I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Simponi 45 mg/0,45 ml oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy előretöltött injekciós toll 45 mg golimumabot* tartalmaz 0,45 ml-ben. 1 ml oldat 100 mg golimumabot tartalmaz.

Egy előretöltött injekciós tollból (10 mg – 45 mg golimumabnak megfelelő) 0,1 ml – 0,45 ml nyerhető ki, 0,05 ml-es léptékekkel.

* Humán IgG1κ monoklonális antitest, amelyet murin hibridoma sejtvonallal állítanak elő, rekombináns DNS technológiával.

Ismert hatású segédanyagok
Egy előretöltött injekciós toll 18,5 mg szorbitot (E420) tartalmaz 45 mg-os dózisonként.

Egy előretöltött injekciós toll 0,068 mg poliszorbát 80-at (E433) tartalmaz 45 mg-os dózisonként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció) előretöltött injekciós tollban (VarioJect).

Az oldat átlátszó-enyhén opaleszkáló, színtelen-halványsárga színű.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Juvenilis idiopathiás arthritis
Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis (pJIA)
A Simponi metotrexáttal (MTX) kombinálva a polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis kezelésére javallott a korábbi MTX-kezelésre nem megfelelően reagáló, 2 éves vagy annál idősebb gyermekeknél és serdülőknél.

Colitis ulcerosa
Gyermekkori (paediatric) colitis ulcerosa (pCU)
A Simponi közepesen súlyos, illetve súlyos, aktív colitis ulcerosa kezelésére javallott olyan 2 éves vagy annál idősebb, legalább 15 kg testtömegű gyermekeknél és serdülőknél, akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos kezelésre, beleértve a kortikoszteroidokkal és 6-merkaptopurinnal (6-MP) vagy azatioprinnel (AZA) végzett kezelést is, vagy ezeket a kezeléseket nem tolerálják, illetve ezekkel szemben orvosi kontraindikáció áll fenn.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést csak a Simponi javallataiban szereplő betegségek diagnosztizálásában és kezelésében jártas szakorvos kezdeményezheti és felügyelheti. A Simponi-val kezelt betegeknek át kell adni a betegkártyát, amely a csomagolásban található.

Adagolás

A 45 mg/0,45 ml-es előretöltött injekciós toll gyermekek és serdülők kezelésére szolgál. Az injekciós toll egyszeri alkalmazásra való, egy betegnél, és a felhasználás után azonnal ki kell dobni.

Juvenilis idiopathiás arthritis
Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis 40 kg-nál alacsonyabb testtömegű gyermekeknél és serdülőknél
A Simponi ajánlott adagja a 40 kg-nál alacsonyabb testtömegű, polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél 30 mg/testfelszín m^2, amelynek egyszeri adagja legfeljebb 40 mg lehet, és havi egy alkalommal, a hónapnak ugyanazon a napján kell beadni. Az injekció előírt adagját a beteg testmagassága és testtömege alapján kell meghatározni, az 1. táblázat szerint.

1. táblázat
A Simponi adagja milliliterben (ml), testmagasság és testtömeg alapján, pJIA-ban szenvedő betegeknél

		Teljes testtömeg (kg)						
		10-12	**13-17**	**18-22**	**23-27**	**28-32**	**33-37**	**38-39**
		Dózis (ml)						
Testmagasság (cm)	**70 - < 75**	0,15	0,15	0,2				
	75 - < 85	0,15	0,15	0,2	0,2			
	85 - < 95	0,15	0,2	0,2	0,25	0,25	0,3	
	95 - < 105	0,15	0,2	0,2	0,25	0,25	0,3	0,3
	105 - < 115	0,15	0,2	0,25	0,25	0,3	0,3	0,3
	115 - < 125	0,2	0,2	0,25	0,25	0,3	0,3	0,35
	125 - < 135		0,2	0,25	0,3	0,3	0,35	0,35
	135 - < 145		0,25	0,25	0,3	0,3	0,35	0,35
	145 - < 155			0,25	0,3	0,35	0,35	0,4
	155 - < 165			0,3	0,3	0,35	0,35	0,4
	165 - < 175				0,35	0,35	0,4	0,4
	175 - < 180					0,35	0,4	0,4

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis legalább 40 kg testtömegű gyermekeknél és serdülőknél
A legalább 40 kg testtömegű gyermekek és serdülők számára rendelkezésre áll az 50 mg-os előretöltött injekciós toll vagy előretöltött injekciós fecskendő. Az 50 mg-os kezelési rend szerinti adagolással kapcsolatban lásd a Simponi 50 mg előretöltött injekciós toll vagy az előretöltött injekciós fecskendő alkalmazási előírásának 4.2 pontját.

A rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a klinikai válasz rendszerint a kezelés 12.-14. hetén belül (3-4 dózis után) jelentkezik. A kezelés folytatását át kell gondolni azon gyermekek és serdülők esetében, akiknél ez idő alatt nem mutatkozik a kezelés hatására javulás.

Colitis ulcerosa
Gyermekkori colitis ulcerosa (pCU), 2 éves vagy annál idősebb, legalább 15 kg testtömegű gyermekeknél és serdülőknél
A Simponi ajánlott dózisa a testtömegtől függ a 2. és betöltött 18. életév közötti korú, colitis ulcerosában szenvedő betegek esetében.

Azoknál a betegeknél, akiknek a testtömege legalább 15 kg, de kevesebb mint 40 kg, és akik az 54. héten vagy azt követően remisszióban vannak, az orvos mérlegelheti a fenntartó dózis 4 hetente 25 mg-ra történő csökkentését. Ennek a dózisnak a beadásához a 45 mg-os előretöltött injekciós toll áll rendelkezésre. Az előírt injekciós térfogat ennek a dózisnak a beadásához 0,25 ml.

Az indukciós és fenntartó kezeléshez 50 mg-os előretöltött fecskendő vagy 100 mg-os előretöltött fecskendő áll rendelkezésre. Az 50 mg-os vagy a 100 mg-os adagolási rend esetében alkalmazott

adagolással kapcsolatban lásd a Simponi 50 mg, illetve 100 mg előretöltött fecskendő alkalmazási előírásának 4.2 pontját.

Kihagyott adag
Ha a beteg elfelejti beadni a Simponi-t a tervezett napon, az elfelejtett adagot be kell adni, amint a betegnek eszébe jut. A betegnek el kell mondani, hogy nem alkalmazhat kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

A következő adagot az alábbi útmutatás alapján kell beadni:
- ha a késés kevesebb mint két hét, a beteg adja be magának az elfelejtett adagját, és tartsa magát az eredeti beadási tervhez.
- ha a késés meghaladja a két hetet, a beteg adja be magának az elfelejtett adagját, és az injekció beadásának időpontjához kell igazítani az új beadási tervet.

Különleges betegcsoportok
Vese- és májkárosodás
A Simponi-t nem vizsgálták ezekben a betegcsoportokban. Adagolásra vonatkozó ajánlás nem adható.

Gyermekek és serdülők
A Simponi-nak nincs releváns alkalmazása 2 év alatti gyermekeknél pJIA vagy pCU esetén.

Az alkalmazás módja
A Simponi subcutan alkalmazandó. A subcutan injekciós technika megfelelő gyakorlását követően a beteg beadhatja magának az injekciót, ha azt a kezelőorvos helyénvalónak tartja, szükség esetén orvosi ellenőrzés mellett. A betegnek meg kell mondani, hogy a csomagolásban található részletes használati útmutatónak megfelelően adja be a Simponi előírt mennyiségét. Az előretöltött injekciós toll egyszeri alkalmazásra való, egy betegnél, és a felhasználás után azonnal ki kell dobni.

A beadásra vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Aktív tuberkulózis (tbc) vagy egyéb súlyos infekció, így pl. szepszis és opportunista fertőzések (lásd 4.4 pont).

