesnicima s klinički značajnom aktivnom infekcijom. Potreban je oprez kad se razmatra mogućnost primjene golimumaba u bolesnika s kroničnim ili rekurentnim infekcijama u anamnezi. Bolesnike treba savjetovati da na odgovarajući način izbjegavaju izlaganje potencijalnim čimbenicima rizika za razvoj infekcije.

Bolesnici koji uzimaju TNF-blokatore skloniji su ozbiljnim infekcijama.

U bolesnika liječenih golimumabom prijavljene su bakterijske (uključujući sepsu i pneumoniju), mikobakterijske (uključujući TBC), invazivne gljivične i oportunističke infekcije, ponekad sa smrtnim ishodom. Neke od tih ozbiljnih infekcija nastupile su u bolesnika koji su istodobno liječeni imunosupresivima, što, uz osnovnu bolest, može povećati njihovu sklonost infekcijama. Bolesnike koji tijekom liječenja golimumabom razviju novu infekciju treba pažljivo pratiti i podvrgnuti cjelovitoj dijagnostičkoj procjeni. Liječenje golimumabom treba prekinuti ukoliko bolesnik razvije novu ozbiljnu infekciju ili sepsu te treba uvesti odgovarajuću antimikrobnu ili antimikotičku terapiju sve dok infekcija ne bude pod kontrolom.

Prije uvođenja golimumaba u bolesnika koji su boravili ili putovali u područja za koja su karakteristične endemske invazivne gljivične infekcije, kao što su histoplazmoza, kokcidioidomikoza ili blastomikoza, treba pažljivo odvagati koristi i rizike liječenja golimumabom. Ako rizični bolesnici liječeni golimumabom razviju ozbiljnu sistemsku bolest, treba posumnjati na invazivnu gljivičnu infekciju. Za dijagnozu i primjenu empirijske antimikotičke terapije u ovih bolesnika treba, ako je moguće, potražiti savjet liječnika koji je stručnjak u pružanju zdravstvene skrbi bolesnicima s invazivnim gljivičnim infekcijama.

Tuberkuloza

U bolesnika liječenih golimumabom prijavljeni su slučajevi tuberkuloze. Treba naglasiti da je u većini slučajeva ustanovljena ekstrapulmonalna tuberkuloza te da se radilo o lokaliziranom ili diseminiranom obliku bolesti.

Prije uvođenja golimumaba sve bolesnike treba testirati na tuberkulozu, aktivnu i neaktivnu ("latentnu"). Ta provjera treba uključivati detaljnu anamnezu s podacima o obolijevanju od tuberkuloze ili mogućem prijašnjem kontaktu s tuberkulozom i prijašnjoj i/ili sadašnjoj imunosupresivnoj terapiji. Odgovarajuće pretrage, kao što su tuberkulinski kožni test ili krvne pretrage te rendgen pluća, treba provesti u svih bolesnika (uvažavajući lokalne preporuke). Preporučuje se da se te pretrage zabilježe u Kartici s podsjetnikom za bolesnika. Podsjećamo propisivače na rizik od lažno negativnih tuberkulinskih kožnih testova, osobito u teško bolesnih i imunokompromitiranih bolesnika.

Ako je dijagnosticirana aktivna tuberkuloza, ne smije se započeti liječenje golimumabom (vidjeti dio 4.3).

Ako se sumnja na latentnu tuberkulozu, treba potražiti savjet liječnika specijaliziranog za liječenje tuberkuloze. U svim situacijama opisanima u daljnjem tekstu, potrebno je pažljivo odvagati omjer rizika i koristi liječenja golimumabom.

Ako je dijagnosticirana neaktivna ("latentna") tuberkuloza, mora se započeti liječenje latentne tuberkuloze antituberkuloznom terapijom prije uvođenja golimumaba i u skladu s lokalnim preporukama.

Treba razmotriti uvođenje antituberkulozne terapije prije početka liječenja golimumabom i u bolesnika koji imaju više čimbenika rizika ili značajne čimbenike rizika za tuberkulozu i negativne rezultate testa na latentnu tuberkulozu. Primjenu antituberkulozne terapije prije početka liječenja golimumabom treba razmotriti i u bolesnika koji u anamnezi imaju latentnu ili aktivnu tuberkulozu, a u kojih se ne može potvrditi da su bili liječeni na odgovarajući način.

Zabilježeni su slučajevi aktivne tuberkuloze u bolesnika liječenih golimumabom tijekom i nakon liječenja latentne tuberkuloze. Bolesnike koji primaju golimumab potrebno je pomno nadzirati kako bi se uočili znakovi i simptomi aktivne tuberkuloze, uključujući bolesnike koji su imali negativne rezultate testa na latentnu tuberkulozu, bolesnike koji primaju terapiju za latentnu tuberkulozu ili bolesnike koji su prethodno liječeni zbog tuberkuloze.

Sve bolesnike treba uputiti da potraže medicinsku pomoć ukoliko se za vrijeme ili nakon liječenja golimumabom pojave znakovi/simptomi koji bi mogli ukazivati na tuberkulozu (npr. uporni kašalj, gubitak na težini, subfebrilnost).

Reaktivacija virusa hepatitisa B

Reaktivacija hepatitisa B dogodila se u bolesnika koji su primali antagonist TNF-a uključujući golimumab, a kronični su nositelji tog virusa (tj. pozitivni su na površinski antigen). Neki su slučajevi imali smrtni ishod.

Bolesnici se prije početka liječenja golimumabom moraju testirati na HBV infekciju. Bolesnicima s pozitivnim rezultatom pretrage na HBV infekciju preporučuje se savjetovanje s liječnikom koji ima iskustva u liječenju hepatitisa B.

Nositelje virusa hepatitisa B kojima je potrebno liječenje golimumabom treba pažljivo nadzirati kako bi se uočili znakovi i simptomi aktivne HBV infekcije cijelo vrijeme liječenja i još nekoliko mjeseci nakon završetka liječenja. Nema odgovarajućih podataka o bolesnicima nositeljima HBV-a koji su se liječili antivirusnim lijekovima zajedno s TNF-antagonistima radi sprječavanja reaktivacije virusa hepatitisa B. U bolesnika u kojih se dogodi reaktivacija virusa hepatitisa B, terapiju golimumabom treba prekinuti te treba započeti s djelotvornom antivirusnom terapijom i odgovarajućim suportivnim liječenjem.

Zloćudne i limfoproliferativne bolesti

Nije poznata potencijalna uloga liječenja TNF-blokatorima u razvoju malignih bolesti. Na temelju dosadašnjih spoznaja, ne može se isključiti rizik od pojave limfoma, leukemije ili drugih malignih bolesti u bolesnika koji su liječeni TNF-antagonistom. Potreban je oprez kad se razmatra liječenje TNF-blokatorima u bolesnika koji su bolovali od maligne bolesti ili nastavak liječenja u bolesnika koji razvijaju malignu bolest.

Zloćudne bolesti u pedijatrijskoj populaciji

U razdoblju nakon stavljanja u promet prijavljene su zloćudne bolesti, ponekad sa smrtnim ishodom u djece, adolescenata i mladih odraslih osoba (do 22 godine starosti) koji su liječeni TNF-blokatorima (liječenje započeto u dobi ≤ 18 godina). Otprilike polovica tih slučajeva bili su limfomi. Ostali slučajevi predstavljaju mnoštvo različitih zloćudnih bolesti te uključuju rijetke zloćudne bolesti obično povezane s imunosupresijom. U djece i adolescenata koji se liječe TNF-blokatorima ne može se isključiti rizik od razvoja zloćudnih bolesti.

Limfom i leukemija

U kontroliranim dijelovima kliničkih ispitivanja TNF-blokatora, uključujući golimumab, zabilježeno je više slučajeva limfoma u bolesnika koji su primali anti-TNF terapiju u odnosu na kontrolnu skupinu bolesnika. Tijekom kliničkih ispitivanja lijeka Simponi faze IIb i faze III u bolesnika s RA, PsA i AS, incidencija limfoma u bolesnika liječenih golimumabom bila je viša od one očekivane u općoj

populaciji. U bolesnika liječenih golimumabom prijavljeni su slučajevi leukemije. Postoji povećan rizik od pojave limfoma i leukemije u bolesnika s reumatoidnim artritisom koji imaju dugotrajnu, vrlo aktivnu upalnu bolest, što otežava procjenu rizika.

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su rijetki slučajevi hepatospleničkog limfoma T-stanica u bolesnika liječenih drugim TNF-blokatorima (vidjeti dio 4.8). Ova rijetka vrsta limfoma T-stanica ima vrlo agresivan tijek i obično smrtni ishod. Većina se slučajeva dogodila u adolescenata i mlađih odraslih muškaraca, od kojih su gotovo svi istodobno primali terapiju azatioprinom (AZA) ili 6-merkaptopurinom (6-MP) za liječenje upalne bolesti crijeva. Treba pomno razmotriti potencijalni rizik primjene kombinacije AZA odnosno 6-MP i golimumaba. Ne može se isključiti rizik od razvoja hepatospleničkog limfoma T-stanica u bolesnika koji se liječe TNF-blokatorima.

Druge zloćudne bolesti osim limfoma

U kontroliranim dijelovima kliničkih ispitivanja lijeka Simponi faze IIb i faze III u bolesnika s RA, PsA, AS i UC, incidencija malignih bolesti koje nisu limfomi (osim nemelanomskog raka kože), bila je slična u skupini koja je primala golimumab i u kontrolnim skupinama.

Displazija/karcinom debelog crijeva

Nije poznato utječe li liječenje golimumabom na rizik od razvoja displazije ili karcinoma debelog crijeva. U svih bolesnika s ulceroznim kolitisom koji imaju povećan rizik za razvoj displazije ili karcinoma debelog crijeva (primjerice, bolesnici s dugotrajnim ulceroznim kolitisom ili primarnim sklerozirajućim kolangitisom) ili su ranije imali displaziju ili karcinom debelog crijeva, mora se u redovitim intervalima prije početka liječenja i tijekom čitavog trajanja bolesti vršiti probir na displaziju. Kontrolni pregledi moraju uključivati kolonoskopiju i biopsiju sukladno lokalnim preporukama. U bolesnika s novodijagnosticiranom displazijom koji su liječeni golimumabom mora se pažljivo procijeniti rizike i koristi za svakog pojedinog bolesnika te razmotriti treba li nastaviti s liječenjem.

U eksplorativnom kliničkom ispitivanju u kojem se ocjenjivala primjena golimumaba u bolesnika s teškom perzistentnom astmom, prijavljeno je više slučajeva zloćudnih bolesti u bolesnika liječenih golimumabom nego u bolesnika u kontrolnoj skupini (vidjeti dio 4.8). Značaj ovog nalaza nije poznat.

U eksplorativnom kliničkom ispitivanju u kojem se ocjenjivala primjena drugog TNF-blokatora, infliksimaba, u bolesnika s umjerenom do teškom kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB) prijavljeno je više slučajeva zloćudnih bolesti, većinom pluća te glave i vrata, u bolesnika liječenih infliksimabom u odnosu na bolesnike u kontrolnoj skupini. Svi su bolesnici bili teški pušači. Stoga je potreban oprez kada se bilo koji TNF-antagonist primjenjuje u bolesnika s KOPB-om kao i u bolesnika koji imaju povećan rizik od razvoja maligne bolesti jer su teški pušači.

Rak kože

U bolesnika liječenih TNF-blokatorima, uključujući golimumab, prijavljeni su melanom i karcinom Merkelovih stanica (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se periodički pregled kože, osobito u bolesnika koji imaju čimbenike rizika za rak kože.

Kongestivno zatajenje srca

Uz primjenu TNF-blokatora, uključujući golimumab, prijavljeni su slučajevi novonastalog i pogoršanja postojećeg kongestivnog zatajenja srca. Neki su slučajevi imali smrtni ishod. U kliničkim ispitivanjima s drugim TNF-antagonistom zabilježeni su pogoršanje kongestivnog zatajenja srca i povećana smrtnost zbog kongestivnog zatajenja srca. Golimumab nije ispitan u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca. Golimumab treba davati uz oprez bolesnicima s blagim zatajenjem srca (NYHA stupanj I/II). Bolesnike treba pomno pratiti, a davanje golimumaba prekinuti u onih bolesnika u kojih se pojave novi ili pogoršaju postojeći simptomi zatajenja srca (vidjeti dio 4.3).

Neurološki događaji

Primjena TNF-blokatora, uključujući golimumab, dovodi se u vezu sa slučajevima novonastalih ili egzacerbacije kliničkih simptoma i/ili radioloških dokaza demijelinizacijskih bolesti središnjeg živčanog sustava, uključujući multiplu sklerozu, i periferne demijelinizacijske bolesti. U bolesnika s

već postojećim ili novonastalim demijelinizacijskim bolestima prije početka liječenja golimumabom treba pažljivo procijeniti koristi i rizike anti-TNF terapije. Ako se razviju ovi poremećaji, potrebno je razmotriti prekid primjene golimumaba (vidjeti dio 4.8).

Kirurški zahvati

Ograničena su iskustva o sigurnosti primjene golimumaba u bolesnika podvrgnutih kirurškim postupcima, uključujući artroplastiku. Ako se planira kirurški zahvat, treba voditi računa o dugom poluvijeku lijeka. Bolesnika kojemu je za vrijeme liječenja golimumabom potrebna operacija nužno je pomno pratiti zbog infekcija, te poduzeti odgovarajuće mjere.

Imunosupresija

Postoji mogućnost da TNF-blokatori, uključujući golimumab, utječu na obranu domaćina protiv infekcija i malighnih bolesti, jer je TNF posrednik upale i mijenja stanični imunološki odgovor.

Autoimuni procesi

Relativno pomanjkanje TNF α , prouzročeno anti-TNF terapijom može pokrenuti autoimuni proces. Ako bolesnik nakon liječenja golimumabom razvije simptome koji ukazuju na sindrom sličan lupusu i ako ima pozitivan nalaz protutijela na dvolančanu DNA, treba prekinuti liječenje golimumabom (vidjeti dio 4.8).

Hematološke reakcije

U bolesnika liječenih TNF-blokatorima, uključujući golimumab, prijavljene su pancitopenija, leukopenija, neutropenija, agranulocitoza, aplastična anemija i trombocitopenija. Sve bolesnike treba upozoriti da odmah potraže liječničku pomoć ako razviju znakove i simptome koji ukazuju na krvnu diskraziju (npr. perzistentna vrućica, stvaranje modrica, krvarenje, bljedilo). U bolesnika s potvrđenim značajnim hematološkim poremećajima treba razmotriti prekid liječenja golimumabom.

Istodobna primjena TNF-antagonista i anakinre

Ozbiljne infekcije i neutropenija primijećene su u kliničkim ispitivanjima istodobne primjene anakinre i drugog TNF-blokatora, etanercepta, koja nije dovela do dodatnog kliničkog poboljšanja. Zbog prirode štetnih događaja primijećenih kod primjene te kombinirane terapije, slična toksičnost mogla bi se javiti i kod istodobne primjene anakinre i drugih TNF-blokatora. Ne preporučuje se kombinirana primjena golimumaba i anakinre.

Istodobna primjena TNF-antagonista i abatacepta

U kliničkim ispitivanjima istodobna primjena TNF-antagonista i abatacepta bila je povezana s povećanim rizikom od infekcija, uključujući i ozbiljne infekcije, u odnosu na primjenu samo TNF-antagonista, a pritom nije došlo do povećanja kliničkog učinka. Ne preporučuje se kombinirana primjena golimumaba i abatacepta.

Istodobna primjena s drugim biološkim lijekovima

Nema dovoljno podataka o istodobnoj primjeni golimumaba s drugim biološkim lijekovima koji se primjenjuju za liječenje istih stanja kao i golimumab. Istodobna primjena golimumaba s tim biološkim lijekovima se ne preporučuje zbog mogućeg povećanog rizika od infekcije i drugih mogućih farmakoloških interakcija.

Zamjena jednog biološkog antireumatskog lijeka koji modificira tijek bolesti drugim

Potreban je oprez i kontinuirani nadzor bolesnika kod prelaska s jednog biološkog lijeka na drugi jer preklapanje bioloških aktivnosti može dodatno povećati rizik od štetnih događaja, uključujući infekciju.

Cijepljenje/terapijski infektivni agensi

Bolesnici liječeni golimumabom mogu istodobno primiti cjepiva, osim živih cjepiva (vidjeti dijelove 4.5 i 4.6). Ograničeni su podaci o odgovoru na cijepljenje živim cjepivima ili sekundarnom prijenosu infekcije živim cjepivom u bolesnika koji primaju anti-TNF terapiju. Primjena živih cjepiva mogla bi dovesti do kliničkih infekcija, uključujući diseminirane infekcije.

Primjena terapijskih infektivnih agensa, poput živih atenuiranih bakterija, u druge svrhe (npr. intravezikalna instilacija BCG-a za liječenje raka) mogla bi dovesti do kliničkih infekcija, uključujući diseminirane infekcije. Ne preporučuje se primjenjivati terapijske infektivne agense istodobno s golimumabom.

Alergijske reakcije

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su ozbiljne sustavne alergijske reakcije (uključujući anafilaktičku reakciju) koje su uslijedile nakon primjene golimumaba. Neke od tih reakcija razvile su se nakon prve primjene golimumaba. Ukoliko nastupi anafilaktička reakcija ili druga ozbiljna alergijska reakcija, primjenu golimumaba treba smjestiti prekinuti i započeti s odgovarajućim liječenjem.

Osjetljivost na lateks

Zaštitni poklopac na igli napunjene brizgalice ili napunjene štrcaljke načinjen je od suhe prirodne gume koja sadrži lateks i može izazvati alergijske reakcije u osoba osjetljivih na lateks.

Posebne populacije

Starije osobe (≥ 65 godina)

U ispitivanjima faze III u bolesnika s RA, PsA, AS i UC općenito nije bilo razlika što se tiče ukupnih štetnih događaja, ozbiljnih štetnih događaja i ozbiljnih infekcija između bolesnika starih 65 godina ili starijih koji su primali golimumab, u odnosu na mlađe bolesnike. Međutim, potreban je oprez prilikom liječenja starijih osoba, pri čemu osobito treba obratiti pozornost na infekcije. U ispitivanju aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza nije bilo bolesnika u dobi od 45 godina ili starijih.

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Nisu provedena posebna ispitivanja o primjeni golimumaba u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega ili jetre. Golimumab treba oprezno primjenjivati u bolesnika s poremećajem jetrene funkcije (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Cijepljenje

Ako je moguće, preporučuje se da pedijatrijski bolesnici prije započinjanja terapije golimumabom prime sva potrebna cjepiva u skladu s važećim programom imunizacije (vidjeti iznad odlomak "Cijepljenje/terapijski infektivni agensi").

Pomoćne tvari

Simponi sadrži sorbitol (E420). U bolesnika s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze treba uzeti u obzir aditivni učinak istodobno primijenjenih lijekova koji sadrže sorbitol (ili fruktozu) te unos sorbitola (ili fruktoze) prehranom (vidjeti dio 2.).

Mogućnost medikacijskih pogrešaka

Simponi je registriran u jačinama od 50 mg i 100 mg za supkutanu primjenu. Važno je upotrijebiti odgovarajuću jačinu lijeka kako bi se primijenila točna doza, kao što je navedeno u doziranju (vidjeti dio 4.2). Treba paziti da se upotrijebi odgovarajuća jačina kako bi se osiguralo da bolesnici ne prime premalu ili preveliku dozu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Istodobna primjena s drugim biološkim lijekovima

Ne preporučuje se primjena golimumaba u kombinaciji s drugim biološkim lijekovima koji se primjenjuju za liječenje istih stanja kao i golimumab, uključujući anakinru i abatacept (vidjeti dio 4.4).

Živa cjepiva/terapijski infektivni agensi

Živa cjepiva ne smiju se davati istodobno s golimumabom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

Terapijski infektivni agensi ne smiju se davati istodobno s golimumabom (vidjeti dio 4.4).

Metotreksat

Iako istodobna primjena metotreksata (MTX) rezultira povećanim koncentracijama golimumaba u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika s RA, PsA ili AS, podaci pokazuju da nema potrebe za prilagodbom doze ni golimumaba niti MTX (vidjeti dio 5.2).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti odgovarajuću kontracepciju radi sprječavanja trudnoće za vrijeme liječenja i najmanje 6 mjeseci nakon primjene posljednje doze golimumaba.

Trudnoća

Postoji umjerena količina podataka (približno 400 trudnoća) prikupljenih prospektivno tijekom trudnoća izloženih golimumabu koje su završile živorođenjem s poznatim ishodima, uključujući 220 trudnoća izloženih golimumabu tijekom prvog tromjesečja. U populacijskom ispitivanju provedenom u Sjevernoj Europi koje je obuhvatilo 131 trudnoću (i 134 dojenčeta) zabilježeno je 6/134 (4,5%) događaja velikih kongenitalnih anomalija nakon izlaganja lijeku Simponi *in utero* naspram 599/10 823 (5,5%) događaja kod primjene nebiološke sistemske terapije te u usporedbi s 4,6% u općoj populaciji u ispitivanju. Omjeri izgleda prilagođeni za ometajuće faktore bili su sljedeći: OR: 0,79 (95% CI: 0,35-1,81) za Simponi u odnosu na nebiološku sistemsku terapiju te OR: 0,95 (95% CI: 0,42-2,16) za Simponi u odnosu na opću populaciju.

Zbog inhibicije TNF-a golimumab primijenjen u trudnoći može utjecati na normalni imunološki odgovor novorođenčeta. Istraživanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću, embrionalno-fetalni razvoj, porod ni postporođajni razvoj (vidjeti dio 5.3). Dostupno kliničko iskustvo je ograničeno. Golimumab se smije koristiti tijekom trudnoće samo ako je nužno.

Golimumab prolazi kroz placentu. Nakon liječenja monoklonskim protutijelom koje blokira TNF tijekom trudnoće protutijelo je bilo prisutno do 6 mjeseci u serumu dojenčeta liječene majke. Posljedično tome, kod te dojenčadi može postojati povećani rizik od infekcije. Ne preporučuje se primjena živih cjepiva u dojenčadi izloženoj golimumabu *in utero* u razdoblju od 6 mjeseci nakon posljednje injekcije golimumaba koju je majka primila tijekom trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se golimumab u majčino mlijeko niti dolazi li do sustavne apsorpcije nakon hranjenja. Dokazano je da se golimumab izlučuje u mlijeko majmuna, a budući da se majčini imunoglobulini izlučuju u mlijeku, žene ne smiju dojiti za vrijeme liječenja i najmanje 6 mjeseci nakon primjene golimumaba.

Plodnost

Nisu provedena istraživanja utjecaja golimumaba na plodnost u životinja. Istraživanja utjecaja na plodnost u miševa pomoću analognog protutijela koje selektivno inhibira funkcionalnu aktivnost mišjeg TNF α pokazala su da nema važnih učinaka na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Simponi malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, nakon primjene lijeka Simponi može nastupiti omaglica (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U kontroliranom razdoblju pivotalnih ispitivanja u bolesnika s RA, PsA, AS, aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza i UC, infekcija gornjih dišnih puteva bila je najčešće

prijavljena nuspojava, a pojavila se u 12,6% bolesnika liječenih golimumabom u odnosu na 11,0% bolesnika u kontrolnim skupinama. Najčešće prijavljene ozbiljne nuspojave golimumaba bile su ozbiljne infekcije (uključujući sepsu, pneumoniju, tuberkulozu, invazivne gljivične i oportunističke infekcije), demijelinizirajući poremećaji, reaktivacija virusa hepatitisa B, kongestivno zatajenje srca, autoimuni procesi (sindrom nalik lupusu), hematološke reakcije, ozbiljna sistemska preosjetljivost (uključujući anafilaktičku reakciju), vaskulitis, limfom i leukemiju (vidjeti dio 4.4).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima i prijavljene širom svijeta nakon stavljanja golimumaba u promet navedene su u Tablici 1. Unutar svakog organskog sustava nuspojave su razvrstane prema učestalosti pojavljivanja prema sljedećoj konvenciji: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar iste kategorije učestalosti nuspojave su navedene od ozbiljnih prema manje ozbiljnim.

Tablica 1
Tablični prikaz nuspojava

Infekcije i infestacije	Vrlo često: infekcije gornjih dišnih puteva (nazofaringitis, faringitis, laringitis i rinitis) Često: bakterijske infekcije (npr. celulitis), infekcija donjih dišnih puteva (kao što je pneumonija), virusne infekcije (npr. influenza i herpes), bronhitis, sinusitis, površinske gljivične infekcije, apsces Manje često: sepsa koja uključuje septički šok, pijelonefritis Rijetko: tuberkuloza, oportunističke infekcije (npr. invazivne gljivične infekcije [histoplazmoza, kokcidiodomikoza, pneumocitoza], bakterijske, atipične mikobakterijske infekcije i infekcije protozoama), reaktivacija hepatitisa B, bakterijski artritis, infektivni burzitis
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine	Manje često: novotvorine (npr. rak kože, planocelularni karcinom i melanocitni nevus) Rijetko: limfomi, leukemija, melanom, karcinom Merkelovih stanica Nepoznato: hepatosplenički limfom T-stanica*, Kaposijev sarkom
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Često: leukopenija (uključujući neutropeniju), anemija Manje često: trombocitopenija, pancitopenija Rijetko: aplastična anemija, agranulocitoza
Poremećaji imunološkog sustava	Često: alergijske reakcije (bronhospazam, preosjetljivost, urtikarija), pozitivna autoantitijela Rijetko: ozbiljne sistemske reakcije preosjetljivosti (uključujući anafilaktičku reakciju), vaskulitis (sistemi), sarkoidoza
Endokrini poremećaji	Manje često: poremećaj štitnjače (npr. hipotireoza, hipertireoza i guša)
Poremećaji metabolizma i prehrane	Manje često: povišena razina glukoze u krvi, povišena razina lipida
Psihijatrijski poremećaji	Često: depresija, nesanica
Poremećaji živčanog sustava	Često: omaglica, glavobolja, parestezija Manje često: poremećaji ravnoteže, Rijetko: demijelinizirajući poremećaji (centralni i periferni), disgeuzija

Poremećaji oka	Manje često: poremećaji vida (npr. zamagljen vid i smanjena oštrina vida), konjunktivitis, alergija oka (npr. pruritus i iritacija)
Srčani poremećaji	Manje često: aritmija, ishemijski poremećaji koronarnih arterija Rijetko: kongestivno zatajenje srca (novonastalo ili pogoršanje postojećeg)
Krvožilni poremećaji	Često: hipertenzija Manje često: tromboza (npr. dubokih vena i aorte), navale crvenila Rijetko: Raynaudov fenomen
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Često: astma i vezani simptomi (npr. piskanje u plućima i hiperaktivnost bronha) Manje često: intersticijska bolest pluća
Poremećaji probavnog sustava	Često: dispepsija, gastrointestinalna i abdominalna bol, mučnina, gastrointestinalni upalni poremećaji (npr. gastritis i kolitis), stomatitis Manje često: konstipacija, gastroezofagealna refluksna bolest
Poremećaji jetre i žuči	Često: povišene alanin-aminotransferaze, povišene aspartat-aminotransferaze Manje često: kolelitijaza, jetreni poremećaji
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često: pruritus, osip, alopecija, dermatitis Manje često: bulozne reakcije na koži, psorijaza (novonastala ili pogoršanje postojeće psorijaze, palmarna/plantarna i pustularna), urtikarija Rijetko: lihenoidne reakcije, ekfolijacija kože, vaskulitis (kožni) Nepoznato: pogoršanje simptoma dermatomiozitisa
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Rijetko: sindrom sličan lupusu
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Rijetko: poremećaji mokraćnog mjehura, bubrežni poremećaji
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Manje često: poremećaji dojki, menstrualni poremećaji
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često: pireksija, astenija, reakcije na mjestu injekcije (npr. eritem, urtikarija, induracija, bol, stvaranje modrica, pruritus, iritacija i parestezija na mjestu injekcije), nelagoda u prsištu Rijetko: otežano zacjeljivanje
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije	Često: frakture kostiju

* zabilježeno s drugim TNF-blokatorima.

U cijelom ovom poglavlju, medijan trajanja praćenja (približno 4 godine) uglavnom je prikazan za sve primjene golimumaba. Tamo gdje je primjena golimumaba prikazana po dozi, medijan trajanja praćenja varira (približno 2 godine za dozu od 50 mg, približno 3 godine za dozu od 100 mg) jer se bolesnicima jedna doza mogla zamijeniti drugom.

Opis odabranih nuspojava

Infekcije

U kontroliranom razdoblju pivotalnih ispitivanja infekcije gornjih dišnih puteva bile su najčešće nuspojave, prijavljene u 12,6% bolesnika liječenih golimumabom (incidencija na 100 ispitanik-godina: 60,8; 95% CI: 55,0; 67,1), u odnosu na 11,0% bolesnika iz kontrolne skupine (incidencija na 100 ispitanik-godina: 54,5; 95% CI: 46,1; 64,0). U kontroliranim i nekontroliranim dijelovima ispitivanja s medijanom praćenja približno 4 godine, za bolesnike liječene golimumabom je incidencija infekcija gornjih dišnih puteva na 100 ispitanik-godina iznosila 34,9 događaja; 95% CI: 33,8; 36,0.

U kontroliranom razdoblju pivotalnih ispitivanja infekcije su zabilježene u 23,0% bolesnika liječenih golimumabom (incidencija na 100 ispitanik-godina: 132,0; 95% CI: 123,3; 141,1), u odnosu na 20,2% bolesnika iz kontrolne skupine (incidencija na 100 ispitanik-godina: 122,3; 95% CI: 109,5; 136,2). U kontroliranim i nekontroliranim dijelovima ispitivanja s medijanom praćenja približno 4 godine, za bolesnike liječene golimumabom incidencija infekcija na 100 ispitanik-godina iznosila je 81,1 događaja; 95% CI: 79,5; 82,8.

U kontroliranom razdoblju ispitivanja u bolesnika s RA, PsA, AS i aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza, ozbiljne infekcije zabilježene su u 1,2% bolesnika liječenih golimumabom te u 1,2% bolesnika iz kontrolne skupine. U kontroliranom razdoblju ispitivanja u bolesnika s RA, PsA, AS i aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza, incidencija ozbiljnih infekcija na 100 ispitanik-godina praćenja iznosila je: 7,3; 95% CI: 4,6; 11,1 za grupu liječenu golimumabom u dozi od 100 mg; 2,9; 95% CI: 1,2; 6,0 za grupu liječenu golimumabom u dozi od 50 mg te 3,6; 95% CI: 1,5; 7,0 za placebo grupu. U kontroliranom razdoblju ispitivanja uvodne terapije golimumabom u bolesnika s UC ozbiljne infekcije zabilježene su u 0,8% bolesnika liječenih golimumabom te u 1,5% bolesnika iz kontrolne skupine. Ozbiljne infekcije zabilježene u bolesnika liječenih golimumabom uključuju tuberkulozu, bakterijske infekcije, uključujući sepsu i pneumoniju, invazivne gljivične infekcije i druge oportunističke infekcije. Neke od tih infekcija imale su smrtni ishod. U kontroliranim i nekontroliranim dijelovima pivotalnih ispitivanja s medijanom praćenja do 3 godine, primijećena je povećana incidencija ozbiljnih infekcija uključujući oportunističke infekcije i tuberkulozu u bolesnika liječenih golimumabom u dozi od 100 mg u odnosu na bolesnike liječene golimumabom u dozi od 50 mg. Incidencija svih ozbiljnih infekcija na 100 ispitanik-godina iznosila je 4,1 događaja; 95% CI: 3,6; 4,5 za bolesnike liječene golimumabom u dozi od 100 mg te 2,5 događaja; 95% CI: 2,0; 3,1 za bolesnike liječene golimumabom u dozi od 50 mg.

Zloćudne bolesti

Limfomi

Incidencija limfoma u bolesnika liječenih golimumabom tijekom pivotalnih ispitivanja bila je viša nego što se očekuje u općoj populaciji. U kontroliranim i nekontroliranim dijelovima ispitivanja s medijanom praćenja do 3 godine primijećena je viša incidencija limfoma u bolesnika liječenih golimumabom u dozi od 100 mg u odnosu na bolesnike liječene golimumabom u dozi od 50 mg. Limfom je dijagnosticiran u 11 ispitanika (1 iz skupine liječene golimumabom u dozi od 50 mg i 10 u skupini liječenoj golimumabom u dozi od 100 mg) s incidencijom (95% CI) na 100 ispitanik-godina praćenja od 0,03 (0,00; 0,15) događaja te 0,13 (0,06; 0,24) za golimumab u dozi od 50 mg i 100 mg, a 0,00 (0,00; 0,57) događaja za placebo. Većina limfoma zabilježena je u ispitivanju GO-AFTER, koje je uključilo bolesnike prethodno izložene TNF-blokatorima u kojih je bolest dulje trajala i bila otpornija na liječenje (vidjeti dio 4.4).

Druge zloćudne bolesti osim limfoma

U kontroliranim razdobljima pivotalnih ispitivanja s približno 4 godine praćenja, incidencija malignih bolesti koje nisu limfomi (osim nemelanomskog raka kože) bila je slična u skupini koja je primala golimumab i u kontrolnim skupinama. Tijekom približno 4 godine praćenja incidencija malignih bolesti koje nisu limfomi (osim nemelanomskog raka kože) bila je slična onoj u općoj populaciji.

U kontroliranim i nekontroliranim razdobljima pivotalnih ispitivanja s medijanom praćenja do 3 godine nemelanomski rak kože dijagnosticiran je u 5 ispitanika koji su primali placebo, 10 ispitanika

liječenih golimumabom u dozi od 50 mg te 31 ispitanika liječenog golimumabom u dozi od 100 mg), s incidencijom (95%, CI) na 100 ispitanik-godina praćenja od 0,36 (0,26; 0,49) događaja za obje doze golimumaba, a 0,87 (0,28; 2,04) događaja za placebo.

U kontroliranim i nekontroliranim razdobljima pivotalnih ispitivanja s medijanom praćenja do 3 godine druge zloćudne bolesti osim melanoma, nemelanomskog raka kože i limfoma dijagnosticirane su u 5 ispitanika koji su primali placebo, 21 ispitanika liječenih golimumabom u dozi od 50 mg te 34 ispitanika liječenih golimumabom u dozi od 100 mg, s incidencijom (95%, CI) na 100 ispitanik-godina praćenja od 0,48 (0,36; 0,62) za obje doze golimumaba, a 0,87 (0,28; 2,04) događaja za placebo (vidjeti dio 4.4).

Slučajevi prijavljeni u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s astmom

U jednom eksplorativnom kliničkom ispitivanju bolesnici s teškom perzistentnom astmom primili su udarnu dozu golimumaba supkutano (150% predviđene terapijske doze) u nultom tjednu, a zatim doze od 200 mg golimumaba, 100 mg golimumaba, ili 50 mg golimumaba supkutano svaka 4 tjedna, do 52. tjedna. Prijavljeno je 8 malignoma u kombiniranoj skupini bolesnika koji su se liječili golimumabom (n = 230), a niti jedan u skupini koja je primala placebo (n = 79). Limfom je prijavljen u 1 bolesnika, nemelanomski rak kože u 2, a druge zloćudne bolesti u njih 5. Nije opaženo specifično grupiranje bilo koje vrste malignoma.

Tijekom dijela ispitivanja s kontrolom placeba incidencija svih malignoma (95% CI) na 100 ispitanik-godina praćenja iznosila je u skupini liječenoj golimumabom 3,19 (1,38; 6,28). U tom ispitivanju incidencija (95% CI) limfoma na 100 ispitanik-godina praćenja u bolesnika liječenih golimumabom iznosila je 0,40 (0,01; 2,20), incidencija nemelanomskog raka kože 0,79 (0,10; 2,86), a incidencija drugih zloćudnih tumora 1,99 (0,64; 4,63). Među ispitanicima koji su primali placebo incidencija tih malignoma (95% CI) na 100 ispitanik-godina praćenja bila je 0,00 (0,00; 2,94). Značaj ovih nalaza nije poznat.

Neurološki događaji

U kontroliranim i nekontroliranim razdobljima pivotalnih ispitivanja s medijanom praćenja do 3 godine primijećena je povećana incidencija demijelinizacije u bolesnika liječenih golimumabom u dozi od 100 mg u odnosu na bolesnike liječene golimumabom u dozi od 50 mg (vidjeti dio 4.4).

Povišene razine jetrenih enzima

U kontroliranom razdoblju pivotalnih ispitivanja u bolesnika s RA i PsA blago povećanje razine ALT-a (> 1 i < 3 x iznad gornje granice normale (GGN)) nastupilo je u sličnom omjeru u bolesnika koji su primali golimumab i u bolesnika u kontrolnoj skupini (22,1% naspram 27,4% bolesnika); u ispitivanju u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom i aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza blago povećanje razine ALT-a imalo je više bolesnika koji su primali golimumab (26,9%) nego onih u kontrolnoj skupini (10,6%). U kontroliranim i nekontroliranim razdobljima pivotalnih ispitivanja u bolesnika s RA i PsA, s medijanom praćenja od približno 5 godina, incidencija blagog porasta razina ALT-a bila je slična u bolesnika koji su primali golimumab i u bolesnika kontrolne skupine u ispitivanjima reumatoidnog artritisa i psorijatičnog artritisa. U kontroliranom razdoblju pivotalnih ispitivanja uvodne terapije golimumabom u bolesnika s UC, blago povećanje razine ALT-a (> 1 i < 3 x GGN) nastupilo je u sličnom omjeru u bolesnika koji su primali golimumab i u bolesnika u kontrolnoj skupini (8,0% naspram 6,9% bolesnika). U kontroliranim i nekontroliranim razdobljima pivotalnih ispitivanja u bolesnika s UC, s medijanom praćenja od približno 2 godine, udio bolesnika s blagim porastom razina ALT-a iznosio je 24,7% u bolesnika koji su primali golimumab tijekom razdoblja održavanja u sklopu ispitivanja u bolesnika s UC.

U kontroliranom razdoblju pivotalnih ispitivanja u bolesnika s RA i AS povećanje razine ALT-a ≥ 5 x iznad GGN nije bilo često te je primijećeno u više bolesnika koji su primali golimumab (0,4% naspram 0,9%) nego u kontrolnoj skupini (0,0%). Taj trend nije opažen u bolesnika s psorijatičnim artritisom. U kontroliranim i nekontroliranim razdobljima pivotalnih ispitivanja u bolesnika s RA, PsA i AS, s medijanom praćenja od 5 godina, incidencija porasta razina ALT-a ≥ 5 x iznad GGN bila je slična u bolesnika koji su primali golimumab te u bolesnika kontrolne skupine. Općenito su ta povišenja bila asimptomatična, a abnormalne vrijednosti su se smanjile ili

vratile na normalu bilo nastavkom ili prekidom liječenja golimumabom, ili modifikacijom istodobno propisanih lijekova. Nije bilo prijavljenih slučajeva u kontroliranim i nekontroliranim razdobljima ispitivanja aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza (do 1 godine). U kontroliranim razdobljima pivotalnih ispitivanja uvodne terapije golimumabom u bolesnika s UC, povećanje razine ALT-a $\geq 5 \times$ iznad GGN nastupilo je u sličnom omjeru u bolesnika koji su primali golimumab i u bolesnika koji su primali placebo (0,3% naspram 1,0% bolesnika). U kontroliranim i nekontroliranim razdobljima pivotalnih ispitivanja u bolesnika s UC, s medijanom praćenja od približno 2 godine, udio bolesnika s porastom razina ALT-a $\geq 5 \times$ iznad GGN iznosio je 0,8% u bolesnika koji su primali golimumab tijekom razdoblja održavanja u sklopu ispitivanja u bolesnika s UC.

U sklopu pivotalnih ispitivanja u bolesnika s RA, PsA, AS i aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza, u jednog bolesnika s postojećim oštećenjem jetre iz RA ispitivanja, koji je uz golimumab primao i druge lijekove koji su mogli tome pridonijeti, razvio se neinfektivni hepatitis uz žuticu, sa smrtnim ishodom. Ne može se isključiti da je golimumab pridonio ili pogoršao stanje.

Reakcije na mjestu injekcije

U kontroliranim razdobljima pivotalnih ispitivanja reakcije na mjestu injekcije imalo je 5,4% bolesnika liječenih golimumabom, u odnosu na 2,0% bolesnika u kontrolnoj skupini. Prisustvo protutijela na golimumab može povećati rizik od reakcije na mjestu injekcije. Većina reakcija na mjestu injekcije bila je blaga ili umjerena, a najčešće su se manifestirale kao eritem na mjestu primjene injekcije. Reakcije na mjestu injekcije obično nisu zahtijevale prekid liječenja.

U kontroliranim ispitivanjima faze IIb i/ili faze III u bolesnika s RA, PsA, AS, aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza i teškom perzistentnom astmom te ispitivanjima faze II/III u bolesnika s UC ni u jednog bolesnika liječenog golimumabom nije nastupila anafilaktička reakcija.

Autoimuna protutijela

U kontroliranim i nekontroliranim razdobljima pivotalnih ispitivanja, tijekom jednogodišnjeg praćenja 3,5% bolesnika liječenih golimumabom i 2,3% bolesnika u kontrolnoj skupini postalo je po prvi puta pozitivno na antinuklearna protutijela (ANA) (s titrom od 1:160 ili višim). U bolesnika koji su na početku bili negativni na anti-dsDNA antitijela, učestalost zabilježenih pozitivnih nalaza na anti-dsDNA nakon godinu dana praćenja iznosila je 1,1%.

Pedijatrijska populacija

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

Sigurnost golimumaba ispitivala se u ispitivanju Faze III koje je uključivalo 173 bolesnika s pJIA u dobi od 2 do 17 godina. Prosječno vrijeme praćenja iznosilo je približno dvije godine. U ovom su ispitivanju vrsta i učestalost prijavljenih štetnih događaja bile slične onima primijećenima u ispitivanjima provedenima u odraslih bolesnika s RA.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U kliničkom ispitivanju primijenjene su pojedinačne intravenske doze do 10 mg/kg i nije došlo do toksičnosti koja bi ograničavala dozu. U slučaju predoziranja preporučuje se praćenje bolesnika kako bi se uočili eventualni znakovi ili simptomi nuspojava te odmah započelo odgovarajuće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, inhibitori faktora nekroze tumora alfa (TNF- α),
ATK oznaka: L04AB06

Mehanizam djelovanja

Golimumab je humano monoklonsko protutijelo koje s velikim afinitetom tvori stabilne komplekse kako s topljivim tako i s transmembranskim bioaktivnim oblicima humanog TNF- α , što sprječava vezanje TNF- α za njegove receptore.

Farmakodinamički učinci

Ispitivanja su pokazala da vezanje humanog TNF-a golimumabom neutralizira ekspresiju adhezijskih molekula E-selektina, adhezijske molekule krvožilnih stanica (VCAM)-1 i međustanične adhezijske molekule (ICAM)-1 na staničnoj površini ljudskih endotelih stanica, koju izaziva TNF- α .

Golimumab također *in vitro* inhibira TNF-om potaknuto izlučivanje interleukina (IL)-6, IL-8 kao i faktora stimulacije kolonije granulocita i makrofaga (GM-CSF) iz ljudskih endotelih stanica.

Zabilježeno je sniženje razina C-reaktivnog proteina (CRP) u odnosu na skupine koje su primale placebo, a liječenje lijekom Simponi dovelo je do značajnog smanjenja serumskih razina IL-6, ICAM-1, matriksne metaloproteinaze (MMP)-3 i vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGF) u odnosu na početne vrijednosti, u usporedbi s kontrolnom skupinom. Nadalje, razine TNF- α smanjene su u bolesnika s reumatoidnim artritismom i ankilozantnim spondilitisom, a razine IL-8 u bolesnika s psorijatičnim artritismom. Ove su promjene zabilježene na prvoj kontroli (u 4. tjednu) nakon početne primjene lijeka Simponi i općenito su se održale do 24. tjedna.

Klinička djelotvornost

Reumatoidni artritis

Djelotvornost lijeka Simponi dokazana je u tri multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja u više od 1500 bolesnika u dobi od ≥ 18 godina, kojima je dijagnosticiran umjereno do vrlo aktivan reumatoidni artritis prema kriterijima Američkog reumatološkog društva (ACR) najmanje 3 mjeseca prije probira u ispitivanje. Ti bolesnici imali su najmanje 4 otečena i 4 bolna zgloba. Simponi ili placebo primijenjeni su supkutano svaka 4 tjedna.

U ispitivanju GO-FORWARD ocijenjena su 444 bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritismom unatoč stabilnoj dozi metotreksata (MTX) od najmanje 15 mg na tjedan, koji prethodno nisu liječeni TNF-blokatorom. Bolesnici su randomizirani u skupine koje su primale placebo i MTX, Simponi 50 mg i MTX, Simponi 100 mg i MTX ili Simponi 100 mg i placebo. Bolesnici koji su primali placebo i MTX prebačeni su na Simponi 50 mg i MTX nakon 24. tjedna. U 52. tjednu bolesnici su ušli u dugotrajnu, otvorenu fazu nastavka ovog ispitivanja.

U ispitivanju GO-AFTER ocijenjeno je 445 bolesnika koji su prethodno liječeni jednim ili više TNF-blokatorima, adalimumabom, etanerceptom ili infliksimabom. Bolesnici su randomizirani u skupine koje su primale placebo, Simponi 50 mg ili Simponi 100 mg. Bolesnici su tijekom ispitivanja mogli nastaviti istodobnu DMARD terapiju metotreksatom (MTX), sulfasalazinom (SSZ), i/ili hidroksiklorokinom (HCQ). Kao razlog prekida prethodne anti-TNF terapije navedeni su nedovoljna djelotvornost (58%), nepodnošenje lijeka (13%) i/ili razlozi koji se ne odnose na sigurnost ili djelotvornost (29%, uglavnom financijski razlozi).

U ispitivanju GO-BEFORE ocijenjeno je 637 bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritismom koji prethodno nisu bili liječeni metotreksatom i nisu primali TNF-blokator. Bolesnici su bili randomizirani u skupinu koja je primala placebo i MTX, skupinu koja je primala Simponi 50 mg i MTX, skupinu koja je primala Simponi 100 mg i MTX ili skupinu koja je primala Simponi 100 mg i placebo. U 52. tjednu, bolesnici su ušli u otvorenu fazu dugotrajnog nastavka tog ispitivanja u kojem se

bolesnicima koji su primali placebo i MTX te koji su imali najmanje jedan osjetljivi ili otečeni zglobovi bili prebačeni na Simponi 50 mg i MTX.

Jedan primarni ishod u ispitivanju GO-FORWARD bio je postotak bolesnika koji su postigli odgovor ACR 20 u 14. tjednu, a drugi primarni ishod bio je poboljšanje u odnosu na početne vrijednosti u Upitniku procjene zdravlja (engl. *Health Assessment Questionnaire*, HAQ) u 24. tjednu. U ispitivanju GO-AFTER primarni je ishod bio postotak bolesnika koji su postigli odgovor ACR 20 u 14. tjednu. U ispitivanju GO-BEFORE primarni su ishodi bili postotak bolesnika koji su postigli odgovor ACR 50 u 24. tjednu i promjena u odnosu na početni broj bodova na Sharpovoj ljestvici modificiranoj prema van der Heijde (vdH-S) u 52. tjednu. Uz primarne ishode, obavljene su i dodatne procjene utjecaja liječenja lijekom Simponi na znakove i simptome artritisa, radiološki vidljiv odgovor, fizičku funkciju i zdravstveni aspekt kvalitete života.

Općenito nisu zabilježene klinički značajne razlike u mjerama djelotvornosti između režima doziranja lijeka Simponi od 50 mg i 100 mg, uz istodobno primijenjeni MTX, do 104. tjedna u ispitivanjima GO-FORWARD i GO-BEFORE te do 24. tjedna u ispitivanju GO-AFTER. U svim navedenim ispitivanjima reumatoidnog artritisa, prema ustroju ispitivanja, bolesnici u dugotrajnom produžetku ispitivanja mogli su prijeći s doze lijeka Simponi od 50 mg na 100 mg i obrnuto prema procjeni liječnika ispitivača.

Znakovi i simptomi

Ključni rezultati prema ACR kriterijima za dozu lijeka Simponi od 50 mg u 14., 24. i 52. tjednu u ispitivanjima GO-FORWARD, GO-AFTER i GO-BEFORE prikazani su u tablici 2 i opisani u nastavku. Odgovori na liječenje primijećeni su već pri prvoj kontroli (u 4. tjednu) nakon početne primjene lijeka Simponi.

U ispitivanju GO-FORWARD, od 89 ispitanika randomiziranih u skupinu koja je primala Simponi u dozi od 50 mg i MTX, 48 je i dalje primalo tu terapiju u 104. tjednu. Među njima je u 104. tjednu 40 bolesnika imalo odgovor ACR 20, 33 je imalo odgovor ACR 50, a 24 je imalo odgovor ACR 70. Među bolesnicima koji su ostali u ispitivanju i bili liječeni lijekom Simponi bile su opažene slične stope odgovora ACR 20/50/70 od 104. sve do 256. tjedna.

U ispitivanju GO-AFTER, postotak bolesnika koji su postigli odgovor ACR 20 bio je veći u skupini koja je primala Simponi nego u skupini koja je primala placebo, bez obzira na navedeni razlog za prekid jedne ili više prethodnih anti-TNF terapija.

Tablica 2
Ključni rezultati djelotvornosti iz kontroliranih ispitivanja GO-FORWARD, GO-AFTER i GO-BEFORE

	GO-FORWARD Aktivni RA unatoč primjeni MTX		GO-AFTER Aktivni RA, prethodno liječen jednim ili više TNF-blokatora		GO-BEFORE Aktivni RA, bez prethodne primjene MTX	
	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n ^a	133	89	150	147	160	159
Bolesnici koji su odgovorili na liječenje, % bolesnika						
ACR 20						
14. tjedan	33%	55%*	18%	35%*	NP	NP
24. tjedan	28%	60%*	16%	31% p = 0,002	49%	62%
52. tjedan	NP	NP	NP	NP	52%	60%
ACR 50						
14. tjedan	10%	35%*	7%	15% p = 0,021	NP	NP

24. tjedan	14%	37%*	4%	16%*	29%	40%
52. tjedan	NP	NP	NP	NP	36%	42%
ACR 70						
14. tjedan	4%	14% p = 0,008	2%	10% p = 0,005	NP	NP
24. tjedan	5%	20%*	2%	9% p = 0,009	16%	24%
52. tjedan	NP	NP	NP	NP	22%	28%

^a n se odnosi na randomizirane bolesnike; stvarni broj bolesnika koje je bilo moguće ocijeniti za pojedini ishod može se razlikovati po vremenskim točkama procjene.

* p ≤ 0,001

NP: nije primjenjivo

U ispitivanju GO-BEFORE primarna analiza bolesnika s umjerenim do teškim reumatoidnim artritismom (kombinirale su se skupine koje su primale Simponi od 50 i 100 mg i MTX nasuprot skupini koja je primala samo MTX za odgovor ACR 50) nije pokazala statistički značajnu razliku u 24. tjednu (p = 0,053). U 52. tjednu u ukupnoj je populaciji postotak bolesnika koji su postigli odgovor ACR u skupini koja je primala Simponi 50 mg i MTX bio općenito veći, ali ne i statistički značajno različit od onog u skupini koja je primala samo MTX (vidjeti Tablicu 2). Dodatne analize provedene su u podskupinama reprezentativnima za navedenu populaciju bolesnika s teškim, aktivnim i progresivnim reumatoidnim artritismom. Pokazalo se da Simponi 50 mg + MTX općenito ima veći učinak nego sam MTX u navedenoj populaciji u usporedbi s ukupnom populacijom bolesnika.

U ispitivanjima GO-FORWARD i GO-AFTER, klinički važni i statistički značajni odgovori na ljestvici aktivnosti bolesti (engl. *Disease Activity Scale*, DAS) 28 opaženi su u svakoj prethodno određenoj vremenskoj točki, u 14. i 24. tjednu (p ≤ 0,001). Odgovor DAS28 kod bolesnika koji su nastavili liječenje lijekom Simponi te koje im je randomizacijom bilo dodijeljeno na početku ispitivanja održao se do 104. tjedna. Među bolesnicima koji su ostali u ispitivanju i bili liječeni lijekom Simponi odgovori DAS28 bili su slični od 104. do 256. tjedna.

U ispitivanju GO-BEFORE mjerio se glavni klinički odgovor, koji se definirao kao neprekidno prisutan odgovor ACR 70 tijekom razdoblja od 6 mjeseci. U 52. tjednu, 15% bolesnika u skupini koja je primala Simponi 50 mg i MTX postignut je glavni klinički odgovor u odnosu na 7% bolesnika u skupini koja je primala placebo i MTX (p = 0,018). Od 159 ispitanika randomiziranih u skupinu koja je primala Simponi 50 mg i MTX, 96 je i dalje bilo na toj terapiji u 104. tjednu. Među njima je u 104. tjednu 85 bolesnika imalo odgovor ACR 20, 66 je imalo odgovor ACR 50, a 53 je imalo odgovor ACR 70. Među bolesnicima koji su ostali u ispitivanju i bili liječeni lijekom Simponi bile su opažene slične stope odgovora ACR 20/50/70 od 104. do 256. tjedna.

Radiološki odgovor

U ispitivanju GO-BEFORE za procjenu stupnja strukturalnog oštećenja koristila se promjena u broju bodova na vdH-S ljestvici u odnosu na početnu vrijednost, kompozitni rezultat strukturalnog oštećenja koji radiološki mjeri broj i veličinu erozija zglobova i stupanj suženja zglobnog prostora na šakama/zapešćima i stopalima. Ključni rezultati za dozu lijeka Simponi od 50 mg u 52. tjednu prikazani su u tablici 3.

Broj bolesnika u kojih nije bilo novih erozija ili je promjena u odnosu na početno stanje ukupnog broja bodova na vdH-S ljestvici iznosila ≤ 0 bio je značajno veći u skupini liječenoj lijekom Simponi nego u kontrolnoj skupini (p = 0,003). Radiološki učinci primijećeni u 52. tjednu održali su se do 104. tjedna. Među bolesnicima koji su ostali u ispitivanju i bili liječeni lijekom Simponi radiografski učinci bili su slični od 104. do 256. tjedna.