Közepesen súlyos vagy súlyos szívelégtelenség (NYHA III/IV. stádium) (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség
A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Infekciók
A betegeknél a golimumab-kezelés megkezdése előtt, a kezelés alatt és a kezelés befejezése után gondosan figyelni kell az infekciókra, beleértve a tuberculosist is. Mivel a golimumab eliminációja akár 5 hónapot is igénybe vehet, az ellenőrzést ebben az időszakban is folytatni kell. Amennyiben a betegnél súlyos infekció vagy szepszis alakul ki, a golimumab-kezelést tilos tovább folytatni (lásd 4.3 pont).

A golimumab nem adható klinikailag jelentős, aktív fertőzésben szenvedő betegeknek. A golimumab alkalmazását alaposan mérlegelni kell olyan betegeknél, akik krónikus fertőzésben szenvednek vagy kórtörténetükben rekurrens fertőzés szerepel. A betegeket szükség szerint fel kell világosítani a fertőzések potenciális rizikófaktorairól, hogy amennyire lehetséges, elkerülhessék azokat.

A TNF-blokkolót kapó betegek fogékonyabbak a súlyos fertőzésekre.
Golimumabbal kezelt betegeknél bakteriális (beleértve a szepszist és a pneumoniát is), mycobacterialis (beleértve a tbc-t is), invazív gomba- és opportunista fertőzéseket, köztük halálos kimenetelűeket is jelentettek. A súlyos fertőzések közül némelyik olyan betegeknél fordult elő, akik egyidejűleg immunszuppresszív kezelésben részesültek, ami az alapbetegségük mellett fertőzésekre hajlamosíthat. Azok a betegek, akiknél a golimumab-kezelés alatt friss infekciót észlelnek, szoros megfigyelést és teljeskörű kivizsgálást igényelnek. Amennyiben egy betegnél új, súlyos infekció vagy szepszis fejlődik ki, a golimumab adását meg kell szakítani, és a fertőzés gyógyulásáig megfelelő antimikróbás vagy gomba-elleni kezelést kell alkalmazni.

Amennyiben a beteg olyan területen tartózkodott vagy olyan területre utazott, ahol az invazív gombafertőzések, mint pl. histoplasmosis, coccidioidomycosis vagy blastomycosis endémiásak, a golimumab-kezelés megkezdése előtt a golimumab-terápia előnyeit és kockázatait alaposan mérlegelni kell. Ha a golimumabbal kezelt, kockázatnak kitett betegeknél súlyos szisztémás megbetegedés jelentkezik, invazív gombás fertőzésre kell gyanakodni. Ha lehetséges, ezeknél a betegeknél az invazív gombás fertőzések kezelésében jártas szakorvossal konzultálva kell felállítani a diagnózist és az empirikus gombaellenes kezelést alkalmazni.

Tuberculosis
A golimumabbal kezelt betegeknél tuberculosisról számoltak be. Meg kell jegyezni, hogy ezeknek a beszámolóknak a többségében a tuberculosis extrapulmonális volt, ami lokális vagy disszeminált betegség formájában jelentkezett.

A golimumab-kezelés megkezdése előtt minden betegnél vizsgálni kell mind az aktív, mind az inaktív („látens”) tuberculosis meglétét. A kivizsgálásnak arra vonatkozó részletes anamnézist is kell tartalmaznia, hogy a beteg személyes kórtörténetében szerepel-e tuberculosis, illetve arra, hogy korábban kerülhetett-e kapcsolatba tuberculosissal, valamint részesült-e korábban és/vagy részesül-e jelenleg immunszuppresszív terápiában. Minden betegnél megfelelő szűrővizsgálatok, mint a tuberculin bőrteszt vagy vérvizsgálat és mellkasröntgen elvégzése szükséges (a helyi ajánlások alkalmazhatók). Javasolt, hogy ezeknek a vizsgálatoknak az elvégzése kerüljön feltüntetésre a betegkártyán. A felírást végző orvosoknak nem szabad elfeledkezniük az álnegatív tuberculin bőrteszt-eredmények lehetséges kockázatáról, különösen a súlyos betegségben szenvedő vagy immunhiányos betegek esetén.

Aktív tuberculosis diagnosztizálása esetén a golimumab-kezelést tilos elkezdeni (lásd 4.3 pont).

Amennyiben látens tuberculosis gyanúja merül fel, a tuberculosis kezelésében jártas szakorvossal kell konzultálni. Az alább leírt esetek mindegyikében igen körültekintően kell mérlegelni a golimumab-terápia előny/kockázat arányát.

Inaktív („látens”) tuberculosis diagnosztizálása esetén a golimumab-kezelés megkezdése előtt a látens tuberculosis kezelését a helyi ajánlások alapján a megfelelő tuberculosis-elleni terápiával el kell kezdeni.

Azoknál a betegeknél, akiknél a tuberculosisnak egyszerre több vagy jelentős rizikófaktora van jelen, és a látens tuberculosis teszt negatívnak bizonyul, a golimumab-kezelés megkezdése előtt meg kell fontolni az antituberculotikus terápiát. A tuberculosis elleni kezelés alkalmazása azoknál a betegeknél is megfontolandó a golimumab adásának elkezdése előtt, akiknek a korábbi anamnézisében látens vagy aktív tuberculosis szerepel, és akiknél nem igazolható, hogy a megfelelő kezelést teljes egészében megkapták.

A golimumabbal kezelt betegeknél aktív tuberculosisos esetekről számoltak be a látens tuberculosis-elleni kezelés ideje alatt és a kezelés befejezését követően. A golimumab-kezelésben részesülő betegeknél szorosan monitorozni kell az aktív tuberculosisra utaló jeleket és tüneteket, beleértve az olyan betegeket is, akiknél a látens tuberculosis teszt negatívnak bizonyult, akik látens tuberculosis-elleni kezelést kapnak, vagy akik korábban tuberculosis-elleni kezelésben részesültek.

Minden betegnek tudtára kell adni, hogy amennyiben a golimumab-kezelés során vagy a kezelés után tuberculosisra utaló jelek/tünetek (pl. tartós köhögés, sorvadás/fogyás, hőemelkedés) jelentkeznek, orvoshoz kell fordulnia.

A hepatitis B-vírus reaktiválódása
A hepatitis B-vírust (HBV) krónikusan hordozó (azaz surface-antigén pozitív), TNF-antagonistákat, köztük golimumabot kapó betegeknél előfordult a vírus reaktiválódása. Néhány eset halállal végződött.

A betegeknél a golimumab-kezelés megkezdése előtt vizsgálni kell a HBV-fertőzés meglétét. HBV fertőzöttnek bizonyult betegek esetében tanácsos a B vírushepatitis kezelésében gyakorlott szakorvossal konzultálni.

A golimumab-kezelést igénylő, hepatitis B-vírust hordozó betegeknél a kezelés alatt, valamint a kezelés befejezése után több hónapig szorosan monitorozni kell az aktív hepatitis B-vírus fertőzés okozta jelek és tünetek megjelenését. Nem állnak rendelkezésre megfelelő adatok a HBV-hordozó betegeknek a HBV reaktiválódásának megelőzése céljából a TNF-antagonista-kezeléssel egyidejűleg alkalmazott antivirális terápiájával kapcsolatban. Azoknál a betegeknél, akiknél a HBV reaktiválódik, a golimumab-kezelést meg kell szakítani, és a hatékony antivirális terápia mellett megfelelő szupportív kezelést kell kezdeni.

Rosszindulatú daganatok és lymphoproliferatív betegségek
A TNF-gátló-kezelés lehetséges szerepe a rosszindulatú daganatok kialakulásában nem ismert. Jelenlegi ismereteink alapján a TNF-antagonistákkal kezelt betegeknél a lymphomák, leukaemia vagy egyéb malignitások kifejlődésének lehetséges kockázata nem zárható ki. A TNF-gátló-kezelés elkezdését gondosan mérlegelni kell azoknál a betegeknél, akiknek kórelőzményében rosszindulatú daganat szerepel, illetve megfontolandó a kezelés folytatása, ha a betegnél malignitás alakult ki.

Gyermek- és serdülőkori rosszindulatú daganatok
Forgalomba hozatalt követően a TNF-antagonistákkal kezelt gyermekeknél, serdülőknél és fiatal felnőtteknél (22 éves korig) olykor halálos kimenetelű rosszindulatú daganatokat jelentettek (a kezelés elkezdése ≤ 18 éves kor). Az esetek hozzávetőleg fele lymphoma volt. A többi eset különféle rosszindulatú daganat volt, beleértve az általában immunszuppresszióval együtt járó, ritka, rosszindulatú daganatokat is. A TNF-antagonistákkal kezelt gyermekeknél és serdülőknél nem zárható ki a rosszindulatú daganatok kialakulásának kockázata.

Lymphoma és leukaemia
Az összes TNF-gátlóval (beleértve a golimumabot is) végzett klinikai vizsgálatok kontrollos részei során a TNF-gátlót kapott betegek körében nagyobb számban észleltek lymphomát, mint a kontrollcsoport betegeinél. A Simponi-val rheumatoid arthritisben (RA), arthritis psoriaticában (APs) és spondylitis ankylopoeticában (SA) végzett II.b és III. fázisú klinikai vizsgálatok során a golimumabbal kezelt betegek között a lymphoma incidenciája meghaladta az átlagpopulációban várható értéket. A golimumabbal kezelt betegeknél leukaemiás eseteket jelentettek. A hosszú ideje fennálló, magas aktivitású gyulladásos betegségben szenvedő rheumatoid arthritises betegek esetében a lymphoma, illetve a leukaemia kialakulásának kockázata alapvetően fokozott, ami bonyolítja a kockázat megbecslését.

A forgalomba hozatalt követően ritkán hepatosplenicus T-sejtes lymphomás (HSTCL) eseteket jelentettek egyéb TNF-gátló szerekkel kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont). A T-sejtes lymphoma ezen ritka típusa nagyon agresszív lefolyású és általában halálos kimenetelű. Ezen esetek túlnyomó többsége serdülőkorú és fiatal férfiaknál fordult elő, akik majdnem minden esetben a gyulladásos bélbetegségre egyidejűleg azatioprin- (AZA) vagy 6-merkaptopurin- (6–MP) kezelést is kaptak. Az AZA vagy 6-MP és a golimumab kombinációjának potenciális kockázata megfontolást igényel. A hepatosplenicus T-sejtes lymphoma kialakulásának kockázata TNF-gátlókkal kezelt betegek esetében nem zárható ki.

Lymphomán kívüli malignitások
Az RA-ban, APs-ben, SA-ban és colitis ulcerosában (CU) alkalmazott golimumabbal kapcsolatos II.b és III. fázisú klinikai vizsgálatok kontrollos részeiben a nem lymphomás malignitások (a nem melanoma típusú bőrrák kivételével) incidenciája a golimumab- és a kontrollcsoportban hasonló volt.

Vastagbél dysplasia/carcinoma
Nem ismert, hogy a golimumab-kezelés befolyásolja-e a vastagbél dysplasia vagy carcinoma kialakulásának kockázatát. Minden olyan betegnél, akinél fokozott a vastagbél dysplasia vagy carcinoma kialakulásának kockázata (pl. régóta fennálló colitis ulcerosa, vagy primer sclerotizáló cholangitis), vagy akinek kórtörténetében vastagbél dysplasia vagy carcinoma szerepel, rendszeres időközönként szűrővizsgálatokat kell végezni a kezelés megkezdése előtt valamint a betegség fennállásának ideje alatt. Ennek a szűrővizsgálatnak tartalmaznia kell a colonoscopiát és a biopsiákat, a helyi ajánlásoknak megfelelően. Azoknál a golimumabbal kezelt betegeknél, akiknél újonnan diagnosztizálnak displasiát, az egyén szempontjából alaposan újra kell gondolni az előnyöket és a kockázatokat és át kell gondolni azt, hogy a terápia folytatható-e.

A golimumab alkalmazását súlyos, perzisztáló asztmában szenvedő betegek körében tanulmányozó feltáró klinikai vizsgálatban a golimumabbal kezelt betegek között több malignitást jelentettek, mint a kontrollcsoportban (lásd 4.8 pont). Ennek az eredménynek a jelentősége nem ismert.

Az infliximabot, egy másik TNF-elleni szer alkalmazását közepesen súlyos, illetve súlyos krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD-ben) értékelő feltáró klinikai vizsgálatban, az infliximabbal kezelt betegek körében több malignitásról számoltak be, mint a kontrollcsoportban, elsősorban a tüdőben, illetve a fej-nyaki régióban. Valamennyi beteg kórtörténetében erős dohányzás szerepelt. Így a TNF-elleni szerek bármelyikének alkalmazása körültekintést igényel COPD-s, valamint a malignitások szempontjából az erős dohányzás miatt magasabb kockázatú betegek esetén.

Bőrrákok
Melanomát és Merkel-sejtes carcinomát jelentettek a TNF-gátló szerekkel kezelt betegeknél, beleértve a golimumab is (lásd 4.8 pont). Időszakos bőrvizsgálat javasolt, különösen a bőrrák kockázati tényezőivel rendelkező betegeknél.

Pangásos szívelégtelenség
A TNF-gátlókkal, köztük a golimumabbal kapcsolatban is a pangásos szívelégtelenség súlyosbodásáról és újonnan kialakuló pangásos szívelégtelenségről számoltak be. Néhány eset halálos kimenetelű volt. Egy másik TNF-antagonistával végzett klinikai vizsgálatban a pangásos szívelégtelenség romlását és a pangásos szívelégtelenség következtében kialakuló mortalitás növekedését figyelték meg. A golimumabot nem vizsgálták pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegek körében. A golimumabot körültekintően kell alkalmazni az enyhe szívelégtelenségben szenvedő betegeknél (NYHA I/II. stádium). A betegeket gondosan monitorozni kell, és a golimumab adását abba kell hagyni azoknál a betegeknél, akiknél a szívelégtelenség új tünetei jelennek meg vagy a tünetek rosszabbodnak (lásd 4.3 pont).

Neurológiai események
A TNF-gátló szerek, köztük a golimumab alkalmazása is esetenként a központi idegrendszeri demyelinisatiós kórképek (beleértve a sclerosis multiplexet és a perifériás demyelinisatiós kórképeket is) klinikai tüneteinek és/vagy radiológiai jeleinek kialakulásával vagy exacerbációjával volt összefüggésben. Már meglévő vagy nemrégiben kezdődött demyelinisatiós kórképben szenvedő betegeknél a golimumab-kezelés elkezdése előtt gondosan mérlegelni kell az anti-TNF-kezelés előnyeit és kockázatait. Amennyiben ezek a kórképek kialakulnak, mérlegelni kell a golimumab-kezelés leállítását (lásd 4.8 pont).

Sebészeti beavatkozások
Csak korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre a golimumab-kezelés biztonságosságával kapcsolatban a sebészeti beavatkozáson, köztük az arthroplasztikán átesett betegek körében. A sebészeti beavatkozás tervezésekor figyelembe kell venni a hosszú felezési dőt. A golimumab-kezelés alatt sebészeti

beavatkozást igénylő betegnél figyelni kell a fertőzések kialakulására, és meg kell tenni a megfelelő intézkedéseket.

Immunszuppresszió
TNF-antagonista szerek, így a golimumab esetén is fennáll a lehetősége annak, hogy a TNF, a gyulladást közvetítő, illetve a cellularis immunválaszt moduláló szerepe miatt, hatással van a gazdaszervezet fertőzésekkel és malignus betegségekkel szembeni védekezőképességére.

Autoimmun folyamatok
Az anti-TNF-kezelés miatt kialakuló relatív TNF_{α}-hiány autoimmun folyamat beindulását okozhatja. Amennyiben a golimumab-kezelést követően a betegnél lupus-szerű szindrómára utaló tünetek alakulnak ki, és a két szálú DNS-elleni antitestekre pozitív lesz, a golimumab-kezelést abba kell hagyni (lásd 4.8 pont).