Tablica 3
Srednja vrijednost (SD) radiološki vidljivih promjena u odnosu na početno stanje ukupnog broja vdH-S bodova u 52. tjednu u ukupnoj populaciji u ispitivanju GO-BEFORE

	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n ^a	160	159
Ukupni broj bodova		
Početni broj bodova	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Promjena u odnosu na početni broj bodova	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Bodovi za eroziju		
Početni broj bodova	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Promjena u odnosu na početni broj bodova	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
JSN bodovi		
Početni broj bodova	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Promjena u odnosu na početni broj bodova	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

^a n je broj randomiziranih bolesnika

* p = 0,015

** p = 0,044

Fizička funkcija i zdravstveni aspekt kvalitete života

Fizička funkcija i stupanj invalidnosti procijenjeni su kao poseban ishod iz ispitivanja GO-FORWARD i GO-AFTER pomoću indeksa invalidnosti iz upitnika HAQ DI. U tim ispitivanjima je s lijekom Simponi postignuto klinički vrijedno i statistički značajno poboljšanje rezultata HAQ DI u 24. tjednu u odnosu na početne vrijednosti, u usporedbi s kontrolnom skupinom. Kod bolesnika koji su nastavili liječenje lijekom Simponi koje im je randomizacijom bilo dodijeljeno na početku ispitivanja poboljšanje rezultata HAQ DI održalo se do 104. tjedna. Među bolesnicima koji su ostali u ispitivanju i bili liječeni lijekom Simponi poboljšanje u HAQ DI bilo je slično od 104. do 256. tjedna.

U ispitivanju GO-FORWARD pokazano je klinički vrijedno i statistički značajno poboljšanje zdravstvenog aspekta kvalitete života u 24. tjednu, mjereno rezultatom fizičke komponente upitnika SF-36 u bolesnika liječenih lijekom Simponi naspram onih koji su primali placebo. Kod bolesnika koji su nastavili liječenje lijekom Simponi koje im je randomizacijom bilo dodijeljeno na početku ispitivanja, poboljšanje SF-36 fizičke komponente održalo se do 104. tjedna. Među bolesnicima koji su ostali u ispitivanju i bili liječeni lijekom Simponi poboljšanje na fizičkoj komponenti upitnika SF-36 bilo je slično od 104. do 256. tjedna. U ispitivanjima GO-FORWARD i GO-AFTER zabilježeno je statistički značajno poboljšanje parametra umora, mjereno ljestvicom umora sustava upitnika Funkcionalne procjene terapije kroničnih bolesti (FACIT-F).

Psorijatični artritis

Sigurnost i djelotvornost lijeka Simponi procijenjeni su u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju (GO-REVEAL) u 405 odraslih bolesnika s aktivnim psorijatičnim artritisom (≥ 3 otečena i ≥ 3 bolna zglobova) unatoč liječenju nesteroidnim antireumaticima ili DMARD terapiji. Bolesnici su u tom ispitivanju imali dijagnozu psorijatičnog artritisa najmanje 6 mjeseci i najmanje blagi stupanj bolesti. Uključeni su bolesnici sa svakim podtipom psorijatičnog artritisa, uključujući poliarтикуlarni artritis bez reumatoidnih čvorića (43%), asimetrični periferni artritis (30%), artritis distalnih interfalangealnih zglobova (15%), spondilitis s perifernim artritisom (11%) i mutilirajući artritis (1%). Nije bilo dopušteno prethodno liječenje TNF-blokatorima. Simponi ili placebo primijenjeni su supkutano svaka 4 tjedna. Bolesnici su nasumce podijeljeni u skupine koje su primale placebo, Simponi 50 mg ili Simponi 100 mg. Bolesnici koji su primali placebo prebačeni su na Simponi 50 mg nakon 24. tjedna. Bolesnici su ušli u dugotrajni produžetak ispitivanja otvorenog tipa u 52. tjednu. Otprilike 48% bolesnika nastavilo je primati stabilne doze metotreksata (≤ 25 mg na tjedan). Primarni ishodi bili su postotak bolesnika koji su postigli odgovor ACR 20 u 14. tjednu i promjena u odnosu na početnu vrijednost ukupnog broja vdH-S bodova za psorijatični artritis u 24. tjednu.

Općenito, nisu opažene klinički značajne razlike u mjerilima djelotvornosti između režima doziranja lijeka Simponi od 50 mg i 100 mg do 104. tjedna. Prema ustroju ispitivanja, bolesnici u dugotrajnom produžetku ispitivanja mogli su prijeći s doze lijeka Simponi od 50 mg na 100 mg i obrnuto prema procjeni liječnika ispitivača.

Znakovi i simptomi

Ključni rezultati za dozu od 50 mg u 14. i 24. tjednu prikazani su u tablici 4 i opisani u nastavku.

Tablica 4
Ključni rezultati djelotvornosti iz ispitivanja GO-REVEAL

	Placebo	Simponi 50 mg*
n ^a	113	146
Bolesnici koji su odgovorili na liječenje, % bolesnika		
ACR 20		
14. tjedan	9%	51%
24. tjedan	12%	52%
ACR 50		
14. tjedan	2%	30%
24. tjedan	4%	32%
ACR 70		
14. tjedan	1%	12%
24. tjedan	1%	19%
PASI^b 75^c		
14. tjedan	3%	40%
24. tjedan	1%	56%

* p < 0,05 za sve usporedbe;

^a n se odnosi na randomizirane bolesnike; stvarni broj bolesnika koje je bilo moguće ocijeniti za svaki pojedini ishod može se razlikovati po vremenskim točkama procjene.

^b Psoriasis Area and Severity Index

^c na temelju podskupa bolesnika s površinom tijela zahvaćenom psorijazom (BSA) ≥ 3% na početku ispitivanja, 79 bolesnika (69,9%) u skupini koja je primala placebo i 109 (74,3%) u skupini koja je primala Simponi 50 mg.

Odgovori su zabilježeni na prvom kontrolnom pregledu nakon početne primjene lijeka Simponi (4. tjedan). Slični odgovori ACR 20 u 14. tjednu opaženi su u bolesnika s poliartrikularnim artritismom bez reumatoidnih čvorića i s asimetričnim perifernim artritismom. Broj bolesnika s drugim podtipovima psorijatičnog artritisa bio je premalen da bi omogućio smislenu procjenu. Zabilježeni odgovori u skupinama liječenim lijekom Simponi bili su slični u bolesnika koji su istodobno primali MTX i u onih koji ga nisu uzimali. Od 146 bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala Simponi 50 mg, 70 ih je i dalje uzimalo tu terapiju u 104. tjednu. Od tih 70 bolesnika, 64 je imalo odgovor ACR 20, 46 je imalo odgovor ACR 50, a 31 bolesnik imao je odgovor ACR 70. Među bolesnicima koji su ostali u ispitivanju i bili liječeni lijekom Simponi bile su opažene slične stope odgovora ACR 20/50/70 od 104. do 256. tjedna.

U 14. i 24. tjednu bili su primijećeni i statistički značajni odgovori DAS28 (p < 0,05).

U bolesnika liječenih lijekom Simponi opažena su poboljšanja parametara periferne aktivnosti psorijatičnog artritisa (npr. broja otečenih zglobova, broja bolnih/osjetljivih zglobova, daktilitisa i enteazitisa) u 24. tjednu. Liječenje lijekom Simponi dovelo je do značajnog poboljšanja fizičke funkcije, procijenjene upitnikom HAQ DI, kao i do značajnog poboljšanja zdravstvenog aspekta kvalitete života, mjereno zbrojem bodova za fizičku i mentalnu komponentu upitnika SF-36. U bolesnika koji su nastavili uzimati Simponi koji im je randomizacijom bio dodijeljen na početku ispitivanja odgovori DAS28 i HAQ DI održali su se do 104. tjedna. Među bolesnicima koji su ostali u ispitivanju i bili liječeni lijekom Simponi odgovori DAS28 i HAQ DI bili su slični od 104. do 256. tjedna.

Radiološki odgovor

Strukturalno oštećenje obiju šaka i stopala procijenilo se radiološki na temelju promjene broja vdH-S bodova u odnosu na početnu vrijednost, s time da se bodovanje prilagodilo za psorijatični artritis dodavanjem distalnih interfalangealnih zglobova šake.

Liječenje lijekom Simponi u dozi od 50 mg usporilo je napredovanje oštećenja perifernih zglobova u odnosu na placebo kako se pokazalo u 24. tjednu mjerenjem promjene u odnosu na početni ukupni broj bodova na Sharpovoj ljestvici modificiranoj prema van der Heijdeu (vdH-S) (srednja vrijednost $\pm$ SD bila je $0,27 \pm 1,3$ u skupini koja je primala placebo i $-0,16 \pm 1,3$ u skupini koja je primala Simponi; $p = 0,011$). Od 146 bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala Simponi 50 mg radiološki podaci iz 52. tjedna bili su dostupni za 126 bolesnika od kojih 77% nije imalo vidljivo napredovanje oštećenja u odnosu na početno stanje. U 104. tjednu radiološki podaci bili su dostupni za 114 bolesnika od kojih 77% nije imalo vidljivo pogoršanje u odnosu na početno stanje. Među bolesnicima koji su ostali u ispitivanju i bili liječeni lijekom Simponi, udio bolesnika u kojih nije došlo do progresije u odnosu na početno stanje bio je sličan od 104. do 256. tjedna.

Aksijalni spondiloartritis

Ankilozantni spondilitis

Sigurnost i djelotvornost lijeka Simponi procijenjeni su u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju (GO-RAISE) na 356 odraslih bolesnika s aktivnim ankilozantnim spondilitisom (definiranim rezultatom ≥ 4 prema Bath indeksu aktivnosti ankilozantnog spondilitisa (BASDAI) i rezultatom ≥ 4 na vizualnoj analognoj skali (VAS) za ukupnu jačinu boli u kralježnici od 0 do 10 cm). Bolesnici uključeni u ovo ispitivanje imali su aktivni oblik bolesti unatoč postojećem ili prethodnom liječenju nesteroidnim antireumaticima ili terapiji DMARD i nisu nikada prije liječeni anti-TNF terapijom. Simponi ili placebo primijenjeni su supkutano svaka 4 tjedna. Bolesnici su nasumce podijeljeni u skupine koje su primale placebo, Simponi 50 mg ili Simponi 100 mg i mogli su nastaviti s istodobnom DMARD terapijom (MTX, sulfasalazin i/ili hidroksiklorokin). Primarni ishod bio je postotak bolesnika koji su postigli odgovor ASAS 20 na ljestvici studijske skupine za ocjenu ankilozantnog spondilitisa (engl. *Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group*, ASAS) u 14. tjednu. Prikupljeni su i analizirani podaci o djelotvornosti s kontrolom placeba do 24. tjedna.

Najvažniji rezultati za dozu od 50 mg prikazani su u tablici 5 i opisani u daljnjem tekstu. Općenito, nisu opažene klinički značajne razlike u mjerilima učinkovitosti između režima doziranja lijeka Simponi od 50 mg i 100 mg do 24. tjedna. Prema ustroju ispitivanja, bolesnici u dugotrajnom produžetku ispitivanja mogli su prelaziti s doze lijeka Simponi od 50 mg na 100 mg i obrnuto prema procjeni liječnika ispitivača.

Tablica 5
Ključni rezultati djelotvornosti iz ispitivanja GO-RAISE.

	Placebo	Simponi 50 mg*
n ^a	78	138
Bolesnici koji su odgovorili na liječenje, % bolesnika		
ASAS 20		
14. tjedan	22%	59%
24. tjedan	23%	56%
ASAS 40		
14. tjedan	15%	45%
24. tjedan	15%	44%
ASAS 5/6		
14. tjedan	8%	50%
24. tjedan	13%	49%

* $p \leq 0,001$ za sve usporedbe

^a n se odnosi na randomizirane bolesnike; stvarni broj bolesnika koje je bilo moguće ocijeniti za pojedini ishod može se razlikovati po vremenskim točkama procjene

Među bolesnicima koji su ostali u ispitivanju i bili liječeni lijekom Simponi, udio bolesnika s odgovorom ASAS 20 i ASAS 40 bio je sličan od 24. do 256. tjedna

U 14. i 24. tjednu primijećeni su statistički značajni odgovori i za BASDAI 50, 70 i 90 ($p \leq 0,017$). Poboljšanja u ključnim mjerilima aktivnosti bolesti zabilježena su na prvom kontrolnom pregledu nakon početne primjene lijeka Simponi (4. tjedan) i održala su se do 24. tjedna. Među bolesnicima koji su ostali u ispitivanju i bili liječeni lijekom Simponi bile su opažene slične stope promjene od početnog stanja u BASDAI indeksu od 24. do 256. tjedna. U bolesnika je zabilježena konzistentna djelotvornost bez obzira na DMARD terapiju (MTX, sulfasalazin i/ili hidroksiklorokin), status antigena HLA-B27, ili početne razine CRP, kako je procijenjeno odgovorima ASAS 20 u 14. tjednu.

Liječenje lijekom Simponi dovelo je do značajnog poboljšanja fizičke funkcije, procijenjene promjenama u odnosu na početne vrijednosti Bath indeksa funkcije u ankilozantnom spondilitisu (BASFI) u 14. i 24. tjednu. Zdravstveni aspekt kvalitete života, mjereno zbrojem bodova za fizičku komponentu upitnika SF-36, također je bio značajno poboljšan u 14. i 24. tjednu. Među bolesnicima koji su ostali u ispitivanju i bili liječeni lijekom Simponi poboljšanje fizičke funkcije i zdravstvenog aspekta kvalitete života bili su slični od 24. do 256. tjedna.

Aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza

GO-AHEAD

Sigurnost i djelotvornost lijeka Simponi bile su procijenjene u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju (GO-AHEAD) u 197 odraslih bolesnika s teškim aktivnim aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza (definiranih kao oni bolesnici koji zadovoljavaju kriterije klasifikacije ASAS za aksijalni spondiloartritis, ali koji nisu zadovoljili modificirane njujorške kriterije za AS). Bolesnici uključeni u ovo ispitivanje imali su aktivnu bolest (definiranu kao BASDAI ≥ 4 i rezultat na vizualnoj analognoj ljestvici (VAS) za bol u cijelim leđima ≥ 4 , oba na ljestvici od 0 do 10 cm) usprkos trenutnoj ili prethodnoj terapiji NSAIL-om i prethodno nisu bili liječeni nikakvim biološkim lijekovima niti anti-TNF terapijom. Bolesnici su bili nasumično raspoređeni da primaju placebo ili Simponi u supkutanoj dozi od 50 mg svaka 4 tjedna. U 16. tjednu, bolesnici su ušli u razdoblje otvorenog liječenja u kojem su, do 48. tjedna, svi primali Simponi u supkutanoj dozi od 50 mg svaka 4 tjedna, s time da se procjena djelotvornosti provodila do 52. tjedna, a sigurnost pratila do 60. tjedna. Približno je 93% bolesnika koji su primali Simponi na početku otvorenog produžetka ispitivanja (16 tjedana) nastavilo primati liječenje do kraja ispitivanja (52 tjedna). Analize su provedene i na cjelokupnoj liječenoj populaciji (engl. *All Treated* [AT], N = 197) i na populaciji s objektivnim znakovima upale (engl. *Objective Signs of Inflammation* [OSI], N = 158, definiranoj povišenim CRP-om i/ili dokazanim sakroileitisom na MRI na početku ispitivanja). Placebom kontrolirani podaci o djelotvornosti prikupljeni do 16. tjedna bili su analizirani u 16. tjednu. Primarni ishod bio je udio bolesnika koji su u 16. tjednu postigli odgovor ASAS 20. Ključni rezultati prikazani su u tablici 6 i opisani niže.

Tablica 6
Ključni ishodi djelotvornosti u ispitivanju GO-AHEAD u 16. tjednu

Poboljšanja znakova i simptoma				
	Cjelokupna liječena populacija (AT)		Populacija s objektivnim znakovima upale (OSI)	
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n ^a	100	97	80	78
% bolesnika s odgovorom				
ASAS 20	40%	71%**	38%	77%**
ASAS 40	23%	57%**	23%	60%**
ASAS 5/6	23%	54%**	23%	63%**
ASAS djelomična remisija	18%	33%*	19%	35%*
ASDAS-C ^b < 1,3	13%	33%*	16%	35%*
BASDAI 50	30%	58%**	29%	59%**

Inhibicija upale u sakroilijačnim (SI) zglobovima mjereno pomoću MRI				
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n ^c	87	74	69	61
Srednja vrijednost promjene u SPARCC ^d MRI rezultatu za sakroilijakalne zglobove	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

^a n predstavlja randomizirane i liječene bolesnike

^b Rezultat na ljestvici aktivnosti bolesti kod ankilozantnog spondilitisa za C-reaktivni protein (engl. *Ankylolyosing Spondylitis Disease Activity Score C-Reactive Protein*) (AT-Placebo, N = 90; AT-Simponi 50 mg, N = 88; OSI-Placebo, N = 71; OSI-Simponi 50 mg, N = 71)

^c n predstavlja broj bolesnika s MRI podacima na početku i u 16. tjednu ispitivanja

^d SPARCC (Konzorcij za istraživanje spondiloartritisa Kanade)

** p < 0,0001 za usporedbe Simponi naspram placebo

* p < 0,05 za usporedbe Simponi naspram placebo

U bolesnika liječenih lijekom Simponi u dozi od 50 mg pokazalo se statistički značajno poboljšanje u znakovima i simptomima teškog aktivnog aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza u usporedbi s placebom u 16. tjednu (tablica 6). Poboljšanja su bila opažena na prvom pregledu (4. tjedan) nakon prve primjene lijeka Simponi. Rezultat SPARCC mjereno pomoću MRI pokazao je statistički značajno smanjenje upale sakroilijačnih zglobova u 16. tjednu u bolesnika liječenih lijekom Simponi u dozi od 50 mg u usporedbi s placebom (tablica 6). Bol procijenjena pomoću VAS za bol u cijelim leđima i noćnu bol u leđima i aktivnost bolesti mjerena pomoću ASDAS-C pokazali su statistički značajno poboljšanje od početka do 16. tjedna u bolesnika liječenih lijekom Simponi u dozi od 50 mg u usporedbi s placebom (p < 0,0001).

U usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo, u bolesnika liječenih lijekom Simponi u dozi od 50 mg pokazana su statistički značajna poboljšanja u mobilnosti kralježnice procijenjenoj pomoću BASMI (Bath metrološki indeks aktivnosti ankilozantnog spondilitisa) i fizičkoj funkciji procijenjenoj pomoću BASFI (p < 0,0001). U usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo, bolesnici liječeni lijekom Simponi imali su značajno veće poboljšanje zdravstvenog aspekta kvalitete života procijenjenog pomoću ASQoL, EQ-5D i fizičke i mentalne komponente na upitniku SF-36, te su osjetili značajno veće poboljšanje u produktivnosti procijenjeno većim smanjenjem narušenosti ukupne radne sposobnosti i aktivnosti procijenjeno pomoću upitnika WPAI.

Za sve gore opisane ishode također su pokazani statistički značajni rezultati u populaciji OSI u 16. tjednu.

U populaciji AT kao i u populaciji OSI, poboljšanje znakova i simptoma, mobilnosti kralježnice, fizičke funkcije, kvalitete života i produktivnosti opaženo u 16. tjednu u bolesnika liječenih lijekom Simponi u dozi od 50 mg nastavilo se u onih koji su ostali u ispitivanju u 52. tjednu.

GO-BACK

Djelotvornost i sigurnost nastavka liječenja golimumabom (uz punu ili smanjenu učestalost doziranja) u odnosu na prekid liječenja procijenjene su u odraslih bolesnika (u dobi od 18-45 godina) s aktivnim aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza koji su ostvarili održanu remisiju tijekom 10 mjeseci otvorenog liječenja lijekom Simponi primijenjenog jednom mjesečno (ispitivanje GO-BACK). Pogodni bolesnici (oni koji su postigli klinički odgovor do 4. mjeseca te imali status neaktivne bolesti [ASDAS rezultat < 1,3] i u 7. i u 10. mjesecu) koji su ušli u fazu dvostruko slijepog prekida liječenja randomizirani su za nastavak liječenja lijekom Simponi jednom mjesečno (puni režim liječenja, N = 63) ili jednom svaka 2 mjeseca (reducirani režim liječenja, N = 63) ili za primjenu placeba jednom mjesečno (prekid liječenja, N = 62) tijekom približno 12 mjeseci.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bio je udio bolesnika bez razbuktavanja aktivnosti bolesti. Bolesnici u kojih je došlo do razbuktavanja bolesti, tj. oni kojima je pri 2 uzastopne procjene izmjeren ili apsolutni ASDAS rezultat ≥ 2,1 ili povećanje ASDAS rezultata nakon prekida liječenja za ≥ 1,1 bod

u odnosu na rezultat iz 10. mjeseca (završetak razdoblja otvorenog liječenja), ponovno su počeli primati Simponi jednom mjesečno u fazi otvorenog ponovnog liječenja da bi se okarakterizirao klinički odgovor.

Klinički odgovor nakon dvostruko slijepog prekida liječenja

Među 188 bolesnika s neaktivnom bolešću koji su primili najmanje jednu dozu u sklopu dvostruko slijepog liječenja, značajno ($p < 0,001$) veći udio bolesnika nije doživio razbuktavanje bolesti uz nastavak liječenja lijekom Simponi, bilo u punom (84,1%) ili reduciranom (68,3%) režimu liječenja, u usporedbi s prekidom liječenja (33,9%) (Tablica 7).

Tablica 7
Analiza udjela sudionika bez razbuktavanja bolesti^a
Potpuni skup podataka za analizu (2. razdoblje – dvostruko slijepo)

Liječenje	n/N	%	Razlika u odnosu na placebo (%)	
			Procjena (95% CI) ^b	p-vrijednost ^b
GLM s.c. 1 x mjesečno	53/63	84,1	50,2 (34,1; 63,6)	< 0,001
GLM s.c. svaka 2 mjeseca	43/63	68,3	34,4 (17,0; 49,7)	< 0,001
Placebo	21/62	33,9		

Potpuni skup podataka za analizu uključuje sve randomizirane sudionike koji su postigli status neaktivne bolesti u 1. razdoblju i primili najmanje jednu dozu zaslijepljene ispitivane terapije.

^a Definirano kao apsolutni ASDAS rezultat $\geq 2,1$ ili povećanje ASDAS rezultata nakon prekida liječenja za $\geq 1,1$ bod u odnosu na rezultat iz 10. mjeseca (posjet br. 23) pri 2 uzastopna posjeta.

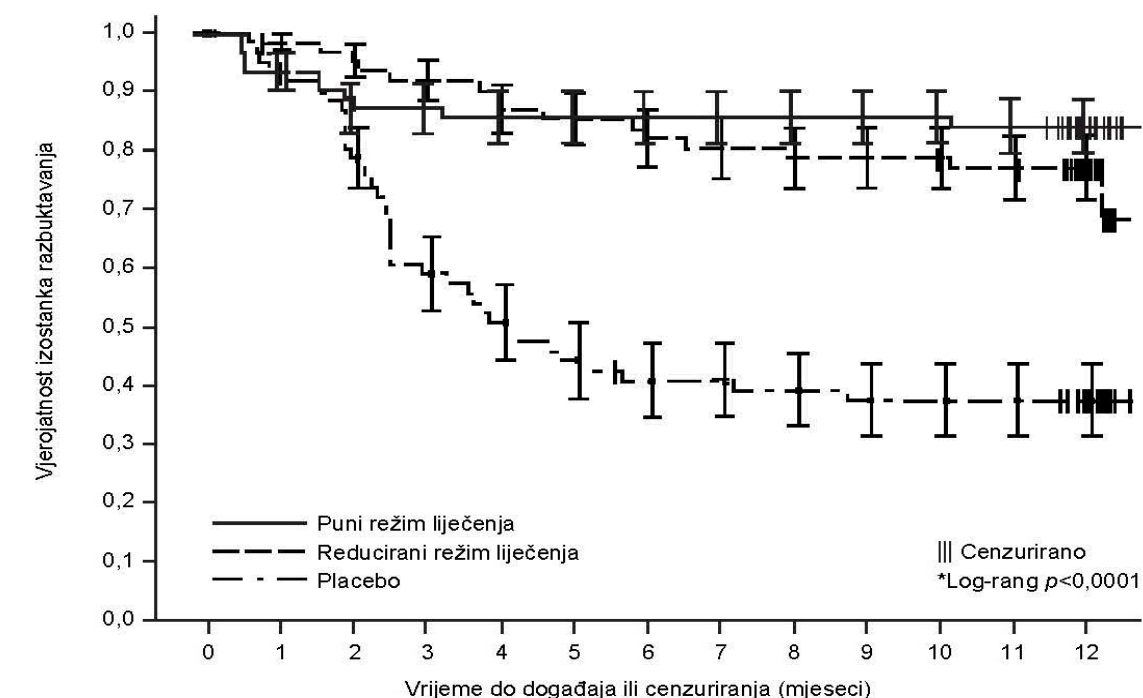
^b Stopa pogreške tipa I u višestrukim usporedbama terapija (GLM s.c. jedanput mjesečno naspram placeba te GLM s.c. jedanput svaka 2 mjeseca naspram placeba) kontrolirala se primjenom sekvencijskog (*step-down*) postupka testiranja. Dobivena je temeljem stratificirane Miettinenove i Nurminenove metode, pri čemu je stratifikacijski faktor bila razina CRP-a (> 6 mg/l ili ≤ 6 mg/l).

Za sudionike koji su sudjelovanje u 2. razdoblju prekinuli prijevremeno i prije „razbuktavanja“ smatra se da su imali „razbuktavanje“.

N = ukupan broj sudionika; n = broj sudionika bez razbuktavanja; GLM = golimumab; s.c. = supkutano.

Razlika u vremenu do prvog razbuktavanja bolesti između skupine koja je prekinula liječenje i svake od skupina koje su nastavile liječenje lijekom Simponi prikazana je na Slici 1 (log-rang $p < 0,0001$ za svaku usporedbu). U skupini koja je primala placebo, razbuktavanja su započela približno 2 mjeseca nakon prestanka liječenja lijekom Simponi, a većina je razbuktavanja zabilježena unutar 4 mjeseca od prekida liječenja (Slika 1).

Slika 1: Kaplan-Meierova analiza vremena do prvog razbuktavanja bolesti



Sudionici pod rizikom												
GLM 1 x mj.	63	59	55	55	54	54	54	54	54	54	53	24
GLM svaka 2 mj.	63	61	58	56	53	52	50	49	48	48	45	19
PBO	62	57	48	36	31	27	24	24	23	22	22	10

*Mjera ishoda nije prilagođena za višestrukost. Stratificirano prema razini CRP-a (> 6 mg/l ili ≤ 6 mg/l). Razbuktavanje se definiralo kao apsolutni ASDAS rezultat $\geq 2,1$ ili povećanje ASDAS rezultata nakon prekida liječenja za $\geq 1,1$ bod u odnosu na rezultat iz 10. mjeseca (posjet br. 23) pri 2 uzastopna posjeta. Sudionici u kojih nije došlo do razbuktavanja cenzurirani su u trenutku prekida liječenja ili u 13. mjesecu dvostruko slijepog liječenja u 2. razdoblju. Početak 2. razdoblja predstavlja 1. dan Kaplan-Meierove analize za potpun skup podataka za analizu.

Klinički odgovor na ponovno liječenje zbog razbuktavanja bolesti

Klinički odgovor definirao se kao poboljšanje BASDAI rezultata za ≥ 2 boda ili $\geq 50\%$ u odnosu na srednju vrijednost 2 uzastopna BASDAI rezultata pripisana razbuktavanju bolesti. Od 53 sudionika koja su primala reducirani režim liječenja ili prekinula liječenje i imala potvrđeno razbuktavanje bolesti, 51 (96,2%) je ostvario klinički odgovor na Simponi unutar prva 3 mjeseca od ponovnog uvođenja liječenja, premda je manji broj njih (71,7%) uspio održati odgovor tijekom sva 3 mjeseca.

Ulcerozni kolitis

Djelotvornost lijeka Simponi ispitana je u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana klinička ispitivanja u odraslih bolesnika.

U ispitivanju uvodne terapije (PURSUIT-Induction) ocijenjeni su bolesnici s umjerenim do teškim oblikom aktivnog ulceroznog kolitisa (Mayo bodovi 6 do 12; endoskopski podrezultat ≥ 2) koji na konvencionalnu terapiju nisu na odgovarajući način odgovorili ili je nisu podnosili, ili su bili ovisni o kortikosteroidima. U dijelu ispitivanja namijenjenom potvrđivanju doze, 761 bolesnik randomiziran je u skupinu koja je u 0. tjednu primila Simponi u supkutanoj dozi od 400 mg, a zatim u 2. tjednu dozu od 200 mg, skupinu koja je u 0. tjednu primila Simponi u supkutanoj dozi od 200 mg, a zatim u 2. tjednu dozu od 100 mg ili u skupinu koja je u 0. i u 2. tjednu primila supkutanu dozu placeba. Bila je dopuštena istodobna primjena stabilnih doza peroralnih aminosalicilata, kortikosteroida i/ili imunomodulatora. U tom je ispitivanju ocijenjena djelotvornost lijeka Simponi do 6 tjedana liječenja.

Rezultati ispitivanja terapije održavanja (PURSUIT-Maintenance) temeljili su se na ocjeni 456 bolesnika koji su ostvarili klinički odgovor na prethodnu uvodnu terapiju lijekom Simponi. Bolesnici su randomizirani u skupinu koja je svaka 4 tjedna primala supkutanu dozu lijeka Simponi od 50 mg, 100 mg ili placebo. Bila je dopuštena istodobna primjena stabilnih doza peroralnih

aminosalicilata i/ili imunomodulatora. Primjena kortikosteroida morala se postupno smanjivati na početku ispitivanja terapije održavanja. U tom je ispitivanju ocijenjena djelotvornost lijeka Simponi do 54. tjedna liječenja. Bolesnici koji su završili sva 54 tjedna ispitivanja terapije održavanja nastavili su liječenje u produžetku ispitivanja, a djelotvornost se procjenjivala do 216. tjedna. Procjena djelotvornosti u produžetku ispitivanja temeljila se na promjenama u primjeni kortikosteroida, aktivnosti bolesti prema općoj procjeni liječnika (engl. *Physician's Global Assessment*, PGA) i poboljšanju kvalitete života mjerene upitnikom za procjenu kvalitete života bolesnika s upalnim bolestima crijeva (engl. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ).

Tablica 8
Ključni rezultati djelotvornosti iz ispitivanja PURSUIT – Induction i
PURSUIT – Maintenance

PURSUIT-Induction			
	Placebo N = 251	Simponi 200/100 mg N = 253	
Postotak bolesnika			
Bolesnici s kliničkim odgovorom u 6. tjednu ^a	30%	51%**	
Bolesnici u kliničkoj remisiji u 6. tjednu ^b	6%	18%**	
Bolesnici s cijeljenjem sluznice u 6. tjednu ^c	29%	42%*	
PURSUIT-Maintenance			
	Placebo ^d N = 154	Simponi 50 mg N = 151	Simponi 100 mg N = 151
Postotak bolesnika			
Održan odgovor (bolesnici s kliničkim odgovorom do 54. tjedna) ^e	31%	47%*	50%**
Održana remisija (bolesnici u kliničkoj remisiji i u 30. i u 54. tjednu) ^f	16%	23% ^g	28%*

N = broj bolesnika

** $p \leq 0,001$

* $p \leq 0,01$

^a Definirano kao smanjenje Mayo rezultata za $\geq 30\%$ i ≥ 3 boda u odnosu na početnu vrijednost, uz smanjenje podrezultata rektalnog krvarenja za ≥ 1 ili podrezultat rektalnog krvarenja 0 ili 1.

^b Definirano kao Mayo rezultat ≤ 2 boda, pri čemu nijedan podrezultat nije > 1

^c Definirano kao endoskopski podrezultat 0 ili 1 u sklopu Mayo rezultata.

^d Samo uvodna terapija lijekom Simponi.

^e U bolesnika se aktivnost ulceroznog kolitisa ocjenjivala svaka 4 tjedna djelomičnim Mayo rezultatom (gubitak odgovora potvrđen je endoskopijom). Dakle, bolesnik s održanim odgovorom imao je kontinuiran klinički odgovor pri svakoj procjeni do 54. tjedna liječenja.

^f Bolesnik je morao biti u remisiji i u 30. i u 54. tjednu (bez znakova gubitka odgovora u bilo kojem trenutku do 54. tjedna liječenja) kako bi postigao trajnu remisiju.

^g Među bolesnicima tjelesne težine manje od 80 kg, održan klinički odgovor primijećen je u većeg udjela bolesnika koji su primali terapiju održavanja u dozi od 50 mg nego u bolesnika koji su primali placebo.

Održano cijeljenje sluznice (bolesnici s cijeljenjem sluznice i u 30. i u 54. tjednu) primijećeno je u većeg broja bolesnika liječenih lijekom Simponi u dozi od 50 mg (42%, nominalna p vrijednost $< 0,05$) i 100 mg (42%, $p < 0,005$) nego u bolesnika koji su primali placebo (27%).

Od 54% bolesnika (247/456) koji su na početku ispitivanja PURSUIT-Maintenance istodobno primali kortikosteroide, održan klinički odgovor do 54. tjedna bez istodobne primjene kortikosteroida u 54. tjednu zabilježen je u većeg udjela bolesnika koji su primali lijek u dozi od 50 mg (38%, 30/78) i 100 mg (30%, 25/82) u odnosu na bolesnike koji su primali placebo (21%, 18/87). Udio bolesnika koji su prestali s primjenom kortikosteroida do 54. tjedna liječenja bio je veći u skupinama koje su primale lijek u dozi od 50 mg (41%, 32/78) i 100 mg (33%, 27/82) u odnosu na skupinu koja je primala

placebo (22%, 19/87). Među bolesnicima koji su ušli u produžetak ispitivanja, udio ispitanika kojima i dalje nisu bili potrebni kortikosteroidi uglavnom je ostao isti do 216. tjedna.

Bolesnici u kojih nije postignut klinički odgovor u 6. tjednu ispitivanja PURSUIT-Induction su u ispitivanju PURSUIT-Maintenance primali Simponi u dozi od 100 mg svaka 4 tjedna. U 14. tjednu ispitivanja, u 28% tih bolesnika postignut je odgovor koji se definirao djelomičnim Mayo rezultatom (smanjenjem za ≥ 3 boda u odnosu na rezultat na početku uvodnog liječenja). Klinički ishodi opaženi u tih bolesnika u 54. tjednu bili su slični kliničkim ishodima prijavljenima za bolesnike u kojih je postignut klinički odgovor u 6. tjednu.

Simponi je u 6. tjednu značajno poboljšao kvalitetu života, mjereno promjenom u odnosu na početnu vrijednost mjerila specifičnog za bolest, upitniku IBDQ (upitnik za upalne bolesti crijeva). Među bolesnicima koji su primali terapiju održavanja lijekom Simponi poboljšanje kvalitete života mjereno upitnikom IBDQ održalo se do 54. tjedna.

Približno je 63% bolesnika koji su primali Simponi na početku produžetka ispitivanja (56. tjedan) nastavilo s liječenjem do kraja ispitivanja (zadnja primjena golimumaba u 212. tjednu).

Imunogenost

U ispitivanjima faze III u bolesnika s RA, PsA i AS do 52. tjedna protutijela na golimumab, od kojih su gotovo sva bila neutralizirajuća *in vitro*, otkrivena su imunoenzimskim testom (engl. *enzyme immunoassay*, EIA) u 5% bolesnika (105/2062) liječenih golimumabom. Slične stope dobivene su u svim reumatološkim indikacijama. Istodobno liječenje metotreksatom rezultiralo je manjim udjelom bolesnika s protutijelima na golimumab (oko 3% [41/1235]), naspram bolesnika koji uz golimumab nisu primali MTX (8% [64/827]).

U aksijalnom spondiloartritisu bez radiološkog dokaza, protutijela na golimumab otkrivena su EIA metodom u 7% (14/193) bolesnika liječenih golimumabom do 52. tjedna.

U ispitivanjima faze II i III u bolesnika s UC do 54. tjedna, protutijela na golimumab otkrivena su EIA metodom u 3% bolesnika (26/946) liječenih golimumabom. Od bolesnika pozitivnih na protutijela, 68% (21/31) je imalo neutralizirajuća protutijela *in vitro*. Istodobna primjena imunomodulatora (azatioprina, 6-merkaptopurina i metotreksata) rezultirala je manjim udjelom bolesnika s protutijelima na golimumab (1% (4/308)), u odnosu na bolesnike koji uz golimumab nisu primali imunomodulatore (3% (22/638)). Među bolesnicima koji su nastavili sudjelovati u produžetku ispitivanja i čiji su se uzorci mogli procijeniti do 228. tjedna, protutijela na golimumab bila su otkrivena u 4% (23/604) bolesnika liječenih golimumabom. Osamdeset dva posto (18/22) bolesnika s pozitivnim nalazom protutijela imalo je neutralizirajuća protutijela *in vitro*.

Za otkrivanje protutijela na golimumab u ispitivanju provedenom u bolesnika s pJIA koristila se EIA metoda otporna na lijek. Zbog veće osjetljivosti i poboljšane otpornosti na lijek, očekivalo se da će se EIA metodom otpornom na lijek utvrditi veća incidencija protutijela na golimumab nego EIA metodom. U ispitivanju faze III u bolesnika s pJIA, do 48. tjedna su EIA metodom otpornom na lijek otkrivena protutijela na golimumab u 40% (69/172) djece liječene golimumabom, od kojih je većina imala titar niži od 1:1000. Učinak na koncentracije golimumaba u serumu primijećen je pri titrima $> 1:100$, dok učinak na djelotvornost nije primijećen do titara $> 1:1000$, iako je broj djece s titrima $> 1:1000$ bio malen ($N = 8$). Među djecom koja su bila pozitivna na protutijela na golimumab, njih 39% (25/65) imalo je neutralizirajuća protutijela. Budući da se uglavnom radilo o niskim titrima protutijela, veća incidencija protutijela otkrivena EIA metodom otpornom na lijek nije imala vidljivog utjecaja na razine lijeka, djelotvornost i sigurnost te stoga ne predstavlja nikakav novi sigurnosni signal.

Prisutnost antitijela na golimumab može povećati rizik od reakcija na mjestu injekcije (vidjeti dio 4.4). Mali broj bolesnika s pozitivnim nalazom antitijela na golimumab ograničava mogućnost donošenja konačnih zaključaka o povezanosti nastanka protutijela na golimumab i kliničke djelotvornosti, ili mjera sigurnosti.

Budući da su analize imunogenosti specifične za pojedini proizvod i pojedine testove, nije primjereno uspoređivati incidenciju protutijela s incidencijom pri primjeni drugih lijekova.

Pedijatrijska populacija

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

Sigurnost i djelotvornost lijeka Simponi ocijenjene su u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju koje je uključivalo fazu ukidanja aktivne terapije (engl. *withdrawal study*) (GO-KIDS), provedenom u 173 djece (u dobi od 2 do 17 godina) s aktivnim pJIA i najmanje 5 aktivnih zglobova koji nisu ostvarili odgovarajući odgovor na MTX. U ispitivanje su bila uključena djeca s JIA poliartikularnog tijeka (poliartritis pozitivan ili negativan na reumatoidni faktor, prošireni oligoartritis, juvenilni psorijatični artritis ili sistemski JIA bez trenutnih sistemskih simptoma). Medijan broja aktivnih zglobova na početku ispitivanja iznosio je 12, a medijan CRP-a 0,17 mg/dl.

Prvi dio ispitivanja sastojao se od 16-tjedne otvorene faze u kojoj je 173 uključene djece primalo Simponi u dozi od 30 mg/m² (maksimalno 50 mg), primijenjenoj supkutano svaka 4 tjedna, i MTX. 154 djece koja su postigla odgovor ACR Ped (ACR pediatric) 30 u 16. tjednu ušla je u drugi dio ispitivanja, fazu randomiziranog ukidanja aktivne terapije, u kojoj se primjenjivao Simponi u dozi od 30 mg/m² (maksimalno 50 mg) + MTX ili placebo + MTX svaka 4 tjedna. Nakon razbuktavanja bolesti djeca su primala Simponi u dozi od 30 mg/m² (maksimalno 50 mg) + MTX. U 48. tjednu, djeca su ušla u dugotrajan produžetak ispitivanja.

Djeca uključena u ovo ispitivanje postizala su odgovore ACR Ped 30, 50, 70 i 90 od 4. tjedna.

U 16. tjednu je 87% djece postiglo odgovor ACR Ped 30, njih 79% odgovor ACR Ped 50, 66% odgovor ACR Ped 70, a 36% odgovor ACR Ped 90. U 16. tjednu, 34% djece imalo je neaktivnu bolest, koja se definirala kao prisutnost svih sljedećih elemenata: nijedan zglob zahvaćen aktivnim artritisom; bez vrućice, osipa, serozitisa, splenomegalije, hepatomegalije ili generalizirane limfadenopatije koja bi se mogla pripisati JIA; bez aktivnog uveitisa; normalna brzina sedimentacije eritrocita (engl. *erythrocyte sedimentation rate*, ESR) (< 20 mm/sat) ili normalna vrijednost CRP-a (< 1,0 mg/dl); liječnikova opća ocjena aktivnosti bolesti (VAS: ≤ 5 mm); trajanje jutarnje ukočenosti < 15 minuta.

U 16. tjednu, sve su komponente odgovora ACR Ped pokazivale klinički značajno poboljšanje u odnosu na početnu vrijednost (vidjeti Tablicu 9).

Tablica 9
Poboljšanje komponenata odgovora ACR Ped od početka ispitivanja do 16. tjedna^a

	Medijan postotka poboljšanja
	Simponi 30 mg/m ² n ^b = 173
Liječnikova opća ocjena bolesti (VAS ^c : 0–10 cm)	88%
Ukupno blagostanje prema općoj ocjeni ispitanika/roditelja (VAS: 0–10 cm)	67%
Broj aktivnih zglobova	92%
Broj zglobova s ograničenom pokretljivošću	80%
Fizička funkcija prema CHAQ rezultatu ^d	50%
ESR (mm/h) ^e	33%

^a početak ispitivanja = 0. tjedan

^b “n” označava broj uključenih bolesnika

^c VAS: vizualna analogna skala

^d CHAQ (*Child Health Assessment Questionnaire*) = upitnik za ocjenu zdravlja djece

^e ESR (mm/h): brzina sedimentacije eritrocita (milimetara na sat)

Primarna mjera ishoda, udio djece koja su postigla odgovor ACR Ped 30 u 16. tjednu i koja nisu doživjela razbuktavanje bolesti između 16. i 48. tjedna, nije postignuta. Većina djece nije doživjela

razbuktavanje bolesti između 16. i 48. tjedna (59% u skupini koja je primala Simponi + MTX te 53% u skupini koja je primala placebo + MTX; p-vrijednost = 0,41).

Prethodno definirane analize primarne mjere ishoda podskupine prema početnim vrijednostima CRP-a (≥ 1 mg/dl naspram < 1 mg/dl) pokazale su više stope razbuktavanja bolesti u skupini ispitanika koja je primala placebo + MTX nego u onoj koja je primala Simponi + MTX među ispitanicima s početnim vrijednostima CRP-a ≥ 1 mg/dl (87% naspram 40%, $p = 0,0068$).

U 48. tjednu, 53% djece u skupini koja je primala Simponi + MTX te 55% djece u skupini koja je primala placebo + MTX ostvarilo je odgovor ACR Ped 30, dok je 40% djece koja su primala Simponi + MTX i 28% djece koja su primala placebo + MTX postiglo neaktivnu bolest.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Simponi u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za ulcerozni kolitis (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon jednokratne supkutane primjene golimumaba u zdravih dobrovoljaca ili bolesnika s reumatoidnim artritismom, medijan vremena za postizanje najveće serumske koncentracije (T_{max}) iznosio je 2 do 6 dana. Jednom supkutanom injekcijom u dozi od 50 mg golimumaba u zdravih dobrovoljaca postignuta je srednja vrijednost serumske koncentracije (C_{max}) od $3,1 \pm 1,4$ $\mu\text{g/ml}$ ($\pm$ standardna devijacija).

Nakon jednokratne supkutane injekcije u dozi od 100 mg golimumaba, apsorpcija golimumaba bila je slična na nadlaktici, abdomenu i bedru, a srednja vrijednost apsolutne bioraspodjelivosti iznosila je 51%. Budući da golimumab nakon supkutane primjene pokazuje farmakokinetiku otprilike proporcionalnu dozi, očekuje se da je slična apsolutna bioraspodjelivost doze od 50 mg ili 200 mg.

Distribucija

Nakon jednokratne intravenske primjene srednji volumen distribucije iznosio je 115 ± 19 ml/kg.

Eliminacija

Procjenjuje se da je sistemski klirens golimumaba $6,9 \pm 2,0$ ml/dan/kg. Terminalni poluvijek se procjenjuje na oko 12 ± 3 dana u zdravih dobrovoljaca, a slične vrijednosti zabilježene su u bolesnika s RA, PsA, AS ili UC.

Kad je golimumab u dozi od 50 mg primijenjen supkutano u bolesnika s RA, PsA ili AS svaka 4 tjedna, njegove su serumske koncentracije dosegle stanje dinamičke ravnoteže do 12. tjedna. Uz istodobnu primjenu metotreksata, liječenje golimumabom primijenjenim supkutano u dozi od 50 mg svaka 4 tjedna dovelo je do srednje vrijednosti ($\pm$ standardna devijacija) koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže od približno $0,6 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$ u bolesnika s reumatoidnim artritismom aktivnim unatoč liječenju metotreksatom, približno $0,5 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$ u bolesnika s aktivnim psorijatičnim artritismom i približno $0,8 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$ u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom. Najniža srednja vrijednost koncentracije golimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika s aksijalnim spondiloartritismom bez radiološkog dokaza bila je slična onoj opaženoj u bolesnika s AS nakon supkutane primjene 50 mg golimumaba svaka 4 tjedna.

Bolesnici s RA, PsA ili AS koji istodobno nisu primali MTX imali su oko 30% manje koncentracije golimumaba u stanju dinamičke ravnoteže od onih koji su uz golimumab primali i MTX. U ograničenog broja bolesnika s reumatoidnim artritismom liječenih golimumabom primijenjenim supkutano tijekom 6-mjesečnog razdoblja, istodobna primjena MTX smanjila je prividni klirens golimumaba za približno 36%. Međutim, analiza populacijske farmakokinetike pokazala je da istodobna primjena nesteroidnih antireumatika, oralnih kortikosteroida ili sulfasalazina ne utječe na prividni klirens golimumaba.

Nakon uvodnih doza golimumaba od 200 mg u 0. tjednu i 100 mg u 2. tjednu te doza održavanja od 50 mg ili 100 mg primijenjenih supkutano svaka 4 tjedna nakon toga u bolesnika s ulceroznim kolitisom, koncentracije golimumaba u serumu dostigle su stanje dinamičke ravnoteže približno 14 tjedana nakon početka terapije. Liječenje golimumabom u supkutanoj dozi od 50 mg odnosno 100 mg svaka 4 tjedna tijekom razdoblja održavanja dovelo je do srednje vrijednosti najnižih koncentracija u serumu u stanju dinamičke ravnoteže od približno $0,9 \pm 0,5$ µg/ml odnosno $1,8 \pm 1,1$ µg/ml.

U bolesnika s ulceroznim kolitisom liječenih golimumabom u supkutanoj dozi od 50 mg ili 100 mg svaka 4 tjedna, istodobna primjena imunomodulatora nije značajno utjecala na najniže koncentracije golimumaba u stanju dinamičke ravnoteže.

Bolesnici u kojih su se razvila protutijela na golimumab općenito su imali niske najmanje serumske koncentracije golimumaba u stanju dinamičke ravnoteže (vidjeti dio 5.1).

Linearnost

Nakon pojedinačne intravenske doze u bolesnika s reumatoidnim artritism golimumab je pokazao farmakokinetiku otprilike proporcionalnu dozi u rasponu doza od 0,1 do 10,0 mg/kg. Nakon pojedinačne supkutane doze primijenjene u zdravih ispitanika također je opažena farmakokinetika koja je bila približno proporcionalna dozi u rasponu doza od 50 mg do 400 mg.

Utjecaj težine na farmakokinetiku lijeka

Postojao je trend povećanja prividnog klirensa golimumaba s povećanjem tjelesne težine (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika golimumaba utvrđivala se u 173 djece s pJIA u dobi od 2 do 17 godina. U ispitivanju pJIA, medijan najnižih koncentracija golimumaba u stanju dinamičke ravnoteže u djece koja su primala golimumab supkutano u dozi od 30 mg/m² (maksimalno 50 mg) svaka 4 tjedna bio je sličan u svim dobnim skupinama te je bio sličan ili nešto viši od onog primijećenog u odraslih bolesnika s RA koji su primali 50 mg golimumaba svaka 4 tjedna.

Populacijsko farmakokinetičko/farmakodinamičko modeliranje i simulacija u djece s pJIA potvrdili su povezanost između izloženosti golimumabu u serumu i kliničke djelotvornosti te podupiru nalaz da se režimom doziranja golimumaba u dozi od 50 mg svaka 4 tjedna u djece s pJIA i tjelesnom težinom od najmanje 40 kg postižu razine izloženosti slične onima koje su se pokazale djelotvornima u odraslih.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Nisu provedena istraživanja mutagenosti, istraživanja plodnosti na životinjama, niti dugoročna istraživanja kancerogenosti golimumaba.

U istraživanju plodnosti i opće reproduktivne funkcije na miševima, pri primjeni analognog protutijela koje selektivno inhibira funkcionalnu aktivnost mišjeg TNFα, smanjio se broj trudnih ženki miševa. Nije poznato je li uzrok tog nalaza utjecaj na mužjake i/ili ženke. U istraživanju razvojne toksičnosti na miševima nakon primjene istog analognog protutijela, kao niti u cynomolgus majmuna nakon primjene golimumaba, nije bilo znakova toksičnosti za ženku, embriotoksičnosti niti teratogenosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

sorbitol (E420)
histidin
histidinklorid hidrat
polisorbat 80
voda za injekcije.

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C–8°C).

Ne zamrzavati.

Napunjenu brizgalicu ili napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Simponi se može čuvati na temperaturi do najviše 25°C tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 30 dana, pri čemu se ne smije premašiti originalni rok valjanosti naveden na kutiji. Novi rok valjanosti mora se zapisati na kutiji (do 30 dana nakon datuma vađenja iz hladnjaka).

Nakon čuvanja na sobnoj temperaturi, Simponi se ne smije ponovno čuvati u hladnjaku. Simponi se mora baciti ako se ne upotrijebi unutar 30 dana čuvanja na sobnoj temperaturi.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Simponi 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

0,5 ml otopine u napunjenoj štrcaljki (staklo tipa 1) s pričvršćenom iglom (od nehrđajućeg čelika) i pokrovom za iglu (od gume koja sadrži lateks) u napunjenoj brizgalici. Simponi je dostupan u pakiranju od 1 napunjene brizgalice i višestrukom pakiranju koje sadrži 3 napunjene brizgalice (3 pakiranja s 1 napunjenom brizgalicom).

Simponi 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

0,5 ml otopine u napunjenoj štrcaljki (staklo tipa 1) s pričvršćenom iglom (od nehrđajućeg čelika) i pokrovom za iglu (od gume koja sadrži lateks). Simponi je dostupan u pakiranju od 1 napunjene štrcaljke i višestrukom pakiranju koje sadrži 3 napunjene štrcaljke (3 pakiranja s 1 napunjenom štrcaljkom).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Simponi je dostupan u napunjenoj brizgalici za jednokratnu primjenu koja se zove SmartJect ili u napunjenoj štrcaljki za jednokratnu primjenu. U svakom pakiranju nalaze se upute za uporabu u kojima je detaljno opisana uporaba brizgalice ili štrcaljke. Nakon što se napunjena brizgalica ili napunjena štrcaljka izvadi iz hladnjaka, treba pričekati 30 minuta prije injiciranja lijeka Simponi kako bi lijek postigao sobnu temperaturu. Brizgalicu ili štrcaljku se ne smije tresti.

Otopina je bistra do blago opalescentna, bezbojna do žućkasta i može sadržavati nekoliko malih prozirnih ili bijelih čestica proteina. Ovakav izgled nije neuobičajen za otopine koje sadrže proteine.

Simponi se ne smije primijeniti ako je otopina promijenila boju, ako je zamućena ili sadrži vidljive čestice.

Opsežne upute za pripremu i primjenu lijeka Simponi u napunjenoj brizgalici ili napunjenoj štrcaljki navedene su u uputi o lijeku.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/546/001 1 napunjena brizgalica
EU/1/09/546/002 3 napunjene brizgalice

EU/1/09/546/003 1 napunjena štrcaljka
EU/1/09/546/004 3 napunjene štrcaljke

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 1. listopada 2009.
Datum posljednje obnove odobrenja: 19. lipnja 2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Simponi 100 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici.

Simponi 100 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Simponi 100 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

Jedna napunjena brizgalica od 1 ml sadrži 100 mg golimumaba*.

Simponi 100 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedna napunjena štrcaljka od 1 ml sadrži 100 mg golimumaba*.

* Humano monoklonsko protutijelo IgG1κ proizvedeno na staničnoj liniji mišjeg hibridoma tehnologijom rekombinantne DNA.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna napunjena brizgalica sadrži 41 mg sorbitola po dozi od 100 mg.

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 41 mg sorbitola po dozi od 100 mg.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici (injekcija), SmartJect

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (injekcija)

Otopina je bistra do blago opalescentna, bezbojna do žućkasta.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Reumatoidni artritis (RA)

Simponi, u kombinaciji s metotreksatom (MTX), indiciran je za:

- liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog reumatoidnog artritisa u odraslih čiji je odgovor na antireumatske lijekove koji modificiraju tijek bolesti (terapija DMARD), uključujući metotreksat, neodgovarajući.
- liječenje teškog, aktivnog i progresivnog reumatoidnog artritisa u odraslih koji prethodno nisu bili liječeni metotreksatom.

Pokazalo se, prema rendgenskim snimkama, da Simponi u kombinaciji s metotreksatom smanjuje brzinu napredovanja oštećenja zglobova i poboljšava fizičku funkciju.

Za informacije o indikaciji poliartrikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za Simponi 50 mg.

Psorijatični artritis (PsA)

Simponi, kao jedini lijek ili u kombinaciji s metotreksatom, indiciran je za liječenje aktivnog i progresivnog psorijatičnog artritisa u odraslih bolesnika u kojih je odgovor na prethodno liječenje DMARD terapijom bilo neodgovarajuće. Pokazalo se da Simponi, prema rendgenskim snimkama, usporava brzinu napredovanja oštećenja perifernih zglobova u bolesnika s poliartrikularnim simetričnim tipovima bolesti (vidjeti dio 5.1) i poboljšava fizičku funkciju.

Aksijalni spondiloartritis

Ankilozantni spondilitis (AS)

Simponi je indiciran za liječenje teškog oblika aktivnog ankilozantnog spondilitisa u odraslih koji nisu odgovorili na konvencionalnu terapiju na odgovarajući način.

Aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza

Simponi je indiciran za liječenje odraslih s teškim aktivnim aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza ali s objektivnim znakovima upale na koju ukazuju povišen C-reaktivni protein (CRP) i/ili nalazi oslikavanja magnetskom rezonancijom (engl. *magnetic resonance imaging*, MRI), koji nisu na odgovarajući način odgovorili na nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL-ove) ili ih ne podnose.