Hematológiai reakciók
A TNF-antagonistákat – beleértve a golimumabot is – kapó betegek körében beszámoltak pancytopeniáról, leukopeniáról, neutropeniáról, agranulocytosisról, aplasticus anaemiáról és thrombocytopeniáról. Minden beteget tájékoztatni kell, hogy azonnal forduljon orvoshoz, amennyiben vér dyscrasiára utaló jeleket és tüneteket észlel (pl. tartós láz, bevérzések, vérzés, sápadtság). A golimumab-kezelés leállítását megerősített, jelentős haematológiai eltérést mutató betegeknél meg kell fontolni.

TNF-antagonisták és anakinra egyidejű alkalmazása
Anakinra és egy másik TNF-gátló szer, az etanercept egyidejű alkalmazásakor, klinikai vizsgálatokban, súlyos fertőzéseket és neutropeniát észleltek, a kedvező klinikai hatás további növekedése nélkül. Az emellett a kombináció mellett jelentkező nemkívánatos események természetéből következően hasonló toxicitás várható az anakinra és más TNF-gátló szer együttes adásakor is. A golimumab és az anakinra kombinálása nem ajánlott.

TNF-antagonisták és abatacept egyidejű alkalmazása
Klinikai vizsgálatokban a TNF-gátlók és az abatacept egyidejű alkalmazása a TNF-antagonistákkal végzett monoterápiákhoz képest a fertőzések, köztük a súlyos fertőzések fokozott kockázatával járt, a klinikai előny további növekedése nélkül. A golimumab és az abatacept kombinálása nem ajánlott.

Egyidejű alkalmazás egyéb biológiai terápiákkal
Nem áll rendelkezésre elegendő információ a golimumab és olyan, egyéb biológiai terápiák egyidejű alkalmazására vonatkozóan, melyeket ugyanazoknak a betegségeknek a kezelésére alkalmaznak, mint a golimumabot. A golimumab és ezen biológiai terápiák egyidejű alkalmazása a fertőzés fokozott kockázatának lehetősége és egyéb lehetséges farmakológiai kölcsönhatások miatt nem javasolt.

Váltás biológiai, a betegség lefolyását módosító rheuma-elleni gyógyszerek (DMARD-ok) között
Elővigyázatosság szükséges, és a betegeket folyamatosan monitorozni kell az egyik biológiai terápiáról a másikra való áttérés esetén, mivel az egymást átfedő biológiai aktivitás tovább fokozhatja a mellékhatások, beleértve a fertőzés kockázatát is.

Védőoltások/terápiás alkalmazású fertőző ágensek
A golimumabbal kezelt betegek kaphatnak védőoltásokat, kivéve az élő kórokozót tartalmazó vakcinákat (lásd 4.5 és 4.6 pont). A TNF-gátló-kezelésben részesülő betegek élő kórokozót tartalmazó vakcinával történő oltása következtében kialakuló oltási reakcióval kapcsolatosan, illetve az élő kórokozót tartalmazó vakcinákkal másodlagosan átvitt fertőzésekkel kapcsolatosan korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Az élő kórokozót tartalmazó vakcinák alkalmazása klinikailag manifesztálódó fertőzések kialakulásához vezethet, a disszeminált fertőzéseket is beleértve.

A terápiás alkalmazású fertőző ágensek egyéb alkalmazása, mint pl. az élő, gyengített baktériumok (pl. hólyagtumorok esetén alkalmazott intravesicalis BCG-kezelés), klinikailag manifesztálódó fertőzések kialakulásához vezethet, a disszeminált fertőzéseket is beleértve. Terápiás alkalmazású fertőző ágensek alkalmazása golimumab-kezeléssel egyidejűleg nem javasolt.

Allergiás reakciók
A forgalomba hozatalt követő alkalmazás során a golimumab beadása után jelentkező, súlyos szisztémás túlérzékenységi reakciókat jelentettek (az anaphylaxiás reakciót is beleértve). Némely esetben ezek a reakciók a golimumab első beadását követően jelentkeztek. Amennyiben anaphylaxiás reakció vagy más, súlyos allergiás reakció alakul ki, a golimumab adását azonnal be kell fejezni, és megfelelő kezelést kell kezdeni.

Latex-szenzitivitás
Az előretöltött injekciós tollon levő tűvédő kupak latexet tartalmazó száraz, természetes gumiból készült, ami a latexre érzékeny egyéneknél allergiás reakciót válthat ki.

Különleges betegcsoportok

Idősek (≥ 65 év)
Az RA-ban, APs-ben, SA-ban és CU-ban végzett III. fázisú vizsgálatokban, a fiatalabb betegekhez képest, a golimumabot kapó 65 éves vagy idősebb betegek körében összességében nem figyeltek meg különbséget a nemkívánatos események, a súlyos nemkívánatos események és a súlyos infekciók tekintetében. Mégis, az idősek kezelését körültekintően kell végezni, kiemelt figyelmet fordítva a fertőzések előfordulására. 45 éves, illetve ennél idősebb betegek nem vettek részt a nem radiológiai axiális spondyloarthritis (nr-axiális SpA) vizsgálatban.

Vese- és májkárosodás
Vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegek körében nem végeztek specifikus vizsgálatokat a golimumabbal. Májkárosodásban szenvedő betegeknek a golimumabot óvatosan kell adni (lásd 4.2 pont).

Gyermekek és serdülők
Védőoltások
Javasolt, hogy amennyiben lehetséges, a golimumab-kezelés megkezdése előtt a gyermekek és serdülők a hatályos védőoltási irányelveknek megfelelően megkapjanak minden védőoltást (lásd fent a Védőoltások/terápiás alkalmazású fertőző ágensek részt).

Ismert hatású segédanyagok
Szorbit
A Simponi szorbitot (E420) tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes fruktózintoleranciában szenvedő betegeknél az egyidejűleg alkalmazott szorbit (vagy fruktóz) tartalmú készítmények vagy a szorbit (vagy fruktóz) táplálékkal történő bevitelének additív hatását figyelembe kell venni (lásd 2. pont).

Poliszorbát 80
A Simponi 0,068 mg poliszorbát 80-at (E433) tartalmaz előretöltött injekciós tollanként. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak (lásd 2. pont).

Lehetséges gyógyszerelési hibák
Fontos, hogy a megfelelő adagban alkalmazzák, az adagolásról szóló pontban előírtak szerint (lásd 4.2 pont). Ügyelni kell arra, hogy a beteg se túl kicsi, se túl nagy adagot ne kapjon.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Egyidejű alkalmazás egyéb biológiai terápiákkal
Nem javasolt a golimumab és egyéb, olyan biológiai terápiák – beleértve az anakinrát és az abataceptet is – együttes alkalmazása, melyeket ugyanazoknak a betegségeknek a kezelésére alkalmaznak, mint a golimumabot (lásd 4.4 pont).

Élő kórokozót tartalmazó vakcinák/terápiás alkalmazású fertőző ágensek
Golimumabbal egyidejűleg nem adhatók élő kórokozót tartalmazó vakcinák (lásd 4.4 és 4.6 pont).

Terápiás alkalmazású fertőző ágensek alkalmazása golimumab-kezeléssel egyidejűleg nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Metotrexát
Habár az RA-ban, APs-ben vagy SA-ban szenvedő betegeknél az egyidejű metotrexát-kezelés a golimumab magasabb dinamikus egyensúlyi állapotú mélyponti koncentrációit eredményezte, az adatok nem utalnak arra, hogy akár a golimumab, akár a metotrexát adagjának megváltoztatására lenne szükség (lásd 5.2 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők
Fogamzóképes nőknek a teherbeesés megelőzése érdekében hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk, és azt az utolsó golimumab adag alkalmazásától számítva még legalább 6 hónapig folyamatosan alkalmazniuk kell.

Terhesség
Mérsékelt (hozzávetőlegesen 400) az olyan, golimumab-hatásnak kitett terhességek száma, amelyek esetében az adatgyűjtés prospektív módon történt és ismert kimenetelű élveszületéssel végződtek – beleértve 220 terhességet is, amelyeknél az első trimeszter alatt fordult elő az expozíció. Egy Észak-Európában, 131 terhesség (és 134 csecsemő) bevonásával végzett, populációalapú vizsgálatban az *in utero* Simponi-expozíciót követően 134/6 (4,5%) esetben fordultak elő jelentős veleszületett rendellenességek, míg a szisztémás, nem biológiai terápia esetében 10823/599 (5,5%) eset fordult elő a vizsgálat általános populációjában előforduló 4,6%-hoz képest. A zavaró tényezők hatásainak kiszűrésével készített korrigált esélyhányados a Simponi vs. a nem biológiai terápia esetében 0,79 (95%-os CI 0,35 – 1,81) volt, a Simponi vs. az általános populáció esetében pedig 0,95 (95%-os CI 0,42 – 2,16) volt.

A TNF-gátló hatása miatt a terhesség alatt adott golimumab befolyásolhatja az újszülöttben kialakuló normális immunválaszt. Az állatkísérletek nem utalnak a terhességet, az embrionális/magzati fejlődést, szülést vagy a szülés utáni fejlődést közvetlenül vagy közvetett módon károsan befolyásoló hatásra (lásd 5.3 pont). A rendelkezésre álló klinikai tapasztalatok korlátozottak. A golimumab csak akkor alkalmazható terhesség alatt, ha ez egyértelműen szükséges.

A golimumab átjut a placentán. A terhesség alatt TNF-gátló monoklonális antitesttel kezelt anyák csecsemőinek a szérumában az antitest 6 hónapig kimutatható volt. Következésképp, ezeknél a csecsemőknél nagyobb lehet a fertőzés kockázata. Az *in utero* golimumab-expozíción átesett csecsemőknek az anya terhessége alatt kapott utolsó golimumab injekciójától számított 6 hónapon belül élő kórokozót tartalmazó vakcina beadása nem ajánlott (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Szoptatás
Nem ismeretes, hogy a golimumab kiválasztódik-e az emberi anyatejbe, vagy lenyelés után felszívódik-e szisztémásan. Kimutatták, hogy a golimumab majmoknál átjut az anyatejbe, és mivel a humán immunglobulinok kiválasztódnak az anyatejbe, az anyának a golimumab-kezelés alatt és az utolsó adag alkalmazásától számítva még legalább 6 hónapig nem szabad szoptatnia.

Termékenység
A golimumabbal nem végeztek termékenységet vizsgáló állatkísérleteket. Egy egerekkel végzett fertilitási vizsgálat, melyben az egér TNF-α funkcionális aktivitását szelektíven gátló, analóg antitestet alkalmaztak, nem jelzett a termékenységre gyakorolt jelentős hatást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Simponi kismértékben befolyásolja a kerékpározáshoz, a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A Simponi alkalmazása után azonban szédülés jelentkezhet (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása
Az RA-ban, APs-ben, SA-ban, nr-axiális SpA-ban és CU-ban végzett kulcsfontosságú (pivotális) vizsgálatok kontrollos szakasza során a jelentett leggyakoribb mellékhatás a felső légúti fertőzés volt, ami a golimumabbal kezelt betegeknél 12,6%-os gyakorisággal, míg a kontrollcsoportnál 11,0%-os gyakorisággal jelentkezett. A golimumabbal összefüggésben jelentett legsúlyosabb mellékhatások között szerepelnek a súlyos fertőzések (beleértve a szepszist, a tüdőgyulladást, a tbc-t, az invazív gombás és opportunista fertőzéseket), a demyelinizációs betegségek, a HBV reaktivációja, a pangásos szívelégtelenség, az autoimmun kórképek (lupus-szerű szindróma), a haematológiai reakciók, a súlyos szisztémás túlérzékenység (beleértve az anaphylaxiás reakciót is), a vasculitis, a lymphoma és a leukaemia (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása
A 2. táblázat a golimumabbal végzett klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követő, világszerte történő alkalmazás kapcsán jelentett mellékhatásokat foglalja össze. A gyógyszermellékhatások a feltüntetett szervrendszerenkénti csoportokon belül az alábbi megegyezés szerinti gyakorisági kategóriáknak megfelelően kerülnek felsorolásra: nagyon gyakori (≥ 1/10); gyakori (≥ 1/100 – < 1/10); nem gyakori (≥ 1/1000 – < 1/100); ritka (≥ 1/10 000 – < 1/1000); nagyon ritka (< 1/10 000), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

2. táblázat
A mellékhatások táblázatos felsorolása

Fertőző betegségek és parazitafertőzések	
Nagyon gyakori:	Felső légúti infekciók (nasopharyngitis, pharyngitis, laryngitis és rhinitis)
Gyakori:	Bakteriális fertőzések (például cellulitis), alsó légúti fertőzés (például pneumonia), vírusfertőzések, (például influenza és herpes), bronchitis, sinusitis, felületes gombafertőzések, abscessus
Nem gyakori:	Szepszis, beleértve a szeptikus sokkot, pyelonephritis
Ritka:	Tuberculosis, opportunista fertőzések (például invazív gombafertőzések [histoplasmosis, coccidioidomycosis, pneumocytosis], bakteriális, atípusos mycobacteriális fertőzés és protozoon fertőzés), hepatitis B reaktiváció, bakteriális arthritis, infektív bursitis
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok	
Nem gyakori:	Neoplasmák (például bőrrák, squamosus sejtes carcinoma és melanocytás naevus)
Ritka:	Lymphoma, leukaemia, melanoma, Merkel-sejtes carcinoma
Nem ismert:	Hepatosplenicus T-sejtes lymphoma*, Kaposi-sarcoma

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori:	Leukopenia (beleértve a neutropeniát is), anaemia
Nem gyakori:	Thrombocytopenia, pancytopenia
Ritka:	Aplasticus anaemia, agranulocytosis
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori:	Allergiás reakciók (bronchospasmus, hypersensitivitás, urticaria), autoantitest pozitivitás
Ritka:	Súlyos szisztémás túlérzékenységi reakciók (beleértve az anaphylaxiás reakciót is), vasculitis (szisztémás), sarcoidosis
Endokrin betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Pajzsmirigy rendellenesség (például hypothyreosis, hyperthyreosis és golyva)
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Emelkedett vércukorszint, emelkedett lipidszint
Pszichiátriai kórképek	
Gyakori:	Depresszió, álmatlanság
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori:	Szédülés, fejfájás, paraesthesia
Nem gyakori:	Egyensúlyzavarok
Ritka:	Demyelinisatiós kórképek (centrális és perifériás), dysgeusia
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
Nem gyakori:	Látászavarok (például homályos látás és látásélesség csökkenés), conjunctivitis, allergiás szemtünetek (például pruritus és irritáció)
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Nem gyakori:	Arrhythmia, ischaemiás koszorúér-betegség
Ritka:	Pangásos szívelégtelenség (újonnan kezdődő vagy rosszabbodó)
Érbetegségek és tünetek	
Gyakori:	Hypertensio
Nem gyakori:	Thrombosis (például mélyvénás és aorta), kipirulás
Ritka:	Raynaud-jelenség
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Gyakori:	Asthma és a kapcsolódó tünetek (például sípoló légzés és bronchialis hyperactivitás)
Nem gyakori:	Interstitialis tüdőbetegség
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori:	Dyspepsia, gastrointestinalis és abdominalis fájdalom, hányinger, gastrointestinalis gyulladásos megbetegedések (például gastritis és colitis), stomatitis
Nem gyakori:	Constipatio, gastrooesophagealis reflux betegség
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Gyakori:	Az alanin-aminotranszferáz- és az aszpartát-aminotranszferáz-szintek emelkedése
Nem gyakori:	Cholelithiasis, májrendellenességek

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Gyakori:	Pruritus, kiütés, alopecia, dermatitis
Nem gyakori:	Bullosus bőrreakciók, psoriasis (újonnan kezdődő psoriasis vagy a már fennálló psoriasis rosszabbodása, palmaris/plantaris és pustulás), urticaria
Ritka:	Lichenoid reakciók, a bőr hámlása, vasculitis (cutan)
Nem ismert:	A dermatomyositis tüneteinek súlyosbodása
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Ritka:	Lupus-szerű szindróma
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Ritka:	Húgyhólyag rendellenességek, vese rendellenességek
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Emlő rendellenességek, menstruációs rendellenességek
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Gyakori:	Láz, asthenia, az injekció beadási helyén jelentkező reakciók (például a beadás helyén kialakuló erythema, urticaria, induratio, fájdalom, véraláfutás, viszketés, irritáció és paraesthesia), mellkasi diszkomfortérzés
Ritka:	Elégtelen gyógyulás
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	
Gyakori:	Csonttörések

* Egyéb TNF-gátló szerekkel megfigyelték.