Ulcerozni kolitis (UC)

Simponi je indiciran za liječenje umjerenog do teškog, aktivnog ulceroznog kolitisa u odraslih bolesnika koji nisu na odgovarajući način odgovorili na konvencionalnu terapiju uključujući kortikosteroide i 6-merkaptopurin (6-MP) ili azatioprin (AZA), odnosno koji ne podnose ili imaju medicinske kontraindikacije za takve terapije.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje se uvodi i provodi pod nadzorom liječnika specijaliste s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju reumatoidnog artritisa, psorijatičnog artritisa, ankilozantnog spondilitisa, aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza ili ulceroznog kolitisa. Bolesnici koji se liječe lijekom Simponi trebaju dobiti Karticu s podsjetnikom za bolesnika.

Doziranje

Reumatoidni artritis

Daje se 50 mg lijeka Simponi jedanput na mjesec, istoga dana u mjesecu.

Simponi se mora primijeniti istodobno s metotreksatom.

Psorijatični artritis, ankilozantni spondilitis ili aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza

Daje se 50 mg lijeka Simponi jedanput na mjesec, istoga dana u mjesecu.

Prema dostupnim podacima za sve gore navedene indikacije, klinički se odgovor obično postiže unutar 12 do 14 tjedana liječenja (nakon 3-4 doze). U bolesnika u kojih nema dokazanog terapijskog djelovanja u tom vremenskom razdoblju treba ponovno razmotriti nastavak terapije.

Bolesnici s tjelesnom težinom većom od 100 kg

Za sve gore navedene indikacije u bolesnika s RA, PsA, AS ili aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza, tjelesne težine veće od 100 kg u kojih se ne postigne odgovarajući klinički odgovor nakon 3 ili 4 doze može se razmotriti povećanje doze golimumaba na 100 mg jedanput na mjesec, ali uzimajući u obzir da se kod primjene doze od 100 mg u odnosu na dozu od 50 mg povećava rizik od određenih ozbiljnih nuspojava (vidjeti dio 4.8). U bolesnika u kojih nema dokazane terapijske koristi nakon 3 do 4 dodatne doze od 100 mg treba ponovno razmotriti nastavak terapije.

Ulcerozni kolitis

Bolesnici s tjelesnom težinom manjom od 80 kg

Daje se inicijalna doza lijeka Simponi od 200 mg, iza koje u 2. tjednu slijedi doza od 100 mg.

Bolesnici u kojih se postigne odgovarajući odgovor trebaju primiti dozu od 50 mg u 6. tjednu i zatim svaka 4 tjedna nakon toga. Bolesnicima u kojih se ne postigne odgovarajući odgovor mogao bi koristiti nastavak liječenja dozom od 100 mg u 6. tjednu i svaka 4 tjedna nakon toga (vidjeti dio 5.1).

Bolesnici s tjelesnom težinom od 80 kg ili većom

Daje se inicijalna doza lijeka Simponi od 200 mg, iza koje nakon 2 tjedna slijedi doza od 100 mg, a nakon toga doza od 100 mg svaka 4 tjedna (vidjeti dio 5.1).

Tijekom terapije održavanja može se postupno smanjivati primjena kortikosteroida u skladu sa smjernicama kliničke prakse.

Dostupni podaci pokazuju da se klinički odgovor obično postiže u roku od 12 do 14 tjedana liječenja (nakon 4 doze). Treba ponovno razmotriti nastavak liječenja u bolesnika u kojih se unutar tog razdoblja ne uoče dokazi o koristi terapije.

Propuštena doza

Ako bolesnik zaboravi primijeniti Simponi predviđenog dana, zaboravljenu dozu treba injicirati čim se sjeti. Bolesnike treba upozoriti da ne smiju injicirati dvostruku dozu kako bi nadoknadili propuštenu.

Sljedeću dozu treba primijeniti na temelju ovih preporuka:

- ako se s dozom kasni manje od 2 tjedna, bolesnik treba injicirati zaboravljenu dozu i nastaviti prema dotadašnjem rasporedu.
- ako se s dozom kasni više od 2 tjedna, bolesnik treba injicirati zaboravljenu dozu i uspostaviti novi raspored počevši od datuma te injekcije.

Posebne populacije

Starije osobe (≥ 65 godina)

Nije potrebna prilagodba doze u starijih osoba.

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Simponi nije ispitivan u ovim populacijama bolesnika. Ne mogu se dati preporuke za doziranje.

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primjena lijeka Simponi 100 mg u djece mlađe od 18 godina.

Način primjene

Simponi se primjenjuje supkutano. Nakon odgovarajuće poduke u tehnici davanja supkutane injekcije bolesnici mogu sami sebi injicirati lijek ukoliko njihov liječnik utvrdi da je to prikladno, uz liječničku kontrolu po potrebi. Bolesnike treba podučiti da injiciraju svu količinu lijeka Simponi u skladu s detaljnim uputama za uporabu u uputi o lijeku. Ako je potreban veći broj injekcija, treba ih primjenjivati na različitim mjestima na tijelu.

Za upute o primjeni lijeka vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Aktivna tuberkuloza (TBC) ili druge teške infekcije poput sepse i oportunističkih infekcija (vidjeti dio 4.4).

Umjereno ili teško zatajenje srca (NYHA stupanj III/IV) (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Infekcije

Bolesnike se mora pažljivo pratiti zbog infekcija, uključujući i tuberkulozu, prije, tijekom i nakon liječenja golimumabom. Budući da eliminacija golimumaba može potrajati i do 5 mjeseci, bolesnik mora biti pod nadzorom i tijekom tog razdoblja. Ako se u bolesnika razvije ozbiljna infekcija ili sepsa, ne smije se nastaviti liječenje golimumabom (vidjeti dio 4.3).

Golimumab se ne smije dati bolesnicima s klinički značajnom aktivnom infekcijom. Potreban je oprez kad se razmatra mogućnost primjene golimumaba u bolesnika s kroničnim ili rekurentnim infekcijama u anamnezi. Bolesnike treba savjetovati da na odgovarajući način izbjegavaju izlaganje potencijalnim čimbenicima rizika za razvoj infekcije.

Bolesnici koji uzimaju TNF-blokatore skloniji su ozbiljnim infekcijama.

U bolesnika liječenih golimumabom prijavljene su bakterijske (uključujući sepsu i pneumoniju), mikobakterijske (uključujući TBC), invazivne gljivične i oportunističke infekcije, ponekad sa smrtnim ishodom. Neke od tih ozbiljnih infekcija nastupile su u bolesnika koji su istodobno liječeni imunosupresivima, što, uz osnovnu bolest, može povećati njihovu sklonost infekcijama. Bolesnike koji tijekom liječenja golimumabom razviju novu infekciju treba pažljivo pratiti i podvrgnuti cjelovitoj dijagnostičkoj procjeni. Liječenje golimumabom treba prekinuti ukoliko bolesnik razvije novu ozbiljnu infekciju ili sepsu te treba uvesti odgovarajuću antimikrobnu ili antimikotičku terapiju sve dok infekcija ne bude pod kontrolom.

Prije uvođenja golimumaba u bolesnika koji su boravili ili putovali u područja za koja su karakteristične endemske invazivne gljivične infekcije, kao što su histoplazmoza, kokcidioidomikoza ili blastomikoza, treba pažljivo odvagati koristi i rizike liječenja golimumabom. Ako rizični bolesnici liječeni golimumabom razviju ozbiljnu sistemska bolest, treba posumnjati na invazivnu gljivičnu infekciju. Za dijagnozu i primjenu empirijske antimikotičke terapije u ovih bolesnika treba, ako je moguće, potražiti savjet liječnika koji je stručnjak u pružanju zdravstvene skrbi bolesnicima s invazivnim gljivičnim infekcijama.

Tuberkuloza

U bolesnika liječenih golimumabom prijavljeni su slučajevi tuberkuloze. Treba naglasiti da je u većini slučajeva ustanovljena ekstrapulmonalna tuberkuloza te da se radilo o lokaliziranom ili diseminiranom obliku bolesti.

Prije uvođenja golimumaba sve bolesnike treba testirati na tuberkulozu, aktivnu i neaktivnu ("latentnu"). Ta provjera treba uključivati detaljnu anamnezu s podacima o obolijevanju od tuberkuloze ili mogućem prijašnjem kontaktu s tuberkulozom i prijašnjoj i/ili sadašnjoj imunosupresivnoj terapiji. Odgovarajuće pretrage, kao što su tuberkulinski kožni test ili krvne pretrage te rendgen pluća, treba provesti u svih bolesnika (uvažavajući lokalne preporuke). Preporučuje se da se te pretrage zabilježe u Kartici s podsjetnikom za bolesnika. Podsjećamo propisivače na rizik od lažno negativnih tuberkulinskih kožnih testova, osobito u teško bolesnih i imunokompromitiranih bolesnika.

Ako je dijagnosticirana aktivna tuberkuloza, ne smije se započeti liječenje golimumabom (vidjeti dio 4.3).

Ako se sumnja na latentnu tuberkulozu, treba potražiti savjet liječnika specijaliziranog za liječenje tuberkuloze. U svim situacijama opisanim u daljnjem tekstu, potrebno je pažljivo odvagati omjer rizika i koristi liječenja golimumabom.

Ako je dijagnosticirana neaktivna ("latentna") tuberkuloza, mora se započeti liječenje latentne tuberkuloze antituberkuloznom terapijom prije uvođenja golimumaba i u skladu s lokalnim preporukama.

Treba razmotriti uvođenje antituberkulozne terapije prije početka liječenja golimumabom i u bolesnika koji imaju više čimbenika rizika ili značajne čimbenike rizika za tuberkulozu i negativne rezultate testa na latentnu tuberkulozu. Primjenu antituberkulozne terapije prije početka liječenja golimumabom treba razmotriti i u bolesnika koji u anamnezi imaju latentnu ili aktivnu tuberkulozu, a u kojih se ne može potvrditi da su bili liječeni na odgovarajući način.

Zabilježeni su slučajevi aktivne tuberkuloze u bolesnika liječenih golimumabom tijekom i nakon liječenja latentne tuberkuloze. Bolesnike koji primaju golimumab potrebno je pomno nadzirati kako bi se uočili znakovi i simptomi aktivne tuberkuloze, uključujući bolesnike koji su imali negativne

rezultate testa na latentnu tuberkulozu, bolesnike koji primaju terapiju za latentnu tuberkulozu ili bolesnike koji su prethodno liječeni zbog tuberkuloze.

Sve bolesnike treba uputiti da potraže medicinsku pomoć ukoliko se za vrijeme ili nakon liječenja golimumabom pojave znakovi/simptomi koji bi mogli ukazivati na tuberkulozu (npr. uporni kašalj, gubitak na težini, subfebrilnost).

Reaktivacija virusa hepatitisa B

Reaktivacija hepatitisa B dogodila se u bolesnika koji su primali antagonist TNF-a uključujući golimumab, a kronični su nositelji tog virusa (tj. pozitivni su na površinski antigen). Neki su slučajevi imali smrtni ishod.

Bolesnici se prije početka liječenja golimumabom moraju testirati na HBV infekciju. Bolesnicima s pozitivnim rezultatom pretrage na HBV infekciju preporučuje se savjetovanje s liječnikom koji ima iskustva u liječenju hepatitisa B.

Nositelje virusa hepatitisa B kojima je potrebno liječenje golimumabom treba pažljivo nadzirati kako bi se uočili znakovi i simptomi aktivne HBV infekcije cijelo vrijeme liječenja i još nekoliko mjeseci nakon završetka liječenja. Nema odgovarajućih podataka o bolesnicima nositeljima HBV-a koji su se liječili antivirusnim lijekovima zajedno s TNF-antagonistima radi sprječavanja reaktivacije virusa hepatitisa B. U bolesnika u kojih se dogodi reaktivacija virusa hepatitisa B, terapiju golimumabom treba prekinuti te treba započeti s djelotvornom antivirusnom terapijom i odgovarajućim suportivnim liječenjem.

Zloćudne i limfoproliferativne bolesti

Nije poznata potencijalna uloga liječenja TNF-blokatorima u razvoju malignih bolesti. Na temelju dosadašnjih spoznaja, ne može se isključiti rizik od pojave limfoma, leukemije ili drugih malignih bolesti u bolesnika koji su liječeni TNF-antagonistom. Potreban je oprez kad se razmatra liječenje TNF-blokatorima u bolesnika koji su bolovali od maligne bolesti ili nastavak liječenja u bolesnika koji razvijaju malignu bolest.

Zloćudne bolesti u pedijatrijskoj populaciji

U razdoblju nakon stavljanja u promet prijavljene su zloćudne bolesti, ponekad sa smrtnim ishodom u djece, adolescenata i mladih odraslih osoba (do 22 godine starosti) koji su liječeni TNF-blokatorima (liječenje započeto u dobi ≤ 18 godina). Otprilike polovica tih slučajeva bili su limfomi. Ostali slučajevi predstavljaju mnoštvo različitih zloćudnih bolesti te uključuju rijetke zloćudne bolesti obično povezane s imunosupresijom. U djece i adolescenata koji se liječe TNF-blokatorima ne može se isključiti rizik od razvoja zloćudnih bolesti.

Limfom i leukemija

U kontroliranim dijelovima kliničkih ispitivanja TNF-blokatora, uključujući golimumab, zabilježeno je više slučajeva limfoma u bolesnika koji su primali anti-TNF terapiju u odnosu na kontrolnu skupinu bolesnika. Tijekom kliničkih ispitivanja lijeka Simponi faze IIb i faze III u bolesnika s RA, PsA i AS, incidencija limfoma u bolesnika liječenih golimumabom bila je viša od one očekivane u općoj populaciji. U bolesnika liječenih golimumabom prijavljeni su slučajevi leukemije. Postoji povećan rizik od pojave limfoma i leukemije u bolesnika s reumatoidnim artritisom koji imaju dugotrajnu, vrlo aktivnu upalnu bolest, što otežava procjenu rizika.

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su rijetki slučajevi hepatospleničkog limfoma T-stanica u bolesnika liječenih drugim TNF-blokatorima (vidjeti dio 4.8). Ova rijetka vrsta limfoma T-stanica ima vrlo agresivan tijek i obično smrtni ishod. Većina se slučajeva dogodila u adolescenata i mladih odraslih muškaraca, od kojih su gotovo svi istodobno primali terapiju azatioprinom (AZA) ili 6-merkaptopurinom (6-MP) za liječenje upalne bolesti crijeva. Treba pomno razmotriti potencijalni rizik primjene kombinacije AZA odnosno 6-MP i golimumaba. Ne može se isključiti rizik od razvoja hepatospleničkog limfoma T-stanica u bolesnika koji se liječe TNF-blokatorima.

Druge zloćudne bolesti osim limfoma

U kontroliranim dijelovima kliničkih ispitivanja lijeka Simponi faze IIb i faze III u bolesnika s RA, PsA, AS i UC, incidencija malignih bolesti koje nisu limfomi (osim nemelanomskog raka kože), bila je slična u skupini koja je primala golimumab i u kontrolnim skupinama.

Displazija/karcinom debelog crijeva

Nije poznato utječe li liječenje golimumabom na rizik od razvoja displazije ili karcinoma debelog crijeva. U svih bolesnika s ulceroznim kolitisom koji imaju povećan rizik za razvoj displazije ili karcinoma debelog crijeva (primjerice, bolesnici s dugotrajnim ulceroznim kolitisom ili primarnim sklerozirajućim kolangitisom) ili su ranije imali displaziju ili karcinom debelog crijeva, mora se u redovitim intervalima prije početka liječenja i tijekom čitavog trajanja bolesti vršiti probir na displaziju. Kontrolni pregledi moraju uključivati kolonoskopiju i biopsiju sukladno lokalnim preporukama. U bolesnika s novodijagnosticiranom displazijom koji su liječeni golimumabom mora se pažljivo procijeniti rizike i koristi za svakog pojedinog bolesnika te razmotriti treba li nastaviti s liječenjem.

U eksplorativnom kliničkom ispitivanju u kojem se ocjenjivala primjena golimumaba u bolesnika s teškom perzistentnom astmom, prijavljeno je više slučajeva zloćudnih bolesti u bolesnika liječenih golimumabom nego u bolesnika u kontrolnoj skupini (vidjeti dio 4.8). Značaj ovog nalaza nije poznat.

U eksplorativnom kliničkom ispitivanju u kojem se ocjenjivala primjena drugog TNF-blokatora, infliksimaba, u bolesnika s umjerenom do teškom kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB) prijavljeno je više slučajeva zloćudnih bolesti, većinom pluća te glave i vrata, u bolesnika liječenih infliksimabom u odnosu na bolesnike u kontrolnoj skupini. Svi su bolesnici bili teški pušači. Stoga je potreban oprez kada se bilo koji TNF-antagonist primjenjuje u bolesnika s KOPB-om kao i u bolesnika koji imaju povećan rizik od razvoja maligne bolesti jer su teški pušači.

Rak kože

U bolesnika liječenih TNF-blokatorima, uključujući golimumab, prijavljeni su melanom i karcinom Merkelovih stanica (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se periodički pregled kože, osobito u bolesnika koji imaju čimbenike rizika za rak kože.

Kongestivno zatajenje srca

Uz primjenu TNF-blokatora, uključujući golimumab, prijavljeni su slučajevi novonastalog i pogoršanja postojećeg kongestivnog zatajenja srca. Neki su slučajevi imali smrtni ishod. U kliničkim ispitivanjima s drugim TNF-antagonistom zabilježeni su pogoršanje kongestivnog zatajenja srca i povećana smrtnost zbog kongestivnog zatajenja srca. Golimumab nije ispitan u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca. Golimumab treba davati uz oprez bolesnicima s blagim zatajenjem srca (NYHA stupanj I/II). Bolesnike treba pomno pratiti, a davanje golimumaba prekinuti u onih bolesnika u kojih se pojave novi ili pogoršaju postojeći simptomi zatajenja srca (vidjeti dio 4.3).

Neurološki događaji

Primjena TNF-blokatora, uključujući golimumab, dovodi se u vezu sa slučajevima novonastalih ili egzacerbacije kliničkih simptoma i/ili radioloških dokaza demijelinizacijskih bolesti središnjeg živčanog sustava, uključujući multiplu sklerozu, i periferne demijelinizacijske bolesti. U bolesnika s već postojećim ili novonastalim demijelinizacijskim bolestima prije početka liječenja golimumabom treba pažljivo procijeniti koristi i rizike anti-TNF terapije. Ako se razviju ovi poremećaji, potrebno je razmotriti prekid primjene golimumaba (vidjeti dio 4.8).

Kirurški zahvati

Ograničena su iskustva o sigurnosti primjene golimumaba u bolesnika podvrgnutih kirurškim postupcima, uključujući artroplastiku. Ako se planira kirurški zahvat, treba voditi računa o dugom poluvijeku lijeka. Bolesnika kojemu je za vrijeme liječenja golimumabom potrebna operacija nužno je pomno pratiti zbog infekcija, te poduzeti odgovarajuće mjere.

Imunosupresija

Postoji mogućnost da TNF-blokatori, uključujući golimumab, utječu na obranu domaćina protiv infekcija i malighnih bolesti, jer je TNF posrednik upale i mijenja stanični imunološki odgovor.

Autoimuni procesi

Relativno pomanjkanje TNF α , prouzročeno anti-TNF terapijom može pokrenuti autoimuni proces. Ako bolesnik nakon liječenja golimumabom razvije simptome koji ukazuju na sindrom sličan lupusu i ako ima pozitivan nalaz protutijela na dvolančanu DNA, treba prekinuti liječenje golimumabom (vidjeti dio 4.8).

Hematološke reakcije

U bolesnika liječenih TNF-blokatorima, uključujući golimumab, prijavljene su pancitopenija, leukopenija, neutropenija, agranulocitoza, aplastična anemija i trombocitopenija. Sve bolesnike treba upozoriti da odmah potraže liječničku pomoć ako razviju znakove i simptome koji ukazuju na krvnu diskraziju (npr. perzistentna vrućica, stvaranje modrica, krvarenje, bljedilo). U bolesnika s potvrđenim značajnim hematološkim poremećajima treba razmotriti prekid liječenja golimumabom.

Istodobna primjena TNF-antagonista i anakinre

Ozbiljne infekcije i neutropenija primijećene su u kliničkim ispitivanjima istodobne primjene anakinre i drugog TNF-blokatora, etanercepta, koja nije dovela do dodatnog kliničkog poboljšanja. Zbog prirode štetnih događaja primijećenih kod primjene te kombinirane terapije, slična toksičnost mogla bi se javiti i kod istodobne primjene anakinre i drugih TNF-blokatora. Ne preporučuje se kombinirana primjena golimumaba i anakinre.

Istodobna primjena TNF-antagonista i abatacepta

U kliničkim ispitivanjima istodobna primjena TNF-antagonista i abatacepta bila je povezana s povećanim rizikom od infekcija, uključujući i ozbiljne infekcije, u odnosu na primjenu samo TNF-antagonista, a pritom nije došlo do povećanja kliničkog učinka. Ne preporučuje se kombinirana primjena golimumaba i abatacepta.

Istodobna primjena s drugim biološkim lijekovima

Nema dovoljno podataka o istodobnoj primjeni golimumaba s drugim biološkim lijekovima koji se primjenjuju za liječenje istih stanja kao i golimumab. Istodobna primjena golimumaba s tim biološkim lijekovima se ne preporučuje zbog mogućeg povećanog rizika od infekcije i drugih mogućih farmakoloških interakcija.

Zamjena jednog biološkog antireumatskog lijeka koji modificira tijek bolesti drugim

Potreban je oprez i kontinuirani nadzor bolesnika kod prelaska s jednog biološkog lijeka na drugi jer preklapanje bioloških aktivnosti može dodatno povećati rizik od štetnih događaja, uključujući infekciju.

Cijepljenje/terapijski infektivni agensi

Bolesnici liječeni golimumabom mogu istodobno primiti cjepiva, osim živih cjepiva (vidjeti dijelove 4.5 i 4.6). Ograničeni su podaci o odgovoru na cijepljenje živim cjepivima ili sekundarnom prijenosu infekcije živim cjepivom u bolesnika koji primaju anti-TNF terapiju. Primjena živih cjepiva mogla bi dovesti do kliničkih infekcija, uključujući diseminirane infekcije.

Primjena terapijskih infektivnih agensa, poput živih atenuiranih bakterija, u druge svrhe (npr. intravezikalna instilacija BCG-a za liječenje raka) mogla bi dovesti do kliničkih infekcija, uključujući diseminirane infekcije. Ne preporučuje se primjenjivati terapijske infektivne agense istodobno s golimumabom.

Alergijske reakcije

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su ozbiljne sustavne alergijske reakcije (uključujući anafilaktičku reakciju) koje su uslijedile nakon primjene golimumaba. Neke od tih reakcija razvile su se nakon prve primjene golimumaba. Ukoliko nastupi anafilaktička reakcija ili

druga ozbiljna alergijska reakcija, primjenu golimumaba treba smjestiti prekinuti i započeti s odgovarajućim liječenjem.

Osjetljivost na lateks

Zaštitni poklopac na igli napunjene brizgalice ili napunjene štrcaljke načinjen je od suhe prirodne gume koja sadrži lateks i može izazvati alergijske reakcije u osoba osjetljivih na lateks.

Posebne populacije

Starije osobe (≥ 65 godina)

U ispitivanjima faze III u bolesnika s RA, PsA, AS i UC općenito nije bilo razlika što se tiče ukupnih štetnih događaja, ozbiljnih štetnih događaja i ozbiljnih infekcija između bolesnika starih 65 godina ili starijih koji su primali golimumab, u odnosu na mlađe bolesnike. Međutim, potreban je oprez prilikom liječenja starijih osoba, pri čemu osobito treba obratiti pozornost na infekcije. U ispitivanju aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza nije bilo bolesnika u dobi od 45 godina ili starijih.

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Nisu provedena posebna ispitivanja o primjeni golimumaba u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega ili jetre. Golimumab treba oprezno primjenjivati u bolesnika s poremećajem jetrene funkcije (vidjeti dio 4.2).

Pomoćne tvari

Simponi sadrži sorbitol (E420). U bolesnika s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze treba uzeti u obzir aditivni učinak istodobno primijenjenih lijekova koji sadrže sorbitol (ili fruktozu) te unos sorbitola (ili fruktoze) prehranom (vidjeti dio 2.).

Mogućnost medikacijskih pogrešaka

Simponi je registriran u jačinama od 50 mg i 100 mg za supkutanu primjenu. Važno je upotrijebiti odgovarajuću jačinu lijeka kako bi se primijenila točna doza, kao što je navedeno u doziranju (vidjeti dio 4.2). Treba paziti da se upotrijebi odgovarajuća jačina kako bi se osiguralo da bolesnici ne prime premalu ili preveliku dozu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Istodobna primjena s drugim biološkim lijekovima

Ne preporučuje se primjena golimumaba u kombinaciji s drugim biološkim lijekovima koji se primjenjuju za liječenje istih stanja kao i golimumab, uključujući anakinru i abatacept (vidjeti dio 4.4).

Živa cjepiva/terapijski infektivni agensi

Živa cjepiva ne smiju se davati istodobno s golimumabom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

Terapijski infektivni agensi ne smiju se davati istodobno s golimumabom (vidjeti dio 4.4).

Metotreksat

Iako istodobna primjena metotreksata (MTX) rezultira povećanim koncentracijama golimumaba u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika s RA, PsA ili AS, podaci pokazuju da nema potrebe za prilagodbom doze ni golimumaba niti MTX (vidjeti dio 5.2).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti odgovarajuću kontracepciju radi sprječavanja trudnoće za vrijeme liječenja i najmanje 6 mjeseci nakon primjene posljednje doze golimumaba.

Trudnoća

Postoji umjerena količina podataka (približno 400 trudnoća) prikupljenih prospektivno tijekom trudnoća izloženih golimumabu koje su završile živorođenjem s poznatim ishodima, uključujući 220 trudnoća izloženih golimumabu tijekom prvog tromjesečja. U populacijskom ispitivanju provedenom u Sjevernoj Europi koje je obuhvatilo 131 trudnoću (i 134 dojenčeta) zabilježeno je 6/134 (4,5%) događaja velikih kongenitalnih anomalija nakon izlaganja lijeku Simponi *in utero* naspram 599/10 823 (5,5%) događaja kod primjene nebiološke sistemske terapije te u usporedbi s 4,6% u općoj populaciji u ispitivanju. Omjeri izgleda prilagođeni za ometajuće faktore bili su sljedeći: OR: 0,79 (95% CI: 0,35-1,81) za Simponi u odnosu na nebiološku sistemsku terapiju te OR: 0,95 (95% CI: 0,42-2,16) za Simponi u odnosu na opću populaciju.

Zbog inhibicije TNF-a golimumab primijenjen u trudnoći može utjecati na normalni imunološki odgovor novorođenčeta. Istraživanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću, embrionalno-fetalni razvoj, porod ni postporođajni razvoj (vidjeti dio 5.3). Dostupno kliničko iskustvo je ograničeno. Golimumab se smije koristiti tijekom trudnoće samo ako je nužno.

Golimumab prolazi kroz placentu. Nakon liječenja monoklonskim protutijelom koje blokira TNF tijekom trudnoće protutijelo je bilo prisutno do 6 mjeseci u serumu dojenčeta liječene majke. Posljedično tome, kod te dojenčadi može postojati povećani rizik od infekcije. Ne preporučuje se primjena živih cjepiva u dojenčadi izloženoj golimumabu *in utero* u razdoblju od 6 mjeseci nakon posljednje injekcije golimumaba koju je majka primila tijekom trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se golimumab u majčino mlijeko niti dolazi li do sustavne apsorpcije nakon hranjenja. Dokazano je da se golimumab izlučuje u mlijeko majmuna, a budući da se majčini imunoglobulini izlučuju u mlijeku, žene ne smiju dojit za vrijeme liječenja i najmanje 6 mjeseci nakon primjene golimumaba.

Plodnost

Nisu provedena istraživanja utjecaja golimumaba na plodnost u životinja. Istraživanja utjecaja na plodnost u miševa pomoću analognog protutijela koje selektivno inhibira funkcionalnu aktivnost mišjeg TNF α pokazala su da nema važnih učinaka na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Simponi malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, nakon primjene lijeka Simponi može nastupiti omaglica (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U kontroliranom razdoblju pivotalnih ispitivanja u bolesnika s RA, PsA, AS, aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza i UC, infekcija gornjih dišnih puteva bila je najčešće prijavljena nuspojava, a pojavila se u 12,6% bolesnika liječenih golimumabom u odnosu na 11,0% bolesnika u kontrolnim skupinama. Najčešće prijavljene ozbiljne nuspojave golimumaba bile su ozbiljne infekcije (uključujući sepsu, pneumoniju, tuberkulozu, invazivne gljivične i oportunističke infekcije), demijelinizirajući poremećaji, reaktivacija virusa hepatitisa B, kongestivno zatajenje srca, autoimuni procesi (sindrom nalik lupusu), hematološke reakcije, ozbiljna sistemska preosjetljivost (uključujući anafilaktičku reakciju), vaskulitis, limfom i leukemiju (vidjeti dio 4.4).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima i prijavljene širom svijeta nakon stavljanja golimumaba u promet navedene su u Tablici 1. Unutar svakog organskog sustava nuspojave su razvrstane prema učestalosti pojavljivanja prema sljedećoj konvenciji: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar iste kategorije učestalosti nuspojave su navedene od ozbiljnih prema manje ozbiljnim.

Tablica 1
Tablični prikaz nuspojava

Infekcije i infestacije	Vrlo često: infekcije gornjih dišnih puteva (nazofaringitis, faringitis, laringitis i rinitis) Često: bakterijske infekcije (npr. celulitis), infekcija donjih dišnih puteva (kao što je pneumonija), virusne infekcije (npr. influenza i herpes), bronhitis, sinusitis, površinske gljivične infekcije, apsces Manje često: sepsa koja uključuje septički šok, pijelonefritis Rijetko: tuberkuloza, oportunističke infekcije (npr. invazivne gljivične infekcije [histoplazmoza, kokcidioidomikoza, pneumocitoza], bakterijske, atipične mikobakterijske infekcije i infekcije protozoama), reaktivacija hepatitisa B, bakterijski artritis, infektivni burzitis
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine	Manje često: novotvorine (npr. rak kože, planocelularni karcinom i melanocitni nevus) Rijetko: limfomi, leukemija, melanom, karcinom Merkelovih stanica Nepoznato: hepatosplenički limfom T-stanica*, Kaposijev sarkom
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Često: leukopenija (uključujući neutropeniju), anemija Manje često: trombocitopenija, pancitopenija Rijetko: aplastična anemija, agranulocitoza
Poremećaji imunološkog sustava	Često: alergijske reakcije (bronhospazam, preosjetljivost, urtikarija), pozitivna autoantitijela Rijetko: ozbiljne sistemske reakcije preosjetljivosti (uključujući anafilaktičku reakciju), vaskulitis (sistemijski), sarkoidoza
Endokrini poremećaji	Manje često: poremećaj štitnjače (npr. hipotireoza, hipertireoza i guša)
Poremećaji metabolizma i prehrane	Manje često: povišena razina glukoze u krvi, povišena razina lipida
Psihijatrijski poremećaji	Često: depresija, nesanica
Poremećaji živčanog sustava	Često: omaglica, glavobolja, parestezija Manje često: poremećaji ravnoteže, Rijetko: demijelinizirajući poremećaji (centralni i periferni), disgeuzija
Poremećaji oka	Manje često: poremećaji vida (npr. zamagljen vid i smanjena oštrina vida), konjunktivitis, alergija oka (npr. pruritus i iritacija)
Srčani poremećaji	Manje često: aritmija, ishemijski poremećaji koronarnih arterija Rijetko: kongestivno zatajenje srca (novonastalo ili pogoršanje postojećeg)
Krvožilni poremećaji	Često: hipertenzija Manje često: tromboza (npr. dubokih vena i aorte), navale crvenila Rijetko: Raynaudov fenomen

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Često: astma i vezani simptomi (npr. piskanje u plućima i hiperaktivnost bronha) Manje često: intersticijska bolest pluća
Poremećaji probavnog sustava	Često: dispepsija, gastrointestinalna i abdominalna bol, mučnina, gastrointestinalni upalni poremećaji (npr. gastritis i kolitis), stomatitis Manje često: konstipacija, gastroezofagealna refluksna bolest
Poremećaji jetre i žuči	Često: povišene alanin-aminotransferaze, povišene aspartat-aminotransferaze Manje često: kolelitijaza, jetreni poremećaji
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često: pruritus, osip, alopecija, dermatitis Manje često: bulozne reakcije na koži, psorijaza (novonastala ili pogoršanje postojeće psorijaze, palmarna/plantarna i pustularna), urtikarija Rijetko: lihenoidne reakcije, ekfolijacija kože, vaskulitis (kožni) Nepoznato: pogoršanje simptoma dermatomiozitisa
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Rijetko: sindrom sličan lupusu
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Rijetko: poremećaji mokraćnog mjehura, bubrežni poremećaji
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Manje često: poremećaji dojki, menstrualni poremećaji
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često: pireksija, astenija, reakcije na mjestu injekcije (npr. eritem, urtikarija, induracija, bol, stvaranje modrica, pruritus, iritacija i parestezija na mjestu injekcije), nelagoda u prsištu Rijetko: otežano zacjeljivanje
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije	Često: frakture kostiju

* zabilježeno s drugim TNF-blokatorima.

U cijelom ovom poglavlju, medijan trajanja praćenja (približno 4 godine) uglavnom je prikazan za sve primjene golimumaba. Tamo gdje je primjena golimumaba prikazana po dozi, medijan trajanja praćenja varira (približno 2 godine za dozu od 50 mg, približno 3 godine za dozu od 100 mg) jer se bolesnicima jedna doza mogla zamijeniti drugom.

Opis odabranih nuspojava

Infekcije

U kontroliranom razdoblju pivotalnih ispitivanja infekcije gornjih dišnih puteva bile su najčešće nuspojave, prijavljene u 12,6% bolesnika liječenih golimumabom (incidencija na 100 ispitanik-godina: 60,8; 95% CI: 55,0; 67,1), u odnosu na 11,0% bolesnika iz kontrolne skupine (incidencija na 100 ispitanik-godina: 54,5; 95% CI: 46,1; 64,0). U kontroliranim i nekontroliranim dijelovima ispitivanja s medijanom praćenja približno 4 godine, za bolesnike liječene golimumabom je incidencija infekcija gornjih dišnih puteva na 100 ispitanik-godina iznosila 34,9 događaja; 95% CI: 33,8; 36,0.

U kontroliranom razdoblju pivotalnih ispitivanja infekcije su zabilježene u 23,0% bolesnika liječenih golimumabom (incidencija na 100 ispitanik-godina: 132,0; 95% CI: 123,3; 141,1), u odnosu na 20,2% bolesnika iz kontrolne skupine (incidencija na 100 ispitanik-godina: 122,3; 95% CI: 109,5; 136,2). U kontroliranim i nekontroliranim dijelovima ispitivanja s medijanom praćenja približno 4 godine, za bolesnike liječene golimumabom incidencija infekcija na 100 ispitanik-godina iznosila je 81,1 događaja; 95% CI: 79,5; 82,8.

U kontroliranom razdoblju ispitivanja u bolesnika s RA, PsA, AS i aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza, ozbiljne infekcije zabilježene su u 1,2% bolesnika liječenih golimumabom te u 1,2% bolesnika iz kontrolne skupine. U kontroliranom razdoblju ispitivanja u bolesnika s RA, PsA, AS i aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza, incidencija ozbiljnih infekcija na 100 ispitanik-godina praćenja iznosila je: 7,3; 95% CI: 4,6; 11,1 za grupu liječenu golimumabom u dozi od 100 mg; 2,9; 95% CI: 1,2; 6,0 za grupu liječenu golimumabom u dozi od 50 mg te 3,6; 95% CI: 1,5; 7,0 za placebo grupu. U kontroliranom razdoblju ispitivanja uvodne terapije golimumabom u bolesnika s UC ozbiljne infekcije zabilježene su u 0,8% bolesnika liječenih golimumabom te u 1,5% bolesnika iz kontrolne skupine. Ozbiljne infekcije zabilježene u bolesnika liječenih golimumabom uključuju tuberkulozu, bakterijske infekcije, uključujući sepsu i pneumoniju, invazivne gljivične infekcije i druge oportunističke infekcije. Neke od tih infekcija imale su smrtni ishod. U kontroliranim i nekontroliranim dijelovima pivotalnih ispitivanja s medijanom praćenja do 3 godine, primijećena je povećana incidencija ozbiljnih infekcija uključujući oportunističke infekcije i tuberkulozu u bolesnika liječenih golimumabom u dozi od 100 mg u odnosu na bolesnike liječene golimumabom u dozi od 50 mg. Incidencija svih ozbiljnih infekcija na 100 ispitanik-godina iznosila je 4,1 događaja; 95% CI: 3,6; 4,5 za bolesnike liječene golimumabom u dozi od 100 mg te 2,5 događaja; 95% CI: 2,0; 3,1 za bolesnike liječene golimumabom u dozi od 50 mg.

Zloćudne bolesti

Limfomi

Incidencija limfoma u bolesnika liječenih golimumabom tijekom pivotalnih ispitivanja bila je viša nego što se očekuje u općoj populaciji. U kontroliranim i nekontroliranim dijelovima ispitivanja s medijanom praćenja do 3 godine primijećena je viša incidencija limfoma u bolesnika liječenih golimumabom u dozi od 100 mg u odnosu na bolesnike liječene golimumabom u dozi od 50 mg. Limfom je dijagnosticiran u 11 ispitanika (1 iz skupine liječene golimumabom u dozi od 50 mg i 10 u skupini liječenoj golimumabom u dozi od 100 mg) s incidencijom (95% CI) na 100 ispitanik-godina praćenja od 0,03 (0,00; 0,15) događaja te 0,13 (0,06; 0,24) za golimumab u dozi od 50 mg i 100 mg, a 0,00 (0,00; 0,57) događaja za placebo. Većina limfoma zabilježena je u ispitivanju GO-AFTER, koje je uključilo bolesnike prethodno izložene TNF-blokatorima u kojih je bolest dulje trajala i bila otpornija na liječenje (vidjeti dio 4.4).

Druge zloćudne bolesti osim limfoma

U kontroliranim razdobljima pivotalnih ispitivanja s približno 4 godine praćenja, incidencija malignih bolesti koje nisu limfomi (osim nemelanomskog raka kože) bila je slična u skupini koja je primala golimumab i u kontrolnim skupinama. Tijekom približno 4 godine praćenja incidencija malignih bolesti koje nisu limfomi (osim nemelanomskog raka kože) bila je slična onoj u općoj populaciji.

U kontroliranim i nekontroliranim razdobljima pivotalnih ispitivanja s medijanom praćenja do 3 godine nemelanomski rak kože dijagnosticiran je u 5 ispitanika koji su primali placebo, 10 ispitanika liječenih golimumabom u dozi od 50 mg te 31 ispitanika liječenog golimumabom u dozi od 100 mg, s incidencijom (95%, CI) na 100 ispitanik-godina praćenja od 0,36 (0,26; 0,49) događaja za obje doze golimumaba, a 0,87 (0,28; 2,04) događaja za placebo.

U kontroliranim i nekontroliranim razdobljima pivotalnih ispitivanja s medijanom praćenja do 3 godine druge zloćudne bolesti osim melanoma, nemelanomskog raka kože i limfoma dijagnosticirane su u 5 ispitanika koji su primali placebo, 21 ispitanika liječenih golimumabom u dozi od 50 mg te 34 ispitanika liječenih golimumabom u dozi od 100 mg, s incidencijom (95%, CI) na 100 ispitanik-godina praćenja od 0,48 (0,36; 0,62) za obje doze golimumaba, a 0,87 (0,28; 2,04) događaja za placebo (vidjeti dio 4.4).

Slučajevi prijavljeni u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s astmom

U jednom eksplorativnom kliničkom ispitivanju bolesnici s teškom perzistentnom astmom primili su udarnu dozu golimumaba supkutano (150% predviđene terapijske doze) u nultom tjednu, a zatim doze od 200 mg golimumaba, 100 mg golimumaba, ili 50 mg golimumaba supkutano svaka 4 tjedna, do 52. tjedna. Prijavljeno je 8 malignoma u kombiniranoj skupini bolesnika koji su se liječili golimumabom ($n = 230$), a niti jedan u skupini koja je primala placebo ($n = 79$). Limfom je prijavljen u 1 bolesnika, nemelanomski rak kože u 2, a druge zloćudne bolesti u njih 5. Nije opaženo specifično grupiranje bilo koje vrste malignoma.

Tijekom dijela ispitivanja s kontrolom placeba incidencija svih malignoma (95% CI) na 100 ispitanik-godina praćenja iznosila je u skupini liječenoj golimumabom 3,19 (1,38; 6,28). U tom ispitivanju incidencija (95% CI) limfoma na 100 ispitanik-godina praćenja u bolesnika liječenih golimumabom iznosila je 0,40 (0,01; 2,20), incidencija nemelanomskog raka kože 0,79 (0,10; 2,86), a incidencija drugih zloćudnih tumora 1,99 (0,64; 4,63). Među ispitanicima koji su primali placebo incidencija tih malignoma (95% CI) na 100 ispitanik-godina praćenja bila je 0,00 (0,00; 2,94). Značaj ovih nalaza nije poznat.

Neurološki događaji

U kontroliranim i nekontroliranim razdobljima pivotalnih ispitivanja s medijanom praćenja do 3 godine primijećena je povećana incidencija demijelinizacije u bolesnika liječenih golimumabom u dozi od 100 mg u odnosu na bolesnike liječene golimumabom u dozi od 50 mg (vidjeti dio 4.4).

Povišene razine jetrenih enzima

U kontroliranom razdoblju pivotalnih ispitivanja u bolesnika s RA i PsA blago povećanje razine ALT-a (> 1 i < 3 x iznad gornje granice normale (GGN)) nastupilo je u sličnom omjeru u bolesnika koji su primali golimumab i u bolesnika u kontrolnoj skupini (22,1% naspram 27,4% bolesnika); u ispitivanju u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom i aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza, blago povećanje razine ALT-a imalo je više bolesnika koji su primali golimumab (26,9%) nego onih u kontrolnoj skupini (10,6%). U kontroliranim i nekontroliranim razdobljima pivotalnih ispitivanja u bolesnika s RA i PsA, s medijanom praćenja od približno 5 godina, incidencija blagog porasta razina ALT-a bila je slična u bolesnika koji su primali golimumab i u bolesnika kontrolne skupine u ispitivanjima reumatoidnog artritisa i psorijatičnog artritisa. U kontroliranom razdoblju pivotalnih ispitivanja uvedne terapije golimumabom u bolesnika s UC, blago povećanje razine ALT-a (> 1 i < 3 x GGN) nastupilo je u sličnom omjeru u bolesnika koji su primali golimumab i u bolesnika u kontrolnoj skupini (8,0% naspram 6,9% bolesnika). U kontroliranim i nekontroliranim razdobljima pivotalnih ispitivanja u bolesnika s UC, s medijanom praćenja od približno 2 godine, udio bolesnika s blagim porastom razina ALT-a iznosio je 24,7% u bolesnika koji su primali golimumab tijekom razdoblja održavanja u sklopu ispitivanja u bolesnika s UC.

U kontroliranom razdoblju pivotalnih ispitivanja u bolesnika s RA i AS povećanje razine ALT-a ≥ 5 x iznad GGN nije bilo često te je primijećeno u više bolesnika koji su primali golimumab (0,4% naspram 0,9%) nego u kontrolnoj skupini (0,0%). Taj trend nije opažen u bolesnika s psorijatičnim artritisom. U kontroliranim i nekontroliranim razdobljima pivotalnih ispitivanja u bolesnika s RA, PsA i AS, s medijanom praćenja od 5 godina, incidencija porasta razina ALT-a ≥ 5 x iznad GGN bila je slična u bolesnika koji su primali golimumab te u bolesnika kontrolne skupine. Općenito su ta povišenja bila asimptomatična, a abnormalne vrijednosti su se smanjile ili vratile na normalu bilo nastavkom ili prekidom liječenja golimumabom, ili modifikacijom istodobno propisanih lijekova. Nije bilo prijavljenih slučajeva u kontroliranim i nekontroliranim razdobljima ispitivanja aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza (do 1 godine). U kontroliranim razdobljima pivotalnih ispitivanja uvedne terapije golimumabom u bolesnika s UC, povećanje razine ALT-a ≥ 5 x iznad GGN nastupilo je u sličnom omjeru u bolesnika koji su primali golimumab i u bolesnika koji su primali placebo (0,3% naspram 1,0% bolesnika). U kontroliranim i nekontroliranim razdobljima pivotalnih ispitivanja u bolesnika s UC, s medijanom praćenja od približno 2 godine, udio bolesnika s porastom razina ALT-a ≥ 5 x iznad GGN iznosio je 0,8% u bolesnika koji su primali golimumab tijekom razdoblja održavanja u sklopu ispitivanja u bolesnika s UC.

U sklopu pivotalnih ispitivanja u bolesnika s RA, PsA, AS i aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza, u jednog bolesnika s postojećim oštećenjem jetre iz RA ispitivanja, koji je uz golimumab primao i druge lijekove koji su mogli tome pridonijeti, razvio se neinfektivni hepatitis uz žuticu, sa smrtnim ishodom. Ne može se isključiti da je golimumab pridonio ili pogoršao stanje.

Reakcije na mjestu injekcije

U kontroliranim razdobljima pivotalnih ispitivanja reakcije na mjestu injekcije imalo je 5,4% bolesnika liječenih golimumabom, u odnosu na 2,0% bolesnika u kontrolnoj skupini. Prisustvo protutijela na golimumab može povećati rizik od reakcije na mjestu injekcije. Većina reakcija na mjestu injekcije bila je blaga ili umjerena, a najčešće su se manifestirale kao eritem na mjestu primjene injekcije. Reakcije na mjestu injekcije obično nisu zahtijevale prekid liječenja.

U kontroliranim ispitivanjima faze IIb i/ili faze III u bolesnika s RA, PsA, AS, aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza i teškom perzistentnom astmom te ispitivanjima faze II/III u bolesnika s UC ni u jednog bolesnika liječenog golimumabom nije nastupila anafilaktička reakcija.

Autoimuna protutijela

U kontroliranim i nekontroliranim razdobljima pivotalnih ispitivanja, tijekom jednogodišnjeg praćenja 3,5% bolesnika liječenih golimumabom i 2,3% bolesnika u kontrolnoj skupini postalo je po prvi puta pozitivno na antinuklearna protutijela (ANA) (s titrom od 1:160 ili višim). Bolesnici koji su na početku bili negativni na anti-dsDNA antitijela, učestalost zabilježenih pozitivnih nalaza na anti-dsDNA nakon godinu dana praćenja iznosila je 1,1%.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

U kliničkom ispitivanju primijenjene su pojedinačne intravenske doze do 10 mg/kg i nije došlo do toksičnosti koja bi ograničavala dozu. U slučaju predoziranja preporučuje se praćenje bolesnika kako bi se uočili eventualni znakovi ili simptomi nuspojava te odmah započelo odgovarajuće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, inhibitori faktora nekroze tumora alfa (TNF- α),
ATK oznaka: L04AB06

Mehanizam djelovanja

Golimumab je humano monoklonsko protutijelo koje s velikim afinitetom tvori stabilne komplekse kako s topljivim tako i s transmembranskim bioaktivnim oblicima humanog TNF- α , što sprječava vezanje TNF- α za njegove receptore.

Farmakodinamički učinci

Ispitivanja su pokazala da vezanje humanog TNF-a golimumabom neutralizira ekspresiju adhezijskih molekula E-selektina, adhezijske molekule krvožilnih stanica (VCAM)-1 i međustanične adhezijske molekule (ICAM)-1 na staničnoj površini ljudskih endotelih stanica, koju izaziva TNF- α . Golimumab također *in vitro* inhibira TNF-om potaknuto izlučivanje interleukina (IL)-6, IL-8 kao i faktora stimulacije kolonije granulocita i makrofaga (GM-CSF) iz ljudskih endotelih stanica.

Zabilježeno je sniženje razina C-reaktivnog proteina (CRP) u odnosu na skupine koje su primale placebo, a liječenje lijekom Simponi dovelo je do značajnog smanjenja serumskih razina IL-6, ICAM-1, matriksne metaloproteinaze (MMP)-3 i vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGF) u odnosu na početne vrijednosti, u usporedbi s kontrolnom skupinom. Nadalje, razine TNF- α smanjene su u bolesnika s reumatoidnim artritismom i ankilozantnim spondilitisom, a razine IL-8 u bolesnika s psorijatičnim artritismom. Ove su promjene zabilježene na prvoj kontroli (u 4. tjednu) nakon početne primjene lijeka Simponi i općenito su se održale do 24. tjedna.

Klinička djelotvornost

Reumatoidni artritis

Djelotvornost lijeka Simponi dokazana je u tri multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja u više od 1500 bolesnika u dobi od ≥ 18 godina, kojima je dijagnosticiran umjereno do vrlo aktivan reumatoidni artritis prema kriterijima Američkog reumatološkog društva (ACR) najmanje 3 mjeseca prije probira u ispitivanje. Ti bolesnici imali su najmanje 4 otečena i 4 bolna zgloba. Simponi ili placebo primijenjeni su supkutano svaka 4 tjedna.

U ispitivanju GO-FORWARD ocijenjena su 444 bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritismom unatoč stabilnoj dozi metotreksata (MTX) od najmanje 15 mg na tjedan, koji prethodno nisu liječeni TNF-blokatorom. Bolesnici su randomizirani u skupine koje su primale placebo i MTX, Simponi 50 mg i MTX, Simponi 100 mg i MTX ili Simponi 100 mg i placebo. Bolesnici koji su primali placebo i MTX prebačeni su na Simponi 50 mg i MTX nakon 24. tjedna. U 52. tjednu bolesnici su ušli u dugotrajnu, otvorenu fazu nastavka ovog ispitivanja.

U ispitivanju GO-AFTER ocijenjeno je 445 bolesnika koji su prethodno liječeni jednim ili više TNF-blokatorima, adalimumabom, etanerceptom ili infliksimabom. Bolesnici su randomizirani u skupine koje su primale placebo, Simponi 50 mg ili Simponi 100 mg. Bolesnici su tijekom ispitivanja mogli nastaviti istodobnu DMARD terapiju metotreksatom (MTX), sulfasalazinom (SSZ), i/ili hidroksiklorokinom (HCQ). Kao razlog prekida prethodne anti-TNF terapije navedeni su nedovoljna djelotvornost (58%), nepodnošenje lijeka (13%) i/ili razlozi koji se ne odnose na sigurnost ili djelotvornost (29%, uglavnom financijski razlozi).

U ispitivanju GO-BEFORE ocijenjeno je 637 bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritismom koji prethodno nisu bili liječeni metotreksatom i nisu primali TNF-blokator. Bolesnici su bili randomizirani u skupinu koja je primala placebo i MTX, skupinu koja je primala Simponi 50 mg i MTX, skupinu koja je primala Simponi 100 mg i MTX ili skupinu koja je primala Simponi 100 mg i placebo. U 52. tjednu, bolesnici su ušli u otvorenu fazu dugotrajnog nastavka tog ispitivanja u kojem se bolesnicima koji su primali placebo i MTX te koji su imali najmanje jedan osjetljivi ili otečeni zglob bili prebačeni na Simponi 50 mg i MTX.

Jedan primarni ishod u ispitivanju GO-FORWARD bio je postotak bolesnika koji su postigli odgovor ACR 20 u 14. tjednu, a drugi primarni ishod bio je poboljšanje u odnosu na početne vrijednosti u Upitniku procjene zdravlja (engl. *Health Assessment Questionnaire*, HAQ) u 24. tjednu. U ispitivanju GO-AFTER primarni je ishod bio postotak bolesnika koji su postigli odgovor ACR 20 u 14. tjednu. U ispitivanju GO-BEFORE primarni su ishodi bili postotak bolesnika koji su postigli odgovor ACR 50 u 24. tjednu i promjena u odnosu na početni broj bodova na Sharpovoj ljestvici modificiranoj prema van der Heijde (vdH-S) u 52. tjednu. Uz primarne ishode, obavljene su i dodatne procjene utjecaja liječenja lijekom Simponi na znakove i simptome artritisa, radiološki vidljiv odgovor, fizičku funkciju i zdravstveni aspekt kvalitete života.

Općenito nisu zabilježene klinički značajne razlike u mjerama djelotvornosti između režima doziranja lijeka Simponi od 50 mg i 100 mg, uz istodobno primijenjeni MTX, do 104. tjedna u ispitivanjima GO-FORWARD i GO-BEFORE te do 24. tjedna u ispitivanju GO-AFTER. U svim navedenim ispitivanjima reumatoidnog artritisa, prema ustroju ispitivanja, bolesnici u dugotrajnom produžetku ispitivanja mogli su prijeći s doze lijeka Simponi od 50 mg na 100 mg i obrnuto prema procjeni liječnika ispitivača.

Znakovi i simptomi

Ključni rezultati prema ACR kriterijima za dozu lijeka Simponi od 50 mg u 14., 24. i 52. tjednu u ispitivanjima GO-FORWARD, GO-AFTER i GO-BEFORE prikazani su u tablici 2 i opisani u nastavku. Odgovori na liječenje primijećeni su već pri prvoj kontroli (u 4. tjednu) nakon početne primjene lijeka Simponi.

U ispitivanju GO-FORWARD, od 89 ispitanika randomiziranih u skupinu koja je primala Simponi u dozi od 50 mg i MTX, 48 je i dalje primalo tu terapiju u 104. tjednu. Među njima je u 104. tjednu 40 bolesnika imalo odgovor ACR 20, 33 je imalo odgovor ACR 50, a 24 je imalo odgovor ACR 70. Među bolesnicima koji su ostali u ispitivanju i bili liječeni lijekom Simponi bile su opažene slične stope odgovora ACR 20/50/70 od 104. sve do 256. tjedna.

U ispitivanju GO-AFTER, postotak bolesnika koji su postigli odgovor ACR 20 bio je veći u skupini koja je primala Simponi nego u skupini koja je primala placebo, bez obzira na navedeni razlog za prekid jedne ili više prethodnih anti-TNF terapija.

Tablica 2
Ključni rezultati djelotvornosti iz kontroliranih ispitivanja GO-FORWARD, GO-AFTER i GO-BEFORE

	GO-FORWARD Aktivni RA unatoč primjeni MTX		GO-AFTER Aktivni RA, prethodno liječen jednim ili više TNF-blokatora		GO-BEFORE Aktivni RA, bez prethodne primjene MTX	
	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n ^a	133	89	150	147	160	159
Bolesnici koji su odgovorili na liječenje, % bolesnika						
ACR 20						
14. tjedan	33%	55%*	18%	35%*	NP	NP
24. tjedan	28%	60%*	16%	31% p = 0,002	49%	62%
52. tjedan	NP	NP	NP	NP	52%	60%
ACR 50						
14. tjedan	10%	35%*	7%	15% p = 0,021	NP	NP
24. tjedan	14%	37%*	4%	16%*	29%	40%
52. tjedan	NP	NP	NP	NP	36%	42%
ACR 70						
14. tjedan	4%	14% p = 0,008	2%	10% p = 0,005	NP	NP
24. tjedan	5%	20%*	2%	9% p = 0,009	16%	24%
52. tjedan	NP	NP	NP	NP	22%	28%

^a n se odnosi na randomizirane bolesnike; stvarni broj bolesnika koje je bilo moguće ocijeniti za pojedini ishod može se razlikovati po vremenskim točkama procjene.