Ebben a pontban a követés medián időtartama (hozzávetőlegesen 4 év) a golimumab valamennyi alkalmazásánál jellemző. Adagfüggő golimumab alkalmazás esetén a követés medián időtartama változó (hozzávetőlegesen 2 év az 50 mg-os adagnál, hozzávetőlegesen 3 év a 100 mg-os adagnál), mivel előfordulhat, hogy a betegeket másik adagolásra állították át.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Infekciók
A pivotális vizsgálatok kontrollos szakasza során a leggyakoribb mellékhatás a felső légúti fertőzés volt, ami a golimumabbal kezelt betegek 12,6%-ánál fordult elő (a 100 betegévre számított incidencia: 60,8; 95%-os CI: 55,0; 67,1), szemben a kontroll betegek 11,0%-ával (a 100 betegévre számított incidencia: 54,5; 95%-os CI: 46,1; 64,0). A vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos részében, melyek követési időtartamának medián értéke hozzávetőleg 4 év volt, a felső légúti fertőzések 100 betegévre számított incidenciája 34,9 esemény volt (95%-os CI: 33,8; 36,0) a golimumabbal kezelt betegek körében.

A pivotális vizsgálatok kontrollos szakasza során infekciók a golimumabbal kezelt betegek 23,0%-ánál fordultak elő (a 100 betegévre számított incidencia: 132,0; 95% CI: 123,3; 141,1), szemben a kontroll betegek 20,2%-ával (a 100 betegévre számított incidencia: 122,3; 95% CI: 109,5; 136,2). A vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos részében, melyek követési időtartamának medián értéke hozzávetőleg 4 év volt, a fertőzések 100 betegévre számított incidenciája 81,1 esemény volt (95%-os CI: 79,5; 82,8) a golimumabbal kezelt betegek körében.

Az RA-ban, APs-ben, SA-ban illetve nr-axiális SpA-ban szenvedő betegek körében végzett vizsgálatok kontrollos szakaszában súlyos fertőzések a golimumabbal kezelt betegek 1,2%-ánál, valamint a kontrollkezelésben részesülő betegek 1,2%-ánál fordultak elő. A súlyos fertőzések 100 követési betegévre számított incidenciája az RA, APs, SA és nr-axiális SpA vizsgálatok kontrollos

szakaszában 7,3 volt (95%-os CI: 4,6; 11,1) a 100 mg golimumabbal kezelt csoportnál, 2,9 (95%-os CI: 1,2; 6,0) az 50 mg golimumab-csoportnál és 3,6 (95%-os CI: 1,5; 7,0) a placebocsoportnál. A CU vizsgálatok golimumab indukciós kontrollos szakaszában a súlyos fertőzések a golimumabbal kezelt betegek 0,8%-ánál fordultak elő a kontrollkezelési csoport 1,5%-ához képest. A golimumabbal kezelt betegek körében megfigyelt súlyos fertőzések közé tartoznak a tuberculosis, a bakteriális fertőzések, beleértve a szepszist és a pneumoniát, az invazív gombafertőzések és más opportunista fertőzések. E fertőzések közül néhány halálos kimenetelű volt. A pivotális vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos részében, melyek követési idejének medián értéke legfeljebb 3 év volt, a súlyos fertőzések, köztük az opportunista fertőzések és a tbc magasabb incidenciáját figyelték meg a 100 mg golimumabbal kezelt csoportban, mint az 50 mg golimumabbal kezelt csoportban. A súlyos fertőzések 100 betegévre számított incidenciája 4,1 volt (95%-os CI: 3,6; 4,5) a 100 mg golimumabbal kezelt betegek és 2,5 (95%-os CI: 2,0; 3,1) az 50 mg golimumabbal kezelt betegek körében.

Rosszindulatú daganatok
Lymphoma
A golimumabbal kezelt betegek között a pivotális vizsgálatok során a lymphoma incidenciája magasabbnak bizonyult, mint az az átlagpopulációban várható. Ezeknek a vizsgálatoknak a kontrollos és nem kontrollos részében, melyek követési idejének medián értéke legfeljebb 3 év volt, a lymphoma magasabb incidenciáját figyelték meg a 100 mg golimumabbal kezelt betegeknél, mint az 50 mg golimumabbal kezelt betegeknél. Lymphomát 11 betegnél diagnosztizáltak (egyet az 50 mg golimumabbal kezelt csoportban és 10-et a 100 mg golimumabbal kezelt csoportban), ami alapján a 100 követési betegévre eső incidencia (95%-os CI) 0,03 esemény (0,00; 0,15) és 0,13 esemény (0,06; 0,24) sorrendben a 50 mg-os és az 100 mg-os golimumab-csoportban, és 0,00 esemény (0,00; 0,57) a placebocsoportban. A lymphomák nagy része a GO-AFTER vizsgálatban fordult elő, amelybe korábban TNF-gátló-kezelésben részesült, hosszabb kórlefolyású és kezelésre kevésbé reagáló betegeket választottak be (lásd 4.4 pont).

Lymphomán kívüli malignitások
A pivotális vizsgálatok kontrollos részei és a hozzávetőleg 4 évig tartó követés alatt a nem lymphomás malignitások incidenciája (a nem melanoma típusú bőrrák kivételével) hasonlónak bizonyult a golimumab- és a kontrollcsoportban. A nem lymphomás malignitások (kivéve a nem melanóma típusú bőrrákot) incidenciája a hozzávetőleg 4 évig tartó követés során hasonló volt az átlag populációban tapasztalhatóhoz.

A pivotális vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos szakasza során melyeknél a követés medián időtartama legfeljebb 3 év volt, a nem melanoma típusú bőrrákot 5 placebóval kezelt, 10 50 mg golimumabbal és 31 100 mg golimumabbal kezelt betegnél diagnosztizáltak, ami alapján a 100 követési betegévre eső incidencia (95%-os CI) 0,36 (0,26; 0,49) a golimumab esetén összesítve és 0,87 (0,28; 2,04) a placebocsoportban.

A pivotális vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos szakasza során, melyeknél a követés medián időtartama legfeljebb 3 év volt, a melanomán, a nem melanoma típusú bőrrákon és lymphomán kívüli malignitást 5 placebóval kezelt, 21 50 mg golimumabbal és 34 100 mg golimumabbal kezelt betegnél diagnosztizáltak, ami alapján a 100 követési betegévre eső incidencia (95%-os CI) 0,48 (0,36; 0,62) a golimumab esetén összesítve és 0,87 (0,28; 2,04) a placebocsoportban. (lásd 4.4 pont).

Az asthmás betegeknél végzett klinikai vizsgálatokban jelentett esetek
Egy feltáró klinikai vizsgálatban a súlyos, perzisztáló asthmás betegek a 0. héten egy telítő adag (a megállapított terápiás dózis 150%-a) golimumabot kaptak subcutan, amit 52 héten keresztül minden negyedik héten subcutan adott 200 mg, 100 mg vagy 50 mg golimumab követett. A kombinált golimumab terápiás csoportban (n = 230) 8 rosszindulatú daganat fordult elő, míg a placebocsoportban (n = 79) egyet sem jelentettek. Lymphomát 1 betegnél, nem melanomás bőrrákot 2 betegnél, más malignitást 5 betegnél jelentettek. A rosszindulatú daganatok egyik típusánál sem észleltek specifikus halmozódást.

A vizsgálat placebokontrollos részében az összes rosszindulatú daganat 100 követési betegévre eső incidenciája (95%-os CI) 3,19 (1,38; 6,28) volt a golimumab-csoportban. Ebben a vizsgálatban a

lymphoma 100 követési betegévre eső incidenciája (95%-os CI) a golimumabbal kezelt betegeknél 0,40 (0,01; 2,20), a nem melanomás bőrráké 0,79 (0,10; 2,86) és az egyéb malignitásoké 1,99 (0,64; 4,63) volt. A placebocsoportban ezen malignitások 100 követési betegévre eső incidenciája (95%-os CI) 0,00 volt (0,00; 2,94). Ennek az eredménynek a jelentősége nem ismert.

Neurológiai események
A pivotális vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos részében, melyek követési idejének medián értéke legfeljebb 3 év volt, a demyelinisatio magasabb incidenciáját figyelték meg a 100 mg golimumabbal kezelt betegek csoportjában, mint az 50 mg golimumabbal kezelt betegek csoportjában (lásd 4.4 pont).

Májenzimszint-emelkedés
Az RA és APs pivotális vizsgálatok kontrollos szakasza alatt a golimumabbal kezelt és a kontroll betegek hasonló hányadánál (a betegek 22,1-27,4%-ánál) jelentkezett az ALAT enyhe emelkedése (a normálérték felső határát több mint 1-szeresen de kevesebb mint 3-szorosan meghaladó emelkedés). Az SA és az nr-axiális SpA vizsgálatban több golimumabbal kezelt betegnél észleltek kismértékű ALAT-emelkedést (26,9%), mint a kontrollcsoportban (10,6%). Az RA és APs pivotális vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos szakasza alatt, melyek követésének mediánja hozzávetőleg 5 év volt, a kismértékű ALAT-emelkedés incidenciája hasonló volt a golimumabbal kezelt betegek és a kontrollok között az RA és az APs vizsgálatokban. A CU pivotális vizsgálatok golimumab indukciós, kontrollos szakasza alatt a golimumabbal kezelt és a kontroll betegek hasonló hányadánál (sorrendben a betegek 8,0%-6,9%-ánál) jelentkezett az ALAT enyhe emelkedése (a normálérték felső határát több mint 1-szeresen de kevesebb mint 3-szorosan meghaladó emelkedés). A CU pivotális vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos szakaszai alatt, melyek medián követése hozzávetőleg 2 év volt, a kismértékű ALAT-emelkedést mutató betegek aránya 24,7% volt a golimumabbal kezelt betegek esetében a CU vizsgálat fenntartó szakasza során.

Az RA és az SA pivotális vizsgálatok kontrollos szakasza alatt a normálérték felső határát legalább 5-szörösen meghaladó ALAT-eleváció nem volt gyakori, és több golimumabbal kezelt betegnél fordult elő (0,4%-0,9%), mint kontroll betegnél (0,0%). Az APs populációban ezt a trendet nem észlelték. Az RA, APs és SA pivotális vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos szakasza alatt, melyek követésének mediánja hozzávetőleg 5 év volt, a normálérték felső határát legalább 5-szörösen meghaladó ALAT-eleváció incidenciája hasonlóan alakult a golimumabbal kezelt és a kontroll betegeknél. Ez az emelkedés általában nem járt tünetekkel, az eltérések pedig a golimumab adásának folytatásával vagy abbahagyásával, illetve az egyidejűleg adott gyógyszerek módosításával csökkentek, illetve megszűntek. A nr-axiális SpA vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos szakaszai alatt (legfeljebb 1 év) egyetlen esetet sem jelentettek. A CU pivotális vizsgálatok golimumab indukciós, kontrollos szakasza alatt a golimumabbal kezelt és a kontroll betegek hasonló hányadánál (sorrendben a betegek 0,3% és -1,0%-ánál) jelentkezett az ALAT-nak a normálérték felső határát ≥ 5-szörösen meghaladó emelkedése. A CU pivotális vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos szakaszai alatt, melyek medián követése hozzávetőleg 2 év volt, a normálérték felső határát ≥ 5-szörösen meghaladó ALAT-emelkedést mutató betegek aránya 0,8% volt a golimumabbal kezelt betegek esetében a CU vizsgálat fenntartó szakasza során.

Az RA, APs, SA és nr-axiális SpA pivotális vizsgálatok során egy, már fennálló májműködési zavarral élő és más, a megítélést zavaró gyógyszerekkel, valamint golimumabbal kezelt betegnél alakult ki nem fertőzéses eredetű, fatális kimenetelű, sárgasággal járó hepatitis az RA vizsgálatban. A golimumab szerepe, mint a kialakuláshoz hozzájáruló, vagy azt súlyosbító faktor, nem zárható ki.

Az injekció beadása helyén fellépő reakciók
A pivotális vizsgálatok kontrollos szakasza alatt a golimumabbal kezelt betegek 5,4%-ánál, míg a kontroll betegeknek 2,0%-ánál jelentkezett az injekció beadásának helyén reakció. A golimumab-elleni antitestek jelenléte növelheti az injekció beadásának helyén fellépő reakciók kockázatát. Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók többsége enyhe vagy közepesen súlyos volt, leggyakoribb megjelenési formája az injekció beadása helyén kialakuló erythema volt. Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók általánosságban nem tették szükségessé a készítménnyel történő kezelés abbahagyását.

Az RA, APs, SA, nr-axiális SpA és súlyos, perzisztáló asztma esetén végzett kontrollos II.b és/vagy III. fázisú vizsgálatok és CU esetén végzett II./III. fázisú vizsgálatok során egyetlen golimumabbal kezelt betegnél sem alakult ki anaphylaxiás reakció.

Autoimmun antitestek
A pivotális vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos szakasza során az 1 évig tartó követés alatt a golimumabbal kezelt betegek 3,5%-ánál, míg a kontroll betegek 2,3%-ánál jelentkezett újonnan ANA-pozitivitás (1:160-as vagy magasabb titernél). A vizsgálat megkezdésekor anti-dsDNS negatív betegeknél az anti-dsDNS antitestek gyakorisága az 1 éves kontroll vizsgálatkor 1,1% volt.

Gyermekek és serdülők
Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis
A golimumab biztonságosságát egy 173, 2-17 éves, pJIA-ban szenvedő beteg bevonásával végzett III. fázisú vizsgálatban értékelték. Az átlagos követési idő hozzávetőlegesen két év volt. Ebben a vizsgálatban a jelentett nemkívánatos események típusa és gyakorisága általában hasonló volt a felnőttek bevonásával végzett RA vizsgálatokban megfigyeltekéhez.

Colitis ulcerosa
A golimumab biztonságosságát egy III. fázisú klinikai vizsgálatban tanulmányozták 69, 4. év és betöltött 18. életév közötti korú, közepesen súlyos vagy súlyos, aktív colitis ulcerosában szenvedő beteg bevonásával. Az ebben a vizsgálatban megfigyelt mellékhatások összhangban voltak a colitis ulcerosában szenvedő felnőtt betegeknél alkalmazott golimumab ismert biztonságossági profiljával.

Feltételezett mellékhatások bejelentése
A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Egy klinikai vizsgálatban legfeljebb 10 mg/ttkg-ig terjedő egyszeri dózisokat adtak be intravénásan, dózis korlátozó toxicitás nélkül. Túladagolás esetén ajánlott a betegnél figyelni a mellékhatások okozta minden jelet és tünetet, és azonnal megfelelő tüneti kezelést kell kezdeni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszánsok, tumor necrosis faktor alfa (TNF-α) gátlók, ATC kód: L04AB06

Hatásmechanizmus
A golimumab egy humán monoklonális antitest, amely a humán TNF-α oldékony és transzmembrán bioaktív formájával is nagy affinitású, stabil komplexet képez, amivel megakadályozza a TNF-α saját receptorához való kötődését.