* p ≤ 0,001

NP: nije primjenjivo

U ispitivanju GO-BEFORE primarna analiza bolesnika s umjerenim do teškim reumatoidnim artritismom (kombinirale su se skupine koje su primale Simponi od 50 i 100 mg i MTX nasuprot skupini koja je primala samo MTX za odgovor ACR 50) nije pokazala statistički značajnu razliku u 24. tjednu (p = 0,053). U 52. tjednu u ukupnoj je populaciji postotak bolesnika koji su postigli odgovor ACR u skupini koja je primala Simponi 50 mg i MTX bio općenito veći, ali ne i statistički značajno različit od onog u skupini koja je primala samo MTX (vidjeti Tablicu 2). Dodatne analize provedene su u podskupinama reprezentativnima za navedenu populaciju bolesnika s teškim, aktivnim i progresivnim

reumatoidnim artritisom. Pokazalo se da Simponi 50 mg + MTX općenito ima veći učinak nego sam MTX u navedenoj populaciji u usporedbi s ukupnom populacijom bolesnika.

U ispitivanjima GO-FORWARD i GO-AFTER, klinički važni i statistički značajni odgovori na ljestvici aktivnosti bolesti (engl. *Disease Activity Scale*, DAS) 28 opaženi su u svakoj prethodno određenoj vremenskoj točki, u 14. i 24. tjednu ($p \leq 0,001$). Odgovor DAS28 kod bolesnika koji su nastavili liječenje lijekom Simponi te koje im je randomizacijom bilo dodijeljeno na početku ispitivanja održao se do 104. tjedna. Među bolesnicima koji su ostali u ispitivanju i bili liječeni lijekom Simponi odgovori DAS28 bili su slični od 104. do 256. tjedna.

U ispitivanju GO-BEFORE mjerio se glavni klinički odgovor, koji se definirao kao neprekidno prisutan odgovor ACR 70 tijekom razdoblja od 6 mjeseci. U 52. tjednu, 15% bolesnika u skupini koja je primala Simponi 50 mg i MTX postignut je glavni klinički odgovor u odnosu na 7% bolesnika u skupini koja je primala placebo i MTX ($p = 0,018$). Od 159 ispitanika randomiziranih u skupinu koja je primala Simponi 50 mg i MTX, 96 je i dalje bilo na toj terapiji u 104. tjednu. Među njima je u 104. tjednu 85 bolesnika imalo odgovor ACR 20, 66 je imalo odgovor ACR 50, a 53 je imalo odgovor ACR 70. Među bolesnicima koji su ostali u ispitivanju i bili liječeni lijekom Simponi bile su opažene slične stope odgovora ACR 20/50/70 od 104. do 256. tjedna.

Radiološki odgovor

U ispitivanju GO-BEFORE za procjenu stupnja strukturalnog oštećenja koristila se promjena u broju bodova na vdH-S ljestvici u odnosu na početnu vrijednost, kompozitni rezultat strukturalnog oštećenja koji radiološki mjeri broj i veličinu erozija zgloba i stupanj suženja zglobnog prostora na šakama/zapešćima i stopalima. Ključni rezultati za dozu lijeka Simponi od 50 mg u 52. tjednu prikazani su u tablici 3.

Broj bolesnika u kojih nije bilo novih erozija ili je promjena u odnosu na početno stanje ukupnog broja bodova na vdH-S ljestvici iznosila ≤ 0 bio je značajno veći u skupini liječenoj lijekom Simponi nego u kontrolnoj skupini ($p = 0,003$). Radiološki učinci primijećeni u 52. tjednu održali su se do 104. tjedna. Među bolesnicima koji su ostali u ispitivanju i bili liječeni lijekom Simponi radiografski učinci bili su slični od 104. do 256. tjedna.

Tablica 3
Srednja vrijednost (SD) radiološki vidljivih promjena u odnosu na početno stanje ukupnog broja vdH-S bodova u 52. tjednu u ukupnoj populaciji u ispitivanju GO-BEFORE

	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n ^a	160	159
Ukupni broj bodova		
Početni broj bodova	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Promjena u odnosu na početni broj bodova	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Bodovi za eroziju		
Početni broj bodova	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Promjena u odnosu na početni broj bodova	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
JSN bodovi		
Početni broj bodova	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Promjena u odnosu na početni broj bodova	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

^a n je broj randomiziranih bolesnika

* $p = 0,015$

** $p = 0,044$

Fizička funkcija i zdravstveni aspekt kvalitete života

Fizička funkcija i stupanj invalidnosti procijenjeni su kao poseban ishod iz ispitivanja GO-FORWARD i GO-AFTER pomoću indeksa invalidnosti iz upitnika HAQ DI. U tim ispitivanjima

je s lijekom Simponi postignuto klinički vrijedno i statistički značajno poboljšanje rezultata HAQ DI u 24. tjednu u odnosu na početne vrijednosti, u usporedbi s kontrolnom skupinom. Kod bolesnika koji su nastavili liječenje lijekom Simponi koje im je randomizacijom bilo dodijeljeno na početku ispitivanja poboljšanje rezultata HAQ DI održalo se do 104. tjedna. Među bolesnicima koji su ostali u ispitivanju i bili liječeni lijekom Simponi poboljšanje u HAQ DI bilo je slično od 104. do 256. tjedna.

U ispitivanju GO-FORWARD pokazano je klinički vrijedno i statistički značajno poboljšanje zdravstvenog aspekta kvalitete života u 24. tjednu, mjereno rezultatom fizičke komponente upitnika SF-36 u bolesnika liječenih lijekom Simponi naspram onih koji su primali placebo. Kod bolesnika koji su nastavili liječenje lijekom Simponi koje im je randomizacijom bilo dodijeljeno na početku ispitivanja, poboljšanje SF-36 fizičke komponente održalo se do 104. tjedna. Među bolesnicima koji su ostali u ispitivanju i bili liječeni lijekom Simponi poboljšanje na fizičkoj komponenti upitnika SF-36 bilo je slično od 104. do 256. tjedna. U ispitivanjima GO-FORWARD i GO-AFTER zabilježeno je statistički značajno poboljšanje parametra umora, mjereno ljestvicom umora sustava upitnika Funkcionalne procjene terapije kroničnih bolesti (FACIT-F).

Psorijatični artritis

Sigurnost i djelotvornost lijeka Simponi procijenjeni su u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju (GO-REVEAL) u 405 odraslih bolesnika s aktivnim psorijatičnim artritisom (≥ 3 otečena i ≥ 3 bolna zglobova) unatoč liječenju nesteroidnim antireumaticima ili DMARD terapiji. Bolesnici su u tom ispitivanju imali dijagnozu psorijatičnog artritisa najmanje 6 mjeseci i najmanje blagi stupanj bolesti. Uključeni su bolesnici sa svakim podtipom psorijatičnog artritisa, uključujući poliartikularni artritis bez reumatoidnih čvorića (43%), asimetrični periferni artritis (30%), artritis distalnih interfalangealnih zglobova (15%), spondilitis s perifernim artritisom (11%) i mutilirajući artritis (1%). Nije bilo dopušteno prethodno liječenje TNF-blokatorima. Simponi ili placebo primijenjeni su supkutano svaka 4 tjedna. Bolesnici su nasumce podijeljeni u skupine koje su primale placebo, Simponi 50 mg ili Simponi 100 mg. Bolesnici koji su primali placebo prebačeni su na Simponi 50 mg nakon 24. tjedna. Bolesnici su ušli u dugotrajni produžetak ispitivanja otvorenog tipa u 52. tjednu. Otprilike 48% bolesnika nastavilo je primati stabilne doze metotreksata (≤ 25 mg na tjedan). Primarni ishodi bili su postotak bolesnika koji su postigli odgovor ACR 20 u 14. tjednu i promjena u odnosu na početnu vrijednost ukupnog broja vdH-S bodova za psorijatični artritis u 24. tjednu.

Općenito, nisu opažene klinički značajne razlike u mjerilima djelotvornosti između režima doziranja lijeka Simponi od 50 mg i 100 mg do 104. tjedna. Prema ustroju ispitivanja, bolesnici u dugotrajnom produžetku ispitivanja mogli su prijeći s doze lijeka Simponi od 50 mg na 100 mg i obrnuto prema procjeni liječnika ispitivača.

Znakovi i simptomi

Ključni rezultati za dozu od 50 mg u 14. i 24. tjednu prikazani su u tablici 4 i opisani u nastavku.

Tablica 4
Ključni rezultati djelotvornosti iz ispitivanja GO-REVEAL

	Placebo	Simponi 50 mg*
n ^a	113	146
Bolesnici koji su odgovorili na liječenje, % bolesnika		
ACR 20		
14. tjedan	9%	51%
24. tjedan	12%	52%
ACR 50		
14. tjedan	2%	30%
24. tjedan	4%	32%
ACR 70		
14. tjedan	1%	12%
24. tjedan	1%	19%

PASI^b 75^c		
14. tjedan	3%	40%
24. tjedan	1%	56%

* $p < 0,05$ za sve usporedbe;

^a n se odnosi na randomizirane bolesnike; stvarni broj bolesnika koje je bilo moguće ocijeniti za svaki pojedini ishod može se razlikovati po vremenskim točkama procjene.

^b Psoriasis Area and Severity Index

^c na temelju podskupa bolesnika s površinom tijela zahvaćenom psorijazom (BSA) $\geq 3\%$ na početku ispitivanja, 79 bolesnika (69,9%) u skupini koja je primala placebo i 109 (74,3%) u skupini koja je primala Simponi 50 mg.

Odgovori su zabilježeni na prvom kontrolnom pregledu nakon početne primjene lijeka Simponi (4. tjedan). Slični odgovori ACR 20 u 14. tjednu opaženi su u bolesnika s poliartrikularnim artritismom bez reumatoidnih čvorića i s asimetričnim perifernim artritismom. Broj bolesnika s drugim podtipovima psorijatičnog artritisa bio je premalen da bi omogućio smislenu procjenu. Zabilježeni odgovori u skupinama liječenim lijekom Simponi bili su slični u bolesnika koji su istodobno primali MTX i u onih koji ga nisu uzimali. Od 146 bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala Simponi 50 mg, 70 ih je i dalje uzimalo tu terapiju u 104. tjednu. Od tih 70 bolesnika, 64 je imalo odgovor ACR 20, 46 je imalo odgovor ACR 50, a 31 bolesnik imao je odgovor ACR 70. Među bolesnicima koji su ostali u ispitivanju i bili liječeni lijekom Simponi bile su opažene slične stope odgovora ACR 20/50/70 od 104. do 256. tjedna.

U 14. i 24. tjednu bili su primijećeni i statistički značajni odgovori DAS28 ($p < 0,05$).

U bolesnika liječenih lijekom Simponi opažena su poboljšanja parametara periferne aktivnosti psorijatičnog artritisa (npr. broja otečenih zglobova, broja bolnih/osjetljivih zglobova, daktilitisa i entezitisa) u 24. tjednu. Liječenje lijekom Simponi dovelo je do značajnog poboljšanja fizičke funkcije, procijenjene upitnikom HAQ DI, kao i do značajnog poboljšanja zdravstvenog aspekta kvalitete života, mjereno zbrojem bodova za fizičku i mentalnu komponentu upitnika SF-36. U bolesnika koji su nastavili uzimati Simponi koji im je randomizacijom bio dodijeljen na početku ispitivanja odgovori DAS28 i HAQ DI održali su se do 104. tjedna. Među bolesnicima koji su ostali u ispitivanju i bili liječeni lijekom Simponi odgovori DAS28 i HAQ DI bili su slični od 104. do 256. tjedna.

Radiološki odgovor

Strukturalno oštećenje obiju šaka i stopala procijenilo se radiološki na temelju promjene broja vdH-S bodova u odnosu na početnu vrijednost, s time da se bodovanje prilagodilo za psorijatični artritis dodavanjem distalnih interfalangalnih zglobova šake.

Liječenje lijekom Simponi u dozi od 50 mg usporilo je napredovanje oštećenja perifernih zglobova u odnosu na placebo kako se pokazalo u 24. tjednu mjerenjem promjene u odnosu na početni ukupni broj bodova na Sharpovoj ljestvici modificiranoj prema van der Heijdeu (vdH-S) (srednja vrijednost $\pm$ SD bila je $0,27 \pm 1,3$ u skupini koja je primala placebo i $-0,16 \pm 1,3$ u skupini koja je primala Simponi; $p = 0,011$). Od 146 bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala Simponi 50 mg radiološki podaci iz 52. tjedna bili su dostupni za 126 bolesnika od kojih 77% nije imalo vidljivo napredovanje oštećenja u odnosu na početno stanje. U 104. tjednu radiološki podaci bili su dostupni za 114 bolesnika od kojih 77% nije imalo vidljivo pogoršanje u odnosu na početno stanje. Među bolesnicima koji su ostali u ispitivanju i bili liječeni lijekom Simponi, udio bolesnika u kojih nije došlo do progresije u odnosu na početno stanje bio je sličan od 104. do 256. tjedna.

Aksijalni spondiloartritis

Ankilozantni spondilitis

Sigurnost i djelotvornost lijeka Simponi procijenjeni su u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju (GO-RAISE) na 356 odraslih bolesnika s aktivnim ankilozantnim spondilitisom (definiranim rezultatom ≥ 4 prema Bath indeksu aktivnosti ankilozantnog spondilitisa (BASDAI) i rezultatom ≥ 4 na vizualnoj analognoj skali (VAS) za ukupnu jačinu boli u kralježnici od 0 do 10 cm). Bolesnici uključeni u ovo ispitivanje imali su aktivni oblik bolesti unatoč postojećem ili prethodnom liječenju nesteroidnim antireumaticima ili terapiji DMARD i

nisu nikada prije liječeni anti-TNF terapijom. Simponi ili placebo primijenjeni su supkutano svaka 4 tjedna. Bolesnici su nasumce podijeljeni u skupine koje su primale placebo, Simponi 50 mg ili Simponi 100 mg i mogli su nastaviti s istodobnom DMARD terapijom (MTX, sulfasalazin i/ili hidroksiklorokin). Primarni ishod bio je postotak bolesnika koji su postigli odgovor ASAS 20 na ljestvici studijske skupine za ocjenu ankilozantnog spondilitisa (engl. *Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group*, ASAS) u 14. tjednu. Prikupljeni su i analizirani podaci o djelotvornosti s kontrolom placeba do 24. tjedna.

Najvažniji rezultati za dozu od 50 mg prikazani su u tablici 5 i opisani u daljnjem tekstu. Općenito, nisu opažene klinički značajne razlike u mjerilima učinkovitosti između režima doziranja lijeka Simponi od 50 mg i 100 mg do 24. tjedna. Prema ustroju ispitivanja, bolesnici u dugotrajnom produžetku ispitivanja mogli su prelaziti s doze lijeka Simponi od 50 mg na 100 mg i obrnuto prema procjeni liječnika ispitivača.

Tablica 5
Ključni rezultati djelotvornosti iz ispitivanja GO-RAISE.

	Placebo	Simponi 50 mg*
n ^a	78	138
Bolesnici koji su odgovorili na liječenje, % bolesnika		
ASAS 20		
14. tjedan	22%	59%
24. tjedan	23%	56%
ASAS 40		
14. tjedan	15%	45%
24. tjedan	15%	44%
ASAS 5/6		
14. tjedan	8%	50%
24. tjedan	13%	49%

* $p \leq 0,001$ za sve usporedbe

^a n se odnosi na randomizirane bolesnike; stvarni broj bolesnika koje je bilo moguće ocijeniti za pojedini ishod može se razlikovati po vremenskim točkama procjene

Među bolesnicima koji su ostali u ispitivanju i bili liječeni lijekom Simponi, udio bolesnika s odgovorom ASAS 20 i ASAS 40 bio je sličan od 24. do 256. tjedna

U 14. i 24. tjednu primijećeni su statistički značajni odgovori i za BASDAI 50, 70 i 90 ($p \leq 0,017$). Poboljšanja u ključnim mjerilima aktivnosti bolesti zabilježena su na prvom kontrolnom pregledu nakon početne primjene lijeka Simponi (4. tjedan) i održala su se do 24. tjedna. Među bolesnicima koji su ostali u ispitivanju i bili liječeni lijekom Simponi bile su opažene slične stope promjene od početnog stanja u BASDAI indeksu od 24. do 256. tjedna. U bolesnika je zabilježena konzistentna djelotvornost bez obzira na DMARD terapiju (MTX, sulfasalazin i/ili hidroksiklorokin), status antigena HLA-B27, ili početne razine CRP, kako je procijenjeno odgovorima ASAS 20 u 14. tjednu.

Liječenje lijekom Simponi dovelo je do značajnog poboljšanja fizičke funkcije, procijenjene promjenama u odnosu na početne vrijednosti Bath indeksa funkcije u ankilozantnom spondilitisu (BASFI) u 14. i 24. tjednu. Zdravstveni aspekt kvalitete života, mjereno zbrojem bodova za fizičku komponentu upitnika SF-36, također je bio značajno poboljšan u 14. i 24. tjednu. Među bolesnicima koji su ostali u ispitivanju i bili liječeni lijekom Simponi poboljšanje fizičke funkcije i zdravstvenog aspekta kvalitete života bili su slični od 24. do 256. tjedna.

Aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza

GO-AHEAD

Sigurnost i djelotvornost lijeka Simponi bile su procijenjene u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju (GO-AHEAD) u 197 odraslih bolesnika s

teškim aktivnim aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza (definiranih kao oni bolesnici koji zadovoljavaju kriterije klasifikacije ASAS za aksijalni spondiloartritis, ali koji nisu zadovoljili modificirane njujorške kriterije za AS). Bolesnici uključeni u ovo ispitivanje imali su aktivnu bolest (definiranu kao BASDAI ≥ 4 i rezultat na vizualnoj analognoj ljestvici (VAS) za bol u cijelim leđima ≥ 4 , oba na ljestvici od 0 do 10 cm) usprkos trenutnoj ili prethodnoj terapiji NSAIL-om i prethodno nisu bili liječeni nikakvim biološkim lijekovima niti anti-TNF terapijom. Bolesnici su bili nasumično raspoređeni da primaju placebo ili Simponi u supkutanoj dozi od 50 mg svaka 4 tjedna. U 16. tjednu, bolesnici su ušli u razdoblje otvorenog liječenja u kojem su, do 48. tjedna, svi primali Simponi u supkutanoj dozi od 50 mg svaka 4 tjedna s time da se procjena djelotvornosti provodila do 52. tjedna, a sigurnost pratila do 60. tjedna. Približno je 93% bolesnika koji su primali Simponi na početku otvorenog produžetka ispitivanja (16 tjedana) nastavilo primati liječenje do kraja ispitivanja (52. tjedna). Analize su provedene i na cjelokupnoj liječenoj populaciji (engl. *All Treated* [AT], N = 197) i na populaciji s objektivnim znakovima upale (engl. *Objective Signs of Inflammation* [OSI], N = 158, definiranoj povišenim CRP-om i/ili dokazanim sakroileitisom na MRI na početku ispitivanja). Placebom kontrolirani podaci o djelotvornosti prikupljeni do 16. tjedna bili su analizirani u 16. tjednu. Primarni ishod bio je udio bolesnika koji su u 16. tjednu postigli odgovor ASAS 20. Ključni rezultati prikazani su u tablici 6 i opisani niže.

Tablica 6
Ključni ishodi djelotvornosti u ispitivanju GO-AHEAD u 16. tjednu

Poboljšanja znakova i simptoma				
	Cjelokupna liječena populacija (AT)		Populacija s objektivnim znakovima upale (OSI)	
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n^a	100	97	80	78
% bolesnika s odgovorom				
ASAS 20	40%	71%**	38%	77%**
ASAS 40	23%	57%**	23%	60%**
ASAS 5/6	23%	54%**	23%	63%**
ASAS djelomična remisija	18%	33%*	19%	35%*
ASDAS-C ^b < 1,3	13%	33%*	16%	35%*
BASDAI 50	30%	58%**	29%	59%**
Inhibicija upale u sakroilijalnim (SI) zglobovima mjereno pomoću MRI				
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n^c	87	74	69	61
Srednja vrijednost promjene u SPARCC ^d MRI rezultatu za sakroilijakalne zglobove	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

^a n predstavlja randomizirane i liječene bolesnike

^b Rezultat na ljestvici aktivnosti bolesti kod ankilozantnog spondilitisa za C-reaktivni protein (engl. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score C-Reactive Protein) (AT-Placebo, N = 90; AT-Simponi 50 mg, N = 88; OSI-Placebo, N = 71; OSI-Simponi 50 mg, N = 71)

^c n predstavlja broj bolesnika s MRI podacima na početku i u 16. tjednu ispitivanja

^d SPARCC (Konzorcij za istraživanje spondiloaritisa Kanade)

** p < 0,0001 za usporedbe Simponi naspram placebo

* p < 0,05 za usporedbe Simponi naspram placebo

U bolesnika liječenih lijekom Simponi u dozi od 50 mg pokazalo se statistički značajno poboljšanje u znakovima i simptomima teškog aktivnog aksijalnog spondiloaritisa bez radiološkog dokaza u usporedbi s placebom u 16. tjednu (tablica 6). Poboljšanja su bila opažena na prvom pregledu (4. tjedan) nakon prve primjene lijeka Simponi. Rezultat SPARCC mjereno pomoću MRI pokazao je statistički značajno smanjenje upale sakroilijalnih zglobova u 16. tjednu u bolesnika liječenih lijekom Simponi u dozi od 50 mg u usporedbi s placebom (tablica 6). Bol procijenjena pomoću VAS za bol u cijelim leđima i noćnu bol u leđima i aktivnost bolesti mjerena pomoću ASDAS-C pokazali su

statistički značajno poboljšanje od početka do 16. tjedna u bolesnika liječenih lijekom Simponi u dozi od 50 mg u usporedbi s placebom ($p < 0,0001$).

U usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo, u bolesnika liječenih lijekom Simponi u dozi od 50 mg pokazana su statistički značajna poboljšanja u mobilnosti kralježnice procijenjenoj pomoću BASMI (Bath metrološki indeks aktivnosti ankilozantnog spondilitisa) i fizičkoj funkciji procijenjenoj pomoću BASFI ($p < 0,0001$). U usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo, bolesnici liječeni lijekom Simponi imali su značajno veće poboljšanje zdravstvenog aspekta kvalitete života procijenjenog pomoću ASQoL, EQ-5D i fizičke i mentalne komponente na upitniku SF-36, te su osjetili značajno veće poboljšanje u produktivnosti procijenjeno većim smanjenjem narušenosti ukupne radne sposobnosti i aktivnosti procijenjeno pomoću upitnika WPAI.

Za sve gore opisane ishode također su pokazani statistički značajni rezultati u populaciji OSI u 16. tjednu.

U populaciji AT kao i u populaciji OSI, poboljšanje znakova i simptoma, mobilnosti kralježnice, fizičke funkcije, kvalitete života i produktivnosti opaženo u 16. tjednu u bolesnika liječenih lijekom Simponi u dozi od 50 mg nastavilo se kod onih koji su ostali u ispitivanju u 52. tjednu.

GO-BACK

Djelotvornost i sigurnost nastavka liječenja golimumabom (uz punu ili smanjenu učestalost doziranja) u odnosu na prekid liječenja procijenjene su u odraslih bolesnika (u dobi od 18–45 godina) s aktivnim aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza koji su ostvarili održanu remisiju tijekom 10 mjeseci otvorenog liječenja lijekom Simponi primijenjenog jednom mjesečno (ispitivanje GO-BACK). Pogodni bolesnici (oni koji su postigli klinički odgovor do 4. mjeseca te imali status neaktivne bolesti [ASDAS rezultat $< 1,3$] i u 7. i u 10. mjesecu) koji su ušli u fazu dvostruko slijepog prekida liječenja randomizirani su za nastavak liječenja lijekom Simponi jednom mjesečno (puni režim liječenja, $N = 63$) ili jednom svaka 2 mjeseca (reducirani režim liječenja, $N = 63$) ili za primjenu placeba jednom mjesečno (prekid liječenja, $N = 62$) tijekom približno 12 mjeseci.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bio je udio bolesnika bez razbuktavanja aktivnosti bolesti. Bolesnici u kojih je došlo do razbuktavanja bolesti, tj. oni kojima je pri 2 uzastopne procjene izmjeren ili apsolutni ASDAS rezultat $\geq 2,1$ ili povećanje ASDAS rezultata nakon prekida liječenja za $\geq 1,1$ bod u odnosu na rezultat iz 10. mjeseca (završetak razdoblja otvorenog liječenja), ponovno su počeli primati Simponi jednom mjesečno u fazi otvorenog ponovnog liječenja da bi se okarakterizirao klinički odgovor.

Klinički odgovor nakon dvostruko slijepog prekida liječenja

Među 188 bolesnika s neaktivnom bolešću koji su primili najmanje jednu dozu u sklopu dvostruko slijepog liječenja, značajno ($p < 0,001$) veći udio bolesnika nije doživio razbuktavanje bolesti uz nastavak liječenja lijekom Simponi, bilo u punom (84,1%) ili reduciranom (68,3%) režimu liječenja, u usporedbi s prekidom liječenja (33,9%) (Tablica 7).

Tablica 7
Analiza udjela sudionika bez razbuktavanja bolesti^a
Potpuni skup podataka za analizu (2. razdoblje – dvostruko slijepo)

Liječenje	n/N	%	Razlika u odnosu na placebo (%)	
			Procjena (95% CI) ^b	p-vrijednost ^b
GLM s.c. 1 x mjesečno	53/63	84,1	50,2 (34,1; 63,6)	$< 0,001$
GLM s.c. svaka 2 mjeseca	43/63	68,3	34,4 (17,0; 49,7)	$< 0,001$
Placebo	21/62	33,9		

Potpuni skup podataka za analizu uključuje sve randomizirane sudionike koji su postigli status neaktivne bolesti u 1. razdoblju i primili najmanje jednu dozu zaslijepljene ispitivane terapije.

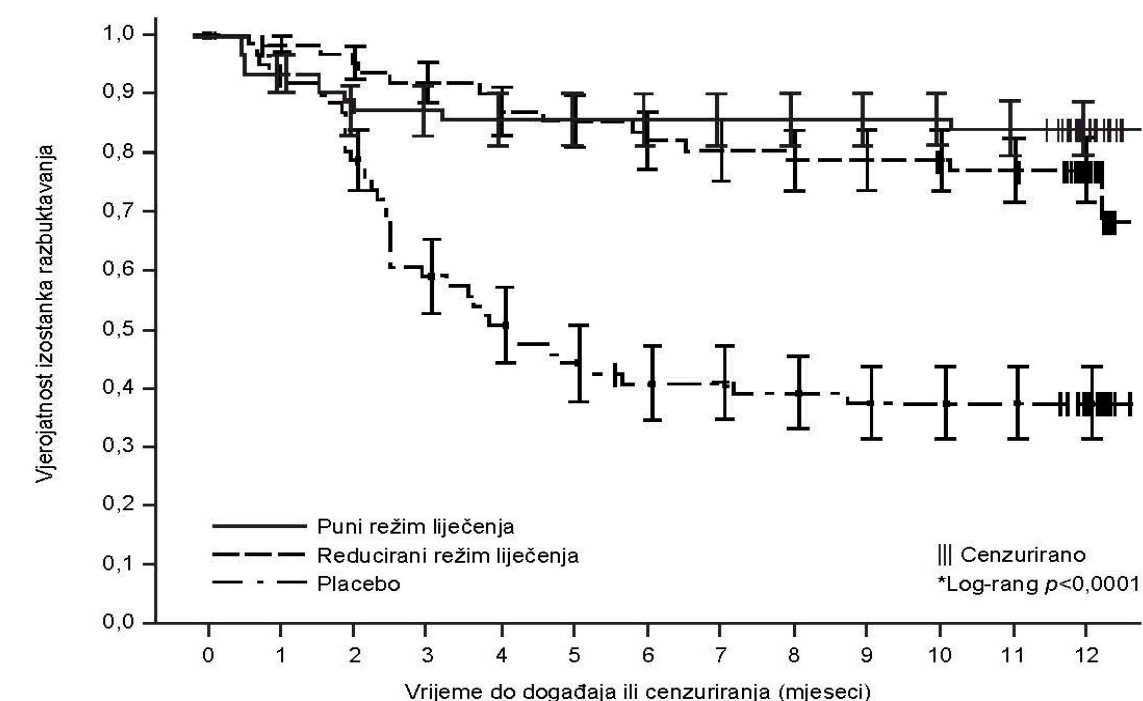
- ^a Definirano kao apsolutni ASDAS rezultat $\geq 2,1$ ili povećanje ASDAS rezultata nakon prekida liječenja za $\geq 1,1$ bod u odnosu na rezultat iz 10. mjeseca (posjet br. 23) pri 2 uzastopna posjeta.
- ^b Stopa pogreške tipa I u višestrukim usporedbama terapija (GLM s.c. jedanput mjesečno naspram placebo te GLM s.c. jedanput svaka 2 mjeseca naspram placebo) kontrolirala se primjenom sekvencijskog (*step-down*) postupka testiranja. Dobivena je temeljem stratificirane Miettinenove i Nurminenove metode, pri čemu je stratifikacijski faktor bila razina CRP-a (> 6 mg/l ili ≤ 6 mg/l).

Za sudionike koji su sudjelovanje u 2. razdoblju prekinuli prijevremeno i prije „razbuktavanja“ smatra se da su imali „razbuktavanje“.

N = ukupan broj sudionika; n = broj sudionika bez razbuktavanja; GLM = golimumab; s.c. = supkutano.

Razlika u vremenu do prvog razbuktavanja bolesti između skupine koja je prekinula liječenje i svake od skupina koje su nastavile liječenje lijekom Simponi prikazana je na Slici 1 (log-rang $p < 0,0001$ za svaku usporedbu). U skupini koja je primala placebo, razbuktavanja su započela približno 2 mjeseca nakon prestanka liječenja lijekom Simponi, a većina je razbuktavanja zabilježena unutar 4 mjeseca od prekida liječenja (Slika 1).

Slika 1: Kaplan-Meierova analiza vremena do prvog razbuktavanja bolesti



Sudionici pod rizikom												
GLM 1 x mj.	63	59	55	55	54	54	54	54	54	54	53	24
GLM svaka 2 mj.	63	61	58	56	53	52	50	49	48	48	45	19
PBO	62	57	48	36	31	27	24	24	23	22	22	10

*Mjera ishoda nije prilagođena za višestrukost. Stratificirano prema razini CRP-a (> 6 mg/l ili ≤ 6 mg/l). Razbuktavanje se definiralo kao apsolutni ASDAS rezultat $\geq 2,1$ ili povećanje ASDAS rezultata nakon prekida liječenja za $\geq 1,1$ bod u odnosu na rezultat iz 10. mjeseca (posjet br. 23) pri 2 uzastopna posjeta. Sudionici u kojih nije došlo do razbuktavanja cenzurirani su u trenutku prekida liječenja ili u 13. mjesecu dvostruko slijepog liječenja u 2. razdoblju. Početak 2. razdoblja predstavlja 1. dan Kaplan-Meierove analize za potpun skup podataka za analizu.

Klinički odgovor na ponovno liječenje zbog razbuktavanja bolesti

Klinički odgovor definirao se kao poboljšanje BASDAI rezultata za ≥ 2 boda ili $\geq 50\%$ u odnosu na srednju vrijednost 2 uzastopna BASDAI rezultata pripisana razbuktavanju bolesti. Od 53 sudionika koja su primala reducirani režim liječenja ili prekinula liječenje i imala potvrđeno razbuktavanje bolesti, 51 (96,2%) je ostvario klinički odgovor na Simponi unutar prva 3 mjeseca od ponovnog uvođenja liječenja, premda je manji broj njih (71,7%) uspio održati odgovor tijekom sva 3 mjeseca.

Ulcerozni kolitis

Djelotvornost lijeka Simponi ispitana je u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana klinička ispitivanja u odraslih bolesnika.

U ispitivanju uvodne terapije (PURSUIT-Induction) ocijenjeni su bolesnici s umjerenim do teškim oblikom aktivnog ulceroznog kolitisa (Mayo bodovi 6 do 12; endoskopski podrezultat ≥ 2) koji na konvencionalnu terapiju nisu na odgovarajući način odgovorili ili je nisu podnosili, ili su bili ovisni o kortikosteroidima. U dijelu ispitivanja namijenjenom potvrđivanju doze, 761 bolesnik randomiziran je u skupinu koja je u 0. tjednu primila Simponi u supkutanoj dozi od 400 mg, a zatim u 2. tjednu dozu od 200 mg, skupinu koja je u 0. tjednu primila Simponi u supkutanoj dozi od 200 mg, a zatim u 2. tjednu dozu od 100 mg ili u skupinu koja je i u 0. i u 2. tjednu primila supkutanu dozu placeba. Bila je dopuštena istodobna primjena stabilnih doza peroralnih aminosalicilata, kortikosteroida i/ili imunomodulatora. U tom je ispitivanju ocijenjena djelotvornost lijeka Simponi do 6 tjedana liječenja.

Rezultati ispitivanja terapije održavanja (PURSUIT-Maintenance) temeljili su se na ocjeni 456 bolesnika koji su ostvarili klinički odgovor na prethodnu uvodnu terapiju lijekom Simponi. Bolesnici su randomizirani u skupinu koja je svaka 4 tjedna primala supkutanu dozu lijeka Simponi od 50 mg, 100 mg ili placebo. Bila je dopuštena istodobna primjena stabilnih doza peroralnih aminosalicilata i/ili imunomodulatora. Primjena kortikosteroida morala se postupno smanjivati na početku ispitivanja terapije održavanja. U tom je ispitivanju ocijenjena djelotvornost lijeka Simponi do 54. tjedna liječenja. Bolesnici koji su završili sva 54 tjedna ispitivanja terapije održavanja nastavili su liječenje u produžetku ispitivanja, a djelotvornost se procjenjivala do 216. tjedna. Procjena djelotvornosti u produžetku ispitivanja temeljila se na promjenama u primjeni kortikosteroida, aktivnosti bolesti prema općoj procjeni liječnika (engl. *Physician's Global Assessment*, PGA) i poboljšanju kvalitete života mjerene upitnikom za procjenu kvalitete života bolesnika s upalnim bolestima crijeva (engl. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ).

Tablica 8
Ključni rezultati djelotvornosti iz ispitivanja PURSUIT – Induction i
PURSUIT – Maintenance

PURSUIT-Induction			
	Placebo N = 251	Simponi 200/100 mg N = 253	
Postotak bolesnika			
Bolesnici s kliničkim odgovorom u 6. tjednu ^a	30%	51%**	
Bolesnici u kliničkoj remisiji u 6. tjednu ^b	6%	18%**	
Bolesnici s cijeljenjem sluznice u 6. tjednu ^c	29%	42%*	
PURSUIT-Maintenance			
	Placebo ^d N = 154	Simponi 50 mg N = 151	Simponi 100 mg N = 151
Postotak bolesnika			
Održan odgovor (bolesnici s kliničkim odgovorom do 54. tjedna) ^e	31%	47%*	50%**
Održana remisija (bolesnici u kliničkoj remisiji i u 30. i u 54. tjednu) ^f	16%	23% ^g	28%*

N = broj bolesnika

** $p \leq 0,001$

* $p \leq 0,01$

- ^a Definirano kao smanjenje Mayo rezultata za $\geq 30\%$ i ≥ 3 boda u odnosu na početnu vrijednost, uz smanjenje podrezultata rektalnog krvarenja za ≥ 1 ili podrezultat rektalnog krvarenja 0 ili 1.
- ^b Definirano kao Mayo rezultat ≤ 2 boda, pri čemu nijedan podrezultat nije > 1
- ^c Definirano kao endoskopski podrezultat 0 ili 1 u sklopu Mayo rezultata.
- ^d Samo uvodna terapija lijekom Simponi.
- ^e U bolesnika se aktivnost ulceroznog kolitisa ocjenjivala svaka 4 tjedna djelomičnim Mayo rezultatom (gubitak odgovora potvrđen je endoskopijom). Dakle, bolesnik s održanim odgovorom imao je kontinuiran klinički odgovor pri svakoj procjeni do 54. tjedna liječenja.
- ^f Bolesnik je morao biti u remisiji i u 30. i u 54. tjednu (bez znakova gubitka odgovora u bilo kojem trenutku do 54. tjedna liječenja) kako bi postigao trajnu remisiju.
- ^g Među bolesnicima tjelesne težine manje od 80 kg, održan klinički odgovor primijećen je u većeg udjela bolesnika koji su primali terapiju održavanja u dozi od 50 mg nego u bolesnika koji su primali placebo.

Održano cijeljenje sluznice (bolesnici s cijeljenjem sluznice i u 30. i u 54. tjednu) primijećeno je u većeg broja bolesnika liječenih lijekom Simponi u dozi od 50 mg (42%, nominalna p-vrijednost $< 0,05$) i 100 mg (42%, $p < 0,005$) nego u bolesnika koji su primali placebo (27%).

Od 54% bolesnika (247/456) koji su na početku ispitivanja PURSUIT-Maintenance istodobno primali kortikosteroide, održan klinički odgovor do 54. tjedna bez istodobne primjene kortikosteroida u 54. tjednu zabilježen je u većeg udjela bolesnika koji su primali lijek u dozi od 50 mg (38%, 30/78) i 100 mg (30%, 25/82) u odnosu na bolesnike koji su primali placebo (21%, 18/87). Udio bolesnika koji su prestali s primjenom kortikosteroida do 54. tjedna liječenja bio je veći u skupinama koje su primale lijek u dozi od 50 mg (41%, 32/78) i 100 mg (33%, 27/82) u odnosu na skupinu koja je primala placebo (22%, 19/87). Među bolesnicima koji su ušli u produžetak ispitivanja, udio ispitanika kojima i dalje nisu bili potrebni kortikosteroidi uglavnom je ostao isti do 216. tjedna.

Bolesnici u kojih nije postignut klinički odgovor u 6. tjednu ispitivanja PURSUIT-Induction su u ispitivanju PURSUIT-Maintenance primali Simponi u dozi od 100 mg svaka 4 tjedna. U 14. tjednu ispitivanja, u 28% tih bolesnika postignut je odgovor koji se definirao djelomičnim Mayo rezultatom (smanjenjem za ≥ 3 boda u odnosu na rezultat na početku uvodnog liječenja). Klinički ishodi opaženi u tih bolesnika u 54. tjednu bili su slični kliničkim ishodima prijavljenima za bolesnike u kojih je postignut klinički odgovor u 6. tjednu.

Simponi je u 6. tjednu značajno poboljšao kvalitetu života, mjereno promjenom u odnosu na početnu vrijednost mjerila specifičnog za bolest, upitniku IBDQ (upitnik za upalne bolesti crijeva). Među bolesnicima koji su primali terapiju održavanja lijekom Simponi poboljšanje kvalitete života mjereno upitnikom IBDQ održalo se do 54. tjedna.

Približno je 63% bolesnika koji su primali Simponi na početku produžetka ispitivanja (56. tjedan) nastavilo s liječenjem do kraja ispitivanja (zadnja primjena golimumaba u 212. tjednu).

Imunogenost

U ispitivanjima faze III u bolesnika s RA, PsA i AS do 52. tjedna protutijela na golimumab, od kojih su gotovo sva bila neutralizirajuća *in vitro*, otkrivena su u 5% bolesnika (105/2062) liječenih golimumabom. Slične stope dobivene su u svim reumatološkim indikacijama. Istodobno liječenje metotreksatom rezultiralo je manjim udjelom bolesnika s protutijelima na golimumab (oko 3% [41/1235]), naspram bolesnika koji uz golimumab nisu primali MTX (8% [64/827]).

U aksijalnom spondiloartritisu bez radiološkog dokaza, protutijela na golimumab bila su otkrivena u 7% (14/193) bolesnika liječenih golimumabom do 52. tjedna.

U ispitivanjima faze II i III u bolesnika s UC do 54. tjedna, protutijela na golimumab otkrivena su u 3% bolesnika (26/946) liječenih golimumabom. Od bolesnika pozitivnih na protutijela, 68% (21/31) je imalo neutralizirajuća protutijela *in vitro*. Istodobna primjena imunomodulatora (azatioprina, 6-merkaptopurina i metotreksata) rezultirala je manjim udjelom bolesnika s protutijelima na golimumab (1% (4/308)), u odnosu na bolesnike koji uz golimumab nisu primali imunomodulatore

(3% (22/638)). Među bolesnicima koji su nastavili sudjelovati u produžetku ispitivanja i čiji su se uzorci mogli procijeniti do 228. tjedna, protutijela na golimumab bila su otkrivena u 4% (23/604) bolesnika liječenih golimumabom. Osamdeset dva posto (18/22) bolesnika s pozitivnim nalazom protutijela imalo je neutralizirajuća protutijela *in vitro*.

Prisutnost antitijela na golimumab može povećati rizik od reakcija na mjestu injekcije (vidjeti dio 4.4). Mali broj bolesnika s pozitivnim nalazom antitijela na golimumab ograničava mogućnost donošenja konačnih zaključaka o povezanosti nastanka protutijela na golimumab i kliničke djelotvornosti, ili mjera sigurnosti.

Budući da su analize imunogenosti specifične za pojedini proizvod i pojedine testove, nije primjereno uspoređivati incidenciju protutijela s incidencijom pri primjeni drugih lijekova.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Simponi u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za ulcerozni kolitis (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon jednokratne supkutane primjene golimumaba u zdravih dobrovoljaca ili bolesnika s reumatoidnim artritisom, medijan vremena za postizanje najveće serumske koncentracije (T_{max}) iznosio je 2 do 6 dana. Jednom supkutanom injekcijom u dozi od 50 mg golimumaba u zdravih dobrovoljaca postignuta je srednja vrijednost serumske koncentracije (C_{max}) od $3,1 \pm 1,4 \mu\text{g/ml}$ ($\pm$ standardna devijacija).

Nakon jednokratne supkutane injekcije u dozi od 100 mg golimumaba, apsorpcija golimumaba bila je slična na nadlaktici, abdomenu i bedru, a srednja vrijednost apsolutne bioraspoloživosti iznosila je 51%. Budući da golimumab nakon supkutane primjene pokazuje farmakokinetiku otprilike proporcionalnu dozi, očekuje se da je slična apsolutna bioraspoloživost doze od 50 mg ili 200 mg.

Distribucija

Nakon jednokratne intravenske primjene srednji volumen distribucije iznosio je $115 \pm 19 \text{ ml/kg}$.

Eliminacija

Procjenjuje se da je sistemski klirens golimumaba $6,9 \pm 2,0 \text{ ml/dan/kg}$. Terminalni poluvijek se procjenjuje na oko 12 ± 3 dana u zdravih dobrovoljaca, a slične vrijednosti zabilježene su u bolesnika s RA, PsA, AS ili UC.

Kad je golimumab u dozi od 50 mg primijenjen supkutano u bolesnika s RA, PsA ili AS svaka 4 tjedna, njegove su serumske koncentracije dosegle stanje dinamičke ravnoteže do 12. tjedna. Uz istodobnu primjenu metotreksata, liječenje golimumabom primijenjenim supkutano u dozi od 50 mg svaka 4 tjedna dovelo je do srednje vrijednosti ($\pm$ standardna devijacija) koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže od približno $0,6 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ u bolesnika s reumatoidnim artritisom aktivnim unatoč liječenju metotreksatom, približno $0,5 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ u bolesnika s aktivnim psorijatičnim artritisom i približno $0,8 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom. Najniža srednja vrijednost koncentracije golimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika s aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza bila je slična onoj opaženoj u bolesnika s AS nakon supkutane primjene 50 mg golimumaba svaka 4 tjedna.

Bolesnici s RA, PsA ili AS koji istodobno nisu primali MTX imali su oko 30% manje koncentracije golimumaba u stanju dinamičke ravnoteže od onih koji su uz golimumab primali i MTX. U ograničenog broja bolesnika s reumatoidnim artritisom liječenih golimumabom primijenjenim supkutano tijekom 6-mjesečnog razdoblja, istodobna primjena MTX smanjila je prividni klirens golimumaba za približno 36%. Međutim, analiza populacijske farmakokinetike pokazala je da

istodobna primjena nesteroidnih antireumatika, oralnih kortikosteroida ili sulfasalazina ne utječe na prividni klirens golimumaba.

Nakon uvodnih doza golimumaba od 200 mg u 0. tjednu i 100 mg u 2. tjednu te doza održavanja od 50 mg ili 100 mg primijenjenih supkutano svaka 4 tjedna nakon toga u bolesnika s ulceroznim kolitisom, koncentracije golimumaba u serumu dostigle su stanje dinamičke ravnoteže približno 14 tjedana nakon početka terapije. Liječenje golimumabom u supkutanoj dozi od 50 mg odnosno 100 mg svaka 4 tjedna tijekom razdoblja održavanja dovelo je do srednje vrijednosti najnižih koncentracija u serumu u stanju dinamičke ravnoteže od približno $0,9 \pm 0,5$ µg/ml odnosno $1,8 \pm 1,1$ µg/ml.

U bolesnika s ulceroznim kolitisom liječenih golimumabom u supkutanoj dozi od 50 mg ili 100 mg svaka 4 tjedna, istodobna primjena imunomodulatora nije značajno utjecala na najniže koncentracije golimumaba u stanju dinamičke ravnoteže.

Bolesnici u kojih su se razvila protutijela na golimumab općenito su imali niske najmanje serumske koncentracije golimumaba u stanju dinamičke ravnoteže (vidjeti dio 5.1).

Linearnost

Nakon pojedinačne intravenske doze u bolesnika s reumatoidnim artritisom golimumab je pokazao farmakokinetiku otprilike proporcionalnu dozi u rasponu doza od 0,1 do 10,0 mg/kg. Nakon pojedinačne supkutane doze primijenjene u zdravih ispitanika također je opažena farmakokinetika koja je bila približno proporcionalna dozi u rasponu doza od 50 mg do 400 mg.

Utjecaj težine na farmakokinetiku lijeka

Postojao je trend povećanja prividnog klirensa golimumaba s povećanjem tjelesne težine (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Nisu provedena istraživanja mutagenosti, istraživanja plodnosti na životinjama, niti dugoročna istraživanja kancerogenosti golimumaba.

U istraživanju plodnosti i opće reproduktivne funkcije na miševima, pri primjeni analognog protutijela koje selektivno inhibira funkcionalnu aktivnost mišjeg TNF α , smanjio se broj trudnih ženki miševa. Nije poznato je li uzrok tog nalaza utjecaj na mužjake i/ili ženke. U istraživanju razvojne toksičnosti na miševima nakon primjene istog analognog protutijela, kao niti u cynomolgus majmuna nakon primjene golimumaba, nije bilo znakova toksičnosti za ženku, embriotoksičnosti niti teratogenosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

sorbitol (E420)
histidin
histidinklorid hidrat
polisorbat 80
voda za injekcije.

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C–8°C).

Ne zamrzavati.

Napunjenu brizgalicu ili napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Simponi se može čuvati na temperaturi do najviše 25°C tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 30 dana, pri čemu se ne smije premašiti originalni rok valjanosti naveden na kutiji. Novi rok valjanosti mora se zapisati na kutiji (do 30 dana nakon datuma vađenja iz hladnjaka).

Nakon čuvanja na sobnoj temperaturi, Simponi se ne smije ponovno čuvati u hladnjaku. Simponi se mora baciti ako se ne upotrijebi unutar 30 dana čuvanja na sobnoj temperaturi.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Simponi 100 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

1 ml otopine u napunjenoj štrcaljki (staklo tipa 1) s pričvršćenom iglom (od nehrđajućeg čelika) i pokrovom za iglu (od gume koja sadrži lateks) u napunjenoj brizgalici. Simponi je dostupan u pakiranju od 1 napunjene brizgalice i višestrukom pakiranju koje sadrži 3 napunjene brizgalice (3 pakiranja s 1 napunjenom brizgalicom).

Simponi 100 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

1 ml otopine u napunjenoj štrcaljki (staklo tipa 1) s pričvršćenom iglom (od nehrđajućeg čelika) i pokrovom za iglu (od gume koja sadrži lateks). Simponi je dostupan u pakiranju od 1 napunjene štrcaljke i višestrukom pakiranju koje sadrži 3 napunjene štrcaljke (3 pakiranja s 1 napunjenom štrcaljkom).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Simponi je dostupan u napunjenoj brizgalici za jednokratnu primjenu koja se zove SmartJect ili u napunjenoj štrcaljki za jednokratnu primjenu. U svakom pakiranju nalaze se upute za uporabu u kojima je detaljno opisana uporaba brizgalice ili štrcaljke. Nakon što se napunjena brizgalica ili napunjena štrcaljka izvadi iz hladnjaka, treba pričekati 30 minuta prije injiciranja lijeka Simponi kako bi lijek postigao sobnu temperaturu. Brizgalicu ili štrcaljku se ne smije tresti.

Otopina je bistra do blago opalescentna, bezbojna do žućkasta i može sadržavati nekoliko malih prozirnih ili bijelih čestica proteina. Ovakav izgled nije neuobičajen za otopine koje sadrže proteine. Simponi se ne smije primijeniti ako je otopina promijenila boju, ako je zamućena ili sadrži vidljive čestice.

Opsežne upute za pripremu i primjenu lijeka Simponi u napunjenoj brizgalici ili napunjenoj štrcaljki navedene su u uputi o lijeku.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/546/005 1 napunjena brizgalica

EU/1/09/546/006 3 napunjene brizgalice

EU/1/09/546/007 1 napunjena štrcaljka

EU/1/09/546/008 3 napunjene štrcaljke

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 1. listopada 2009.

Datum posljednje obnove odobrenja: 19. lipnja 2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I
PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy
Co. Cork
Irska

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (Vidjeti Prilog I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Edukacijski program sastoji se od Kartice s podsjetnikom za bolesnika koju čuva bolesnik. Kartica je namijenjena i kao podsjetnik za bilježenje datuma i ishoda specifičnih pretraga kao i da olakša razmjenu posebnih informacija o tijeku liječenja ovim lijekom između bolesnika i zdravstvenih radnika koji ih liječe.

Kartica s podsjetnikom za bolesnika mora sadržavati sljedeće ključne poruke:

- Podsjetnik bolesnicima da Karticu s podsjetnikom za bolesnika pokažu svim zdravstvenim radnicima koji ih liječe, uključujući i u hitnim slučajevima, te obavijest zdravstvenim radnicima da bolesnik primjenjuje Simponi.
- Napomenu da treba zabilježiti zaštićeno ime i broj serije lijeka.
- Odredbu da je potrebno zabilježiti vrstu, datum i rezultat probira na tuberkulozu.
- Navod da liječenje lijekom Simponi može povećati rizik od ozbiljne infekcije, oportunističkih infekcija, tuberkuloze, reaktivacije hepatitisa B i probojne infekcije nakon primjene živih cjepiva u dojenčadi koja je bila izložena golimumabu *in utero*, te kada je potrebno zatražiti medicinsku pomoć od zdravstvenih radnika.
- Kontakt podatke liječnika koji je propisao lijek.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA NAPUNJENE BRIZGALICE ZA PEDIJATRIJSKU PRIMJENU****1. NAZIV LIJEKA**

Simponi 45 mg/0,45 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
golimumab
Za pedijatrijske bolesnike tjelesne težine < 40 kg

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica od 0,45 ml sadrži 45 mg golimumaba.
1 ml sadrži 100 mg golimumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: sorbitol (E420), histidin, histidinklorid hidrat, polisorbat 80, voda za injekcije.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici (VarioJect)
1 napunjena brizgalica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Ne tresti.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Zaštitni poklopac za iglu sadrži lateks. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.
Izvadite brizgalicu iz kutije da odstoji na sobnoj temperaturi 30 minuta prije uporabe.

8. ROK VALJANOSTI

EXP
EXP, ako se čuva na sobnoj temperaturi _____

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati napunjenu brizgalicu u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 25°C) tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 30 dana, pri čemu se ne smije premašiti originalni rok valjanosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/546/009

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Simponi 45 mg/0,45 ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

UNUTRAŠNOST KUTIJE

Prije nego počnete primjenjivati Simponi:

- Pročitajte priloženu uputu o lijeku
- Nemojte tresti lijek
- Provjerite rok valjanosti i sigurnosnu markicu
- Pričekajte 30 minuta kako bi lijek postigao sobnu temperaturu

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA NAPUNJENE BRIZGALICE ZA PEDIJATRIJSKU PRIMJENU
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

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

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

0,45 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA NAPUNJENE BRIZGALICE****1. NAZIV LIJEKA**

Simponi 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
golimumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica od 0,5 ml sadrži 50 mg golimumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: sorbitol (E420), histidin, histidinklorid hidrat, polisorbat 80, voda za injekcije.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici (SmartJect)
1 napunjena brizgalica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Ne tresti.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Zaštitni poklopac za iglu sadrži lateks. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.
Izvadite brizgalicu iz kutije da odstoji na sobnoj temperaturi 30 minuta prije uporabe.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

EXP, ako se čuva na sobnoj temperaturi _____

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati napunjenu brizgalicu u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 25°C) tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 30 dana, pri čemu se ne smije premašiti originalni rok valjanosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/546/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Simponi 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA 1 NAPUNJENU BRIZGALICU KAO MEĐUPAKIRANJE/SASTAVNI DIO VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Simponi 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
golimumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica od 0,5 ml sadrži 50 mg golimumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: sorbitol (E420), histidin, histidinklorid hidrat, polisorbitat 80, voda za injekcije.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici (SmartJect)
1 napunjena brizgalica
Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se izdavati zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Ne tresti.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Zaštitni poklopac za iglu sadrži lateks. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.
Izvadite brizgalicu iz kutije da odstoji na sobnoj temperaturi 30 minuta prije uporabe.

8. ROK VALJANOSTI

EXP
EXP, ako se čuva na sobnoj temperaturi _____

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati napunjenu brizgalicu u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 25°C) tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 30 dana, pri čemu se ne smije premašiti originalni rok valjanosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

JJanssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/546/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Simponi 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**KUTIJA ZA VIŠESTRUKO PAKIRANJE KOJE SE SASTOJI OD 3 PAKIRANJA
(UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)**

1. NAZIV LIJEKA

Simponi 50 mg
otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
golimumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica od 0,5 ml sadrži 50 mg golimumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: sorbitol (E420), histidin, histidinklorid hidrat, polisorbat 80, voda za injekcije.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici (SmartJect)
Višestruko pakiranje: 3 (3 pakiranja s 1 napunjenom brizgalicom)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Ne tresti.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Zaštitni poklopac za iglu sadrži lateks. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.
Izvadite brizgalicu iz kutije da odstoji na sobnoj temperaturi 30 minuta prije uporabe.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati napunjenu brizgalicu u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/546/002 (3 pakiranja, svako sadrži 1 napunjenu brizgalicu)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Simponi 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

UNUTRAŠNOST KUTIJE

Prije nego počnete primjenjivati Simponi:

- Pročitajte priloženu uputu o lijeku
- Nemojte tresti lijek
- Provjerite rok valjanosti i sigurnosnu markicu
- Pričekajte 30 minuta kako bi lijek postigao sobnu temperaturu

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA NAPUNJENE BRIZGALICE
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Simponi 50 mg otopina za injekciju
golimumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

0,5 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA NAPUNJENE ŠTRCALJKE

1. NAZIV LIJEKA

Simponi 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
golimumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka od 0,5 ml sadrži 50 mg golimumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: sorbitol (E420), histidin, histidinklorid hidrat, polisorbitat 80, voda za injekcije.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
1 napunjena štrcaljka

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Ne tresti.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Zaštitni poklopac za iglu sadrži lateks. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.
Izvadite štrcaljku iz kutije da odstoji na sobnoj temperaturi 30 minuta prije uporabe.

8. ROK VALJANOSTI

EXP
EXP, ako se čuva na sobnoj temperaturi _____

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati napunjenu štrcaljku u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 25°C) tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 30 dana, pri čemu se ne smije premašiti originalni rok valjanosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/546/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Simponi 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA 1 NAPUNJENU ŠTRCALJKU KAO MEĐUPAKIRANJE/SASTAVNI DIO VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Simponi 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
golimumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka od 0,5 ml sadrži 50 mg golimumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: sorbitol (E420), histidin, histidinklorid hidrat, polisorbat 80, voda za injekcije.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
1 napunjena štrcaljka
Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se izdavati zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Ne tresti.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Zaštitni poklopac za iglu sadrži lateks. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.
Izvadite štrcaljku iz kutije da odstoji na sobnoj temperaturi 30 minuta prije uporabe.

8. ROK VALJANOSTI

EXP
EXP, ako se čuva na sobnoj temperaturi _____

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati napunjenu štrcaljku u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetla.

Može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 25°C) tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 30 dana, pri čemu se ne smije premašiti originalni rok valjanosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/546/004

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Simponi 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**KUTIJA ZA VIŠESTRUKO PAKIRANJE KOJE SE SASTOJI OD 3 PAKIRANJA
(UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)**

1. NAZIV LIJEKA

Simponi 50 mg
otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
golimumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka od 0,5 ml sadrži 50 mg golimumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: sorbitol (E420), histidin, histidinklorid hidrat, polisorbat 80, voda za injekcije.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Višestruko pakiranje: 3 (3 pakiranja s 1 napunjenom štrcaljkom)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Ne tresti.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Zaštitni poklopac za iglu sadrži lateks. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.
Izvadite štrcaljku iz kutije da odstoji na sobnoj temperaturi 30 minuta prije uporabe.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati napunjenu štrcaljku u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetla.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/546/004 (3 pakiranja, svako sadrži 1 napunjenu štrcaljku)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Simponi 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

UNUTRAŠNOST KUTIJE

Prije nego počnete primjenjivati Simponi:

- Pročitajte priloženu uputu o lijeku
- Nemojte tresti lijek
- Provjerite rok valjanosti i sigurnosnu markicu
- Pričekajte 30 minuta kako bi lijek postigao sobnu temperaturu

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA NAPUNJENE ŠTRCALJKE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Simponi 50 mg
injekcija
golimumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

0,5 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA NAPUNJENE BRIZGALICE****1. NAZIV LIJEKA**

Simponi 100 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
golimumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica od 1 ml sadrži 100 mg golimumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: sorbitol (E420), histidin, histidinklorid hidrat, polisorbat 80, voda za injekcije.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici (SmartJect)
1 napunjena brizgalica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Ne tresti.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Zaštitni poklopac za iglu sadrži lateks. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.
Izvadite brizgalicu iz kutije da odstoji na sobnoj temperaturi 30 minuta prije uporabe.

8. ROK VALJANOSTI

EXP
EXP, ako se čuva na sobnoj temperaturi _____

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati napunjenu brizgalicu u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 25°C) tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 30 dana, pri čemu se ne smije premašiti originalni rok valjanosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/546/005

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Simponi 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA 1 NAPUNJENU BRIZGALICU KAO MEĐUPAKIRANJE/SASTAVNI DIO VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Simponi 100 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
golimumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica od 1 ml sadrži 100 mg golimumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: sorbitol (E420), histidin, histidinklorid hidrat, polisorbitat 80, voda za injekcije.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici (SmartJect)
1 napunjena brizgalica
Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se izdavati zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Ne tresti.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Zaštitni poklopac za iglu sadrži lateks. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.
Izvadite brizgalicu iz kutije da odstoji na sobnoj temperaturi 30 minuta prije uporabe.

8. ROK VALJANOSTI

EXP
EXP, ako se čuva na sobnoj temperaturi _____

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati napunjenu brizgalicu u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 25°C) tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 30 dana, pri čemu se ne smije premašiti originalni rok valjanosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/546/006

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Simponi 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**KUTIJA ZA VIŠESTRUKO PAKIRANJE KOJE SE SASTOJI OD 3 PAKIRANJA
(UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)**

1. NAZIV LIJEKA

Simponi 100 mg
otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
golimumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica od 1 ml sadrži 100 mg golimumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: sorbitol (E420), histidin, histidinklorid hidrat, polisorbat 80, voda za injekcije.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici (SmartJect)
Višestruko pakiranje: 3 (3 pakiranja s 1 napunjenom brizgalicom)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Ne tresti.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Zaštitni poklopac za iglu sadrži lateks. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.
Izvadite brizgalicu iz kutije da odstoji na sobnoj temperaturi 30 minuta prije uporabe.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati napunjenu brizgalicu u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/546/006 (3 pakiranja, svako sadrži 1 napunjenu brizgalicu)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Simponi 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

UNUTRAŠNJOST KUTIJE

Prije nego počnete primjenjivati Simponi:

- Pročitajte priloženu uputu o lijeku
- Nemojte tresti lijek
- Provjerite rok valjanosti i sigurnosnu markicu
- Pričekajte 30 minuta kako bi lijek postigao sobnu temperaturu

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA NAPUNJENE BRIZGALICE
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Simponi 100 mg otopina za injekcija
golimumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

1 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA NAPUNJENE ŠTRCALJKE****1. NAZIV LIJEKA**

Simponi 100 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
golimumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka od 1 ml sadrži 100 mg golimumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: sorbitol (E420), histidin, histidinklorid hidrat, polisorbitat 80, voda za injekcije.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
1 napunjena štrcaljka

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Ne tresti.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Zaštitni poklopac za iglu sadrži lateks. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.
Izvadite štrcaljku iz kutije da odstoji na sobnoj temperaturi 30 minuta prije uporabe.

8. ROK VALJANOSTI

EXP
EXP, ako se čuva na sobnoj temperaturi _____

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati napunjenu štrcaljku u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 25°C) tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 30 dana, pri čemu se ne smije premašiti originalni rok valjanosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/546/007

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Simponi 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA 1 NAPUNJENU ŠTRCALJKU KAO MEĐUPAKIRANJE/SASTAVNI DIO VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Simponi 100 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
golimumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka od 1 ml sadrži 100 mg golimumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: sorbitol (E420), histidin, histidinklorid hidrat, polisorbat 80, voda za injekcije.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
1 napunjena štrcaljka
Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se izdavati zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Ne tresti.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Zaštitni poklopac za iglu sadrži lateks. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.
Izvadite štrcaljku iz kutije da odstoji na sobnoj temperaturi 30 minuta prije uporabe.

8. ROK VALJANOSTI

EXP
EXP, ako se čuva na sobnoj temperaturi _____

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati napunjenu štrcaljku u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 25°C) tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 30 dana, pri čemu se ne smije premašiti originalni rok valjanosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/546/008

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Simponi 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**KUTIJA ZA VIŠESTRUKO PAKIRANJE KOJE SE SASTOJI OD 3 PAKIRANJA
(UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)**

1. NAZIV LIJEKA

Simponi 100 mg
otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
golimumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka od 1 ml sadrži 100 mg golimumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: sorbitol (E420), histidin, histidinklorid hidrat, polisorbat 80, voda za injekcije.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Višestruko pakiranje: 3 (3 pakiranja s 1 napunjenom štrcaljkom)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Ne tresti.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Zaštitni poklopac za iglu sadrži lateks. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.
Izvadite štrcaljku iz kutije da odstoji na sobnoj temperaturi 30 minuta prije uporabe.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati napunjenu štrcaljku u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/546/008 (3 pakiranja, svako sadrži 1 napunjenu štrcaljku)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Simponi 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

UNUTRAŠNOST KUTIJE

Prije nego počnete primjenjivati Simponi:

- Pročitajte priloženu uputu o lijeku
- Nemojte tresti lijek
- Provjerite rok valjanosti i sigurnosnu markicu
- Pričekajte 30 minuta kako bi lijek postigao sobnu temperaturu

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NAPUNJENE ŠTRCALJKE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Simponi 100 mg
injekcija
golimumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 ml

6. DRUGO

Simponi Kartica s podsjetnikom za bolesnika

Ova Kartica s podsjetnikom za bolesnika sadrži važne sigurnosne informacije kojih morate biti svjesni prije i tijekom liječenja lijekom Simponi.

Pokažite ovu karticu svakom liječniku koji sudjeluje u Vašem liječenju.

1. Infekcije

Kad se liječite lijekom Simponi, možete postati osjetljiviji na infekcije. Infekcije se mogu razvijati brže i biti teže. Osim toga, mogu se ponovno pojaviti neke prijašnje infekcije.

1.1 Prije liječenja lijekom Simponi:

- Obavijestite liječnika ako imate neku infekciju. Ne smijete se liječiti lijekom Simponi ako imate tuberkulozu (TBC) ili drugu tešku infekciju.
- Vaš liječnik će provesti testove na tuberkulozu. Vrlo je važno obavijestiti liječnika ako ste ikada bolovali od tuberkuloze ili ste bili u bliskom kontaktu s osobom koja je bolovala od tuberkuloze. Zamolite liječnika da na ovu karticu upiše vrstu i datum zadnjeg(ih) testiranja na TBC:

Test _____

Test _____

Datum _____

Datum _____

Rezultat _____

Rezultat _____

- Obavijestite liječnika ako znate ili sumnjate da ste zaraženi virusom hepatitisa B.

1.2 Tijekom i nakon liječenja lijekom Simponi:

- Odmah zatražite liječničku pomoć ako razvijete simptome koji ukazuju na infekciju, kao što su vrućica, osjećaj umora, (ustrajan) kašalj, nedostatak zraka, simptomi slični gripi, gubitak tjelesne težine, noćno znojenje, proljev, rane, problemi sa zubima ili osjećaj žarenja pri mokrenju.

2. Trudnoća i cijepljenje

U slučaju da ste primali Simponi za vrijeme trudnoće, važno je da o tome obavijestite liječnika Vašeg novorođenčeta/dojenčeta prije nego primi neko cjepivo. Vaše dijete ne smije primiti „živo cjepivo” kao što je BCG (koristi se za prevenciju tuberkuloze) unutar 6 mjeseci od zadnje injekcije lijeka Simponi koju ste primili tijekom trudnoće.

3. Datumi primjene lijeka Simponi

Prva primjena: _____

Sljedeće primjene: _____

Važno je da Vi i Vaš liječnik zabilježite zaštićeno ime i broj serije lijeka.

4. Druge informacije

Ime bolesnika: _____

Ime liječnika: _____

Telefon liječnika: _____

- Prilikom svakog posjeta liječniku svakako ponesite i popis svih drugih lijekova koje uzimate.
- Nosite ovu karticu sa sobom još 6 mjeseci nakon posljednje doze lijeka Simponi jer se nuspojave mogu javiti i dugo vremena nakon primanja zadnje doze lijeka.

- Prije započinjanja liječenja molimo pažljivo pročitajte uputu o lijeku Simponi.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Simponi 45 mg/0,45 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

Za pedijatrijske bolesnike tjelesne težine manje od 40 kg
golimumab

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Liječnik će Vam dati i Karticu s podsjetnikom za bolesnika koja sadrži važne sigurnosne informacije kojih morate biti svjesni prije i tijekom liječenja lijekom Simponi.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Simponi i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Simponi
3. Kako primjenjivati Simponi
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Simponi
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Simponi i za što se koristi

Simponi sadrži djelatnu tvar golimumab.

Simponi pripada skupini lijekova koji se zovu "TNF blokatori". Koristi se **u djece** u dobi od 2 i više godina za liječenje poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa.

Simponi djeluje tako što sprječava djelovanje proteina koji se zove "faktor nekroze tumora alfa" (TNF- α). Ovaj protein sudjeluje u upalnim procesima u organizmu i njegovom blokadom može se smanjiti upala u organizmu.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis je upalna bolest koja uzrokuje bolove u zglobovima i oticanje zglobova u djece. Ako imate poliartikularni juvenilni idiopatski artritis, prvo ćete primiti druge lijekove. Ako ne odgovorite dobro na te lijekove, dobit ćete Simponi u kombinaciji s metotreksatom za liječenje te bolesti.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Simponi

Nemojte primjenjivati Simponi

- Ako ste alergični (preosjetljivi) na golimumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- Ako imate tuberkulozu (TBC) ili neku drugu tešku infekciju.
- Ako imate umjereni ili teški stupanj zatajenja srca.

Ako niste sigurni odnosi li se nešto od navedenog na Vas, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije primjene lijeka Simponi.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Simponi.

Infekcije

Odmah recite liječniku ako već imate ili razvijete neke simptome infekcije tijekom ili nakon liječenja lijekom Simponi. Simptomi infekcije uključuju vrućicu, kašalj, nedostatak zraka, simptome slične gripi, proljev, rane, probleme sa zubima ili osjećaj žarenja pri mokrenju.

- Tijekom liječenja lijekom Simponi možete postati osjetljiviji na infekcije.
- Infekcije se mogu razvijati brže i biti teže. Osim toga, mogu se ponovno pojaviti neke prijašnje infekcije.

Tuberkuloza (TBC)

Odmah obavijestite liječnika ako se tijekom ili poslije liječenja lijekom Simponi pojave simptomi tuberkuloze. Simptomi tuberkuloze uključuju uporan kašalj, gubitak tjelesne težine, umor, vrućicu ili noćno znojenje.

- U bolesnika liječenih lijekom Simponi prijavljeni su slučajevi tuberkuloze, u rijetkim slučajevima čak i u bolesnika koji su primali lijekove za tuberkulozu. Vaš liječnik će Vas testirati na tuberkulozu i upisati da ste obavili te preglede u Vašu Karticu s podsjetnikom za bolesnika.
- Vrlo je važno da obavijestite svog liječnika ako ste ikada imali tuberkulozu ili bili u bliskom kontaktu s osobom koja je bolovala ili boluje od tuberkuloze.
- Ako Vaš liječnik misli da postoji rizik od tuberkuloze, prije liječenja lijekom Simponi možda ćete dobiti lijekove protiv tuberkuloze.

Virus hepatitisa B (HBV)

- Prije nego Vam primijene Simponi, obavijestite svog liječnika ako imate ili ste imali hepatitis B ili ako ste nositelj virusa HBV.
- Obavijestite svog liječnika ako mislite da ste pod rizikom da se zarazite virusom HBV.
- Liječnik Vam treba napraviti pretrage na HBV.
- Liječenje TNF blokatorima, kao što je Simponi, može izazvati ponovnu aktivaciju virusa hepatitisa B u bolesnika koji nose taj virus, što u nekim slučajevima može ugroziti život.

Invazivne gljivične infekcije

Ako ste živjeli ili putovali u područja u kojima su česte infekcije uzrokovane specifičnom vrstom gljivica koje mogu zahvatiti pluća ili druge dijelove tijela (histoplazmoza, kokcidioidomikoza ili blastomikoza), odmah o tome obavijestite svog liječnika. Provjerite s liječnikom ako ne znate jesu li te gljivične infekcije uobičajene u područjima u kojima ste živjeli ili putovali.

Rak i limfom

Prije nego počnete uzimati Simponi obavijestite liječnika ako Vam je ikada dijagnosticiran limfom (vrsta raka krvi) ili neka druga vrsta raka.

- Ako se liječite lijekom Simponi ili drugim TNF blokatorima, možete imati povećan rizik za razvoj limfoma ili drugih vrsta raka.
- Bolesnici s teškim oblikom reumatoidnog artritisa i drugim upalnim bolestima, koji već dugo vremena boluju od te bolesti, mogu imati veći rizik od prosječnog za razvoj limfoma.
- U neke djece i adolescenata koji su primali TNF blokatore zabilježeni su slučajevi raka, uključujući neke neuobičajene vrste raka, koji ponekad imaju smrtni ishod.
- U bolesnika koji su uzimali druge TNF-blokatore u rijetkim je slučajevima opažen specifičan i težak oblik limfoma zvan hepatosplenički limfom T-stanica. Ti su bolesnici većinom bili adolescenti ili mlađi odrasli muškarci. Ova vrsta raka obično je završila smrću. Gotovo su svi ti bolesnici uzimali i lijekove koji se zovu azatioprin ili 6-merkaptopurin. Recite liječniku ako uz Simponi uzimate i azatioprin ili 6-merkaptopurin.
- Bolesnici s teškom trajnom astmom, kroničnom opstruktivnom bolešću pluća (KOPB) i teški pušači mogu imati povećan rizik za nastanak raka tijekom liječenja lijekom Simponi. Ako imate

tešku trajnu astmu, KOPB, ili ste teški pušač, morate razgovarati sa svojim liječnikom o tome je li za Vas primjereno liječenje TNF blokatorom.

- U nekih bolesnika liječenih golimumabom razvile su se određene vrste raka kože. Ako se tijekom ili nakon liječenja pojave promjene u izgledu kože ili izrasline na koži, obavijestite o tome svog liječnika.

Zatajenje srca

Odmah obavijestite svog liječnika ako Vam se pojave ili pogoršaju simptomi zatajenja srca. Simptomi zatajenja srca su nedostatak zraka ili oticanje stopala.

- Pri primjeni TNF blokatora, uključujući Simponi, prijavljena je nova pojava ili pogoršanje postojećeg kongestivnog zatajenja srca. Neki su od tih bolesnika umrli.
- Ako imate blagi stupanj zatajenja srca i liječite se lijekom Simponi, liječnik Vas mora pažljivo nadzirati.

Bolest živčanog sustava

Odmah obavijestite svog liječnika ako Vam je ikada dijagnosticirana neka demijelinizirajuća bolest poput multiple skleroze, ili ako Vam se pojave neki simptomi takve bolesti. Simptomi mogu uključivati promjene vida, slabost u rukama ili nogama, utrnulost ili trnci u bilo kojem dijelu tijela. Liječnik će odlučiti trebate li uzimati Simponi.

Operacije ili stomatološki zahvati

- Obavijestite liječnika ako planirate neku operaciju ili stomatološki zahvat.
- Obavijestite svog kirurga ili stomatologa da uzimate Simponi i pokažite im svoju Karticu s podsjetnikom za bolesnika.

Autoimune bolesti

Odmah obavijestite svog liječnika ako Vam se pojave simptomi bolesti koja se zove lupus. Oni uključuju uporan osip, vrućicu, bol u zglobovima i umor.

- U rijetkim slučajevima su osobe liječene TNF blokatorima razvile lupus.

Bolesti krvi

U nekih bolesnika organizam može prestati proizvoditi dovoljan broj krvnih stanica koje pomažu organizmu da se bori protiv infekcija ili onih koje zaustavljaju krvarenje. Ako dobijete vrućicu koja ne prolazi, ako vrlo lako dobivate modrice ili krvarite, ili ste vrlo blijedi, odmah se javite liječniku. Liječnik će možda odlučiti prekinuti liječenje.

Ako niste sigurni odnosi li se nešto od navedenog na Vas, prije liječenja lijekom Simponi razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom.

Cijepljenja

Obavijestite liječnika ako ste se nedavno cijepili ili se uskoro trebate cijepiti.

- Za vrijeme liječenja lijekom Simponi ne smijete primiti neka (živa) cjepiva.
- Određena cjepiva mogu prouzročiti infekcije. Ako ste primili Simponi za vrijeme trudnoće, Vaše dijete može imati povećani rizik od dobivanja takve infekcije do šest mjeseci nakon posljednje doze koju ste primili za vrijeme trudnoće. Važno je da kažete liječniku Vašeg djeteta i drugim zdravstvenim radnicima da ste primali Simponi, tako da mogu odlučiti kada bi Vaše dijete moglo primiti bilo koje cjepivo.

Razgovarajte s djetetovim liječnikom o cijepljenju Vašeg djeteta. Ako je moguće, Vaše bi dijete prije primjene lijeka Simponi trebalo primiti sva potrebna cjepiva.

Terapijski infektivni agensi

Obavijestite liječnika ako ste nedavno primili ili trebate primiti liječenje terapijskim infektivnim agensom (poput primjene BCG-a koji se koristi za liječenje raka).

Alergijske reakcije

Odmah obavijestite svog liječnika ako Vam se pojave simptomi alergijske reakcije nakon primanja lijeka Simponi. Oni uključuju oticanje lica, usana, usta ili grla koje može izazvati poteškoće pri gutanju ili disanju, osip kože, koprivnjaču, oticanje ruku, stopala ili gležnjeva.

- Neke od ovih reakcija mogu biti ozbiljne ili, rijetko, opasne po život.
- Neke od ovih reakcija pojavile su se nakon prve primjene lijeka Simponi.

Djeca

Simponi se ne preporučuje za primjenu u djece s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom koja su mlađa od 2 godine jer nije ispitan u toj skupini bolesnika.

Drugi lijekovi i Simponi

- Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove, uključujući bilo koje druge lijekove za liječenje poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa.
- Ne smijete uzimati Simponi s lijekovima koji sadrže djelatne tvari anakinru ili abatacept. Ti se lijekovi koriste u liječenju reumatskih bolesti.
- Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate neke druge lijekove koji djeluju na imunološki sustav.
- Tijekom liječenja lijekom Simponi ne smijete primiti neka (živa) cjepiva.

Ako niste sigurni odnosi li se nešto od navedenog na Vas, prije liječenja lijekom Simponi razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom.

Trudnoća i dojenje

Razgovarajte sa svojim liječnikom prije primjene lijeka Simponi:

- Ako ste trudni ili planirate trudnoću za vrijeme liječenja lijekom Simponi. Postoje ograničene informacije o učincima ovog lijeka u trudnoći. Ako se liječite lijekom Simponi, morate izbjegavati trudnoću korištenjem odgovarajuće kontracepcije tijekom liječenja i najmanje 6 mjeseci nakon zadnje injekcije lijeka Simponi. Simponi se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako je to nužno za Vas.
- Prije nego što započnete dojit, mora proći najmanje 6 mjeseci od zadnje injekcije lijeka Simponi. Ako ćete započeti liječenje lijekom Simponi, morate prestati dojit.
- Ako ste primili Simponi za vrijeme trudnoće, Vaše dijete može imati povećani rizik od dobivanja infekcije. Važno je da kažete liječniku Vašeg djeteta i drugim zdravstvenim radnicima da ste primali Simponi prije nego što Vaše dijete primi neko cjepivo (za više informacija pogledajte dio o cijepljenju).

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Simponi malo utječe na sposobnost vožnje bicikla i upravljanja vozilima, alatima ili strojevima. Međutim, nakon primjene lijeka Simponi može nastupiti omaglica. Ako se to dogodi, nemojte voziti bicikl niti upravljati vozilima, alatima ili strojevima.

Simponi sadrži lateks i sorbitol

Preosjetljivost na lateks

Jedan dio napunjene brizgalice, zaštitni poklopac za iglu, sadrži lateks. Budući da lateks može izazvati teške alergijske reakcije, prije uzimanja lijeka Simponi razgovarajte s liječnikom ako ste Vi ili Vaš njegovatelj alergični na lateks.

Nepodnošenje sorbitola

Ovaj lijek sadrži 18,45 mg sorbitola (E420) u jednoj napunjenoj brizgalici. To znači da 0,05 ml lijeka sadrži 2,05 mg sorbitola (E420).

3. Kako primjenjivati Simponi

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko lijeka Simponi treba primijeniti

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis u djece u dobi od 2 i više godina:

- Djeca tjelesne težine *manje od 40 kg*:
Preporučena doza lijeka Simponi za djecu tjelesne težine manje od 40 kg ovisi o njihovoj tjelesnoj težini i visini. Liječnik će Vam reći koju dozu trebate primijeniti. Dozu treba primijeniti jedanput na mjesec, istoga dana u mjesecu.
- Djeca tjelesne težine od *najmanje 40 kg*:
Za djecu tjelesne težine od najmanje 40 kg dostupne su napunjena brizgalica i napunjena štrcaljka s fiksnom dozom lijeka Simponi od 50 mg. Za dozu od 50 mg pogledajte dio 3. "Kako primjenjivati Simponi" u uputi o lijeku za Simponi 50 mg napunjenu brizgalicu ili napunjenu štrcaljku.
- Porazgovarajte s liječnikom prije primjene četvrte doze. Liječnik će odlučiti trebate li nastaviti liječenje lijekom Simponi.

Kako se primjenjuje Simponi

- Simponi se primjenjuje injekcijom pod kožu (supkutano).
- Na početku liječenja će Vam Simponi ubrizgati liječnik ili medicinska sestra. Međutim, Vi i Vaš liječnik možete se dogovoriti da sljedeće doze lijeka Simponi sami dajete sebi ili svome djetetu. U tom slučaju ćete dobiti poduku kako da sami ubrizgate Simponi.

Razgovarajte s liječnikom ako imate bilo kakvih pitanja oko ubrizgavanja lijeka. Detaljne "Upute za uporabu" navedene su u ovoj uputi o lijeku.

Ako primijenite više lijeka Simponi nego što ste trebali

Ako ste primili ili uzeli više lijeka Simponi nego što ste trebali (bilo da ste ubrizgali previše lijeka odjednom, ili ste ga primijenili prečesto), odmah se javite svom liječniku ili ljekarniku. Uvijek sa sobom ponesite pakiranje lijeka, čak i ako je prazno i ovu uputu o lijeku.

Ako ste zaboravili primijeniti Simponi

Ako ste zaboravili primijeniti Simponi planiranog datuma, ubrizgajte zaboravljenu dozu čim se sjetite.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Kada treba ubrizgati sljedeću dozu:

- Ako ste s dozom zakasnili manje od 2 tjedna, ubrizgajte propuštenu dozu čim se sjetite i nastavite uzimati lijek prema dotadašnjem rasporedu.
- Ako ste s dozom zakasnili više od 2 tjedna, ubrizgajte propuštenu dozu čim se sjetite i upitajte svog liječnika ili ljekarnika kada trebate uzeti sljedeću dozu.

Ako niste sigurni što učiniti, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Ako prestanete primjenjivati Simponi

Ako razmišljate o prestanku uzimanja lijeka Simponi, najprije o tome razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. U nekih bolesnika nuspojave mogu biti ozbiljne i zahtijevati liječenje. Nuspojave se mogu pojaviti i nekoliko mjeseci nakon posljednje injekcije.

Odmah se javite svom liječniku ako primijetite neke od sljedećih ozbiljnih nuspojava lijeka Simponi koje uključuju:

- **alergijske reakcije koje mogu biti ozbiljne ili, rijetko, opasne po život (rijetko).** Simptomi alergijske reakcije mogu uključivati oticanje lica, usana, usta ili grla koje može izazvati poteškoće pri gutanju ili disanju, osip kože, koprivnjaču, oticanje ruku, stopala ili gležnjeva. Neke od ovih reakcija pojavile su se nakon prve primjene lijeka Simponi.
- **ozbiljne infekcije (uključujući tuberkulozu (TBC), bakterijske infekcije uključujući ozbiljne infekcije krvi i upalu pluća, teške gljivične infekcije i ostale oportunističke infekcije) (često).** Simptomi infekcije mogu uključivati vrućicu, umor, (uporan) kašalj, kratkoću daha, simptome slične gripi, gubitak tjelesne težine, noćno znojenje, proljev, rane, probleme sa zubima i osjećaj žarenja pri mokrenju.
- **reaktivacija virusa hepatitisa B ako ste nositelj tog virusa ili ste već prije imali hepatitis B (rijetko).** Simptomi mogu uključivati žutilo kože i bjeloočnica, tamnosmeđu boju mokraće, bol na desnoj strani trbuha, vrućicu, mučninu, povraćanje i osjećaj velikog umora.
- **bolest živčanog sustava kao što je multipla skleroza (rijetko).** Simptomi bolesti živčanog sustava mogu uključivati promjene u vidu, slabost u rukama ili nogama, obamrlost ili trnce u bilo kojem dijelu tijela.
- **rak limfnih čvorova (limfom) (rijetko).** Simptomi limfoma mogu uključivati oticanje limfnih čvorova, gubitak tjelesne težine ili vrućicu.
- **zatajenje srca (rijetko).** Simptomi zatajenja srca mogu uključivati nedostatak zraka ili oticanje nogu.
- **znakovi poremećaja imunološkog sustava kao što su:**
 - **lupus (rijetko).** Simptomi mogu uključivati bol u zglobovima, osip na obrazima ili rukama koji je osjetljiv na sunce.
 - **sarkoidoza (rijetko).** Simptomi mogu uključivati uporan kašalj, nedostatak zraka, bol u prsištu, vrućicu, oticanje limfnih čvorova, gubitak tjelesne težine, osipe na koži i zamagljen vid.
- **oticanje malih krvnih žila (vaskulitis) (rijetko).** Simptomi mogu uključivati vrućicu, glavobolju, gubitak tjelesne težine, noćno znojenje, osip i tegobe povezane sa živcima kao što su utrnulost i trnci.
- **rak kože (manje često).** Simptomi raka kože mogu uključivati promjene u izgledu Vaše kože ili izrasline na Vašoj koži.
- **bolest krvi (često).** Simptomi bolesti krvi mogu uključivati vrućicu koja ne nestaje, stvaranje modrica ili krvarenje te bljedoću.
- **rak krvi (leukemija) (rijetko).** Simptomi leukemije mogu uključivati vrućicu, osjećaj umora, učestale infekcije, lako stvaranje modrica i noćno znojenje.

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koju gore navedenu nuspojavu.

Tijekom liječenja lijekom Simponi zabilježene su sljedeće dodatne nuspojave:

Vrlo česte nuspojave (javljaju se u više od 1 na 10 osoba):

- infekcije gornjih dišnih puteva, grlobolja ili promuklost, curenje nosa

Česte nuspojave (javljaju se u do 1 na 10 osoba):

- nalazi testova jetrene funkcije koji odstupaju od normalnih vrijednosti (povišene vrijednosti jetrenih enzima) ustanovljeni pretragama krvi koje je učinio Vaš liječnik
- omaglica
- glavobolja
- osjećaj utrnulosti ili trnaca
- površinske gljivične infekcije

- apsces
- bakterijske infekcije (na primjer celulitis)
- smanjeni broj crvenih krvnih stanica
- smanjeni broj bijelih krvnih stanica
- pozitivan krvni nalaz na lupus
- alergijske reakcije
- probavne tegobe
- bol u trbuhu
- mučnina
- gripa
- bronhitis
- infekcija sinusa
- herpes
- povišeni krvni tlak
- vrućica
- astma, nedostatak zraka, piskanje pri disanju
- poremećaji želuca i crijeva koji uključuju upalu želučane sluznice i debelog crijeva, koja može izazvati vrućicu
- bol i ranice u ustima
- reakcije na mjestu injekcije (uključujući crvenilo, otvrdnuće, bol, stvaranje modrica, svrbež, trnce i iritaciju)
- gubitak kose
- osip i svrbež kože
- poteškoće sa spavanjem
- depresija
- osjećaj slabosti
- prijelomi kosti
- nelagoda u prsištu

Manje česte nuspojave (javljaju se u do 1 na 100 osoba):

- infekcija bubrega
- karcinomi, uključujući rak kože i nekancerogene izrasline ili kvržice, uključujući madeže
- mjehuri na koži
- teška infekcija koja zahvaća cijelo tijelo (sepsa), ponekad praćena niskim krvnim tlakom (septički šok)
- psorijaza (može se pojaviti na dlanovima i/ili tabanima i/ili u obliku mjehurića na koži)
- smanjeni broj krvnih pločica
- smanjen ukupni broj crvenih i bijelih krvnih stanica i krvnih pločica
- poremećaji štitnjače
- povećane razine šećera u krvi
- povećane razine kolesterola u krvi
- poremećaji ravnoteže
- poremećaji vida
- upala oka (konjunktivitis)
- alergija oka
- osjećaj nepravilnog kucanja srca
- suženje krvnih žila srca
- krvni ugrušci
- navale crvenila
- zatvor
- kronična upalna stanja pluća
- vraćanje želučane kiseline u jednjak
- žučni kamenci
- poremećaji jetre

- poremećaji dojki
- poremećaji menstrualnog ciklusa

Rijetke nuspojave (javljaju se u do 1 na 1000 osoba):

- zatajenje koštane srži u stvaranju krvnih stanica
- jako smanjeni broj bijelih krvnih stanica
- infekcija zglobova ili okolnog tkiva
- otežano zacjeljivanje
- upala krvnih žila unutarnjih organa
- leukemija
- melanom (vrsta raka kože)
- karcinom Merkelovih stanica (vrsta raka kože)
- lihenoidne reakcije (crveno-ljubičasti kožni osip sa svrbežom i/ili bijelo-sive crte slične nitima na sluznici)
- ljuskice na koži i ljuštenje kože
- imunološki poremećaji koji mogu zahvatiti pluća, kožu i limfne čvorove (najčešće se pokazuju kao sarkoidoza)
- bol i promjena boje prstiju na rukama ili nogama
- poremećaji okusa
- poremećaji mokraćnog mjehura
- poremećaji bubrega
- upala krvnih žila u koži koja rezultira osipom

Nuspojave čija je učestalost nepoznata:

- rijedak rak krvi koji se uglavnom javlja u mladih osoba (hepatosplenički limfom T-stanica)
- Kaposijev sarkom, rijedak oblik raka povezan s infekcijom humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom najčešće se očituje u obliku ljubičastih promjena (lezija) na koži.
- pogoršanje bolesti pod nazivom dermatomiozitis (očituje se kao kožni osip koji prati mišićnu slabost)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Simponi

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i na kutiji iza oznake "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati.
- Napunjenu brizgalicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Ovaj se lijek može čuvati i izvan hladnjaka na temperaturama do najviše 25°C tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 30 dana, pri čemu se ne smije premašiti originalni rok valjanosti otisnut na kutiji. Na kutiji zapišite novi rok valjanosti, koji uključuje dan/mjesec/godinu (najviše 30 dana nakon vađenja lijeka iz hladnjaka). Ako se lijek zagrijao na sobnu temperaturu, ne vraćajte ga u hladnjak. Bacite ovaj lijek ako se ne upotrijebi do isteka novog roka valjanosti ili roka valjanosti koji je otisnut na kutiji, ovisno o tome što je ranije.
- Nemojte primijeniti ovaj lijek ako primijetite da otopina nije bistra do žućkasta, ako je zamućena ili sadrži vidljive strane čestice.
- Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog liječnika ili ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Simponi sadrži

Djelatna tvar je golimumab. Jedna napunjena brizgalica od 0,45 ml sadrži 45 mg golimumaba. Jedan mililitar otopine sadrži 100 mg golimumaba.

Drugi sastojci su: sorbitol (E420), histidin, histidinklorid hidrat, polisorbat 80 i voda za injekcije. Za više informacija o sorbitolu (E420) pogledajte dio 2.

Kako Simponi izgleda i sadržaj pakiranja

Simponi dolazi na tržište u obliku otopine za injekciju u napunjenoj brizgalici za jednokratnu uporabu koja se zove VarioJect. Simponi je dostupan u pakiranju koje sadrži 1 napunjenu brizgalicu.

Otopina je bistra do blago opalescentna (ima biserni odsjaj), bezbojna do žućkasta i može sadržavati nekoliko malih prozirnih ili bijelih čestica proteina. Simponi se ne smije primijeniti ako je otopina promijenila boju, ako je zamućena ili sadrži vidljive strane čestice.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Upute za uporabu
Simponi 45 mg/0,45 ml
otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici, VarioJect
Za pedijatrijsku primjenu

JEDNOKRATNA UPORABA



Budite sigurni u svoju dozu

Na predviđeno mjesto iznad zapišite dozu koja Vam je propisana.
Provjerite s liječnikom ako niste sigurni koja je Vaša doza.

Važno

Ako liječnik zaključi da si možete sami davati injekcije lijeka Simponi kod kuće ili da Vam ih može davati njegovatelj, morate proći obuku o pravilnoj pripremi i injiciranju lijeka Simponi.

Pročitajte ove upute za uporabu prije nego što prvi put upotrijebite Simponi napunjenu brizgalicu te svaki put kada dobijete novu napunjenu brizgalicu, jer u upute mogu biti dodane neke nove informacije.

Prije nego što injicirate lijek, pažljivo pročitajte i "Uputu o lijeku: Informacije za korisnika". Ove upute ne mogu zamijeniti razgovor s liječnikom o Vašem medicinskom stanju ili liječenju.

Ako niste prošli obuku ili ako imate bilo kakvih pitanja, obratite se liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku.



Informacije o čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku na temperaturi od 2°C do 8°C.

Može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 25°C) tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 30 dana, pri čemu se ne smije premašiti originalni rok valjanosti. Na stražnjoj strani kutije zapišite novi rok valjanosti, koji uključuje dan/mjesec/godinu (najviše 30 dana nakon vađenja lijeka iz hladnjaka). Ako se lijek zagrijao na sobnu temperaturu, ne vraćajte ga u hladnjak.

Napunjenu brizgalicu s lijekom Simponi i sve druge lijekove čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Pregled

Napunjena brizgalica je **ručna** injekcijska brizgalica koja omogućuje odabir upravo one doze koja je propisana. Jednom napunjenom brizgalicom se može primijeniti 0,1 ml do 0,45 ml lijeka (što odgovara količini od 10 mg do 45 mg golimumaba) u koracima od 0,05 ml.

Prije nego što počnete koristiti ovu napunjenu brizgalicu, morate znati kako:

- ukloniti mjehuriće zraka
- odabrati propisanu dozu
- **ručno potisnuti klip** kako biste injicirali lijek, kao kod štrcaljke

Napunjena brizgalica smije se upotrijebiti samo jednom. Nakon uporabe bacite brizgalicu.

Nemojte pokušavati primijeniti lijek preostao u napunjenoj brizgalici.

Napunjenu brizgalicu **nemojte** dijeliti s drugima.

Ne tresti.



Treba Vam pomoć?

Ako imate bilo kakvih pitanja, nazovite liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika. Za dodatnu pomoć, u uputi o lijeku potražite kontaktne podatke lokalnog predstavnika.

Planirajte unaprijed



Pregledajte kutiju

Provjerite datum isteka roka valjanosti ("EXP"), otisnuti ili zapisani na stražnjoj strani kutije.

Nemojte upotrijebiti napunjenu brizgalicu ako je istekao rok valjanosti.

Nemojte injicirati lijek ako je kutija otvorena na perforiranom dijelu. Obratite se liječniku ili ljekarniku kako biste dobili novu napunjenu brizgalicu.



Izvadite napunjenu brizgalicu iz kutije

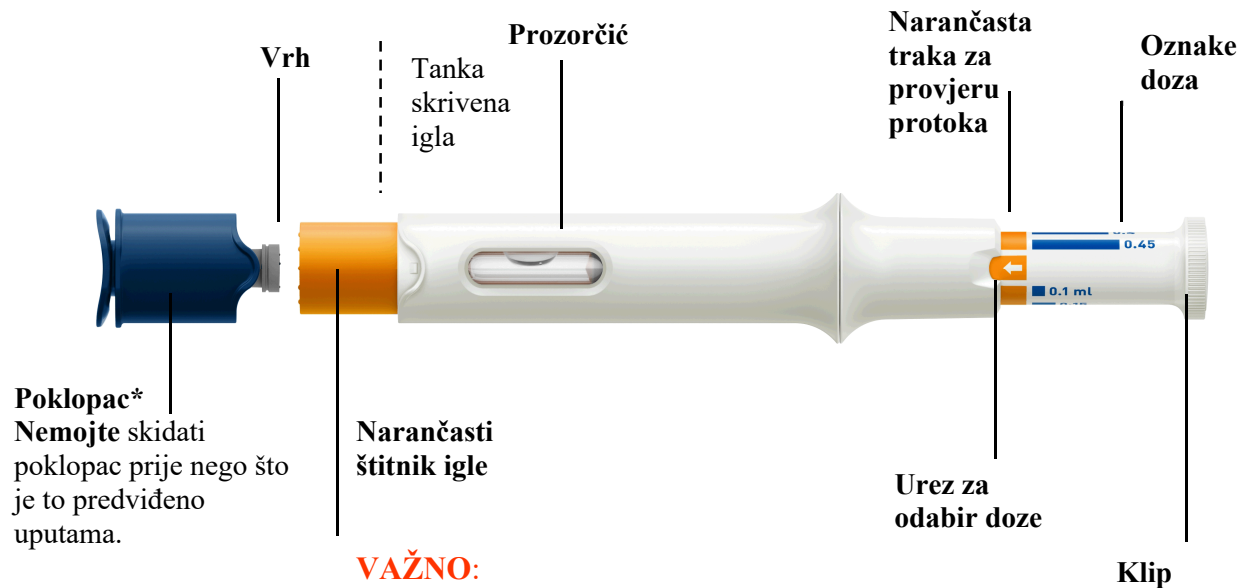
Ostavite napunjenu brizgalicu **na sobnoj temperaturi najmanje 30 minuta** izvan dohvata djece.

Nemojte je zagrijavati ni na koji drugi način.

Trebat će Vam sljedeći pribor:

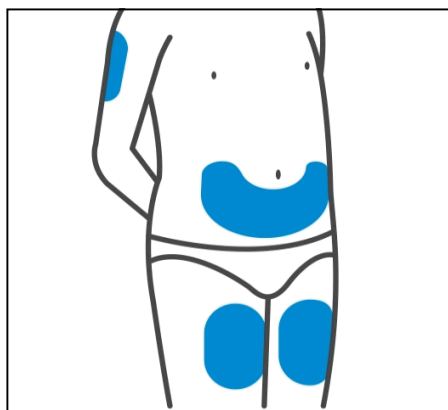
- **1 tupfer natopljen alkoholom**
- **1 komadić vate ili jastučić gaze**
- **1 flaster**
- **1 spremnik za oštri otpad** (pogledajte 3. korak)

Izgled napunjene brizgalice



*OPASNOST OD GUŠENJA! Čuvati izvan dohvata djece.

1. Pripremite se za injekciju



Odaberite mjesto injekcije

Odaberite jedno od sljedećih mjesta injekcije:

- **prednji dio bedara** (preporučeno)
- donji dio trbuha
Nemojte primijeniti injekciju u područje unutar 5 cm od pupka.
- stražnji dio nadlaktice (ako Vam injekciju daje njegovatelj)

Svaku injekciju primijenite u drugo mjesto unutar odabranog područja.

Nemojte injicirati lijek u mjesta na kojima je koža bolna, crvena, ljuskasta, tvrda te prekrivena modricama ili ožiljcima.

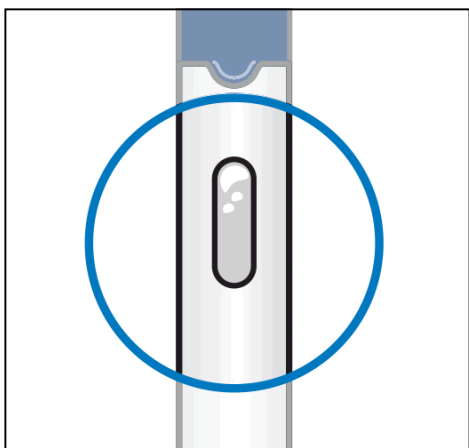


Očistite mjesto injekcije

Dobro operite ruke sapunom i toplom vodom.

Odabrano mjesto injekcije obrišite tupferom natopljenim alkoholom i pustite da se osuši.

Očišćeno mjesto injekcije **nemojte** dirati niti sušiti vrućim zrakom ili puhanjem.

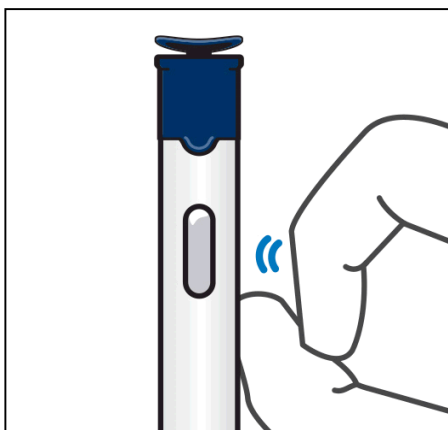


Pregledajte tekućinu

Izvadite napunjenu brizgalicu iz kutije.

Provjerite izgled tekućine u prozorčiću. Tekućina mora biti bistra do blago opalescentna (ima biserni odsjaj) te bezbojna do žućkasta, a može sadržavati i nekoliko malih prozirnih ili bijelih čestica proteina. Možda ćete vidjeti i jedan ili više mjehurića zraka. To je normalno.

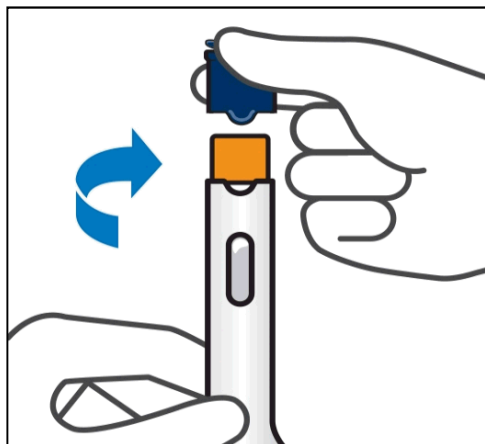
Nemojte injicirati lijek ako je tekućina promijenila boju, ako je zamućena ili ako sadrži veće čestice. Ako niste sigurni, obratite se liječniku ili ljekarniku kako biste dobili novu napunjenu brizgalicu.



Lupkanjem dovedite mjehuriće zraka na vrh

Držite napunjenu brizgalicu uspravno tako da je plavi poklopac usmjeren prema gore.

Prstom nježno lupkajte po napunjenoj brizgatici u blizini prozorčića kako bi se mjehurići zraka podigli na vrh.



Skinite poklopac

Nastavite uspravno držati napunjenu brizgalicu, a zatim okrenite poklopac i povucite ga s brizgalice.

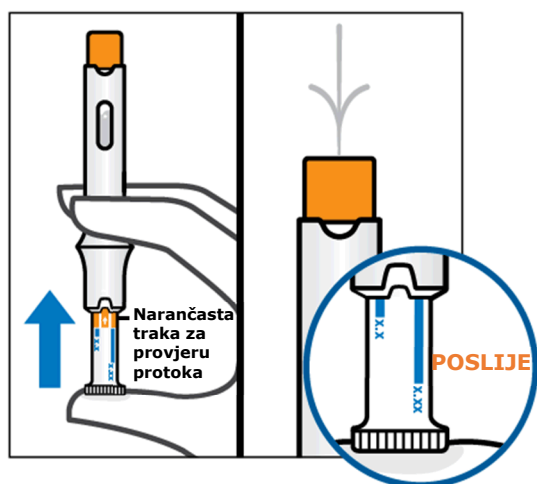
VAŽNO: Nemojte pritiskati narančasti štitnik igle prije injiciranja. Štitnik će se zaključati i nećete primiti dozu.

Nakon što skinete poklopac, lijek injicirajte unutar 5 minuta.

Nemojte vraćati poklopac na brizgalicu da ne biste oštetili skrivenu iglu.

Nemojte upotrijebiti napunjenu brizgalicu ako Vam je pala nakon što ste skinuli poklopac.

Obratite se liječniku ili ljekarniku kako biste dobili novu napunjenu brizgalicu.



Uklonite mjehuriće zraka*

I dalje držite napunjenu brizgalicu uspravno.

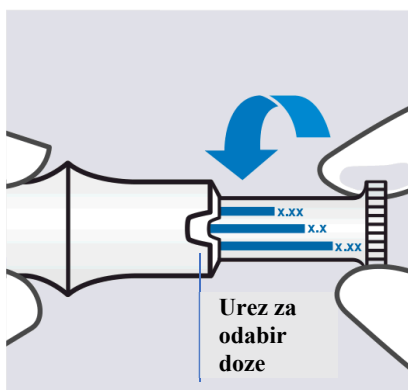
Palcem nježno potisnite klip sve dok se ne zaustavi. Iz igle će štrcnuti tekućina. To je normalno.

Narančasta traka za provjeru protoka će nestati.

**Uklanjanjem mjehurića zraka osigurava se primjena točne doze.*

Nakon što uklonite mjehuriće zraka, možda ćete u prozorčiću vidjeti jednu liniju. To je normalno.

2. Injicirajte Simponi napunjenom brizgalicom



Odaberite propisanu dozu

Okrećite klip sve dok oznaka koja odgovara propisanoj dozi ne bude poravnata s urezom za odabir doze. Napunjena brizgalica sada je spremna za uporabu.

Odabir doze:

0,1 ml

0,15 ml

0,2 ml

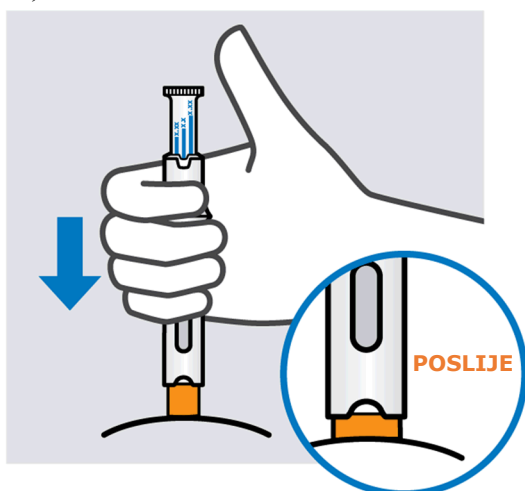
0,25 ml

0,3 ml

0,35 ml

0,4 ml

0,45 ml

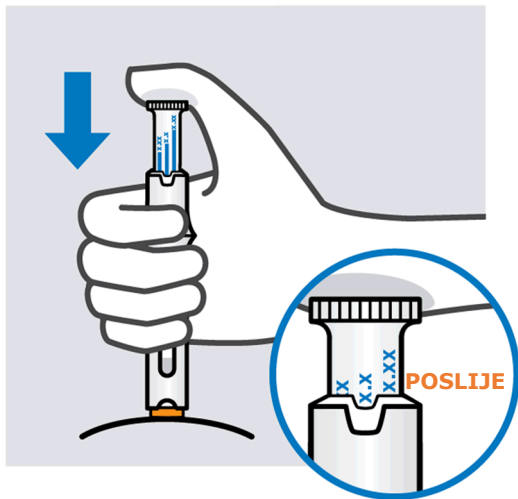


Ubodite iglu i držite brizgalicu na mjestu

VAŽNO: Nemojte podizati napunjenu brizgalicu s kože tijekom injiciranja. Narančasti štitnik igle će se zaključati i nećete primiti cijelu dozu.

Nemojte pritiskati klip dok uvodite iglu pod kožu.

Pritisnite vrh napunjene brizgalice o kožu i držite ga pritisnutim tako da se narančasti štitnik igle uvuče koliko ide. Dio narančastog štitnika će se i dalje vidjeti.



Injicirajte Simponi

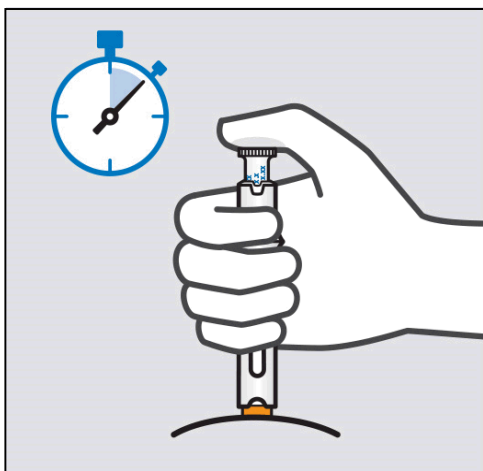
Nastavite držati napunjenu brizgalicu pritisnutom o kožu.

Nježno potiskujte klip sve dok se ne zaustavi.

Ako ste odabrali malu dozu, klip će se samo malo pomaknuti.

Za provjeru isporučene doze pogledajte urez za odabir doze.

Nemojte još dizati napunjenu brizgalicu.



Nastavite držati brizgalicu pritisnutom o kožu, a zatim je podignite

Nastavite držati napunjenu brizgalicu pritisnutom o kožu još približno 5 sekundi.

U prozorčiću će se možda i dalje vidjeti mala količina lijeka. To je normalno.

Podignite napunjenu brizgalicu s kože.

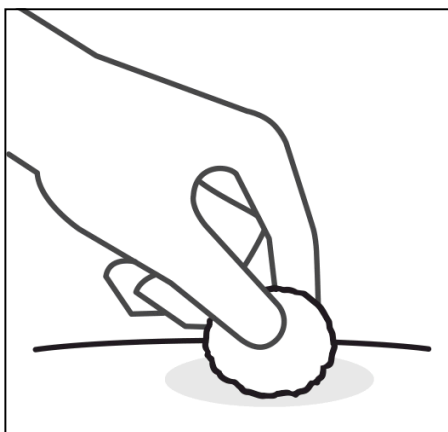
Narančasti štitnik igle će se izvući i zaključati.

3. Nakon injekcije



Bacite upotrijebljenu napunjenu brizgalicu

Odmah nakon uporabe odložite upotrijebljenu napunjenu brizgalicu u spremnik za oštri otpad. Kad se spremnik napuni, trebate ga zbrinuti sukladno uputama koje ste dobili od liječnika ili medicinske sestre.



Provjerite mjesto injekcije

Na mjestu injekcije možda ćete primijetiti malo krvi ili tekućine.

Držite vatu ili gazu pritiskutom o kožu dok krvarenje ne prestane.

Nemojte trljati mjesto injekcije.

Ako je potrebno, mjesto injekcije možete prekriti flasterom. Injekcija je sada završena!

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Simponi 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici golimumab

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Liječnik će Vam dati i Karticu s podsjetnikom za bolesnika koja sadrži važne sigurnosne informacije kojih morate biti svjesni prije i tijekom liječenja lijekom Simponi.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Simponi i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Simponi
3. Kako primjenjivati Simponi
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Simponi
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Simponi i za što se koristi

Simponi sadrži djelatnu tvar golimumab.

Simponi pripada skupini lijekova koji se zovu "TNF blokatori". Koristi se **u odraslih osoba** za sljedeće upalne bolesti:

- Reumatoidni artritis
- Psorijatični artritis
- Aksijalni spondiloartritis, uključujući ankilozantni spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza
- Ulcerozni kolitis

U djece u dobi od 2 i više godina Simponi se koristi za liječenje poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa.

Simponi djeluje tako što sprječava djelovanje proteina koji se zove "faktor nekroze tumora alfa" (TNF- α). Ovaj protein sudjeluje u upalnim procesima u organizmu i njegovom blokadom može se smanjiti upala u organizmu.

Reumatoidni artritis

Reumatoidni artritis je upalna bolest zglobova. Ako imate aktivni reumatoidni artritis, najprije ćete dobiti druge lijekove. Ako na te lijekove ne odgovorite dobro, možete dobiti Simponi, koji ćete koristiti u kombinaciji s drugim lijekom, koji se zove metotreksat, kako bi se:

- Umanjili znakovi i simptomi bolesti.
- Usporilo razaranje kostiju i zglobova.
- Poboljšala Vaša fizička funkcionalnost.

Psorijatični artritis

Psorijatični artritis je upalna bolest zglobova, obično praćena psorijazom, upalnom bolešću kože. Ako imate aktivni psorijatični artritis, najprije ćete dobiti druge lijekove. Ako na te lijekove ne odgovorite dobro, možete dobiti Simponi kako bi se:

- Umanjili znakovi i simptomi bolesti.
- Usporilo razaranje kostiju i zglobova.
- Poboljšala Vaša fizička funkcionalnost.

Ankilozantni spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza

Ankilozantni spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza su upalne bolesti kralježnice. Ako imate ankilozantni spondilitis ili aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza, najprije ćete dobiti druge lijekove. Ako na te lijekove ne odgovorite dobro, možete dobiti Simponi kako bi se:

- Umanjili znakovi i simptomi bolesti.
- Poboljšala Vaša fizička funkcionalnost.

Ulcerozni kolitis

Ulcerozni kolitis je upalna bolest crijeva. Ako imate ulcerozni kolitis, najprije ćete dobiti druge lijekove. Ako na te lijekove ne odgovorite dobro, za liječenje bolesti dobit ćete Simponi.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis je upalna bolest koja uzrokuje bolove u zglobovima i oticanje zglobova u djece. Ako imate poliartikularni juvenilni idiopatski artritis, prvo ćete primiti druge lijekove. Ako ne odgovorite dobro na te lijekove, dobit ćete Simponi u kombinaciji s metotreksatom za liječenje te bolesti.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Simponi

Nemojte primjenjivati Simponi

- Ako ste alergični (preosjetljivi) na golimumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- Ako imate tuberkulozu (TBC) ili neku drugu tešku infekciju.
- Ako imate umjereni ili teški stupanj zatajenja srca.

Ako niste sigurni odnosi li se nešto od navedenog na Vas, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije primjene lijeka Simponi.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Simponi.

Infekcije

Odmah recite liječniku ako već imate ili razvijete neke simptome infekcije tijekom ili nakon liječenja lijekom Simponi. Simptomi infekcije uključuju vrućicu, kašalj, nedostatak zraka, simptome slične gripi, proljev, rane, probleme sa zubima ili osjećaj žarenja pri mokrenju.

- Tijekom liječenja lijekom Simponi možete postati osjetljiviji na infekcije.
- Infekcije se mogu razvijati brže i biti teže. Osim toga, mogu se ponovno pojaviti neke prijašnje infekcije.

Tuberkuloza (TBC)

Odmah obavijestite liječnika ako se tijekom ili poslije liječenja lijekom Simponi pojave simptomi tuberkuloze. Simptomi tuberkuloze uključuju uporan kašalj, gubitak tjelesne težine, umor, vrućicu ili noćno znojenje.

- U bolesnika liječenih lijekom Simponi prijavljeni su slučajevi tuberkuloze, u rijetkim slučajevima čak i u bolesnika koji su primali lijekove za tuberkulozu. Vaš liječnik će Vas

testirati na tuberkulozu i upisati da ste obavili te preglede u Vašu Karticu s podsjetnikom za bolesnika.

- Vrlo je važno da obavijestite svog liječnika ako ste ikada imali tuberkulozu ili bili u bliskom kontaktu s osobom koja je bolovala ili boluje od tuberkuloze.
- Ako Vaš liječnik misli da postoji rizik od tuberkuloze, prije liječenja lijekom Simponi možda ćete dobiti lijekove protiv tuberkuloze.

Virus hepatitisa B (HBV)

- Prije nego Vam primijene Simponi, obavijestite svog liječnika ako imate ili ste imali hepatitis B ili ako ste nositelj virusa HBV.
- Obavijestite svog liječnika ako mislite da ste pod rizikom da se zarazite virusom HBV.
- Liječnik Vam treba napraviti pretrage na HBV.
- Liječenje TNF blokatorima, kao što je Simponi, može izazvati ponovnu aktivaciju virusa hepatitisa B u bolesnika koji nose taj virus, što u nekim slučajevima može ugroziti život.

Invazivne gljivične infekcije

Ako ste živjeli ili putovali u područja u kojima su česte infekcije uzrokovane specifičnom vrstom gljivica koje mogu zahvatiti pluća ili druge dijelove tijela (histoplazmoza, kokcidioidomikoza ili blastomikoza), odmah o tome obavijestite svog liječnika. Provjerite s liječnikom ako ne znate jesu li te gljivične infekcije uobičajene u područjima u kojima ste živjeli ili putovali.

Rak i limfom

Prije nego počnete uzimati Simponi obavijestite liječnika ako Vam je ikada dijagnosticiran limfom (vrsta raka krvi) ili neka druga vrsta raka.

- Ako se liječite lijekom Simponi ili drugim TNF blokatorima, možete imati povećan rizik za razvoj limfoma ili drugih vrsta raka.
- Bolesnici s teškim oblikom reumatoidnog artritisa i drugim upalnim bolestima, koji već dugo vremena boluju od te bolesti, mogu imati veći rizik od prosječnog za razvoj limfoma.
- U neke djece i adolescenata koji su primali TNF blokatore zabilježeni su slučajevi raka, uključujući neke neuobičajene vrste raka, koji ponekad imaju smrtni ishod.
- U bolesnika koji su uzimali druge TNF-blokatore u rijetkim je slučajevima opažen specifičan i težak oblik limfoma zvan hepatosplenički limfom T-stanica. Ti su bolesnici većinom bili adolescenti ili mlađi odrasli muškarci. Ova vrsta raka obično je završila smrću. Gotovo su svi ti bolesnici uzimali i lijekove koji se zovu azatioprin ili 6-merkaptopurin. Recite liječniku ako uz Simponi uzimate i azatioprin ili 6-merkaptopurin.
- Bolesnici s teškom trajnom astmom, kroničnom opstruktivnom bolešću pluća (KOPB) i teški pušači mogu imati povećan rizik za nastanak raka tijekom liječenja lijekom Simponi. Ako imate tešku trajnu astmu, KOPB, ili ste teški pušač, morate razgovarati sa svojim liječnikom o tome je li za Vas primjereno liječenje TNF blokatorom.
- U nekih bolesnika liječenih golimumabom razvile su se određene vrste raka kože. Ako se tijekom ili nakon liječenja pojave promjene u izgledu kože ili izrasline na koži, obavijestite o tome svog liječnika.

Zatajenje srca

Odmah obavijestite svog liječnika ako Vam se pojave ili pogoršaju simptomi zatajenja srca. Simptomi zatajenja srca su nedostatak zraka ili oticanje stopala.

- Pri primjeni TNF blokatora, uključujući Simponi, prijavljena je nova pojava ili pogoršanje postojećeg kongestivnog zatajenja srca. Neki su od tih bolesnika umrli.
- Ako imate blagi stupanj zatajenja srca i liječite se lijekom Simponi, liječnik Vas mora pažljivo nadzirati.

Bolest živčanog sustava

Odmah obavijestite svog liječnika ako Vam je ikada dijagnosticirana neka demijelinizirajuća bolest poput multiple skleroze, ili ako Vam se pojave neki simptomi takve bolesti. Simptomi mogu

uključivati promjene vida, slabost u rukama ili nogama, utrnulost ili trnci u bilo kojem dijelu tijela. Liječnik će odlučiti trebate li uzimati Simponi.

Operacije ili stomatološki zahvati

- Obavijestite liječnika ako planirate neku operaciju ili stomatološki zahvat.
- Obavijestite svog kirurga ili stomatologa da uzimate Simponi i pokažite im svoju Karticu s podsjetnikom za bolesnika.

Autoimune bolesti

Odmah obavijestite svog liječnika ako Vam se pojave simptomi bolesti koja se zove lupus. Oni uključuju uporan osip, vrućicu, bol u zglobovima i umor.

- U rijetkim slučajevima su osobe liječene TNF blokatorima razvile lupus.

Bolesti krvi

U nekih bolesnika organizam može prestati proizvoditi dovoljan broj krvnih stanica koje pomažu organizmu da se bori protiv infekcija ili onih koje zaustavljaju krvarenje. Ako dobijete vrućicu koja ne prolazi, ako vrlo lako dobivate modrice ili krvarate, ili ste vrlo blijedi, odmah se javite liječniku. Liječnik će možda odlučiti prekinuti liječenje.

Ako niste sigurni odnosi li se nešto od navedenog na Vas, prije liječenja lijekom Simponi razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom.

Cijepljenja

Obavijestite liječnika ako ste se nedavno cijepili ili se uskoro trebate cijepiti.

- Za vrijeme liječenja lijekom Simponi ne smijete primiti neka (živa) cjepiva.
- Određena cjepiva mogu prouzročiti infekcije. Ako ste primili Simponi za vrijeme trudnoće, Vaše dijete može imati povećani rizik od dobivanja takve infekcije do šest mjeseci nakon posljednje doze koju ste primili za vrijeme trudnoće. Važno je da kažete liječniku Vašeg djeteta i drugim zdravstvenim radnicima da ste primali Simponi, tako da mogu odlučiti kada bi Vaše dijete moglo primiti bilo koje cjepivo.

Razgovarajte s djetetovim liječnikom o cijepljenju Vašeg djeteta. Ako je moguće, Vaše bi dijete prije primjene lijeka Simponi trebalo primiti sva potrebna cjepiva.

Terapijski infektivni agensi

Obavijestite liječnika ako ste nedavno primili ili trebate primiti liječenje terapijskim infektivnim agensom (poput primjene BCG-a koji se koristi za liječenje raka).

Alergijske reakcije

Odmah obavijestite svog liječnika ako Vam se pojave simptomi alergijske reakcije nakon primanja lijeka Simponi. Oni uključuju oticanje lica, usana, usta ili grla koje može izazvati poteškoće pri gutanju ili disanju, osip kože, koprivnjaču, oticanje ruku, stopala ili gležnjeva.

- Neke od ovih reakcija mogu biti ozbiljne ili, rijetko, opasne po život.
- Neke od ovih reakcija pojavile su se nakon prve primjene lijeka Simponi.

Djeca

Simponi se ne preporučuje za primjenu u djece s poliarтикуlarnim juvenilnim idiopatskim artritisom koja su mlađa od 2 godine jer nije ispitan u toj skupini bolesnika.

Drugi lijekovi i Simponi

- Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove, uključujući bilo koje druge lijekove za liječenje reumatoidnog artritisa, poliarтикуlarnog juvenilnog idiopatskog artritisa, psorijatičnog artritisa, ankilozantnog spondilitisa, aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza ili ulceroznog kolitisa.
- Ne smijete uzimati Simponi s lijekovima koji sadrže djelatne tvari anakinru ili abatacept. Ti se lijekovi koriste u liječenju reumatskih bolesti.

- Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate neke druge lijekove koji djeluju na imunološki sustav.
- Tijekom liječenja lijekom Simponi ne smijete primiti neka (živa) cjepiva.

Ako niste sigurni odnosi li se nešto od navedenog na Vas, prije liječenja lijekom Simponi razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom.

Trudnoća i dojenje

Razgovarajte sa svojim liječnikom prije primjene lijeka Simponi:

- Ako ste trudni ili planirate trudnoću za vrijeme liječenja lijekom Simponi. Postoje ograničene informacije o učincima ovog lijeka u trudnica. Ako se liječite lijekom Simponi, morate izbjegavati trudnoću korištenjem odgovarajuće kontracepcije tijekom liječenja i najmanje 6 mjeseci nakon zadnje injekcije lijeka Simponi. Simponi se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako je to nužno za Vas.
- Prije nego što započnete dojit, mora proći najmanje 6 mjeseci od zadnje injekcije lijeka Simponi. Ako ćete započeti liječenje lijekom Simponi, morate prestati dojit.
- Ako ste primili Simponi za vrijeme trudnoće, Vaše dijete može imati povećani rizik od dobivanja infekcije. Važno je da kažete liječniku Vašeg djeteta i drugim zdravstvenim radnicima da ste primali Simponi prije nego što Vaše dijete primi neko cjepivo (za više informacija pogledajte dio o cijepljenju).

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Simponi malo utječe na sposobnost vožnje i upravljanja alatima ili strojevima. Međutim, nakon primjene lijeka Simponi može nastupiti omaglica. Ako se to dogodi, nemojte voziti niti upravljati alatima ili strojevima.

Simponi sadrži lateks i sorbitol

Preosjetljivost na lateks

Jedan dio napunjene brizgalice, zaštitni poklopac za iglu, sadrži lateks. Budući da lateks može izazvati teške alergijske reakcije, prije uzimanja lijeka Simponi razgovarajte s liječnikom ako ste Vi ili Vaš njegovatelj alergični na lateks.

Nepodnošenje sorbitola

Ovaj lijek sadrži 20,5 mg sorbitola (E420) u jednoj napunjenoj brizgalici.

3. Kako primjenjivati Simponi

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko lijeka Simponi treba primijeniti

Reumatoidni artritis, psorijatični artritis i aksijalni spondiloartritis, uključujući ankilozantni spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza:

- Preporučena doza je 50 mg (sadržaj 1 napunjene brizgalice) primijenjeno jedanput na mjesec, istog datuma u mjesecu.
- Porazgovarajte s liječnikom prije primjene četvrte doze. Liječnik će odlučiti trebate li nastaviti liječenje lijekom Simponi.
 - Ako težite više od 100 kg, liječnik Vam može povećati dozu na 100 mg (sadržaj 2 napunjene brizgalice) jedanput na mjesec, istog datuma u mjesecu.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis u djece u dobi od 2 i više godina:

- Za bolesnike tjelesne težine od najmanje 40 kg preporučena doza je 50 mg primijenjeno jedanput na mjesec, istog dana u mjesecu. Za bolesnike tjelesne težine manje od 40 kg dostupna je napunjena brizgalica od 45 mg/0,45 ml. Liječnik će Vam reći koju dozu trebate primijeniti.

- Porazgovarajte s liječnikom prije primjene četvrte doze. Liječnik će odlučiti trebate li nastaviti liječenje lijekom Simponi.

Ulcerozni kolitis

- Tablica u nastavku prikazuje kako ćete obično primjenjivati ovaj lijek.

Uvodna terapija	Početna doza od 200 mg (sadržaj 4 napunjene brizgalice), a zatim doza od 100 mg (sadržaj 2 napunjene brizgalice) 2 tjedna nakon toga.
Terapija održavanja	• U bolesnika tjelesne težine manje od 80 kg primjenjuje se doza od 50 mg (sadržaj 1 napunjene brizgalice) 4 tjedna nakon posljednje terapije, a zatim svaka 4 tjedna nakon toga. Liječnik će Vam možda odlučiti propisati dozu od 100 mg (sadržaj 2 napunjene brizgalice), ovisno o tome koliko dobro Simponi djeluje kod Vas. • U bolesnika tjelesne težine 80 kg ili veće primjenjuje se doza od 100 mg (sadržaj 2 napunjene brizgalice) 4 tjedna nakon posljednjeg liječenja, a zatim svaka 4 tjedna nakon toga.

Kako se primjenjuje Simponi

- Simponi se primjenjuje injekcijom pod kožu (supkutano).
- Na početku liječenja će Vam Simponi ubrizgati liječnik ili medicinska sestra. Međutim, Vi i Vaš liječnik se možete dogovoriti da si sljedeće doze lijeka Simponi dajete sami. U tom slučaju ćete dobiti poduku kako da si sami ubrizgate Simponi.

Razgovarajte s liječnikom ako imate bilo kakvih pitanja oko ubrizgavanja lijeka. Detaljne "Upute za uporabu" navedene su u ovoj uputi o lijeku.

Ako primijenite više lijeka Simponi nego što ste trebali

Ako ste primili ili uzeli više lijeka Simponi nego što ste trebali (bilo da ste ubrizgali previše lijeka odjednom, ili ste ga primijenili prečesto), odmah se javite svom liječniku ili ljekarniku. Uvijek sa sobom ponesite pakiranje lijeka, čak i ako je prazno i ovu uputu o lijeku.

Ako ste zaboravili primijeniti Simponi

Ako ste zaboravili primijeniti Simponi planiranog datuma, ubrizgajte zaboravljenu dozu čim se sjetite.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Kada treba ubrizgati sljedeću dozu:

- Ako ste s dozom zakasnili manje od 2 tjedna, ubrizgajte propuštenu dozu čim se sjetite i nastavite uzimati lijek prema dotadašnjem rasporedu.
- Ako ste s dozom zakasnili više od 2 tjedna, ubrizgajte propuštenu dozu čim se sjetite i upitajte svog liječnika ili ljekarnika kada trebate uzeti sljedeću dozu.

Ako niste sigurni što učiniti, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Ako prestanete primjenjivati Simponi

Ako razmišljate o prestanku uzimanja lijeka Simponi, najprije o tome razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. U nekih bolesnika nuspojave mogu biti ozbiljne i zahtijevati liječenje. Rizik od određenih nuspojava veći je uz

dozu od 100 mg nego uz dozu od 50 mg. Nuspojave se mogu pojaviti i nekoliko mjeseci nakon posljednje injekcije.

Odmah se javite svom liječniku ako primijetite neke od sljedećih ozbiljnih nuspojava lijeka Simponi koje uključuju:

- **alergijske reakcije koje mogu biti ozbiljne ili, rijetko, opasne po život (rijetko).** Simptomi alergijske reakcije mogu uključivati oticanje lica, usana, usta ili grla koje može izazvati poteškoće pri gutanju ili disanju, osip kože, koprivnjaču, oticanje ruku, stopala ili gležnjeva. Neke od ovih reakcija pojavile su se nakon prve primjene lijeka Simponi.
- **ozbiljne infekcije (uključujući tuberkulozu (TBC), bakterijske infekcije uključujući ozbiljne infekcije krvi i upalu pluća, teške gljivične infekcije i ostale oportunističke infekcije) (često).** Simptomi infekcije mogu uključivati vrućicu, umor, (uporan) kašalj, kratkoću daha, simptome slične gripi, gubitak tjelesne težine, noćno znojenje, proljev, rane, probleme sa zubima i osjećaj žarenja pri mokrenju.
- **reaktivacija virusa hepatitisa B ako ste nositelj tog virusa ili ste već prije imali hepatitis B (rijetko).** Simptomi mogu uključivati žutilo kože i bjeloočnica, tamnosmeđu boju mokraće, bol na desnoj strani trbuha, vrućicu, mučninu, povraćanje i osjećaj velikog umora.
- **bolest živčanog sustava kao što je multipla skleroza (rijetko).** Simptomi bolesti živčanog sustava mogu uključivati promjene u vidu, slabost u rukama ili nogama, obamrlost ili trnce u bilo kojem dijelu tijela.
- **rak limfnih čvorova (limfom) (rijetko).** Simptomi limfoma mogu uključivati oticanje limfnih čvorova, gubitak tjelesne težine ili vrućicu.
- **zatajenje srca (rijetko).** Simptomi zatajenja srca mogu uključivati nedostatak zraka ili oticanje nogu.
- **znakovi poremećaja imunološkog sustava kao što su:**
 - **lupus (rijetko).** Simptomi mogu uključivati bol u zglobovima, osip na obrazima ili rukama koji je osjetljiv na sunce.
 - **sarkoidoza (rijetko).** Simptomi mogu uključivati uporan kašalj, nedostatak zraka, bol u prsištu, vrućicu, oticanje limfnih čvorova, gubitak tjelesne težine, osipe na koži i zamagljen vid.
- **oticanje malih krvnih žila (vaskulitis) (rijetko).** Simptomi mogu uključivati vrućicu, glavobolju, gubitak tjelesne težine, noćno znojenje, osip i tegobe povezane sa živcima kao što su utrnulost i trnci.
- **rak kože (manje često).** Simptomi raka kože mogu uključivati promjene u izgledu Vaše kože ili izrasline na Vašoj koži.
- **bolest krvi (često).** Simptomi bolesti krvi mogu uključivati vrućicu koja ne nestaje, stvaranje modrica ili krvarenje te bljedoću.
- **rak krvi (leukemija) (rijetko).** Simptomi leukemije mogu uključivati vrućicu, osjećaj umora, učestale infekcije, lako stvaranje modrica i noćno znojenje.

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koju gore navedenu nuspojavu.

Tijekom liječenja lijekom Simponi zabilježene su sljedeće dodatne nuspojave:

Vrlo česte nuspojave (javljaju se u više od 1 na 10 osoba):

- infekcije gornjih dišnih puteva, grlobolja ili promuklost, curenje nosa

Česte nuspojave (javljaju se u do 1 na 10 osoba):

- nalazi testova jetrene funkcije koji odstupaju od normalnih vrijednosti (povišene vrijednosti jetrenih enzima) ustanovljeni pretragama krvi koje je učinio Vaš liječnik
- omaglica
- glavobolja
- osjećaj utrnulosti ili trnaca
- površinske gljivične infekcije
- apsces
- bakterijske infekcije (na primjer celulitis)
- smanjeni broj crvenih krvnih stanica

- smanjeni broj bijelih krvnih stanica
- pozitivan krvni nalaz na lupus
- alergijske reakcije
- probavne tegobe
- bol u trbuhu
- mučnina
- gripa
- bronhitis
- infekcija sinusa
- herpes
- povišeni krvni tlak
- vrućica
- astma, nedostatak zraka, piskanje pri disanju
- poremećaji želuca i crijeva koji uključuju upalu želučane sluznice i debelog crijeva, koja može izazvati vrućicu
- bol i ranice u ustima
- reakcije na mjestu injekcije (uključujući crvenilo, otvrdnuće, bol, stvaranje modrica, svrbež, trnce i iritaciju)
- gubitak kose
- osip i svrbež kože
- poteškoće sa spavanjem
- depresija
- osjećaj slabosti
- prijelomi kosti
- nelagoda u prsištu

Manje česte nuspojave (javljaju se u do 1 na 100 osoba):

- infekcija bubrega
- karcinomi, uključujući rak kože i nekancerogene izrasline ili kvržice, uključujući madeže
- mjehuri na koži
- teška infekcija koja zahvaća cijelo tijelo (sepsa), ponekad praćena niskim krvnim tlakom (septički šok)
- psorijaza (može se pojaviti na dlanovima i/ili tabanima i/ili u obliku mjehurića na koži)
- smanjeni broj krvnih pločica
- smanjen ukupni broj crvenih i bijelih krvnih stanica i krvnih pločica
- poremećaji štitnjače
- povećane razine šećera u krvi
- povećane razine kolesterola u krvi
- poremećaji ravnoteže
- poremećaji vida
- upala oka (konjunktivitis)
- alergija oka
- osjećaj nepravilnog kucanja srca
- suženje krvnih žila srca
- krvni ugrušci
- navale crvenila
- zatvor
- kronična upalna stanja pluća
- vraćanje želučane kiseline u jednjak
- žučni kamenci
- poremećaji jetre
- poremećaji dojki
- poremećaji menstrualnog ciklusa

Rijetke nuspojave (javljaju se u do 1 na 1000 osoba):

- zatajenje koštane srži u stvaranju krvnih stanica
- jako smanjeni broj bijelih krvnih stanica
- infekcija zglobova ili okolnog tkiva
- otežano zacjeljivanje
- upala krvnih žila unutarnjih organa
- leukemija
- melanom (vrsta raka kože)
- karcinom Merkelovih stanica (vrsta raka kože)
- lihenoidne reakcije (crveno-ljubičasti kožni osip sa svrbežom i/ili bijelo-sive crte slične nitima na sluznici)
- ljuskice na koži i ljuštenje kože
- imunološki poremećaji koji mogu zahvatiti pluća, kožu i limfne čvorove (najčešće se pokazuju kao sarkoidoza)
- bol i promjena boje prstiju na rukama ili nogama
- poremećaji okusa
- poremećaji mokraćnog mjehura
- poremećaji bubrega
- upala krvnih žila u koži koja rezultira osipom

Nuspojave čija je učestalost nepoznata:

- rijedak rak krvi koji se uglavnom javlja u mladim osobama (hepatosplenički limfom T-stanica)
- Kaposijev sarkom, rijedak oblik raka povezan s infekcijom humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom najčešće se očituje u obliku ljubičastih promjena (lezija) na koži.
- pogoršanje bolesti pod nazivom dermatomiozitis (očituje se kao kožni osip koji prati mišićnu slabost)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Simponi

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i na kutiji iza oznake "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati.
- Napunjenu brizgalicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Ovaj se lijek može čuvati i izvan hladnjaka na temperaturama do najviše 25°C tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 30 dana, pri čemu se ne smije premašiti originalni rok valjanosti otisnut na kutiji. Na kutiji zapišite novi rok valjanosti, koji uključuje dan/mjesec/godinu (najviše 30 dana nakon vađenja lijeka iz hladnjaka). Ako se lijek zagrijao na sobnu temperaturu, ne vraćajte ga u hladnjak. Bacite ovaj lijek ako se ne upotrijebi do isteka novog roka valjanosti ili roka valjanosti koji je otisnut na kutiji, ovisno o tome što je ranije.
- Nemojte primijeniti ovaj lijek ako primijetite da otopina nije bistra do žućkasta, ako je zamućena ili sadrži vidljive strane čestice.
- Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog liječnika ili ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Simponi sadrži

Djelatna tvar je golimumab. Jedna napunjena brizgalica od 0,5 ml sadrži 50 mg golimumaba.

Drugi sastojci su: sorbitol (E420), histidin, histidinklorid hidrat, polisorbat 80 i voda za injekcije. Za više informacija o sorbitolu (E420) pogledajte dio 2.

Kako Simponi izgleda i sadržaj pakiranja

Simponi dolazi na tržište u obliku otopine za injekciju u napunjenoj brizgalici za jednokratnu uporabu. Simponi je dostupan u pakiranju koje sadrži 1 napunjenu brizgalicu i višestrukom pakiranju koje sadrži 3 napunjene brizgalice (3 pakiranja s 1 napunjenom brizgalicom). Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Otopina je bistra do blago opalescentna (ima biserni odsjaj), bezbojna do žućkasta i može sadržavati nekoliko malih prozirnih ili bijelih čestica proteina. Simponi se ne smije primijeniti ako je otopina promijenila boju, ako je zamućena ili sadrži vidljive strane čestice.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

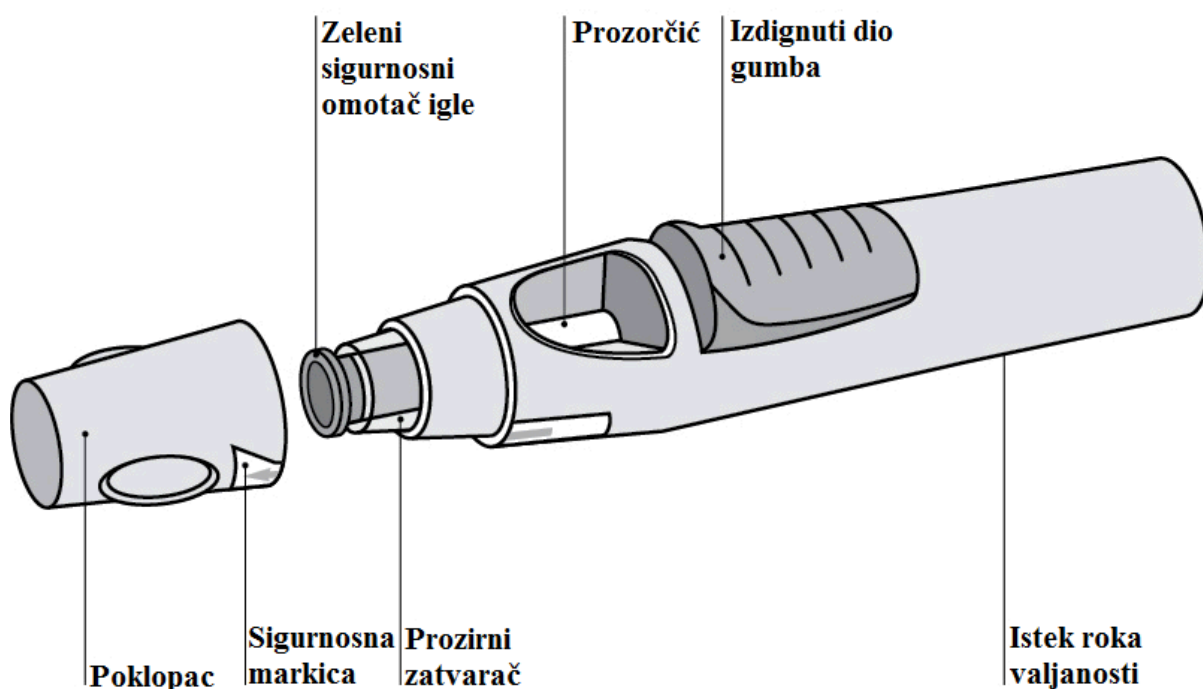
UPUTE ZA UPORABU

Ako si želite sami ubrizgati Simponi, zdravstveni radnik Vas mora podučiti kako ćete si pravilno pripremiti i dati injekciju. Ako Vam to još nisu pokazali, molimo obratite se svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku kako biste se dogovorili za poduku.

U ovim uputama:

1. Priprema za uporabu napunjene brizgalice
2. Odabir i priprema mjesta injekcije
3. Ubrizgavanje lijeka
4. Nakon injekcije

Na donjem crtežu (pogledajte sliku 1) prikazano je kako izgleda napunjena brizgalica „SmartJect“



Slika 1

1. Priprema za uporabu napunjene brizgalice

- Nikada ne tresite napunjenu brizgalicu.
- Ne skidajte poklopac s napunjene brizgalice, nego tek neposredno prije primjene injekcije.
- Ne vraćajte poklopac na napunjenu brizgalicu ako ste ga skinuli, da ne biste savili iglu.

Provjerite broj napunjenih brizgalica

Provjerite napunjene brizgalice kako biste bili sigurni

- da su broj napunjenih brizgalica i njihova jačina točni
 - Ako koristite dozu od 50 mg, dobit ćete jednu napunjenu brizgalicu od 50 mg.
 - Ako koristite dozu od 100 mg, dobit ćete dvije napunjene brizgalice od 50 mg i morat ćete si dati dvije injekcije. Odaberite dva različita mjesta za primjenu tih injekcija (primjerice, jednu injekciju u desno bedro, a drugu u lijevo) i primijenite ih jednu neposredno nakon druge.
 - Ako koristite dozu od 200 mg, dobit ćete četiri napunjene brizgalice od 50 mg i morat ćete si dati četiri injekcije. Odaberite različita mjesta za primjenu tih injekcija i primijenite ih jednu neposredno nakon druge.

Provjerite rok valjanosti

- Provjerite datum isteka roka valjanosti koji je otisnut ili zapisan na kutiji.
- Provjerite datum isteka roka valjanosti (naznačen iza oznake „EXP“) na napunjenoj brizgalici.
- Ne koristite napunjenu brizgalicu ako je istekao rok valjanosti. Rok valjanosti koji je otisnut na kutiji odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca. Obratite se za pomoć svom liječniku ili ljekarniku.

Provjerite sigurnosnu markicu

- Provjerite sigurnosnu markicu oko poklopca napunjene brizgalice.
- Ne koristite napunjenu brizgalicu ako je sigurnosna markica oštećena. Obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Pričekajte 30 minuta da se napunjena brizgalica zagrije na sobnu temperaturu

- Kako biste osigurali ispravnu primjenu lijeka, ostavite napunjenu brizgalicu 30 minuta izvan kutije na sobnoj temperaturi izvan dohvata djece.
- Nemojte zagrijavati napunjenu brizgalicu niti na jedan drugi način (na primjer, u mikrovalnoj pećnici ili u vrućoj vodi).
- Nemojte skidati poklopac s napunjene brizgalice dok čekate da se zagrije na sobnu temperaturu.

Pripremite ostali potreban materijal

- Dok čekate, možete pripremiti ostali potreban materijal za injekciju, uključujući tupfer natopljen alkoholom, komadić vate ili gazu i spremnik za oštre otpatke.

Provjerite tekućinu u napunjenoj brizgalici

- Pogledajte kroz prozorčić brizgalice kako bi se uvjerali da je tekućina u napunjenoj brizgalici bistra do blago opalescentna (ima biserni odsjaj) te bezbojna do žućkasta. Otopina se može upotrijebiti ako sadrži nekoliko malih prozirnih ili bijelih čestica proteina.
- Opazit ćete i mjehurić zraka, što je normalno.
- Ne koristite napunjenu brizgalicu ako je otopina promijenila boju, ako je zamućena ili sadrži veće čestice. Ako se to dogodi, javite se svom liječniku ili ljekarniku.

2. Odabir i priprema mjesta injekcije (pogledajte sliku 2)

- Lijek možete ubrizgati na prednju stranu srednjeg dijela bedra.
- Možete odabrati donji dio trbuha ispod pupka, osim približno 5 cm neposredno ispod pupka.
- Nemojte ubrizgati lijek na područja na kojima je koža bolna, crvena, ljuskasta, tvrda, gdje ima modrica, ili gdje su vidljivi ožiljci ili strije.
- Ako si tijekom jedne primjene morate dati više injekcija, treba ih primijeniti na različitim mjestima za primjenu injekcije.



Slika 2

! **NEMOJTE** si ubrizgavati lijek u ruku da ne bi došlo do neuspješne primjene i/ili nehotične ozljede.

Operite ruke i očistite mjesto injekcije

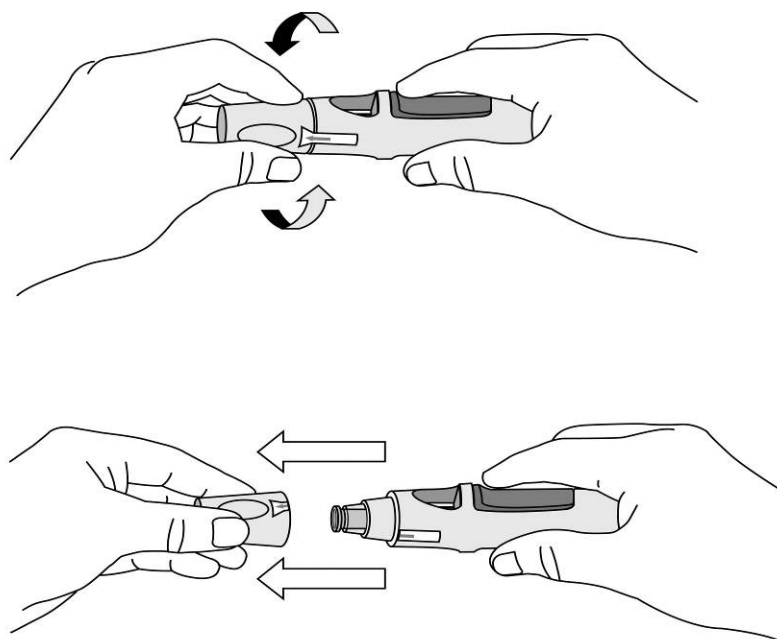
- Dobro operite ruke sapunom i toplom vodom.
- Obrišite mjesto injekcije tupferom natopljenim alkoholom.
- Pustite da se koža osuši prije ubrizgavanja. Nemojte sušiti očišćeno mjesto mahanjem ili puhanjem iz usta.
- Prije nego si date injekciju, ne smijete više dodirivati to mjesto.

3. Ubrizgavanje lijeka

- Ne smijete skinuti poklopac s brizgalice dok niste spremni ubrizgati lijek.
- Lijek morate ubrizgati u roku od 5 minuta nakon skidanja poklopca.

Skinite poklopac (pogledajte sliku 3)

- Kad ste spremni dati injekciju, lagano okrenite poklopac kako bi se prekinula sigurnosna markica.
- Povucite poklopac i bacite ga u otpad nakon injekcije.
- Nemojte vraćati poklopac na brizgalicu jer može oštetiti iglu u napunjenoj brizgalici.
- Ne koristite napunjenu brizgalicu ako Vam je pala nakon što ste skinuli poklopac. Ako se to dogodi, obavijestite svog liječnika ili ljekarnika.



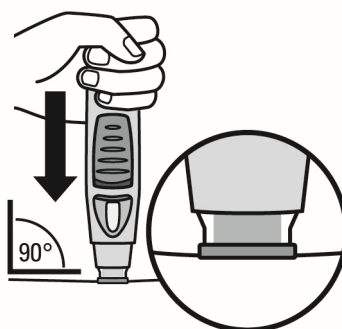
Slika 3

Pritisnite napunjenu brizgalicu na kožu (pogledajte slike 4 i 5) bez stiskanja kože u nabor.



Slika 4

- Napunjenu brizgalicu udobno držite jednom rukom **iznad plavog gumba**.
- Stabilizirajte zeleni sigurnosni omotač i priljubite ga što je više moguće ravno na kožu. Ako napunjena brizgalice nije stabilna tijekom ubrizgavanja lijeka, može doći do savijanja igle.
- **NEMOJTE** stiskati kožu jer biste se mogli nehotice ozlijediti iglom.
- **NEMOJTE** dotaknuti ni pritisnuti plavi gumb dok namještate napunjenu brizgalicu na kožu.



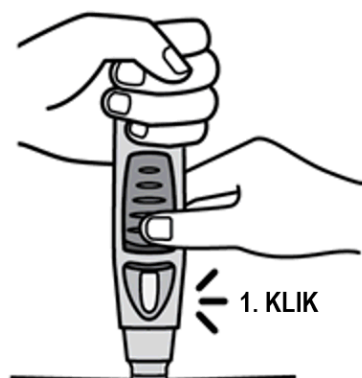
Slika 5

- Pritisnite otvoreni kraj napunjene brizgalice na kožu pod kutem od 90 stupnjeva. Pritisnite dovoljno jako kako bi zeleni sigurnosni omotač igle skliznuo prema gore i ostao unutar

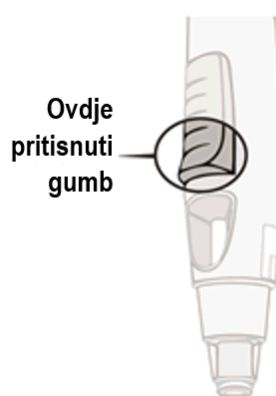
prozirnog zatvarača. Samo širi dio zelenog sigurnosnog omotača igle treba ostati izvan prozirnog zatvarača.

- NEMOJTE pritisnuti plavi gumb sve dok sigurnosni omotač igle ne sklizne u prozirni zatvarač. Ako pritisnete plavi gumb prije nego što se sigurnosni omotač igle uvuče, primjena lijeka brizgalicom može biti neuspješna.
- Ubrizgajte lijek bez stiskanja kože.

Pritisnite gumb kako biste ubrizgali lijek (pogledajte slike 6 i 7)



Slika 6

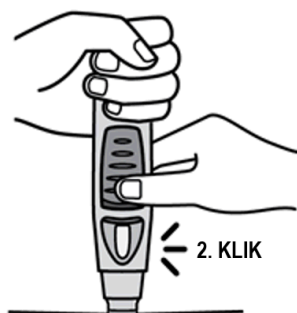


Slika 7

- Nastavite pritiskati napunjenu brizgalicu na kožu. **Drugom rukom pritisnite odignuti dio plavog gumba** da biste započeli ubrizgavanje. Nemojte pritisnuti gumb ako napunjena brizgalica **nije pritisnuta na kožu** i dok sigurnosni omotač igle ne sklizne u prozirni zatvarač.
- Kad ste jednom pritisnuli gumb, on će ostati utisnut i ne morate ga više pritiskati.
- Ako Vam se čini da je teško pritisnuti gumb, nemojte ga pritiskati jače. Pustite gumb, podignite napunjenu brizgalicu i krenite iznova. Nemojte pritisnuti gumb sve dok zeleni sigurnosni omotač ne bude posve priljubljen uz kožu. Zatim pritisnite odignuti dio gumba.
- **Čut ćete glasan „klik“ – nemojte se uplašiti.** Prvi „klik“ znači da je igla ušla pod kožu i da je ubrizgavanje počelo. U tom trenutku možete i ne morate osjetiti ubod igle.

Još ne smijete podići napunjenu brizgalicu s kože. Ako odvojite napunjenu brizgalicu od kože, postoji mogućnost da nećete dobiti punu dozu lijeka.

Držite brizgalicu dok ne čujete drugi „klik“ (pogledajte sliku 8). To obično traje 3 – 6 sekundi, ali može trajati i do 15 sekundi dok ne čujete drugi „klik“.



Slika 8

- Nastavite držati napunjenu brizgalicu pritisnutu na kožu dok ne čujete drugi „klik“ (koji znači da je ubrizgavanje završeno i da se igla vratila u napunjenu brizgalicu).
- Podignite napunjenu brizgalicu s mjesta injekcije.
- Napomena: ako ne čujete drugi „klik“, pričekajte 15 sekundi od trenutka kad ste prvi put pritisnuli gumb i zatim podignite brizgalicu s mjesta injekcije.

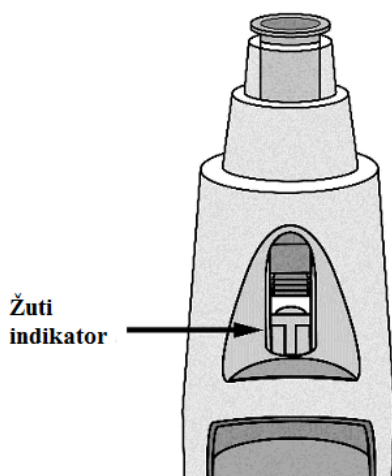
4. Nakon injekcije

Upotrijebite vatu ili gazu

- Na mjestu injekcije možda ćete primijetiti malo krvi ili tekućine. To je normalno.
- Mjesto injekcije držite pritisnutim vatom ili gazom 10 sekundi.
- Ako je potrebno, mjesto injekcije možete pokriti malim flasterom.
- Nemojte trljati kožu.

Provjerite prozorčić – žuti indikator potvrđuje pravilnu primjenu (pogledajte sliku 9)

- Žuti indikator je povezan s klipom napunjene brizgalice. Ako se žuti indikator nije pojavio u prozorčiću, klip se nije dovoljno pomaknuo, te nije došlo do injiciranja.
- Žuti indikator će ispuniti otprilike pola prozorčića. To je normalno.
- Obratite se svom liječniku ili ljekarniku ako se u prozorčiću ne vidi žuti indikator ili ako sumnjate da možda niste dobili cijelu dozu. Nemojte primijeniti drugu dozu bez prethodnog razgovora s liječnikom.



Slika 9

Bacite brizgalicu u otpad (pogledajte sliku 10)

- Odmah odložite brizgalicu u spremnik za odlaganje oštih predmeta. Ukoliko je spremnik pun morate ga odložiti u otpad u skladu s preporukama liječnika ili medicinske sestre.

Ako mislite da je došlo do greške pri davanju injekcije, ili niste sigurni, posavjetujte se s liječnikom ili ljekarnikom.



Slika 10

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Simponi 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki golimumab

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Liječnik će Vam dati i Karticu s podsjetnikom za bolesnika koja sadrži važne sigurnosne informacije kojih morate biti svjesni prije i tijekom liječenja lijekom Simponi.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Simponi i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Simponi
3. Kako primjenjivati Simponi
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Simponi
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Simponi i za što se koristi

Simponi sadrži djelatnu tvar golimumab.

Simponi pripada skupini lijekova koji se zovu "TNF blokatori". Koristi se **u odraslih osoba** za sljedeće upalne bolesti:

- Reumatoidni artritis
- Psorijatični artritis
- Aksijalni spondiloartritis, uključujući ankilozantni spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza
- Ulcerozni kolitis

U djece u dobi od 2 i više godina Simponi se koristi za liječenje poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa.

Simponi djeluje tako što sprječava djelovanje proteina koji se zove "faktor nekroze tumora alfa" (TNF- α). Ovaj protein sudjeluje u upalnim procesima u organizmu i njegovom blokadom može se smanjiti upala u organizmu.

Reumatoidni artritis

Reumatoidni artritis je upalna bolest zglobova. Ako imate aktivni reumatoidni artritis, najprije ćete dobiti druge lijekove. Ako na te lijekove ne odgovorite dobro, možete dobiti Simponi, koji ćete koristiti u kombinaciji s drugim lijekom, koji se zove metotreksat, kako bi se:

- Umanjili znakovi i simptomi bolesti.
- Usporilo razaranje kostiju i zglobova.
- Poboljšala Vaša fizička funkcionalnost.

Psorijatični artritis

Psorijatični artritis je upalna bolest zglobova, obično praćena psorijazom, upalnom bolešću kože. Ako imate aktivni psorijatični artritis, najprije ćete dobiti druge lijekove. Ako na te lijekove ne odgovorite dobro, možete dobiti Simponi kako bi se:

- Umanjili znakovi i simptomi bolesti.
- Usporilo razaranje kostiju i zglobova.
- Poboljšala Vaša fizička funkcionalnost.

Ankilozantni spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza

Ankilozantni spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza su upalne bolesti kralježnice. Ako imate ankilozantni spondilitis ili aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza, najprije ćete dobiti druge lijekove. Ako na te lijekove ne odgovorite dobro, možete dobiti Simponi kako bi se:

- Umanjili znakovi i simptomi bolesti.
- Poboljšala Vaša fizička funkcionalnost.

Ulcerozni kolitis

Ulcerozni kolitis je upalna bolest crijeva. Ako imate ulcerozni kolitis, najprije ćete dobiti druge lijekove. Ako na te lijekove ne odgovorite dobro, za liječenje bolesti dobit ćete Simponi.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis je upalna bolest koja uzrokuje bolove u zglobovima i oticanje zglobova u djece. Ako imate poliartikularni juvenilni idiopatski artritis, prvo ćete primiti druge lijekove. Ako ne odgovorite dobro na te lijekove, dobit ćete Simponi u kombinaciji s metotreksatom za liječenje te bolesti.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Simponi

Nemojte primjenjivati Simponi

- Ako ste alergični (preosjetljivi) na golimumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- Ako imate tuberkulozu (TBC) ili neku drugu tešku infekciju.
- Ako imate umjereni ili teški stupanj zatajenja srca.

Ako niste sigurni odnosi li se nešto od navedenog na Vas, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije primjene lijeka Simponi.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Simponi.

Infekcije

Odmah recite liječniku ako već imate ili razvijete neke simptome infekcije tijekom ili nakon liječenja lijekom Simponi. Simptomi infekcije uključuju vrućicu, kašalj, nedostatak zraka, simptome slične gripi, proljev, rane, probleme sa zubima ili osjećaj žarenja pri mokrenju.

- Tijekom liječenja lijekom Simponi možete postati osjetljiviji na infekcije.
- Infekcije se mogu razvijati brže i biti teže. Osim toga, mogu se ponovno pojaviti neke prijašnje infekcije.

Tuberkuloza (TBC)

Odmah obavijestite liječnika ako se tijekom ili poslije liječenja lijekom Simponi pojave simptomi tuberkuloze. Simptomi tuberkuloze uključuju uporan kašalj, gubitak tjelesne težine, umor, vrućicu ili noćno znojenje.

- U bolesnika liječenih lijekom Simponi prijavljeni su slučajevi tuberkuloze, u rijetkim slučajevima čak i u bolesnika koji su primali lijekove za tuberkulozu. Vaš liječnik će Vas

testirati na tuberkulozu i upisati da ste obavili te preglede u Vašu Karticu s podsjetnikom za bolesnika.

- Vrlo je važno da obavijestite svog liječnika ako ste ikada imali tuberkulozu ili bili u bliskom kontaktu s osobom koja je bolovala ili boluje od tuberkuloze.
- Ako Vaš liječnik misli da postoji rizik od tuberkuloze, prije liječenja lijekom Simponi možda ćete dobiti lijekove protiv tuberkuloze.

Virus hepatitisa B (HBV)

- Prije nego Vam primijene Simponi, obavijestite svog liječnika ako imate ili ste imali hepatitis B ili ako ste nositelj virusa HBV.
- Obavijestite svog liječnika ako mislite da ste pod rizikom da se zarazite virusom HBV.
- Liječnik Vam treba napraviti pretrage na HBV.
- Liječenje TNF blokatorima, kao što je Simponi, može izazvati ponovnu aktivaciju virusa hepatitisa B u bolesnika koji nose taj virus, što u nekim slučajevima može ugroziti život.

Invazivne gljivične infekcije

Ako ste živjeli ili putovali u područja u kojima su česte infekcije uzrokovane specifičnom vrstom gljivica koje mogu zahvatiti pluća ili druge dijelove tijela (histoplazmoza, kokcidioidomikoza ili blastomikoza), odmah o tome obavijestite svog liječnika. Provjerite s liječnikom ako ne znate jesu li te gljivične infekcije uobičajene u područjima u kojima ste živjeli ili putovali.

Rak i limfom

Prije nego počnete uzimati Simponi obavijestite liječnika ako Vam je ikada dijagnosticiran limfom (vrsta raka krvi) ili neka druga vrsta raka.

- Ako se liječite lijekom Simponi ili drugim TNF blokatorima, možete imati povećan rizik za razvoj limfoma ili drugih vrsta raka.
- Bolesnici s teškim oblikom reumatoidnog artritisa i drugim upalnim bolestima, koji već dugo vremena boluju od te bolesti, mogu imati veći rizik od prosječnog za razvoj limfoma.
- U neke djece i adolescenata koji su primali TNF blokatore zabilježeni su slučajevi raka, uključujući neke neuobičajene vrste raka, koji ponekad imaju smrtni ishod.
- U bolesnika koji su uzimali druge TNF-blokatore u rijetkim je slučajevima opažen specifičan i težak oblik limfoma zvan hepatosplenički limfom T-stanica. Ti su bolesnici većinom bili adolescenti ili mlađi odrasli muškarci. Ova vrsta raka obično je završila smrću. Gotovo su svi ti bolesnici uzimali i lijekove koji se zovu azatioprin ili 6-merkaptopurin. Recite liječniku ako uz Simponi uzimate i azatioprin ili 6-merkaptopurin.
- Bolesnici s teškom trajnom astmom, kroničnom opstruktivnom bolešću pluća (KOPB) i teški pušači mogu imati povećan rizik za nastanak raka tijekom liječenja lijekom Simponi. Ako imate tešku trajnu astmu, KOPB, ili ste teški pušač, morate razgovarati sa svojim liječnikom o tome je li za Vas primjereno liječenje TNF blokatorom.
- U nekih bolesnika liječenih golimumabom razvile su se određene vrste raka kože. Ako se tijekom ili nakon liječenja pojave promjene u izgledu kože ili izrasline na koži, obavijestite o tome svog liječnika.

Zatajenje srca

Odmah obavijestite svog liječnika ako Vam se pojave ili pogoršaju simptomi zatajenja srca. Simptomi zatajenja srca su nedostatak zraka ili oticanje stopala.

- Pri primjeni TNF blokatora, uključujući Simponi, prijavljena je nova pojava ili pogoršanje postojećeg kongestivnog zatajenja srca. Neki su od tih bolesnika umrli.
- Ako imate blagi stupanj zatajenja srca i liječite se lijekom Simponi, liječnik Vas mora pažljivo nadzirati.

Bolest živčanog sustava

Odmah obavijestite svog liječnika ako Vam je ikada dijagnosticirana neka demijelinizirajuća bolest poput multiple skleroze, ili ako Vam se pojave neki simptomi takve bolesti. Simptomi mogu

uključivati promjene vida, slabost u rukama ili nogama, utrnulost ili trnci u bilo kojem dijelu tijela. Liječnik će odlučiti trebate li uzimati Simponi.

Operacije ili stomatološki zahvati

- Obavijestite liječnika ako planirate neku operaciju ili stomatološki zahvat.
- Obavijestite svog kirurga ili stomatologa da uzimate Simponi i pokažite im svoju Karticu s podsjetnikom za bolesnika.

Autoimune bolesti

Odmah obavijestite svog liječnika ako Vam se pojave simptomi bolesti koja se zove lupus. Oni uključuju uporan osip, vrućicu, bol u zglobovima i umor.

- U rijetkim slučajevima su osobe liječene TNF blokatorima razvile lupus.

Bolesti krvi

U nekih bolesnika organizam može prestati proizvoditi dovoljan broj krvnih stanica koje pomažu organizmu da se bori protiv infekcija ili onih koje zaustavljaju krvarenje. Ako dobijete vrućicu koja ne prolazi, ako vrlo lako dobivate modrice ili krvarate, ili ste vrlo blijedi, odmah se javite liječniku. Liječnik će možda odlučiti prekinuti liječenje.

Ako niste sigurni odnosi li se nešto od navedenog na Vas, prije liječenja lijekom Simponi razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom.

Cijepljenja

Obavijestite liječnika ako ste se nedavno cijepili ili se uskoro trebate cijepiti.

- Za vrijeme liječenja lijekom Simponi ne smijete primiti neka (živa) cjepiva.
- Određena cjepiva mogu prouzročiti infekcije. Ako ste primili Simponi za vrijeme trudnoće, Vaše dijete može imati povećani rizik od dobivanja takve infekcije do šest mjeseci nakon posljednje doze koju ste primili za vrijeme trudnoće. Važno je da kažete liječniku Vašeg djeteta i drugim zdravstvenim radnicima da ste primali Simponi, tako da mogu odlučiti kada bi Vaše dijete moglo primiti bilo koje cjepivo.

Razgovarajte s djetetovim liječnikom o cijepljenju Vašeg djeteta. Ako je moguće, Vaše bi dijete prije primjene lijeka Simponi trebalo primiti sva potrebna cjepiva.

Terapijski infektivni agensi

Obavijestite liječnika ako ste nedavno primili ili trebate primiti liječenje terapijskim infektivnim agensom (poput primjene BCG-a koji se koristi za liječenje raka).

Alergijske reakcije

Odmah obavijestite svog liječnika ako Vam se pojave simptomi alergijske reakcije nakon primanja lijeka Simponi. Oni uključuju oticanje lica, usana, usta ili grla koje može izazvati poteškoće pri gutanju ili disanju, osip kože, koprivnjaču, oticanje ruku, stopala ili gležnjeva.

- Neke od ovih reakcija mogu biti ozbiljne ili, rijetko, opasne po život.
- Neke od ovih reakcija pojavile su se nakon prve primjene lijeka Simponi.

Djeca

Simponi se ne preporučuje za primjenu u djece s poliarтикуlarnim juvenilnim idiopatskim artritisom koja su mlađa od 2 godine jer nije ispitan u toj skupini bolesnika.

Drugi lijekovi i Simponi

- Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove, uključujući bilo koje druge lijekove za liječenje reumatoidnog artritisa, poliarтикуlarnog juvenilnog idiopatskog artritisa, psorijatičnog artritisa, ankilozantnog spondilitisa, aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza ili ulceroznog kolitisa.
- Ne smijete uzimati Simponi s lijekovima koji sadrže djelatne tvari anakinru ili abatacept. Ti se lijekovi koriste u liječenju reumatskih bolesti.

- Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate neke druge lijekove koji djeluju na imunološki sustav.
- Tijekom liječenja lijekom Simponi ne smijete primiti neka (živa) cjepiva.

Ako niste sigurni odnosi li se nešto od navedenog na Vas, prije liječenja lijekom Simponi razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom.

Trudnoća i dojenje

Razgovarajte sa svojim liječnikom prije primjene lijeka Simponi:

- Ako ste trudni ili planirate trudnoću za vrijeme liječenja lijekom Simponi. Postoje ograničene informacije o učincima ovog lijeka u trudnica. Ako se liječite lijekom Simponi, morate izbjegavati trudnoću korištenjem odgovarajuće kontracepcije tijekom liječenja i najmanje 6 mjeseci nakon zadnje injekcije lijeka Simponi. Simponi se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako je to nužno za Vas.
- Prije nego što započnete dojit, mora proći najmanje 6 mjeseci od zadnje injekcije lijeka Simponi. Ako ćete započeti liječenje lijekom Simponi, morate prestati dojit.
- Ako ste primili Simponi za vrijeme trudnoće, Vaše dijete može imati povećani rizik od dobivanja infekcije. Važno je da kažete liječniku Vašeg djeteta i drugim zdravstvenim radnicima da ste primali Simponi prije nego što Vaše dijete primi neko cjepivo (za više informacija pogledajte dio o cijepljenju).

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Simponi malo utječe na sposobnost vožnje i upravljanja alatima ili strojevima. Međutim, nakon primjene lijeka Simponi može nastupiti omaglica. Ako se to dogodi, nemojte voziti niti upravljati alatima ili strojevima.

Simponi sadrži lateks i sorbitol

Preosjetljivost na lateks

Jedan dio napunjene štrcaljke, zaštitni poklopac za iglu, sadrži lateks. Budući da lateks može izazvati teške alergijske reakcije, prije uzimanja lijeka Simponi razgovarajte s liječnikom ako ste Vi ili Vaš njegovatelj alergični na lateks.

Nepodnošenje sorbitola

Ovaj lijek sadrži 20,5 mg sorbitola (E420) u jednoj napunjenoj štrcaljki.

3. Kako primjenjivati Simponi

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko lijeka Simponi treba primijeniti

Reumatoidni artritis, psorijatični artritis i aksijalni spondiloartritis, uključujući ankilozantni spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza:

- Preporučena doza je 50 mg (sadržaj 1 napunjene štrcaljke) primijenjeno jedanput na mjesec, istog datuma u mjesecu.
- Porazgovarajte s liječnikom prije primjene četvrte doze. Liječnik će odlučiti trebate li nastaviti liječenje lijekom Simponi.
 - Ako težite više od 100 kg, liječnik Vam može povećati dozu na 100 mg (sadržaj 2 napunjene štrcaljke) jedanput na mjesec, istog datuma u mjesecu.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis:

- Za bolesnike tjelesne težine od najmanje 40 kg preporučena doza je 50 mg primijenjeno jedanput na mjesec, istog dana u mjesecu. Za bolesnike tjelesne težine manje od 40 kg dostupna je napunjena brizgalica od 45 mg/0,45 ml. Liječnik će Vam reći koju dozu trebate primijeniti.

- Porazgovarajte s liječnikom prije primjene četvrte doze. Liječnik će odlučiti trebate li nastaviti liječenje lijekom Simponi.

Ulcerozni kolitis

- Tablica u nastavku prikazuje kako ćete obično primjenjivati ovaj lijek.

Uvodna terapija	Početna doza od 200 mg (sadržaj 4 napunjene štrcaljke), a zatim doza od 100 mg (sadržaj 2 napunjene štrcaljke) 2 tjedna nakon toga.
Terapija održavanja	• U bolesnika tjelesne težine manje od 80 kg primjenjuje se doza od 50 mg (sadržaj 1 napunjene štrcaljke) 4 tjedna nakon posljednje terapije, a zatim svaka 4 tjedna nakon toga. Liječnik će Vam možda odlučiti propisati dozu od 100 mg (sadržaj 2 napunjene štrcaljke), ovisno o tome koliko dobro Simponi djeluje kod Vas. • U bolesnika tjelesne težine 80 kg ili veće primjenjuje se doza od 100 mg (sadržaj 2 napunjene štrcaljke) 4 tjedna nakon posljednjeg liječenja, a zatim svaka 4 tjedna nakon toga.

Kako se primjenjuje Simponi

- Simponi se primjenjuje injekcijom pod kožu (supkutano).
- Na početku liječenja će Vam Simponi ubrizgati liječnik ili medicinska sestra. Međutim, Vi i Vaš liječnik se možete dogovoriti da si sljedeće doze lijeka Simponi dajete sami. U tom slučaju ćete dobiti poduku kako da si sami ubrizgate Simponi.

Razgovarajte s liječnikom ako imate bilo kakvih pitanja oko ubrizgavanja lijeka. Detaljne "Upute za uporabu" navedene su u ovoj uputi o lijeku.

Ako primijenite više lijeka Simponi nego što ste trebali

Ako ste primili ili uzeli više lijeka Simponi nego što ste trebali (bilo da ste ubrizgali previše lijeka odjednom, ili ste ga primijenili prečesto), odmah se javite svom liječniku ili ljekarniku. Uvijek sa sobom ponesite pakiranje lijeka, čak i ako je prazno i ovu uputu o lijeku.

Ako ste zaboravili primijeniti Simponi

Ako ste zaboravili primijeniti Simponi planiranog datuma, ubrizgajte zaboravljenu dozu čim se sjetite.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Kada treba ubrizgati sljedeću dozu:

- Ako ste s dozom zakasnili manje od 2 tjedna, ubrizgajte propuštenu dozu čim se sjetite i nastavite uzimati lijek prema dotadašnjem rasporedu.
- Ako ste s dozom zakasnili više od 2 tjedna, ubrizgajte propuštenu dozu čim se sjetite i upitajte svog liječnika ili ljekarnika kada trebate uzeti sljedeću dozu.

Ako niste sigurni što učiniti, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Ako prestanete primjenjivati Simponi

Ako razmišljate o prestanku uzimanja lijeka Simponi, najprije o tome razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. U nekih bolesnika nuspojave mogu biti ozbiljne i zahtijevati liječenje. Rizik od određenih nuspojava veći je uz

dozu od 100 mg nego uz dozu od 50 mg. Nuspojave se mogu pojaviti i nekoliko mjeseci nakon posljednje injekcije.

Odmah se javite svom liječniku ako primijetite neke od sljedećih ozbiljnih nuspojava lijeka Simponi koje uključuju:

- **alergijske reakcije koje mogu biti ozbiljne ili, rijetko, opasne po život (rijetko).** Simptomi alergijske reakcije mogu uključivati oticanje lica, usana, usta ili grla koje može izazvati poteškoće pri gutanju ili disanju, osip kože, koprivnjaču, oticanje ruku, stopala ili gležnjeva. Neke od ovih reakcija pojavile su se nakon prve primjene lijeka Simponi.
- **ozbiljne infekcije (uključujući tuberkulozu (TBC), bakterijske infekcije uključujući ozbiljne infekcije krvi i upalu pluća, teške gljivične infekcije i ostale oportunističke infekcije) (često).** Simptomi infekcije mogu uključivati vrućicu, umor, (uporan) kašalj, kratkoću daha, simptome slične gripi, gubitak tjelesne težine, noćno znojenje, proljev, rane, probleme sa zubima i osjećaj žarenja pri mokrenju.
- **reaktivacija virusa hepatitisa B ako ste nositelj tog virusa ili ste već prije imali hepatitis B (rijetko).** Simptomi mogu uključivati žutilo kože i bjeloočnica, tamnosmeđu boju mokraće, bol na desnoj strani trbuha, vrućicu, mučninu, povraćanje i osjećaj velikog umora.
- **bolest živčanog sustava kao što je multipla skleroza (rijetko).** Simptomi bolesti živčanog sustava mogu uključivati promjene u vidu, slabost u rukama ili nogama, obamrlost ili trnce u bilo kojem dijelu tijela.
- **rak limfnih čvorova (limfom) (rijetko).** Simptomi limfoma mogu uključivati oticanje limfnih čvorova, gubitak tjelesne težine ili vrućicu.
- **zatajenje srca (rijetko).** Simptomi zatajenja srca mogu uključivati nedostatak zraka ili oticanje nogu.
- **znakovi poremećaja imunološkog sustava kao što su:**
 - **lupus (rijetko).** Simptomi mogu uključivati bol u zglobovima, osip na obrazima ili rukama koji je osjetljiv na sunce.
 - **sarkoidoza (rijetko).** Simptomi mogu uključivati uporan kašalj, nedostatak zraka, bol u prsištu, vrućicu, oticanje limfnih čvorova, gubitak tjelesne težine, osipe na koži i zamagljen vid.
- **oticanje malih krvnih žila (vaskulitis) (rijetko).** Simptomi mogu uključivati vrućicu, glavobolju, gubitak tjelesne težine, noćno znojenje, osip i tegobe povezane sa živcima kao što su utrnulost i trnci.
- **rak kože (manje često).** Simptomi raka kože mogu uključivati promjene u izgledu Vaše kože ili izrasline na Vašoj koži.
- **bolest krvi (često).** Simptomi bolesti krvi mogu uključivati vrućicu koja ne nestaje, stvaranje modrica ili krvarenje te bljedoću.
- **rak krvi (leukemija) (rijetko).** Simptomi leukemije mogu uključivati vrućicu, osjećaj umora, učestale infekcije, lako stvaranje modrica i noćno znojenje.

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koju gore navedenu nuspojavu.

Tijekom liječenja lijekom Simponi zabilježene su sljedeće dodatne nuspojave:

Vrlo česte nuspojave (javljaju se u više od 1 na 10 osoba):

- infekcije gornjih dišnih puteva, grlobolja ili promuklost, curenje nosa

Česte nuspojave (javljaju se u do 1 na 10 osoba):

- nalazi testova jetrene funkcije koji odstupaju od normalnih vrijednosti (povišene vrijednosti jetrenih enzima) ustanovljeni pretragama krvi koje je učinio Vaš liječnik
- omaglica
- glavobolja
- osjećaj utrnulosti ili trnaca
- površinske gljivične infekcije
- apsces
- bakterijske infekcije (na primjer celulitis)
- smanjeni broj crvenih krvnih stanica

- smanjeni broj bijelih krvnih stanica
- pozitivan krvni nalaz na lupus
- alergijske reakcije
- probavne tegobe
- bol u trbuhu
- mučnina
- gripa
- bronhitis
- infekcija sinusa
- herpes
- povišeni krvni tlak
- vrućica
- astma, nedostatak zraka, piskanje pri disanju
- poremećaji želuca i crijeva koji uključuju upalu želučane sluznice i debelog crijeva, koja može izazvati vrućicu
- bol i ranice u ustima
- reakcije na mjestu injekcije (uključujući crvenilo, otvrdnuće, bol, stvaranje modrica, svrbež, trnce i iritaciju)
- gubitak kose
- osip i svrbež kože
- poteškoće sa spavanjem
- depresija
- osjećaj slabosti
- prijelomi kosti
- nelagoda u prsištu

Manje česte nuspojave (javljaju se u do 1 na 100 osoba):

- infekcija bubrega
- karcinomi, uključujući rak kože i nekancerogene izrasline ili kvržice, uključujući madeže
- mjehuri na koži
- teška infekcija koja zahvaća cijelo tijelo (sepsa), ponekad praćena niskim krvnim tlakom (septički šok)
- psorijaza (može se pojaviti na dlanovima i/ili tabanima i/ili u obliku mjehurića na koži)
- smanjeni broj krvnih pločica
- smanjen ukupni broj crvenih i bijelih krvnih stanica i krvnih pločica
- poremećaji štitnjače
- povećane razine šećera u krvi
- povećane razine kolesterola u krvi
- poremećaji ravnoteže
- poremećaji vida
- upala oka (konjunktivitis)
- alergija oka
- osjećaj nepravilnog kucanja srca
- suženje krvnih žila srca
- krvni ugrušci
- navale crvenila
- zatvor
- kronična upalna stanja pluća
- vraćanje želučane kiseline u jednjak
- žučni kamenci
- poremećaji jetre
- poremećaji dojki
- poremećaji menstrualnog ciklusa

Rijetke nuspojave (javljaju se u do 1 na 1000 osoba):

- zatajenje koštane srži u stvaranju krvnih stanica
- jako smanjeni broj bijelih krvnih stanica
- infekcija zglobova ili okolnog tkiva
- otežano zacjeljivanje
- upala krvnih žila unutarnjih organa
- leukemija
- melanom (vrsta raka kože)
- karcinom Merkelovih stanica (vrsta raka kože)
- lihenoidne reakcije (crveno-ljubičasti kožni osip sa svrbežom i/ili bijelo-sive crte slične nitima na sluznici)
- ljuskice na koži i ljuštenje kože
- imunološki poremećaji koji mogu zahvatiti pluća, kožu i limfne čvorove (najčešće se pokazuju kao sarkoidoza)
- bol i promjena boje prstiju na rukama ili nogama
- poremećaji okusa
- poremećaji mokraćnog mjehura
- poremećaji bubrega
- upala krvnih žila u koži koja rezultira osipom

Nuspojave čija je učestalost nepoznata:

- rijedak rak krvi koji se uglavnom javlja u mladim osobama (hepatosplenički limfom T-stanica)
- Kaposijev sarkom, rijedak oblik raka povezan s infekcijom humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom najčešće se očituje u obliku ljubičastih promjena (lezija) na koži.
- pogoršanje bolesti pod nazivom dermatomiozitis (očituje se kao kožni osip koji prati mišićnu slabost)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Simponi

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i na kutiji iza oznake "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Čuvati u hladnjaku (2°C–8°C). Ne zamrzavati.
- Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Ovaj se lijek može čuvati i izvan hladnjaka na temperaturama do najviše 25°C tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 30 dana, pri čemu se ne smije premašiti originalni rok valjanosti otisnut na kutiji. Na kutiji zapišite novi rok valjanosti, koji uključuje dan/mjesec/godinu (najviše 30 dana nakon vađenja lijeka iz hladnjaka). Ako se lijek zagrijao na sobnu temperaturu, ne vraćajte ga u hladnjak. Bacite ovaj lijek ako se ne upotrijebi do isteka novog roka valjanosti ili roka valjanosti koji je otisnut na kutiji, ovisno o tome što je ranije.
- Nemojte primijeniti ovaj lijek ako primijetite da otopina nije bistra do žućkasta, ako je zamućena ili sadrži vidljive strane čestice.
- Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog liječnika ili ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Simponi sadrži

Djelatna tvar je golimumab. Jedna napunjena štrcaljka od 0,5 ml sadrži 50 mg golimumaba.

Drugi sastojci su: sorbitol (E420), histidin, histidinklorid hidrat, polisorbitat 80 i voda za injekcije. Za više informacija o sorbitolu (E420) pogledajte dio 2.

Kako Simponi izgleda i sadržaj pakiranja

Simponi dolazi na tržište u obliku otopine za injekciju u napunjenoj štrcaljki za jednokratnu uporabu. Simponi je dostupan u pakiranju koje sadrži 1 napunjenu štrcaljku i višestrukom pakiranju koje sadrži 3 napunjene štrcaljke (3 pakiranja, s 1 napunjenom štrcaljkom). Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Otopina je bistra do blago opalescentna (ima biserni odsjaj), bezbojna do žućkasta i može sadržavati nekoliko malih prozirnih ili bijelih čestica proteina. Simponi se ne smije primijeniti ako je otopina promijenila boju, ako je zamućena ili sadrži vidljive strane čestice.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

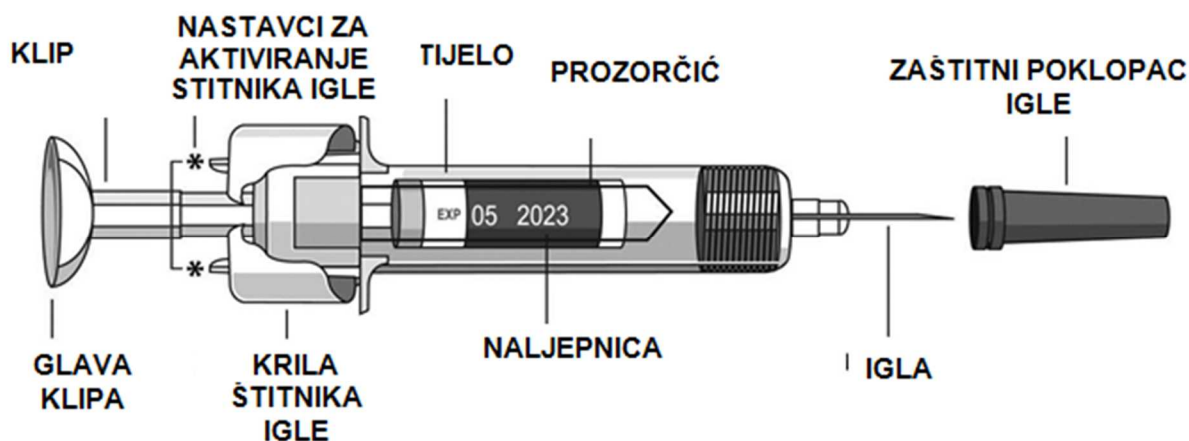
UPUTE ZA UPORABU

Ako si želite sami injicirati Simponi, zdravstveni radnik Vas mora podučiti kako ćete si pravilno pripremiti i dati injekciju. Ako Vam to još nisu pokazali, molimo obratite se svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku kako biste se dogovorili za poduku.

U ovim uputama:

1. Priprema za uporabu napunjene štrcaljke
2. Odabir i priprema mjesta injekcije
3. Ubrizgavanje lijeka
4. Nakon injekcije

Na donjem crtežu (pogledajte sliku 1) prikazano je kako izgleda napunjena štrcaljka.



Slika 1

1. Priprema za uporabu napunjene štrcaljke

Uхватite napunjenu štrcaljku za tijelo napunjene štrcaljke

- Nemojte držati štrcaljku za glavu klipa, klip, krila štitnika igle niti za zaštitni poklopac igle.
- Nikada ne povlačite klip štrcaljke unazad.
- Nikada ne tresite štrcaljku.
- Ne skidajte zaštitni poklopac s igle štrcaljke dok nije vrijeme za to.
- Nemojte dodirivati nastavke za aktiviranje štitnika igle (označene zvjezdicama * na slici 1) kako ne bi došlo do preranog prekrivanja igle štitnikom.

Provjerite broj napunjenih štrcaljki

Provjerite napunjene štrcaljke kako biste bili sigurni

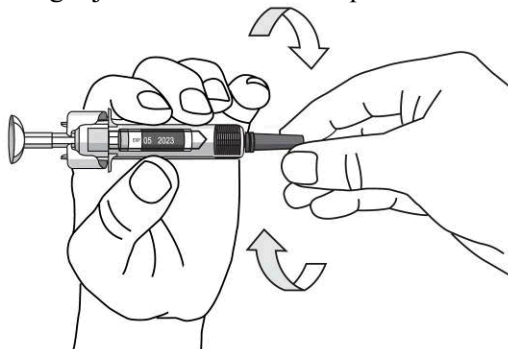
- da su broj napunjenih štrcaljki i njihova jačina točni
 - Ako koristite dozu od 50 mg, dobit ćete jednu napunjenu štrcaljku od 50 mg.
 - Ako koristite dozu od 100 mg, dobit ćete dvije napunjene štrcaljke od 50 mg i morat ćete si dati dvije injekcije. Odaberite dva različita mjesta za primjenu tih injekcija (primjerice, jednu injekciju u desno bedro, a drugu u lijevo) i primijenite ih jednu neposredno nakon druge.
 - Ako koristite dozu od 200 mg, dobit ćete četiri napunjene štrcaljke od 50 mg i morat ćete si dati četiri injekcije. Odaberite različita mjesta za primjenu tih injekcija i primijenite ih jednu neposredno nakon druge.

Provjerite rok valjanosti (pogledajte sliku 2)

- Provjerite datum isteka roka valjanosti koji je otisnut ili zapisan na kutiji.
- Pogledom kroz prozorčić na tijelu napunjene štrcaljke provjerite datum isteka roka valjanosti (naznačen iza oznake "EXP") na naljepnici.

- Ako ne vidite datum, držite štrcaljku za tijelo i okrećite zaštitni poklopac igle dok se datum ne pojavi na prozorčiću.

Ne koristite napunjenu štrcaljku ako je istekao rok valjanosti. Rok valjanosti koji je otisnut na kutiji odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca. Obratite se za pomoć svom liječniku ili ljekarniku.



Slika 2

Pričekajte 30 minuta da se napunjena štrcaljka zagrije na sobnu temperaturu

- Kako biste osigurali ispravnu primjenu lijeka, ostavite napunjenu štrcaljku 30 minuta izvan kutije na sobnoj temperaturi izvan dohvata djece.

Nemojte zagrijavati napunjenu štrcaljku niti na jedan drugi način (na primjer, u mikrovalnoj pećnici ili u vrućoj vodi).

Nemojte skidati zaštitni poklopac s igle napunjene štrcaljke dok čekate da se zagrije na sobnu temperaturu.

Pripremite ostali potreban materijal

Dok čekate, možete pripremiti ostali potreban materijal za injekciju, uključujući tupfer natopljen alkoholom, komadić vate ili gazu i spremnik za oštre otpatke.

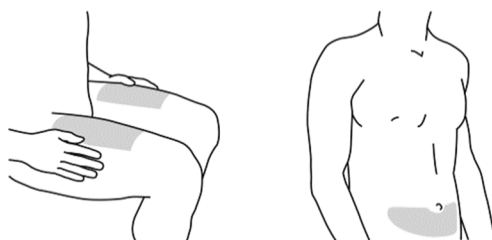
Provjerite tekućinu u napunjenoj štrcaljki

- Uхватite napunjenu štrcaljku za tijelo, s pokrivenom iglom okrenutom prema dolje.
- Pogledajte kroz prozorčić napunjene štrcaljke kako bi se uvjerali da je tekućina u napunjenoj štrcaljki bistra do blago opalescentna (ima biserni odsjaj) te bezbojna do žućkasta. Otopina se može upotrijebiti ako sadrži nekoliko malih prozirnih ili bijelih čestica proteina.
- Ako ne vidite tekućinu, držite napunjenu štrcaljku za tijelo i okrećite zaštitni poklopac igle dok se tekućina ne pojavi na prozorčiću (pogledajte sliku 2).

Ne koristite napunjenu štrcaljku ako je otopina neodgovarajuće boje, ako je zamućena ili sadrži strane čestice. Ako se to dogodi, javite se svom liječniku ili ljekarniku.

2. Odabir i priprema mjesta injekcije (pogledajte sliku 3)

- Lijek obično injicirate na prednju stranu srednjeg dijela bedra.
- Možete odabrati i donji dio trbuha ispod pupka, osim približno 5 cm neposredno ispod pupka.
- Nemojte injicirati lijek na područja na kojima je koža bolna, crvena, ljuskasta, tvrda, gdje ima modrica, ili gdje su vidljivi ožiljci ili strije.
- Ako si tijekom jedne primjene morate dati više injekcija, treba ih primijeniti na različitim dijelovima tijela.



Slika 3

Odabir mjesta injekcije za njegovatelje (pogledajte sliku 4)

- Ako Vam injekciju daje njegovatelj, injekciju može primijeniti i u vanjsku stranu nadlaktice.
- Mogu se koristiti sva navedena mjesta bez obzira na Vašu tjelesnu građu i masu.



Slika 4

Pripremite mjesto injekcije

- Dobro operite ruke sapunom i toplom vodom.
- Obrišite mjesto injekcije tupferom natopljenim alkoholom.
- Pustite da se koža osuši prije injiciranja. Nemojte sušiti očišćeno mjesto mahanjem ili puhanjem iz usta.

Prije nego si date injekciju, ne smijete više dodirivati to mjesto.

3. Injiciranje lijeka

Ne smijete skinuti zaštitni poklopac s igle štrcaljke dok niste spremni injicirati lijek. Lijek morate injicirati u roku od 5 minuta nakon skidanja poklopca.

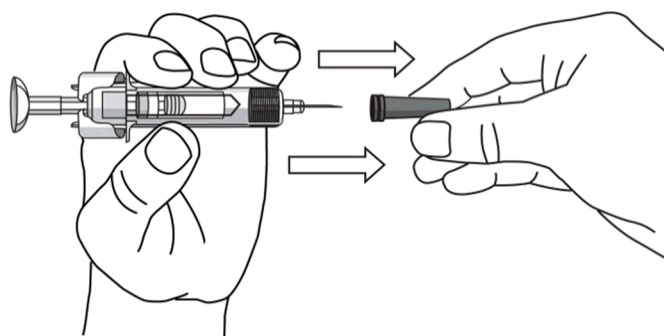
Ne dirajte klip dok skidate zaštitni poklopac s igle.

Skinite poklopac s igle (pogledajte sliku 5)

- Kad ste spremni dati si injekciju, jednom rukom držite tijelo napunjene štrcaljke.
- Povucite poklopac s igle i bacite ga u otpad nakon injekcije. Ne dirajte klip dok to radite.
- Možda ćete primijetiti mjehurić zraka u napunjenoj štrcaljki ili kapljicu tekućine na vrhu igle. Oboje je normalno i ne treba se uklanjati.
- Injicirajte dozu odmah nakon što ste skinuli zaštitni poklopac s igle.

Ne dirajte iglu i pazite da iglom ništa ne dodirnete.

Ne koristite napunjenu štrcaljku ako Vam je pala nakon što ste skinuli zaštitni poklopac igle. Ako se to dogodi, obavijestite svog liječnika ili ljekarnika.



Slika 5

Namjestite napunjenu štrcaljku u položaj za injiciranje

- Držite napunjenu štrcaljku između kažiprsta i srednjaka jedne ruke, a palac stavite na vrh glave klipa. Drugom rukom nježno stisnite prethodno očišćeni dio kože u nabor. Čvrsto držite taj nabor.

Nikada ne povlačite klip unazad.

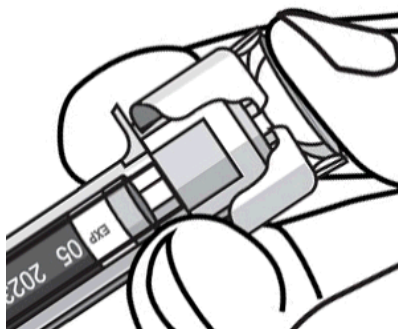
Injicirajte lijek

- Postavite iglu na stisnuti dio kože pod kutem od približno 45 stupnjeva. Jednim brzim pokretom ubodite iglu u kožu koliko duboko ide (pogledajte sliku 6).



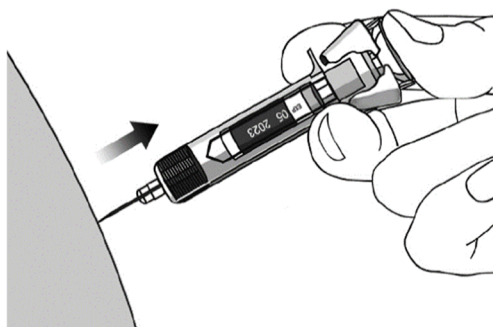
Slika 6

- Ubrizgajte sav lijek pritišćući klip sve dok glava klipa ne uđe između zaštitnih krila igle (pogledajte sliku 7).



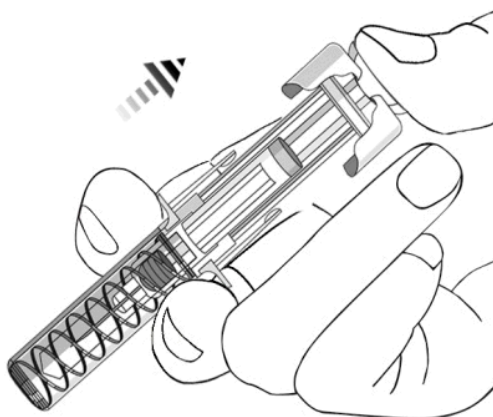
Slika 7

- Kad ste klip potisnuli do kraja, pritišćući i dalje glavu klipa izvadite iglu iz kože i pustite kožni nabor (pogledajte sliku 8).



Slika 8

- Polagano skidajte palac s glave klipa kako bi se prazna napunjena štrcaljka povukla prema gore, sve dok cijela igla nije prekrivena zaštitom, kako je prikazano na slici 9:



Slika 9

4. Nakon injekcije

Upotrijebite vatu ili gazu

- Na mjestu injekcije možda ćete primijetiti malo krvi ili tekućine. To je normalno.
 - Mjesto injekcije držite pritisnutim vatom ili gazom 10 sekundi.
 - Ako je potrebno, mjesto injekcije možete pokriti malim flasterom.
- Nemojte trljati kožu.

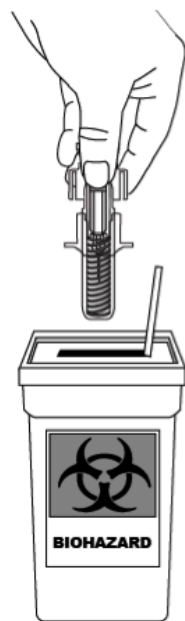
Bacite napunjenu štrcaljku u otpad (pogledajte sliku 10)

- Odmah odložite napunjenu štrcaljku u spremnik za oštri otpad. Taj spremnik morate odložiti u otpad u skladu s preporukama liječnika ili medicinske sestre.

Nemojte vraćati zaštitni poklopac na iglu.

Radi vlastite sigurnosti i zdravlja kao i radi sigurnosti drugih ljudi nemojte nikada ponovno upotrijebiti istu napunjenu štrcaljku.

Ako mislite da je došlo do greške pri davanju injekcije, ili niste sigurni, posavjetujte se s liječnikom ili ljekarnikom.



Slika 10

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Simponi 100 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici golimumab

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Liječnik će Vam dati i Karticu s podsjetnikom za bolesnika koja sadrži važne sigurnosne informacije kojih morate biti svjesni prije i tijekom liječenja lijekom Simponi.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Simponi i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Simponi
3. Kako primjenjivati Simponi
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Simponi
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Simponi i za što se koristi

Simponi sadrži djelatnu tvar golimumab.

Simponi pripada skupini lijekova koji se zovu "TNF blokatori". Koristi se **u odraslih osoba** za sljedeće upalne bolesti:

- Reumatoidni artritis
- Psorijatični artritis
- Aksijalni spondiloartritis, uključujući ankilozantni spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza
- Ulcerozni kolitis

Simponi djeluje tako što sprječava djelovanje proteina koji se zove "faktor nekroze tumora alfa" (TNF- α). Ovaj protein sudjeluje u upalnim procesima u organizmu i njegovom blokadom može se smanjiti upala u organizmu.

Reumatoidni artritis

Reumatoidni artritis je upalna bolest zglobova. Ako imate aktivni reumatoidni artritis, najprije ćete dobiti druge lijekove. Ako na te lijekove ne odgovorite dobro, možete dobiti Simponi, koji ćete koristiti u kombinaciji s drugim lijekom, koji se zove metotreksat, kako bi se:

- Umanjili znakovi i simptomi bolesti.
- Usporilo razaranje kostiju i zglobova.
- Poboljšala Vaša fizička funkcionalnost.

Psorijatični artritis

Psorijatični artritis je upalna bolest zglobova, obično praćena psorijazom, upalnom bolešću kože. Ako imate aktivni psorijatični artritis, najprije ćete dobiti druge lijekove. Ako na te lijekove ne odgovorite dobro, možete dobiti Simponi kako bi se:

- Umanjili znakovi i simptomi bolesti.
- Usporilo razaranje kostiju i zglobova.

- Poboljšala Vaša fizička funkcionalnost.

Ankilozantni spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza

Ankilozantni spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza su upalne bolesti kralježnice. Ako imate ankilozantni spondilitis ili aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza, najprije ćete dobiti druge lijekove. Ako na te lijekove ne odgovorite dobro, možete dobiti Simponi kako bi se:

- Umanjili znakovi i simptomi bolesti.
- Poboljšala Vaša fizička funkcionalnost.

Ulcerozni kolitis

Ulcerozni kolitis je upalna bolest crijeva. Ako imate ulcerozni kolitis, najprije ćete dobiti druge lijekove. Ako na te lijekove ne odgovorite dobro, za liječenje bolesti dobit ćete Simponi.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Simponi

Nemojte primjenjivati Simponi

- Ako ste alergični (preosjetljivi) na golimumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- Ako imate tuberkulozu (TBC) ili neku drugu tešku infekciju.
- Ako imate umjereni ili teški stupanj zatajenja srca.

Ako niste sigurni odnosi li se nešto od navedenog na Vas, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije primjene lijeka Simponi.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Simponi.

Infekcije

Odmah recite liječniku ako već imate ili razvijete neke simptome infekcije tijekom ili nakon liječenja lijekom Simponi. Simptomi infekcije uključuju vrućicu, kašalj, nedostatak zraka, simptome slične gripi, proljev, rane, probleme sa zubima ili osjećaj žarenja pri mokrenju.

- Tijekom liječenja lijekom Simponi možete postati osjetljiviji na infekcije.
- Infekcije se mogu razvijati brže i biti teže. Osim toga, mogu se ponovno pojaviti neke prijašnje infekcije.

Tuberkuloza (TBC)

Odmah obavijestite liječnika ako se tijekom ili poslije liječenja lijekom Simponi pojave simptomi tuberkuloze. Simptomi tuberkuloze uključuju uporan kašalj, gubitak tjelesne težine, umor, vrućicu ili noćno znojenje.

- U bolesnika liječenih lijekom Simponi prijavljeni su slučajevi tuberkuloze, u rijetkim slučajevima čak i u bolesnika koji su primali lijekove za tuberkulozu. Vaš liječnik će Vas testirati na tuberkulozu i upisati da ste obavili te preglede u Vašu Karticu s podsjetnikom za bolesnika.
- Vrlo je važno da obavijestite svog liječnika ako ste ikada imali tuberkulozu ili bili u bliskom kontaktu s osobom koja je bolovala ili boluje od tuberkuloze.
- Ako Vaš liječnik misli da postoji rizik od tuberkuloze, prije liječenja lijekom Simponi možda ćete dobiti lijekove protiv tuberkuloze.

Virus hepatitisa B (HBV)

- Prije nego Vam primijene Simponi, obavijestite svog liječnika ako imate ili ste imali hepatitis B ili ako ste nositelj virusa HBV.
- Obavijestite svog liječnika ako mislite da ste pod rizikom da se zarazite virusom HBV.
- Liječnik Vam treba napraviti pretrage na HBV.

- Liječenje TNF blokatorima, kao što je Simponi, može izazvati ponovnu aktivaciju virusa hepatitisa B u bolesnika koji nose taj virus, što u nekim slučajevima može ugroziti život.

Invazivne gljivične infekcije

Ako ste živjeli ili putovali u područja u kojima su česte infekcije uzrokovane specifičnom vrstom gljivica koje mogu zahvatiti pluća ili druge dijelove tijela (histoplazmoza, kokcidioidomikoza ili blastomikoza), odmah o tome obavijestite svog liječnika. Provjerite s liječnikom ako ne znate jesu li te gljivične infekcije uobičajene u područjima u kojima ste živjeli ili putovali.

Rak i limfom

Prije nego počnete uzimati Simponi obavijestite liječnika ako Vam je ikada dijagnosticiran limfom (vrsta raka krvi) ili neka druga vrsta raka.

- Ako se liječite lijekom Simponi ili drugim TNF blokatorima, možete imati povećan rizik za razvoj limfoma ili drugih vrsta raka.
- Bolesnici s teškim oblikom reumatoidnog artritisa i drugim upalnim bolestima, koji već dugo vremena boluju od te bolesti, mogu imati veći rizik od prosječnog za razvoj limfoma.
- U neke djece i adolescenata koji su primali TNF blokatore zabilježeni su slučajevi raka, uključujući neke neuobičajene vrste raka, koji ponekad imaju smrtni ishod.
- U bolesnika koji su uzimali druge TNF-blokatore u rijetkim je slučajevima opažen specifičan i težak oblik limfoma zvan hepatosplenički limfom T-stanica. Ti su bolesnici većinom bili adolescenti ili mlađi odrasli muškarci. Ova vrsta raka obično je završila smrću. Gotovo su svi ti bolesnici uzimali i lijekove koji se zovu azatioprin ili 6-merkaptopurin. Recite liječniku ako uz Simponi uzimate i azatioprin ili 6-merkaptopurin.
- Bolesnici s teškom trajnom astmom, kroničnom opstruktivnom bolešću pluća (KOPB) i teški pušači mogu imati povećan rizik za nastanak raka tijekom liječenja lijekom Simponi. Ako imate tešku trajnu astmu, KOPB, ili ste teški pušač, morate razgovarati sa svojim liječnikom o tome je li za Vas primjereno liječenje TNF blokatorom.
- U nekih bolesnika liječenih golimumabom razvile su se određene vrste raka kože. Ako se tijekom ili nakon liječenja pojave promjene u izgledu kože ili izrasline na koži, obavijestite o tome svog liječnika.

Zatajenje srca

Odmah obavijestite svog liječnika ako Vam se pojave ili pogoršaju simptomi zatajenja srca. Simptomi zatajenja srca su nedostatak zraka ili oticanje stopala.

- Pri primjeni TNF blokatora, uključujući Simponi, prijavljena je nova pojava ili pogoršanje postojećeg kongestivnog zatajenja srca. Neki su od tih bolesnika umrli.
- Ako imate blagi stupanj zatajenja srca i liječite se lijekom Simponi, liječnik Vas mora pažljivo nadzirati.

Bolest živčanog sustava

Odmah obavijestite svog liječnika ako Vam je ikada dijagnosticirana neka demijelinizirajuća bolest poput multiple skleroze, ili ako Vam se pojave neki simptomi takve bolesti. Simptomi mogu uključivati promjene vida, slabost u rukama ili nogama, utrnulost ili trnci u bilo kojem dijelu tijela. Liječnik će odlučiti trebate li uzimati Simponi.

Operacije ili stomatološki zahvati

- Obavijestite liječnika ako planirate neku operaciju ili stomatološki zahvat.
- Obavijestite svog kirurga ili stomatologa da uzimate Simponi i pokažite im svoju Karticu s podsjetnikom za bolesnika.

Autoimune bolesti

Odmah obavijestite svog liječnika ako Vam se pojave simptomi bolesti koja se zove lupus. Oni uključuju uporan osip, vrućicu, bol u zglobovima i umor.

- U rijetkim slučajevima su osobe liječene TNF blokatorima razvile lupus.

Bolesti krvi

U nekih bolesnika organizam može prestati proizvoditi dovoljan broj krvnih stanica koje pomažu organizmu da se bori protiv infekcija ili onih koje zaustavljaju krvarenje. Ako dobijete vrućicu koja ne prolazi, ako vrlo lako dobivate modrice ili krvarate, ili ste vrlo blijedi, odmah se javite liječniku. Liječnik će možda odlučiti prekinuti liječenje.

Ako niste sigurni odnosi li se nešto od navedenog na Vas, prije liječenja lijekom Simponi razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom.

Cijepljenja

Obavijestite liječnika ako ste se nedavno cijepili ili se uskoro trebate cijepiti.

- Za vrijeme liječenja lijekom Simponi ne smijete primiti neka (živa) cjepiva.
- Određena cjepiva mogu prouzročiti infekcije. Ako ste primili Simponi za vrijeme trudnoće, Vaše dijete može imati povećani rizik od dobivanja takve infekcije do šest mjeseci nakon posljednje doze koju ste primili za vrijeme trudnoće. Važno je da kažete liječniku Vašeg djeteta i drugim zdravstvenim radnicima da ste primali Simponi, tako da mogu odlučiti kada bi Vaše dijete moglo primiti bilo koje cjepivo.

Terapijski infektivni agensi

Obavijestite liječnika ako ste nedavno primili ili trebate primiti liječenje terapijskim infektivnim agensom (poput primjene BCG-a koji se koristi za liječenje raka).

Alergijske reakcije

Odmah obavijestite svog liječnika ako Vam se pojave simptomi alergijske reakcije nakon primanja lijeka Simponi. Oni uključuju oticanje lica, usana, usta ili grla koje može izazvati poteškoće pri gutanju ili disanju, osip kože, koprivnjaču, oticanje ruku, stopala ili gležnjeva.

- Neke od ovih reakcija mogu biti ozbiljne ili, rijetko, opasne po život.
- Neke od ovih reakcija pojavile su se nakon prve primjene lijeka Simponi.

Djeca i adolescenti

Simponi 100 mg se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata (mlađih od 18 godina).

Drugi lijekovi i Simponi

- Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove, uključujući bilo koje druge lijekove za liječenje reumatoidnog artritisa, psorijatičnog artritisa, ankilozantnog spondilitisa, aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza ili ulceroznog kolitisa.
- Ne smijete uzimati Simponi s lijekovima koji sadrže djelatne tvari anakinru ili abatacept. Ti se lijekovi koriste u liječenju reumatskih bolesti.
- Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate neke druge lijekove koji djeluju na imunološki sustav.
- Tijekom liječenja lijekom Simponi ne smijete primiti neka (živa) cjepiva.

Ako niste sigurni odnosi li se nešto od navedenog na Vas, prije liječenja lijekom Simponi razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom.

Trudnoća i dojenje

Razgovarajte sa svojim liječnikom prije primjene lijeka Simponi:

- Ako ste trudni ili planirate trudnoću za vrijeme liječenja lijekom Simponi. Postoje ograničene informacije o učincima ovog lijeka u trudnica. Ako se liječite lijekom Simponi, morate izbjegavati trudnoću korištenjem odgovarajuće kontracepcije tijekom liječenja i najmanje 6 mjeseci nakon zadnje injekcije lijeka Simponi. Simponi se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako je to nužno za Vas.
- Prije nego što započnete dojiti, mora proći najmanje 6 mjeseci od zadnje injekcije lijeka Simponi. Ako ćete započeti liječenje lijekom Simponi, morate prestati dojiti.

- Ako ste primili Simponi za vrijeme trudnoće, Vaše dijete može imati povećani rizik od dobivanja infekcije. Važno je da kažete liječniku Vašeg djeteta i drugim zdravstvenim radnicima da ste primali Simponi prije nego što Vaše dijete primi neko cjepivo (za više informacija pogledajte dio o cijepljenju).

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Simponi malo utječe na sposobnost vožnje i upravljanja alatima ili strojevima. Međutim, nakon primjene lijeka Simponi može nastupiti omaglica. Ako se to dogodi, nemojte voziti niti upravljati alatima ili strojevima.

Simponi sadrži lateks i sorbitol

Preosjetljivost na lateks

Jedan dio napunjene brizgalice, zaštitni poklopac za iglu, sadrži lateks. Budući da lateks može izazvati teške alergijske reakcije, prije uzimanja lijeka Simponi razgovarajte s liječnikom ako ste Vi ili Vaš njegovatelj alergični na lateks.

Nepodnošenje sorbitola

Ovaj lijek sadrži 41 mg sorbitola (E420) u jednoj napunjenoj brizgalici.

3. Kako primjenjivati Simponi

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko lijeka Simponi treba primijeniti

Reumatoidni artritis, psorijatični artritis i aksijalni spondiloartritis, uključujući ankilozantni spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza:

- Preporučena doza je 50 mg primijenjeno jedanput na mjesec, istog datuma u mjesecu.
- Porazgovarajte s liječnikom prije primjene četvrte doze. Liječnik će odlučiti trebate li nastaviti liječenje lijekom Simponi.
 - Ako težite više od 100 kg, liječnik Vam može povećati dozu na 100 mg (sadržaj 1 napunjene brizgalice) jedanput na mjesec, istog datuma u mjesecu.

Ulcerozni kolitis

- Tablica u nastavku prikazuje kako ćete obično primjenjivati ovaj lijek.

Uvodna terapija	Početna doza od 200 mg (sadržaj 2 napunjene brizgalice), a zatim doza od 100 mg (sadržaj 1 napunjene brizgalice) 2 tjedna nakon toga.
Terapija održavanja	• U bolesnika tjelesne težine manje od 80 kg primjenjuje se doza od 50 mg (za primjenu ove doze mora se koristiti napunjena brizgalica od 50 mg ili napunjena štrcaljka od 50 mg) 4 tjedna nakon posljednje terapije, a zatim svaka 4 tjedna nakon toga. Liječnik će Vam možda odlučiti propisati dozu od 100 mg (sadržaj 1 napunjene brizgalice), ovisno o tome koliko dobro Simponi djeluje kod Vas. • U bolesnika tjelesne težine 80 kg ili veće primjenjuje se doza od 100 mg (sadržaj 1 napunjene brizgalice) 4 tjedna nakon posljednjeg liječenja, a zatim svaka 4 tjedna nakon toga.

Kako se primjenjuje Simponi

- Simponi se primjenjuje injekcijom pod kožu (supkutano).

- Na početku liječenja će Vam Simponi ubrizgati liječnik ili medicinska sestra. Međutim, Vi i Vaš liječnik se možete dogovoriti da si sljedeće doze lijeka Simponi dajete sami. U tom slučaju ćete dobiti poduku kako da si sami ubrizgate Simponi.

Razgovarajte s liječnikom ako imate bilo kakvih pitanja oko ubrizgavanja lijeka. Detaljne "Upute za uporabu" navedene su na kraju ove upute o lijeku.

Ako primijenite više lijeka Simponi nego što ste trebali

Ako ste primili ili uzeli više lijeka Simponi nego što ste trebali (bilo da ste ubrizgali previše lijeka odjednom, ili ste ga primijenili prečesto), odmah se javite svom liječniku ili ljekarniku. Uvijek sa sobom ponesite pakiranje lijeka, čak i ako je prazno i ovu uputu o lijeku.

Ako ste zaboravili primijeniti Simponi

Ako ste zaboravili primijeniti Simponi planiranog datuma, ubrizgajte zaboravljenu dozu čim se sjetite.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Kada treba ubrizgati sljedeću dozu:

- Ako ste s dozom zakasnili manje od 2 tjedna, ubrizgajte propuštenu dozu čim se sjetite i nastavite uzimati lijek prema dotadašnjem rasporedu.
- Ako ste s dozom zakasnili više od 2 tjedna, ubrizgajte propuštenu dozu čim se sjetite i upitajte svog liječnika ili ljekarnika kada trebate uzeti sljedeću dozu.

Ako niste sigurni što učiniti, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Ako prestanete primjenjivati Simponi

Ako razmišljate o prestanku uzimanja lijeka Simponi, najprije o tome razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. U nekih bolesnika nuspojave mogu biti ozbiljne i zahtijevati liječenje. Rizik od određenih nuspojava veći je uz dozu od 100 mg nego uz dozu od 50 mg. Nuspojave se mogu pojaviti i nekoliko mjeseci nakon posljednje injekcije.

Odmah se javite svom liječniku ako primijetite neke od sljedećih ozbiljnih nuspojava lijeka Simponi koje uključuju:

- **alergijske reakcije koje mogu biti ozbiljne ili, rijetko, opasne po život (rijetko).** Simptomi alergijske reakcije mogu uključivati oticanje lica, usana, usta ili grla koje može izazvati poteškoće pri gutanju ili disanju, osip kože, koprivnjaču, oticanje ruku, stopala ili gležnjeva. Neke od ovih reakcija pojavile su se nakon prve primjene lijeka Simponi.
- **ozbiljne infekcije (uključujući tuberkulozu (TBC), bakterijske infekcije uključujući ozbiljne infekcije krvi i upalu pluća, teške gljivične infekcije i ostale oportunističke infekcije) (često).** Simptomi infekcije mogu uključivati vrućicu, umor, (uporan) kašalj, kratkoću daha, simptome slične gripi, gubitak tjelesne težine, noćno znojenje, proljev, rane, probleme sa zubima i osjećaj žarenja pri mokrenju.
- **reaktivacija virusa hepatitisa B ako ste nositelj tog virusa ili ste već prije imali hepatitis B (rijetko).** Simptomi mogu uključivati žutilo kože i bjeloočnica, tamnosmeđu boju mokraće, bol na desnoj strani trbuha, vrućicu, mučninu, povraćanje i osjećaj velikog umora.
- **bolest živčanog sustava kao što je multipla skleroza (rijetko).** Simptomi bolesti živčanog sustava mogu uključivati promjene u vidu, slabost u rukama ili nogama, obamrlost ili trnce u bilo kojem dijelu tijela.

- **rak limfnih čvorova (limfom) (rijetko).** Simptomi limfoma mogu uključivati oticanje limfnih čvorova, gubitak tjelesne težine ili vrućicu.
- **zatajenje srca (rijetko).** Simptomi zatajenja srca mogu uključivati nedostatak zraka ili oticanje nogu.
- **znakovi poremećaja imunološkog sustava kao što su:**
 - **lupus (rijetko).** Simptomi mogu uključivati bol u zglobovima, osip na obrazima ili rukama koji je osjetljiv na sunce.
 - **sarkoidoza (rijetko).** Simptomi mogu uključivati uporan kašalj, nedostatak zraka, bol u prsištu, vrućicu, oticanje limfnih čvorova, gubitak tjelesne težine, osipe na koži i zamagljen vid.
- **oticanje malih krvnih žila (vaskulitis) (rijetko).** Simptomi mogu uključivati vrućicu, glavobolju, gubitak tjelesne težine, noćno znojenje, osip i tegobe povezane sa živcima kao što su utrnulost i trnci.
- **rak kože (manje često).** Simptomi raka kože mogu uključivati promjene u izgledu Vaše kože ili izrasline na Vašoj koži.
- **bolest krvi (često).** Simptomi bolesti krvi mogu uključivati vrućicu koja ne nestaje, stvaranje modrica ili krvarenje te bljedoću.
- **rak krvi (leukemija) (rijetko).** Simptomi leukemije mogu uključivati vrućicu, osjećaj umora, učestale infekcije, lako stvaranje modrica i noćno znojenje.

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koju gore navedenu nuspojavu.

Tijekom liječenja lijekom Simponi zabilježene su sljedeće dodatne nuspojave:

Vrlo česte nuspojave (javljaju se u više od 1 na 10 osoba):

- infekcije gornjih dišnih puteva, grlobolja ili promuklost, curenje nosa

Česte nuspojave (javljaju se u do 1 na 10 osoba):

- nalazi testova jetrene funkcije koji odstupaju od normalnih vrijednosti (povišene vrijednosti jetrenih enzima) ustanovljeni pretragama krvi koje je učinio Vaš liječnik
- omaglica
- glavobolja
- osjećaj utrnulosti ili trnaca
- površinske gljivične infekcije
- apsces
- bakterijske infekcije (na primjer celulitis)
- smanjeni broj crvenih krvnih stanica
- smanjeni broj bijelih krvnih stanica
- pozitivan krvni nalaz na lupus
- alergijske reakcije
- probavne tegobe
- bol u trbuhu
- mučnina
- gripa
- bronhitis
- infekcija sinusa
- herpes
- povišeni krvni tlak
- vrućica
- astma, nedostatak zraka, piskanje pri disanju
- poremećaji želuca i crijeva koji uključuju upalu želučane sluznice i debelog crijeva, koja može izazvati vrućicu
- bol i ranice u ustima
- reakcije na mjestu injekcije (uključujući crvenilo, otvrdnuće, bol, stvaranje modrica, svrbež, trnce i iritaciju)
- gubitak kose

- osip i svrbež kože
- poteškoće sa spavanjem
- depresija
- osjećaj slabosti
- prijelomi kosti
- nelagoda u prsištu

Manje česte nuspojave (javljaju se u do 1 na 100 osoba):

- infekcija bubrega
- karcinomi, uključujući rak kože i nekancerogene izrasline ili kvržice, uključujući madeže
- mjehuri na koži
- teška infekcija koja zahvaća cijelo tijelo (sepsa), ponekad praćena niskim krvnim tlakom (septički šok)
- psorijaza (može se pojaviti na dlanovima i/ili tabanima i/ili u obliku mjehurića na koži)
- smanjeni broj krvnih pločica
- smanjen ukupni broj crvenih i bijelih krvnih stanica i krvnih pločica
- poremećaji štitnjače
- povećane razine šećera u krvi
- povećane razine kolesterola u krvi
- poremećaji ravnoteže
- poremećaji vida
- upala oka (konjunktivitis)
- alergija oka
- osjećaj nepravilnog kucanja srca
- suženje krvnih žila srca
- krvni ugrušci
- navale crvenila
- zatvor
- kronična upalna stanja pluća
- vraćanje želučane kiseline u jednjak
- žučni kamenci
- poremećaji jetre
- poremećaji dojki
- poremećaji menstrualnog ciklusa

Rijetke nuspojave (javljaju se u do 1 na 1000 osoba):

- zatajenje koštane srži u stvaranju krvnih stanica
- jako smanjeni broj bijelih krvnih stanica
- infekcija zglobova ili okolnog tkiva
- otežano zacjeljivanje
- upala krvnih žila unutarnjih organa
- leukemija
- melanom (vrsta raka kože)
- karcinom Merkelovih stanica (vrsta raka kože)
- lihenoidne reakcije (crveno-ljubičasti kožni osip sa svrbežom i/ili bijelo-sive crte slične nitima na sluznici)
- ljuskice na koži i ljuštenje kože
- imunološki poremećaji koji mogu zahvatiti pluća, kožu i limfne čvorove (najčešće se pokazuju kao sarkoidoza)
- bol i promjena boje prstiju na rukama ili nogama
- poremećaji okusa
- poremećaji mokraćnog mjehura
- poremećaji bubrega
- upala krvnih žila u koži koja rezultira osipom

Nuspojave čija je učestalost nepoznata:

- rijedak rak krvi koji se uglavnom javlja u mladih osoba (hepatosplenički limfom T-stanica)
- Kaposijev sarkom, rijedak oblik raka povezan s infekcijom humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom najčešće se očituje u obliku ljubičastih promjena (lezija) na koži.
- pogoršanje bolesti pod nazivom dermatomiozitis (očituje se kao kožni osip koji prati mišićnu slabost)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Simponi

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i na kutiji iza oznake "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati.
- Napunjenu brizgalicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Ovaj se lijek može čuvati i izvan hladnjaka na temperaturama do najviše 25°C tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 30 dana, pri čemu se ne smije premašiti originalni rok valjanosti otisnut na kutiji. Na kutiji zapišite novi rok valjanosti, koji uključuje dan/mjesec/godinu (najviše 30 dana nakon vađenja lijeka iz hladnjaka). Ako se lijek zagrijao na sobnu temperaturu, ne vraćajte ga u hladnjak. Bacite ovaj lijek ako se ne upotrijebi do isteka novog roka valjanosti ili roka valjanosti koji je otisnut na kutiji, ovisno o tome što je ranije.
- Nemojte primijeniti ovaj lijek ako primijetite da otopina nije bistra do žućkasta, ako je zamućena ili sadrži vidljive strane čestice.
- Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog liječnika ili ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Simponi sadrži

Djelatna tvar je golimumab. Jedna napunjena brizgalica od 1 ml sadrži 100 mg golimumaba.

Drugi sastojci su: sorbitol (E420), histidin, histidinklorid hidrat, polisorbitat 80 i voda za injekcije. Za više informacija o sorbitolu (E420) pogledajte dio 2.

Kako Simponi izgleda i sadržaj pakiranja

Simponi dolazi na tržište u obliku otopine za injekciju u napunjenoj brizgalici za jednokratnu uporabu. Simponi je dostupan u pakiranju koje sadrži 1 napunjenu brizgalicu i višestrukom pakiranju koje sadrži 3 napunjene brizgalice (3 pakiranja s 1 napunjenom brizgalicom). Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Otopina je bistra do blago opalescentna (ima biserni odsjaj), bezbojna do žućkasta i može sadržavati nekoliko malih prozirnih ili bijelih čestica proteina. Simponi se ne smije primijeniti ako je otopina promijenila boju, ako je zamućena ili sadrži vidljive strane čestice.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse

Belgija

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

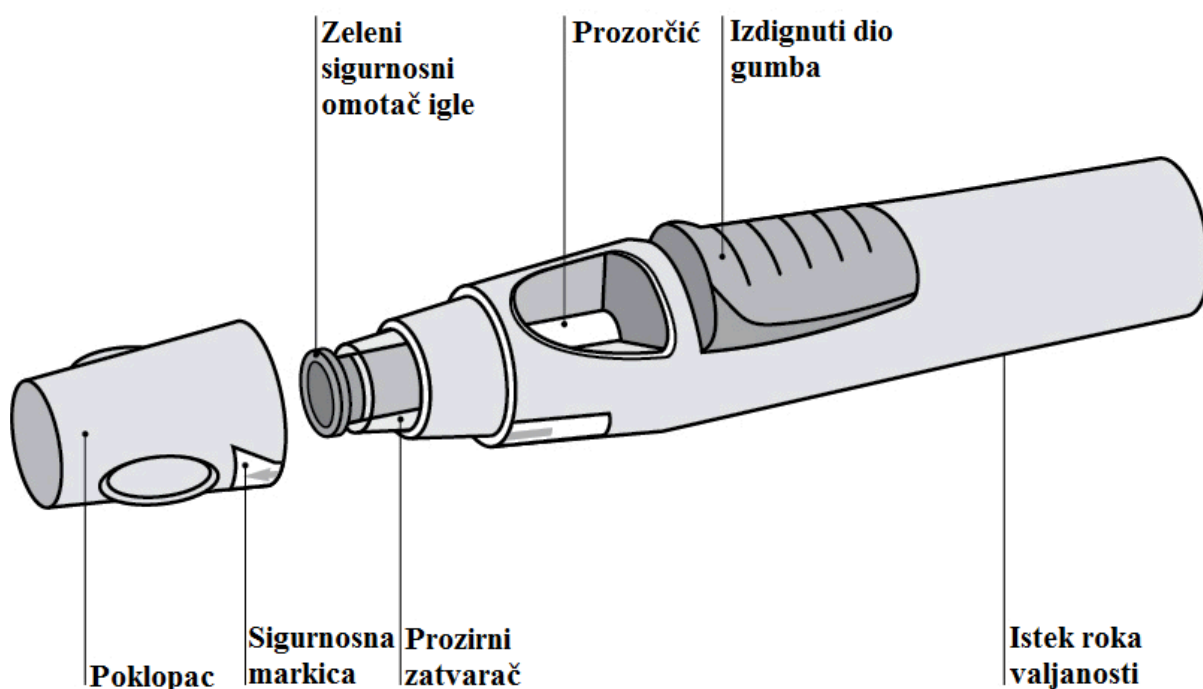
UPUTE ZA UPORABU

Ako si želite sami ubrizgati Simponi, zdravstveni radnik Vas mora podučiti kako ćete si pravilno pripremiti i dati injekciju. Ako Vam to još nisu pokazali, molimo obratite se svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku kako biste se dogovorili za poduku.

U ovim uputama:

1. Priprema za uporabu napunjene brizgalice
2. Odabir i priprema mjesta injekcije
3. Ubrizgavanje lijeka
4. Nakon injekcije

Na donjem crtežu (pogledajte sliku 1) prikazano je kako izgleda napunjena brizgalica „SmartJect“.



Slika 1

1. Priprema za uporabu napunjene brizgalice

- Nikada ne tresite napunjenu brizgalicu.
- Ne skidajte poklopac s napunjene brizgalice, nego tek neposredno prije primjene injekcije.
- Ne vraćajte poklopac na napunjenu brizgalicu ako ste ga skinuli, da ne biste savili iglu.

Provjerite broj napunjenih brizgalica

Provjerite napunjene brizgalice kako biste bili sigurni

- da su broj napunjenih brizgalica i njihova jačina točni
 - ako koristite dozu od 100 mg, dobit ćete jednu napunjenu brizgalicu od 100 mg
 - ako koristite dozu od 200 mg, dobit ćete dvije napunjene brizgalice od 100 mg i morat ćete si dati dvije injekcije. Odaberite različita mjesta za primjenu tih injekcija i primijenite ih jednu neposredno nakon druge.

Provjerite rok valjanosti

- Provjerite datum isteka roka valjanosti koji je otisnut ili zapisan na kutiji.
- Provjerite datum isteka roka valjanosti (naznačen iza oznake „EXP“) na napunjenoj brizgalici.

- Ne koristite napunjenu brizgalicu ako je istekao rok valjanosti. Rok valjanosti koji je otisnut na kutiji odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca. Obratite se za pomoć svom liječniku ili ljekarniku.

Provjerite sigurnosnu markicu

- Provjerite sigurnosnu markicu oko poklopca napunjene brizgalice.
- Ne koristite napunjenu brizgalicu ako je sigurnosna markica oštećena. Obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Pričekajte 30 minuta da se napunjena brizgalica zagrije na sobnu temperaturu

- Kako biste osigurali ispravnu primjenu lijeka, ostavite napunjenu brizgalicu 30 minuta izvan kutije na sobnoj temperaturi izvan dohvata djece.
- Nemojte zagrijavati napunjenu brizgalicu niti na jedan drugi način (na primjer, u mikrovalnoj pećnici ili u vrućoj vodi).
- Nemojte skidati poklopac s napunjene brizgalice dok čekate da se zagrije na sobnu temperaturu.

Pripremite ostali potreban materijal

- Dok čekate, možete pripremiti ostali potreban materijal za injekciju, uključujući tupfer natopljen alkoholom, komadić vate ili gazu i spremnik za oštre otpatke.

Provjerite tekućinu u napunjenoj brizgalici

- Pogledajte kroz prozorčić brizgalice kako bi se uvjerali da je tekućina u napunjenoj brizgalici bistra do blago opalescentna (ima biserni odsjaj) te bezbojna do žućkasta. Otopina se može upotrijebiti ako sadrži nekoliko malih prozirnih ili bijelih čestica proteina.
- Opazit ćete i mjehurić zraka, što je normalno.
- Ne koristite napunjenu brizgalicu ako je otopina promijenila boju, ako je zamućena ili sadrži veće čestice. Ako se to dogodi, javite se svom liječniku ili ljekarniku.

2. Odabir i priprema mjesta injekcije (pogledajte sliku 2)

- Lijek možete ubrizgati na prednju stranu srednjeg dijela bedra.
- Možete odabrati donji dio trbuha ispod pupka, osim približno 5 cm neposredno ispod pupka.
- Nemojte ubrizgati lijek na područja na kojima je koža bolna, crvena, ljuskasta, tvrda, gdje ima modrica, ili gdje su vidljivi ožiljci ili strije.
- Ako si tijekom jedne primjene morate dati više injekcija, treba ih primijeniti na različitim mjestima za primjenu injekcije.



Slika 2

! **NEMOJTE** si ubrizgavati lijek u ruku da ne bi došlo do neuspješne primjene i/ili nehotične ozljede.

Operite ruke i očistite mjesto injekcije

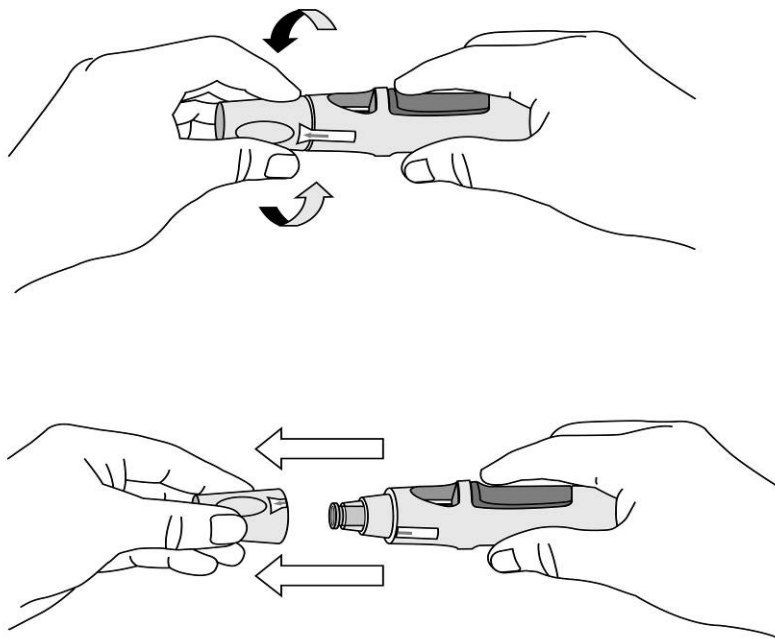
- Dobro operite ruke sapunom i toplom vodom.
- Obrišite mjesto injekcije tupferom natopljenim alkoholom.
- Pustite da se koža osuši prije ubrizgavanja. Nemojte sušiti očišćeno mjesto mahanjem ili puhanjem iz usta.
- Prije nego si date injekciju, ne smijete više dodirivati to mjesto.

3. Ubrizgavanje lijeka

- Ne smijete skinuti poklopac s brizgalice dok niste spremni ubrizgati lijek.
- Lijek morate ubrizgati u roku od 5 minuta nakon skidanja poklopca.

Skinite poklopac (pogledajte sliku 3)

- Kad ste spremni dati injekciju, lagano okrenite poklopac kako bi se prekinula sigurnosna markica.
- Povucite poklopac i bacite ga u otpad nakon injekcije.
- Nemojte vraćati poklopac na brizgalicu jer može oštetiti iglu u napunjenoj brizgalici.
- Ne koristite napunjenu brizgalicu ako Vam je pala nakon što ste skinuli poklopac. Ako se to dogodi, obavijestite svog liječnika ili ljekarnika.



Slika 3



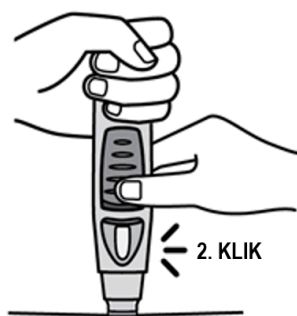
- (continued)*



- Nastavite pritiskati napunjenu brizgalicu na kožu. **Drugom rukom** pritisnite **odignuti dio plavog gumba** da biste započeli ubrizgavanje. Nemojte pritisnuti gumb ako napunjena brizgalica **nije pritisnuta na kožu** i dok sigurnosni omotač igle ne sklizne u prozirni zatvarač.
- Kad ste jednom pritisnuli gumb, on će ostati utisnut i ne morate ga više pritiskati.
- Ako Vam se čini da je teško pritisnuti gumb, nemojte ga pritiskati jače. Pustite gumb, podignite napunjenu brizgalicu i krenite iznova. Nemojte pritisnuti gumb sve dok zeleni sigurnosni omotač ne bude posve priljubljen uz kožu. Zatim pritisnite odignuti dio gumba.
- **Čut ćete glasan „klik“ – nemojte se uplašiti.** Prvi „klik“ znači da je igla ušla pod kožu i da je ubrizgavanje počelo. U tom trenutku možete i ne morate osjetiti ubod igle.

Još ne smijete podići napunjenu brizgalicu s kože. Ako odvojite napunjenu brizgalicu od kože, postoji mogućnost da nećete dobiti punu dozu lijeka.

Držite brizgalicu dok ne čujete drugi „klik“ (pogledajte sliku 8). To obično traje 3 - 6 sekundi, ali može trajati i do 15 sekundi dok ne čujete drugi „klik“.



Slika 8

- **Nastavite držati napunjenu brizgalicu pritisnutu na kožu dok ne čujete drugi „klik“ (koji znači da je ubrizgavanje završeno i da se igla vratila u napunjenu brizgalicu).**
- Podignite napunjenu brizgalicu s mjesta injekcije.
- Napomena: ako ne čujete drugi „klik“, pričekajte 15 sekundi od trenutka kad ste prvi put pritisnuli gumb i zatim podignite brizgalicu s mjesta injekcije.

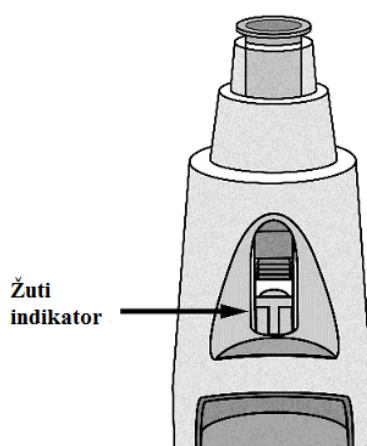
4. Nakon injekcije

Upotrijebite vatu ili gazu

- Na mjestu injekcije možda ćete primijetiti malo krvi ili tekućine. To je normalno.
- Mjesto injekcije držite pritisnutim vatom ili gazom 10 sekundi.
- Ako je potrebno, mjesto injekcije možete pokriti malim flasterom.
- Nemojte trljati kožu.

Provjerite prozorčić - žuti indikator potvrđuje pravilnu primjenu (pogledajte sliku 9)

- Žuti indikator je povezan s klipom napunjene brizgalice. Ako se žuti indikator nije pojavio u prozorčiću, klip se nije dovoljno pomaknuo, te nije došlo do injiciranja.
- Žuti indikator će ispuniti otprilike pola prozorčića. To je normalno.
- Obratite se svom liječniku ili ljekarniku ako se u prozorčiću ne vidi žuti indikator ili ako sumnjate da možda niste dobili cijelu dozu. Nemojte primijeniti drugu dozu bez prethodnog razgovora s liječnikom.



Slika 9

Bacite brizgalicu u otpad (pogledajte sliku 10)

- Odmah odložite brizgalicu u spremnik za odlaganje oštarih predmeta. Ukoliko je spremnik pun morate ga odložiti u otpad u skladu s preporukama liječnika ili medicinske sestre.

Ako mislite da je došlo do greške pri davanju injekcije, ili niste sigurni, posavjetujte se s liječnikom ili ljekarnikom.



Slika 10

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Simponi 100 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki golimumab

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Liječnik će Vam dati i Karticu s podsjetnikom za bolesnika koja sadrži važne sigurnosne informacije kojih morate biti svjesni prije i tijekom liječenja lijekom Simponi.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Simponi i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Simponi
3. Kako primjenjivati Simponi
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Simponi
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Simponi i za što se koristi

Simponi sadrži djelatnu tvar golimumab.

Simponi pripada skupini lijekova koji se zovu "TNF blokatori". Koristi se **u odraslih osoba** za sljedeće upalne bolesti:

- Reumatoidni artritis
- Psorijatični artritis
- Aksijalni spondiloartritis, uključujući ankilozantni spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza
- Ulcerozni kolitis

Simponi djeluje tako što sprječava djelovanje proteina koji se zove "faktor nekroze tumora alfa" (TNF- α). Ovaj protein sudjeluje u upalnim procesima u organizmu i njegovom blokadom može se smanjiti upala u organizmu.

Reumatoidni artritis

Reumatoidni artritis je upalna bolest zglobova. Ako imate aktivni reumatoidni artritis, najprije ćete dobiti druge lijekove. Ako na te lijekove ne odgovorite dobro, možete dobiti Simponi, koji ćete koristiti u kombinaciji s drugim lijekom, koji se zove metotreksat, kako bi se:

- Umanjili znakovi i simptomi bolesti.
- Usporilo razaranje kostiju i zglobova.
- Poboljšala Vaša fizička funkcionalnost.

Psorijatični artritis

Psorijatični artritis je upalna bolest zglobova, obično praćena psorijazom, upalnom bolešću kože. Ako imate aktivni psorijatični artritis, najprije ćete dobiti druge lijekove. Ako na te lijekove ne odgovorite dobro, možete dobiti Simponi kako bi se:

- Umanjili znakovi i simptomi bolesti.
- Usporilo razaranje kostiju i zglobova.

- Poboljšala Vaša fizička funkcionalnost.

Ankilozantni spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza

Ankilozantni spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza su upalne bolesti kralježnice. Ako imate ankilozantni spondilitis ili aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza, najprije ćete dobiti druge lijekove. Ako na te lijekove ne odgovorite dobro, možete dobiti Simponi kako bi se:

- Umanjili znakovi i simptomi bolesti.
- Poboljšala Vaša fizička funkcionalnost.

Ulcerozni kolitis

Ulcerozni kolitis je upalna bolest crijeva. Ako imate ulcerozni kolitis, najprije ćete dobiti druge lijekove. Ako na te lijekove ne odgovorite dobro, za liječenje bolesti dobit ćete Simponi.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Simponi

Nemojte primjenjivati Simponi

- Ako ste alergični (preosjetljivi) na golimumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- Ako imate tuberkulozu (TBC) ili neku drugu tešku infekciju.
- Ako imate umjereni ili teški stupanj zatajenja srca.

Ako niste sigurni odnosi li se nešto od navedenog na Vas, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije primjene lijeka Simponi.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Simponi.

Infekcije

Odmah recite liječniku ako već imate ili razvijete neke simptome infekcije tijekom ili nakon liječenja lijekom Simponi. Simptomi infekcije uključuju vrućicu, kašalj, nedostatak zraka, simptome slične gripi, proljev, rane, probleme sa zubima ili osjećaj žarenja pri mokrenju.

- Tijekom liječenja lijekom Simponi možete postati osjetljiviji na infekcije.
- Infekcije se mogu razvijati brže i biti teže. Osim toga, mogu se ponovno pojaviti neke prijašnje infekcije.

Tuberkuloza (TBC)

Odmah obavijestite liječnika ako se tijekom ili poslije liječenja lijekom Simponi pojave simptomi tuberkuloze. Simptomi tuberkuloze uključuju uporan kašalj, gubitak tjelesne težine, umor, vrućicu ili noćno znojenje.

- U bolesnika liječenih lijekom Simponi prijavljeni su slučajevi tuberkuloze, u rijetkim slučajevima čak i u bolesnika koji su primali lijekove za tuberkulozu. Vaš liječnik će Vas testirati na tuberkulozu i upisati da ste obavili te preglede u Vašu Karticu s podsjetnikom za bolesnika.
- Vrlo je važno da obavijestite svog liječnika ako ste ikada imali tuberkulozu ili bili u bliskom kontaktu s osobom koja je bolovala ili boluje od tuberkuloze.
- Ako Vaš liječnik misli da postoji rizik od tuberkuloze, prije liječenja lijekom Simponi možda ćete dobiti lijekove protiv tuberkuloze.

Virus hepatitisa B (HBV)

- Prije nego Vam primijene Simponi, obavijestite svog liječnika ako imate ili ste imali hepatitis B ili ako ste nositelj virusa HBV.
- Obavijestite svog liječnika ako mislite da ste pod rizikom da se zarazite virusom HBV.
- Liječnik Vam treba napraviti pretrage na HBV.

- Liječenje TNF blokatorima, kao što je Simponi, može izazvati ponovnu aktivaciju virusa hepatitisa B u bolesnika koji nose taj virus, što u nekim slučajevima može ugroziti život.

Invazivne gljivične infekcije

Ako ste živjeli ili putovali u područja u kojima su česte infekcije uzrokovane specifičnom vrstom gljivica koje mogu zahvatiti pluća ili druge dijelove tijela (histoplazmoza, kokcidioidomikoza ili blastomikoza), odmah o tome obavijestite svog liječnika. Provjerite s liječnikom ako ne znate jesu li te gljivične infekcije uobičajene u područjima u kojima ste živjeli ili putovali.

Rak i limfom

Prije nego počnete uzimati Simponi obavijestite liječnika ako Vam je ikada dijagnosticiran limfom (vrsta raka krvi) ili neka druga vrsta raka.

- Ako se liječite lijekom Simponi ili drugim TNF blokatorima, možete imati povećan rizik za razvoj limfoma ili drugih vrsta raka.
- Bolesnici s teškim oblikom reumatoidnog artritisa i drugim upalnim bolestima, koji već dugo vremena boluju od te bolesti, mogu imati veći rizik od prosječnog za razvoj limfoma.
- U neke djece i adolescenata koji su primali TNF blokatore zabilježeni su slučajevi raka, uključujući neke neuobičajene vrste raka, koji ponekad imaju smrtni ishod.
- U bolesnika koji su uzimali druge TNF-blokatore u rijetkim je slučajevima opažen specifičan i težak oblik limfoma zvan hepatosplenički limfom T-stanica. Ti su bolesnici većinom bili adolescenti ili mlađi odrasli muškarci. Ova vrsta raka obično je završila smrću. Gotovo su svi ti bolesnici uzimali i lijekove koji se zovu azatioprin ili 6-merkaptopurin. Recite liječniku ako uz Simponi uzimate i azatioprin ili 6-merkaptopurin.
- Bolesnici s teškom trajnom astmom, kroničnom opstruktivnom bolešću pluća (KOPB) i teški pušači mogu imati povećan rizik za nastanak raka tijekom liječenja lijekom Simponi. Ako imate tešku trajnu astmu, KOPB, ili ste teški pušač, morate razgovarati sa svojim liječnikom o tome je li za Vas primjereno liječenje TNF blokatorom.
- U nekih bolesnika liječenih golimumabom razvile su se određene vrste raka kože. Ako se tijekom ili nakon liječenja pojave promjene u izgledu kože ili izrasline na koži, obavijestite o tome svog liječnika.

Zatajenje srca

Odmah obavijestite svog liječnika ako Vam se pojave ili pogoršaju simptomi zatajenja srca. Simptomi zatajenja srca su nedostatak zraka ili oticanje stopala.

- Pri primjeni TNF blokatora, uključujući Simponi, prijavljena je nova pojava ili pogoršanje postojećeg kongestivnog zatajenja srca. Neki su od tih bolesnika umrli.
- Ako imate blagi stupanj zatajenja srca i liječite se lijekom Simponi, liječnik Vas mora pažljivo nadzirati.

Bolest živčanog sustava

Odmah obavijestite svog liječnika ako Vam je ikada dijagnosticirana neka demijelinizirajuća bolest poput multiple skleroze, ili ako Vam se pojave neki simptomi takve bolesti. Simptomi mogu uključivati promjene vida, slabost u rukama ili nogama, utrnulost ili trnci u bilo kojem dijelu tijela. Liječnik će odlučiti trebate li uzimati Simponi.

Operacije ili stomatološki zahvati

- Obavijestite liječnika ako planirate neku operaciju ili stomatološki zahvat.
- Obavijestite svog kirurga ili stomatologa da uzimate Simponi i pokažite im svoju Karticu s podsjetnikom za bolesnika.

Autoimune bolesti

Odmah obavijestite svog liječnika ako Vam se pojave simptomi bolesti koja se zove lupus. Oni uključuju uporan osip, vrućicu, bol u zglobovima i umor.

- U rijetkim slučajevima su osobe liječene TNF blokatorima razvile lupus.

Bolesti krvi

U nekih bolesnika organizam može prestati proizvoditi dovoljan broj krvnih stanica koje pomažu organizmu da se bori protiv infekcija ili onih koje zaustavljaju krvarenje. Ako dobijete vrućicu koja ne prolazi, ako vrlo lako dobivate modrice ili krvarite, ili ste vrlo blijedi, odmah se javite liječniku. Liječnik će možda odlučiti prekinuti liječenje.

Ako niste sigurni odnosi li se nešto od navedenog na Vas, prije liječenja lijekom Simponi razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom.

Cijepljenja

Obavijestite liječnika ako ste se nedavno cijepili ili se uskoro trebate cijepiti.

- Za vrijeme liječenja lijekom Simponi ne smijete primiti neka (živa) cjepiva.
- Određena cjepiva mogu prouzročiti infekcije. Ako ste primili Simponi za vrijeme trudnoće, Vaše dijete može imati povećani rizik od dobivanja takve infekcije do šest mjeseci nakon posljednje doze koju ste primili za vrijeme trudnoće. Važno je da kažete liječniku Vašeg djeteta i drugim zdravstvenim radnicima da ste primali Simponi, tako da mogu odlučiti kada bi Vaše dijete moglo primiti bilo koje cjepivo.

Terapijski infektivni agensi

Obavijestite liječnika ako ste nedavno primili ili trebate primiti liječenje terapijskim infektivnim agensom (poput primjene BCG-a koji se koristi za liječenje raka).

Alergijske reakcije

Odmah obavijestite svog liječnika ako Vam se pojave simptomi alergijske reakcije nakon primanja lijeka Simponi. Oni uključuju oticanje lica, usana, usta ili grla koje može izazvati poteškoće pri gutanju ili disanju, osip kože, koprivnjaču, oticanje ruku, stopala ili gležnjeva.

- Neke od ovih reakcija mogu biti ozbiljne ili, rijetko, opasne po život.
- Neke od ovih reakcija pojavile su se nakon prve primjene lijeka Simponi.

Djeca i adolescenti

Simponi 100 mg se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata (mlađih od 18 godina).

Drugi lijekovi i Simponi

- Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove, uključujući bilo koje druge lijekove za liječenje reumatoidnog artritisa, psorijatičnog artritisa, ankilozantnog spondilitisa, aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza ili ulceroznog kolitisa.
- Ne smijete uzimati Simponi s lijekovima koji sadrže djelatne tvari anakinru ili abatacept. Ti se lijekovi koriste u liječenju reumatskih bolesti.
- Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate neke druge lijekove koji djeluju na imunološki sustav.
- Tijekom liječenja lijekom Simponi ne smijete primiti neka (živa) cjepiva.

Ako niste sigurni odnosi li se nešto od navedenog na Vas, prije liječenja lijekom Simponi razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom.

Trudnoća i dojenje

Razgovarajte sa svojim liječnikom prije primjene lijeka Simponi:

- Ako ste trudni ili planirate trudnoću za vrijeme liječenja lijekom Simponi. Postoje ograničene informacije o učincima ovog lijeka u trudnica. Ako se liječite lijekom Simponi, morate izbjegavati trudnoću korištenjem odgovarajuće kontracepcije tijekom liječenja i najmanje 6 mjeseci nakon zadnje injekcije lijeka Simponi. Simponi se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako je to nužno za Vas.
- Prije nego što započnete dojit, mora proći najmanje 6 mjeseci od zadnje injekcije lijeka Simponi. Ako ćete započeti liječenje lijekom Simponi, morate prestati dojit.

- Ako ste primili Simponi za vrijeme trudnoće, Vaše dijete može imati povećani rizik od dobivanja infekcije. Važno je da kažete liječniku Vašeg djeteta i drugim zdravstvenim radnicima da ste primali Simponi prije nego što Vaše dijete primi neko cjepivo (za više informacija pogledajte dio o cijepljenju).

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Simponi malo utječe na sposobnost vožnje i upravljanja alatima ili strojevima. Međutim, nakon primjene lijeka Simponi može nastupiti omaglica. Ako se to dogodi, nemojte voziti niti upravljati alatima ili strojevima.

Simponi sadrži lateks i sorbitol

Preosjetljivost na lateks

Jedan dio napunjene štrcaljke, zaštitni poklopac za iglu, sadrži lateks. Budući da lateks može izazvati teške alergijske reakcije, prije uzimanja lijeka Simponi razgovarajte s liječnikom ako ste Vi ili Vaš njegovatelj alergični na lateks.

Nepodnošenje sorbitola

Ovaj lijek sadrži 41 mg sorbitola (E420) u jednoj napunjenoj štrcaljki.

3. Kako primjenjivati Simponi

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko lijeka Simponi treba primijeniti

Reumatoidni artritis, psorijatični artritis i aksijalni spondiloartritis, uključujući ankilozantni spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza:

- Preporučena doza je 50 mg primijenjeno jedanput na mjesec, istog datuma u mjesecu.
- Porazgovarajte s liječnikom prije primjene četvrte doze. Liječnik će odlučiti trebete li nastaviti liječenje lijekom Simponi.
 - Ako težite više od 100 kg, liječnik Vam može povećati dozu na 100 mg (sadržaj 1 napunjene štrcaljke) jedanput na mjesec, istog datuma u mjesecu.

Ulcerozni kolitis

- Tablica u nastavku prikazuje kako ćete obično primjenjivati ovaj lijek.

Uvodna terapija	Početna doza od 200 mg (sadržaj 2 napunjene štrcaljke), a zatim doza od 100 mg (sadržaj 1 napunjene štrcaljke) 2 tjedna nakon toga.
Terapija održavanja	• U bolesnika tjelesne težine manje od 80 kg primjenjuje se doza od 50 mg (za primjenu ove doze mora se koristiti napunjena brizgalica od 50 mg ili napunjena štrcaljka od 50 mg) 4 tjedna nakon posljednje terapije, a zatim svaka 4 tjedna nakon toga. Liječnik će Vam možda odlučiti propisati dozu od 100 mg (sadržaj 1 napunjene štrcaljke), ovisno o tome koliko dobro Simponi djeluje kod Vas. • U bolesnika tjelesne težine 80 kg ili veće primjenjuje se doza od 100 mg (sadržaj 1 napunjene štrcaljke) 4 tjedna nakon posljednjeg liječenja, a zatim svaka 4 tjedna nakon toga.

Kako se primjenjuje Simponi

- Simponi se primjenjuje injekcijom pod kožu (supkutano).

- Na početku liječenja će Vam Simponi ubrizgati liječnik ili medicinska sestra. Međutim, Vi i Vaš liječnik se možete dogovoriti da si sljedeće doze lijeka Simponi dajete sami. U tom slučaju ćete dobiti poduku kako da si sami ubrizgate Simponi.

Razgovarajte s liječnikom ako imate bilo kakvih pitanja oko ubrizgavanja lijeka. Detaljne "Upute za uporabu" navedene su na kraju ove upute o lijeku.

Ako primijenite više lijeka Simponi nego što ste trebali

Ako ste primili ili uzeli više lijeka Simponi nego što ste trebali (bilo da ste ubrizgali previše lijeka odjednom, ili ste ga primijenili prečesto), odmah se javite svom liječniku ili ljekarniku. Uvijek sa sobom ponesite pakiranje lijeka, čak i ako je prazno i ovu uputu o lijeku.

Ako ste zaboravili primijeniti Simponi

Ako ste zaboravili primijeniti Simponi planiranog datuma, ubrizgajte zaboravljenu dozu čim se sjetite.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Kada treba ubrizgati sljedeću dozu:

- Ako ste s dozom zakasnili manje od 2 tjedna, ubrizgajte propuštenu dozu čim se sjetite i nastavite uzimati lijek prema dotadašnjem rasporedu.
- Ako ste s dozom zakasnili više od 2 tjedna, ubrizgajte propuštenu dozu čim se sjetite i upitajte svog liječnika ili ljekarnika kada trebate uzeti sljedeću dozu.

Ako niste sigurni što učiniti, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Ako prestanete primjenjivati Simponi

Ako razmišljate o prestanku uzimanja lijeka Simponi, najprije o tome razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. U nekih bolesnika nuspojave mogu biti ozbiljne i zahtijevati liječenje. Rizik od određenih nuspojava veći je uz dozu od 100 mg nego uz dozu od 50 mg. Nuspojave se mogu pojaviti i nekoliko mjeseci nakon posljednje injekcije.

Odmah se javite svom liječniku ako primijetite neke od sljedećih ozbiljnih nuspojava lijeka Simponi koje uključuju:

- **alergijske reakcije koje mogu biti ozbiljne ili, rijetko, opasne po život (rijetko).** Simptomi alergijske reakcije mogu uključivati oticanje lica, usana, usta ili grla koje može izazvati poteškoće pri gutanju ili disanju, osip kože, koprivnjaču, oticanje ruku, stopala ili gležnjeva. Neke od ovih reakcija pojavile su se nakon prve primjene lijeka Simponi.
- **ozbiljne infekcije (uključujući tuberkulozu (TBC), bakterijske infekcije uključujući ozbiljne infekcije krvi i upalu pluća, teške gljivične infekcije i ostale oportunističke infekcije) (često).** Simptomi infekcije mogu uključivati vrućicu, umor, (uporan) kašalj, kratkoću daha, simptome slične gripi, gubitak tjelesne težine, noćno znojenje, proljev, rane, probleme sa zubima i osjećaj žarenja pri mokrenju.
- **reaktivacija virusa hepatitisa B ako ste nositelj tog virusa ili ste već prije imali hepatitis B (rijetko).** Simptomi mogu uključivati žutilo kože i bjeloočnica, tamnosmeđu boju mokraće, bol na desnoj strani trbuha, vrućicu, mučninu, povraćanje i osjećaj velikog umora.
- **bolest živčanog sustava kao što je multipla skleroza (rijetko).** Simptomi bolesti živčanog sustava mogu uključivati promjene u vidu, slabost u rukama ili nogama, obamrlost ili trnce u bilo kojem dijelu tijela.

- **rak limfnih čvorova (limfom) (rijetko).** Simptomi limfoma mogu uključivati oticanje limfnih čvorova, gubitak tjelesne težine ili vrućicu.
- **zatajenje srca (rijetko).** Simptomi zatajenja srca mogu uključivati nedostatak zraka ili oticanje nogu.
- **znakovi poremećaja imunološkog sustava kao što su:**
 - **lupus (rijetko).** Simptomi mogu uključivati bol u zglobovima, osip na obrazima ili rukama koji je osjetljiv na sunce.
 - **sarkoidoza (rijetko).** Simptomi mogu uključivati uporan kašalj, nedostatak zraka, bol u prsištu, vrućicu, oticanje limfnih čvorova, gubitak tjelesne težine, osipe na koži i zamagljen vid.
- **oticanje malih krvnih žila (vaskulitis) (rijetko).** Simptomi mogu uključivati vrućicu, glavobolju, gubitak tjelesne težine, noćno znojenje, osip i tegobe povezane sa živcima kao što su utrnulost i trnci.
- **rak kože (manje često).** Simptomi raka kože mogu uključivati promjene u izgledu Vaše kože ili izrasline na Vašoj koži.
- **bolest krvi (često).** Simptomi bolesti krvi mogu uključivati vrućicu koja ne nestaje, stvaranje modrica ili krvarenje te bljedoću.
- **rak krvi (leukemija) (rijetko).** Simptomi leukemije mogu uključivati vrućicu, osjećaj umora, učestale infekcije, lako stvaranje modrica i noćno znojenje.

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koju gore navedenu nuspojavu.

Tijekom liječenja lijekom Simponi zabilježene su sljedeće dodatne nuspojave:

Vrlo česte nuspojave (javljaju se u više od 1 na 10 osoba):

- infekcije gornjih dišnih puteva, grlobolja ili promuklost, curenje nosa

Česte nuspojave (javljaju se u do 1 na 10 osoba):

- nalazi testova jetrene funkcije koji odstupaju od normalnih vrijednosti (povišene vrijednosti jetrenih enzima) ustanovljeni pretragama krvi koje je učinio Vaš liječnik
- omaglica
- glavobolja
- osjećaj utrnulosti ili trnaca
- površinske gljivične infekcije
- apsces
- bakterijske infekcije (na primjer celulitis)
- smanjeni broj crvenih krvnih stanica
- smanjeni broj bijelih krvnih stanica
- pozitivan krvni nalaz na lupus
- alergijske reakcije
- probavne tegobe
- bol u trbuhu
- mučnina
- gripa
- bronhitis
- infekcija sinusa
- herpes
- povišeni krvni tlak
- vrućica
- astma, nedostatak zraka, piskanje pri disanju
- poremećaji želuca i crijeva koji uključuju upalu želučane sluznice i debelog crijeva, koja može izazvati vrućicu
- bol i ranice u ustima
- reakcije na mjestu injekcije (uključujući crvenilo, otvrdnuće, bol, stvaranje modrica, svrbež, trnce i iritaciju)
- gubitak kose

- osip i svrbež kože
- poteškoće sa spavanjem
- depresija
- osjećaj slabosti
- prijelomi kosti
- nelagoda u prsištu

Manje česte nuspojave (javljaju se u do 1 na 100 osoba):

- infekcija bubrega
- karcinomi, uključujući rak kože i nekancerogene izrasline ili kvržice, uključujući madeže
- mjehuri na koži
- teška infekcija koja zahvaća cijelo tijelo (sepsa), ponekad praćena niskim krvnim tlakom (septički šok)
- psorijaza (može se pojaviti na dlanovima i/ili tabanima i/ili u obliku mjehurića na koži)
- smanjeni broj krvnih pločica
- smanjen ukupni broj crvenih i bijelih krvnih stanica i krvnih pločica
- poremećaji štitnjače
- povećane razine šećera u krvi
- povećane razine kolesterola u krvi
- poremećaji ravnoteže
- poremećaji vida
- upala oka (konjunktivitis)
- alergija oka
- osjećaj nepravilnog kucanja srca
- suženje krvnih žila srca
- krvni ugrušci
- navale crvenila
- zatvor
- kronična upalna stanja pluća
- vraćanje želučane kiseline u jednjak
- žučni kamenci
- poremećaji jetre
- poremećaji dojki
- poremećaji menstrualnog ciklusa

Rijetke nuspojave (javljaju se u do 1 na 1000 osoba):

- zatajenje koštane srži u stvaranju krvnih stanica
- jako smanjeni broj bijelih krvnih stanica
- infekcija zglobova ili okolnog tkiva
- otežano zacjeljivanje
- upala krvnih žila unutarnjih organa
- leukemija
- melanom (vrsta raka kože)
- karcinom Merkelovih stanica (vrsta raka kože)
- lihenoidne reakcije (crveno-ljubičasti kožni osip sa svrbežom i/ili bijelo-sive crte slične nitima na sluznici)
- ljuskice na koži i ljuštenje kože
- imunološki poremećaji koji mogu zahvatiti pluća, kožu i limfne čvorove (najčešće se pokazuju kao sarkoidoza)
- bol i promjena boje prstiju na rukama ili nogama
- poremećaji okusa
- poremećaji mokraćnog mjehura
- poremećaji bubrega
- upala krvnih žila u koži koja rezultira osipom

Nuspojave čija je učestalost nepoznata:

- rijedak rak krvi koji se uglavnom javlja u mladim osobama (hepatosplenički limfom T-stanica)
- Kaposijev sarkom, rijedak oblik raka povezan s infekcijom humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom najčešće se očituje u obliku ljubičastih promjena (lezija) na koži.
- pogoršanje bolesti pod nazivom dermatomiozitis (očituje se kao kožni osip koji prati mišićnu slabost)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Simponi

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i na kutiji iza oznake "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Čuvati u hladnjaku (2°C–8°C). Ne zamrzavati.
- Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Ovaj se lijek može čuvati i izvan hladnjaka na temperaturama do najviše 25°C tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 30 dana, pri čemu se ne smije premašiti originalni rok valjanosti otisnut na kutiji. Na kutiji zapišite novi rok valjanosti, koji uključuje dan/mjesec/godinu (najviše 30 dana nakon vađenja lijeka iz hladnjaka). Ako se lijek zagrijao na sobnu temperaturu, ne vraćajte ga u hladnjak. Bacite ovaj lijek ako se ne upotrijebi do isteka novog roka valjanosti ili roka valjanosti koji je otisnut na kutiji, ovisno o tome što je ranije.
- Nemojte primijeniti ovaj lijek ako primijetite da otopina nije bistra do žućkasta, ako je zamućena ili sadrži vidljive strane čestice.
- Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog liječnika ili ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Simponi sadrži

Djelatna tvar je golimumab. Jedna napunjena štrcaljka od 1 ml sadrži 100 mg golimumaba.

Drugi sastojci su: sorbitol (E420), histidin, histidinklorid hidrat, polisorbitat 80 i voda za injekcije. Za više informacija o sorbitolu (E420) pogledajte dio 2.

Kako Simponi izgleda i sadržaj pakiranja

Simponi dolazi na tržište u obliku otopine za injekciju u napunjenoj štrcaljki za jednokratnu uporabu. Simponi je dostupan u pakiranju koje sadrži 1 napunjenu štrcaljku i višestrukom pakiranju koje sadrži 3 napunjene štrcaljke (3 pakiranja s 1 napunjenom štrcaljkom). Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Otopina je bistra do blago opalescentna (ima biserni odsjaj), bezbojna do žućkasta i može sadržavati nekoliko malih prozirnih ili bijelih čestica proteina. Simponi se ne smije primijeniti ako je otopina promijenila boju, ako je zamućena ili sadrži vidljive strane čestice.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

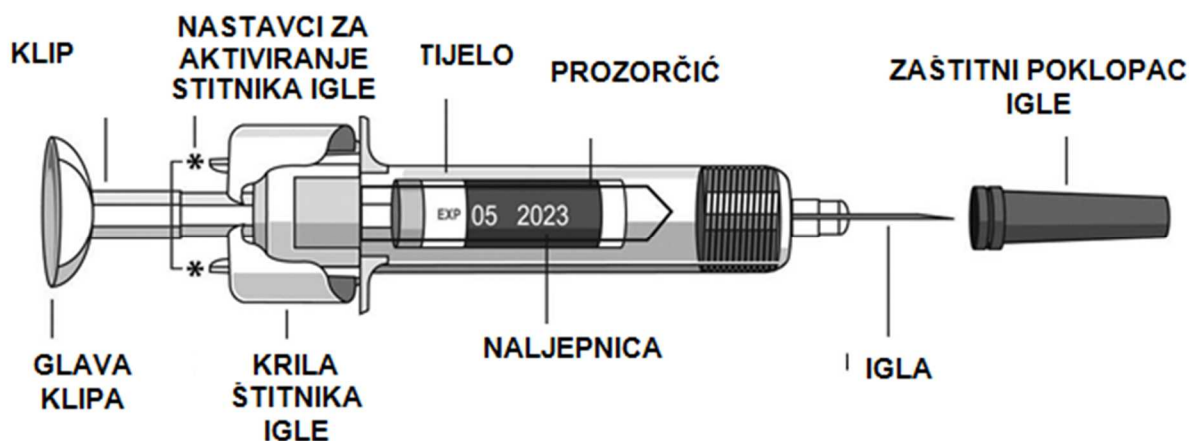
UPUTE ZA UPORABU

Ako si želite sami injicirati Simponi, zdravstveni radnik Vas mora podučiti kako ćete si pravilno pripremiti i dati injekciju. Ako Vam to još nisu pokazali, molimo obratite se svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku kako biste se dogovorili za poduku.

U ovim uputama:

1. Priprema za uporabu napunjene štrcaljke
2. Odabir i priprema mjesta injekcije
3. Ubrizgavanje lijeka
4. Nakon injekcije

Na donjem crtežu (pogledajte sliku 1) prikazano je kako izgleda napunjena štrcaljka.



Slika 1

1. Priprema za uporabu napunjene štrcaljke

Uхватite napunjenu štrcaljku za tijelo napunjene štrcaljke

- Nemojte držati štrcaljku za glavu klipa, klip, krila štitnika igle niti za zaštitni poklopac igle.
- Nikada ne povlačite klip štrcaljke unazad.
- Nikada ne tresite štrcaljku.
- Ne skidajte zaštitni poklopac s igle štrcaljke dok nije vrijeme za to.
- Nemojte dodirivati nastavke za aktiviranje štitnika igle (označene zvjezdicama * na slici 1) kako ne bi došlo do preranog prekrivanja igle štitnikom.

Provjerite broj napunjenih štrcaljki

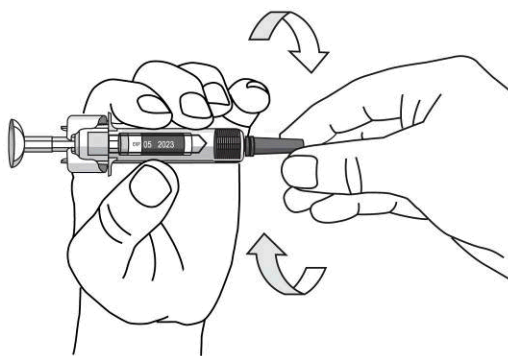
Provjerite napunjene štrcaljke kako biste bili sigurni

- da su broj napunjenih štrcaljki i njihova jačina točni
 - ako koristite dozu od 100 mg, dobit ćete jednu napunjenu štrcaljku od 100 mg
 - ako koristite dozu od 200 mg, dobit ćete dvije napunjene štrcaljke od 100 mg i morat ćete si dati dvije injekcije. Odaberite različita mjesta za primjenu tih injekcija i primijenite ih jednu neposredno nakon druge.

Provjerite rok valjanosti (pogledajte sliku 2)

- Provjerite datum isteka roka valjanosti koji je otisnut ili zapisan na kutiji.
- Pogledom kroz prozorčić na tijelu napunjene štrcaljke provjerite datum isteka roka valjanosti (naznačen iza oznake "EXP") na naljepnici.
- Ako ne vidite datum, držite štrcaljku za tijelo i okrećite zaštitni poklopac igle dok se datum ne pojavi na prozorčiću.

Ne koristite napunjenu štrcaljku ako je istekao rok valjanosti. Rok valjanosti koji je otisnut na kutiji odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca. Obratite se za pomoć svom liječniku ili ljekarniku.



Slika 2

Pričekajte 30 minuta da se napunjena štrcaljka zagrije na sobnu temperaturu

- Kako biste osigurali ispravnu primjenu lijeka, ostavite napunjenu štrcaljku 30 minuta izvan kutije na sobnoj temperaturi izvan dohvata djece.

Nemojte zagrijavati napunjenu štrcaljku niti na jedan drugi način (na primjer, u mikrovalnoj pećnici ili u vrućoj vodi).

Nemojte skidati zaštitni poklopac s igle napunjene štrcaljke dok čekate da se zagrije na sobnu temperaturu.

Pripremite ostali potreban materijal

Dok čekate, možete pripremiti ostali potreban materijal za injekciju, uključujući tupfer natopljen alkoholom, komadić vate ili gazu i spremnik za oštre otpatke.

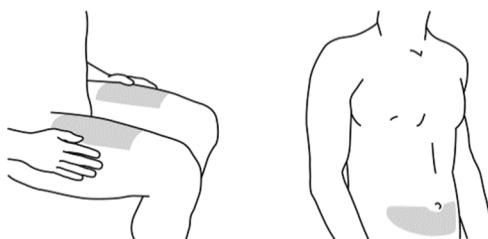
Provjerite tekućinu u napunjenoj štrcaljki

- Uхватite napunjenu štrcaljku za tijelo, s pokrivenom iglom okrenutom prema dolje.
- Pogledajte kroz prozorčić napunjene štrcaljke kako bi se uvjerali da je tekućina u napunjenoj štrcaljki bistra do blago opalescentna (ima biserni odsjaj) te bezbojna do žućkasta. Otopina se može upotrijebiti ako sadrži nekoliko malih prozirnih ili bijelih čestica proteina.
- Ako ne vidite tekućinu, držite napunjenu štrcaljku za tijelo i okrećite zaštitni poklopac igle dok se tekućina ne pojavi na prozorčiću (pogledajte sliku 2).

Ne koristite napunjenu štrcaljku ako je otopina neodgovarajuće boje, ako je zamućena ili sadrži strane čestice. Ako se to dogodi, javite se svom liječniku ili ljekarniku.

2. Odabir i priprema mjesta injekcije (pogledajte sliku 3)

- Lijek obično injicirate na prednju stranu srednjeg dijela bedra.
- Možete odabrati i donji dio trbuha ispod pupka, osim približno 5 cm neposredno ispod pupka.
- Nemojte injicirati lijek na područja na kojima je koža bolna, crvena, ljuskasta, tvrda, gdje ima modrica, ili gdje su vidljivi ožiljci ili strije.
- Ako si tijekom jedne primjene morate dati više injekcija, treba ih primijeniti na različitim dijelovima tijela.



Slika 3

Odabir mjesta injekcije za njegovatelje (pogledajte sliku 4)

- Ako Vam injekciju daje njegovatelj, injekciju može primijeniti i u vanjsku stranu nadlaktice.
- Mogu se koristiti sva navedena mjesta bez obzira na Vašu tjelesnu građu i masu.



Slika 4

Pripremite mjesto injekcije

- Dobro operite ruke sapunom i toplom vodom.
- Obrišite mjesto injekcije tupferom natopljenim alkoholom.
- Pustite da se koža osuši prije injiciranja. Nemojte sušiti očišćeno mjesto mahanjem ili puhanjem iz usta.

Prije nego si date injekciju, ne smijete više dodirivati to mjesto.

3. Injiciranje lijeka

Ne smijete skinuti zaštitni poklopac s igle štrcaljke dok niste spremni injicirati lijek. Lijek morate injicirati u roku od 5 minuta nakon skidanja poklopca.

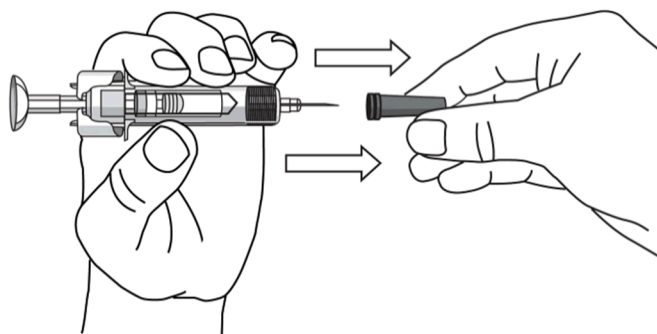
Ne dirajte klip dok skidate zaštitni poklopac s igle.

Skinite poklopac s igle (pogledajte sliku 5)

- Kad ste spremni dati si injekciju, jednom rukom držite tijelo napunjene štrcaljke.
- Povucite poklopac s igle i bacite ga u otpad nakon injekcije. Ne dirajte klip dok to radite.
- Možda ćete primijetiti mjehurić zraka u napunjenoj štrcaljki ili kapljicu tekućine na vrhu igle. Oboje je normalno i ne treba se uklanjati.
- Injicirajte dozu odmah nakon što ste skinuli zaštitni poklopac s igle.

Ne dirajte iglu i pazite da iglom ništa ne dodirnete.

Ne koristite napunjenu štrcaljku ako Vam je pala nakon što ste skinuli zaštitni poklopac igle. Ako se to dogodi, obavijestite svog liječnika ili ljekarnika.



Slika 5

Namjestite napunjenu štrcaljku u položaj za injiciranje

- Držite napunjenu štrcaljku između kažiprsta i srednjaka jedne ruke, a palac stavite na vrh glave klipa. Drugom rukom nježno stisnite prethodno očišćeni dio kože u nabor. Čvrsto držite taj nabor.

Nikada ne povlačite klip unazad.

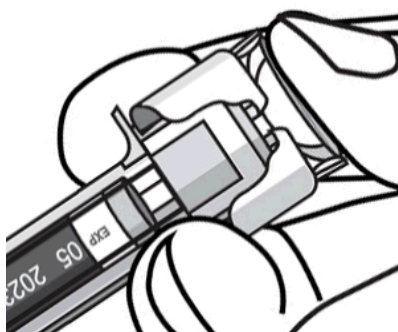
Injicirajte lijek

- Postavite iglu na stisnuti dio kože pod kutem od približno 45 stupnjeva. Jednim brzim pokretom ubodite iglu u kožu koliko duboko ide (pogledajte sliku 6).



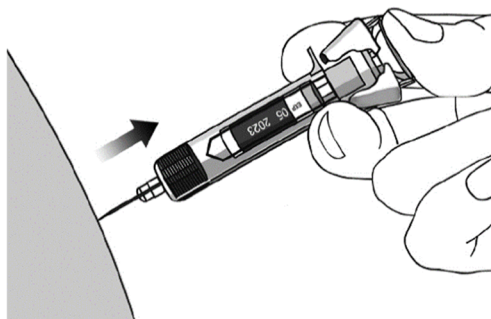
Slika 6

- Ubrizgajte sav lijek pritišćući klip sve dok glava klipa ne uđe između zaštitnih krila igle (pogledajte sliku 7).



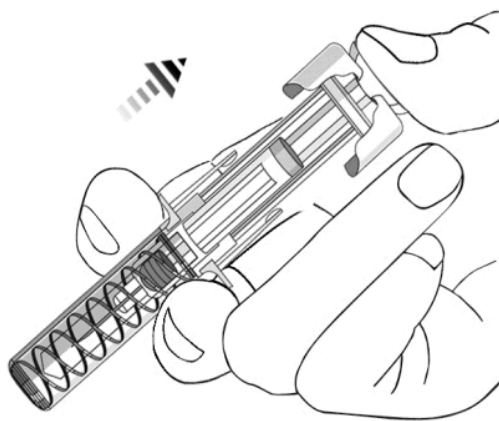
Slika 7

- Kad ste klip potisnuli do kraja, pritišćući i dalje glavu klipa izvadite iglu iz kože i pustite kožni nabor (pogledajte sliku 8).



Slika 8

- Polagano skidajte palac s glave klipa kako bi se prazna napunjena štrcaljka povukla prema gore, sve dok cijela igla nije prekrivena zaštitom, kako je prikazano na slici 9:



Slika 9

4. Nakon injekcije

Upotrijebite vatu ili gazu

- Na mjestu injekcije možda ćete primijetiti malo krvi ili tekućine. To je normalno.
- Mjesto injekcije držite pritisnutim vatom ili gazom 10 sekundi.
- Ako je potrebno, mjesto injekcije možete pokriti malim flasterom.

Nemojte trljati kožu.

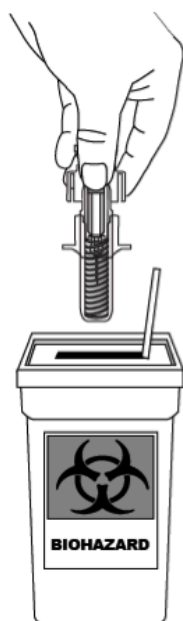
Bacite napunjenu štrcaljku u otpad (pogledajte sliku 10)

- Odmah odložite napunjenu štrcaljku u spremnik za oštri otpad. Taj spremnik morate odložiti u otpad u skladu s preporukama liječnika ili medicinske sestre.

Nemojte vraćati zaštitni poklopac na iglu.

Radi vlastite sigurnosti i zdravlja kao i radi sigurnosti drugih ljudi nemojte nikada ponovno upotrijebiti istu napunjenu štrcaljku.

Ako mislite da je došlo do greške pri davanju injekcije, ili niste sigurni, posavjetujte se s liječnikom ili ljekarnikom.



Slika 10