Farmakodinámiás hatások
Kimutatták, hogy a humán TNF golimumabbal történő megkötése az E-szelektin adhéziós molekula, a vaszkuláris sejt adhéziós molekula (VCAM)-1 és az intercelluláris adhéziós molekula (ICAM)-1 TNF-α indukálta sejtfelszíni expresszióját semlegesíti a humán endothelsejteken. *In vitro* a golimumab gátolta a humán endothelsejtek TNF-indukálta interleukin (IL)-6, IL-8 és granulocyta-macrophag kolónia stimuláló faktor (GM-CSF) szekrécióját is.

A placebocsoporthoz képest megfigyelték a C-reaktív protein (CRP) szintjeinek javulását, és a Simponi-kezelés a kiindulási értékhez viszonyítva jelentősen lecsökkentette a szérumban az IL-6, az

ICAM-1, a mátrix-metalloproteináz (MMP)-3 és a vaszkuláris endotheliális növekedési faktor (VEGF) szintjét, a kontrollkezeléshez képest. A TNF-α-szintje csökkent továbbá az RA-ban és az SA-ban, az IL-8 szintje pedig az APs-ben szenvedő betegeknél. Ezek a változások már a Simponi adásának megkezdését követő első vizsgálatnál (a 4. héten) megfigyelhetők voltak, és általában a 24. hétig is fennmaradtak.

Klinikai hatásosság

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis
A Simponi biztonságosságát és hatásosságát 173, aktív, legalább 5 ízületet érintő pJIA-ban szenvedő, és MTX-kezelésre nem megfelelő választ adó gyermek és serdülő (2. és betöltött 18. életév közötti korú) bevonásával egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos, megvonási vizsgálatban (GO-KIDS) értékelték. A JIA sokízületi formájában szenvedő gyermekek (rheumatoid faktor pozitív vagy negatív polyarthritis, extendáló oligoarthritis, juvenilis arthritis psoriatica vagy jelenleg szisztémás tünetek nélküli szisztémás JIA) bevonásával végezték a vizsgálatot. Az érintett ízületek kiindulási medián mennyisége 12 volt, és a medián CRP 0,17 mg/dl volt.

A vizsgálat első része egy 16 hetes, nyílt elrendezésű szakaszból állt, amelyben a vizsgálatba bevont 173 gyermek 30 mg/m^2 (maximum 50 mg) Simponi-t kapott subcutan 4 hetente, valamint MTX-ot. A 16. héten az Amerikai Rheumatológiai Kollégium (ACR) kritériumai szerint megállapított Ped 30 választ elérő 154 gyermek lépett be a vizsgálat második, randomizált, megvonásos részébe és kapott 30 mg/m^2 (maximum 50 mg) Simponi-t + MTX-ot vagy placebót + MTX-ot 4 hetente. A betegség fellángolása után a gyermekek 30 mg/m^2 (maximum 50 mg) Simponi-t + MTX-ot kaptak. A 48. héten a gyermekek beléptek a vizsgálat hosszútávú kiterjesztésébe.

Ebben a vizsgálatban a gyermekek ACR Ped 30, 50, 70 és 90 válaszokat mutattak már a 4. héten.

A 16. héten a gyermekek 87%-a volt ACR Ped 30 választ adó, és a gyermekek 79%-a volt ACR Ped 50 választ adó, 66%-a ACR Ped 70 választ adó és 36%-a ACR Ped 90 választ adó. A 16. héten a gyermekek 34%-ánál vált inaktívvá a betegség a következő kritériumok mindegyikének teljesülésével: egyik ízületnél sincs aktív arthritis; nincs JIA-nak tulajdonítható láz, kiütés, serositis, splenomegalia, hepatomegalia vagy generalizált lymphadenopathia; nincs aktív uveitis; normális vérsejtsüllyedés (< 20 mm/óra) vagy CRP (< 1,0 mg/dl); az orvos általános értékelése a betegség aktivitásáról (≤ 5 mm a vizuális analóg skálán [VAS]); a reggeli ízületi merevség időtartama < 15 perc.

A 16. héten valamennyi ACR Ped komponens klinikailag releváns javulást mutatott a kiinduláshoz képest (lásd 3. táblázat).

3. táblázat
Az ACR Ped komponenseknél tapasztalt javulás a kiinduláshoz képest a 16. héten[a]

	A javulás medián százalékos értéke
	Simponi 30 mg/m^2 n[b] = 173
Az orvos általános értékelése a betegség aktivitásáról (VAS[c] 0-10 cm)	88%
Vizsgálati alany/szülő általános értékelése a jó közérzetről (VAS 0-10 cm)	67%
Aktív ízületek száma	92%
Korlátozott mozgástartományú ízületek száma	80%
Fizikai funkció CHAQ[d]-val meghatározva	50%
ESR (mm/óra)[e]	33%

[a] kiindulás = 0. hét
[b] az „n” a vizsgálatban résztvevő betegek számát jelzi
[c] VAS (Visual Analogue Scale): vizuális analóg skála
[d] CHAQ (Child Health Assessment Questionaire): gyermek egészségügyi kérdőív
[e] ESR (erythrocyte sedimentation rate) (mm/óra): vérsejtsüllyedés (milliméter/óra)

Az elsődleges végpontot, azoknak a gyermekeknek az arányát, akik a 16. héten ACR Ped 30 válaszadók voltak, és akiknél nem fordult elő a betegség fellángolása a 16. hét és a 48. hét között, nem érték el. A gyermekek többségénél nem fordult elő a betegség fellángolása a 16. és a 48. hét között (59% a Simponi + MTX- és 53% a placebo + MTX csoportban; p = 0,41).

Az elsődleges végpont tekintetében a kiindulási CRP-szintek (≥ 1 mg/dl a < 1 mg/dl-hez viszonyítva) alapján végzett, előre meghatározott alcsoportelemzések a betegség fellángolásának nagyobb mértékét mutatták a placebo + MTX-tal kezelt vizsgálati alanyoknál a Simponi + MTX-tal kezelt vizsgálati alanyokhoz képest, akiknél a kiindulási CRP≥ 1 mg/dl volt (87% a 40%-hoz képest, p = 0,0068).

A 48. héten a Simponi + MTX és a placebo + MTX csoportban a gyermekek 53%-a és 55%-a adott ACR Ped 30 választ, valamint a Simponi + MTX és a placebo + MTX csoportban a gyermekek 40%-a, illetve 28%-a ért el betegség inaktivitást.

Felnőttkori rheumatoid arthritis
A Simponi hatásosságát több mint 1500, olyan ≥ 18 éves beteg bevonásával végzett, három, multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat demonstrálta, amelyekben a résztvevők az Amerikai Rheumatológiai Kollégium (ACR) kritériumai szerint megállapított diagnózis alapján a szűrés előtt már legalább 3 hónapja közepesen súlyos vagy súlyos, aktív RA-ban szenvedtek. A betegeknek legalább 4 duzzadt és 4 nyomásérzékeny ízületük volt. A Simponi-t vagy a placebót minden 4. héten subcutan adták be.

A GO-FORWARD vizsgálatban 444 olyan beteg vett részt, akiknek RA-ja aktív maradt a beállított, heti legalább 15 mg metotrexát ellenére, és korábban nem kezelték őket TNF-elleni szerrel. A betegek random módon kerültek az alábbi csoportokba: placebo + metotrexát, 50 mg Simponi + metotrexát, 100 mg Simponi + metotrexát vagy 100 mg Simponi + placebo. A placebót + metotrexátot kapó betegeket a 24. hét után Simponi 50 mg + metotrexát terápiára állították át. Az 52. héten a betegek bekerültek a vizsgálat meghosszabbításaként folytatódó, hosszútávú, nyílt szakaszába.

A GO-AFTER 445 olyan beteget vizsgált, akiket korábban az anti-TNF szerek, az adalimumab, az etanercept vagy az infliximab valamelyikével vagy többel is kezelték már. Random módon osztották őket a placebo-, az 50 mg- vagy a 100 mg Simponi-csoportba. A vizsgálat alatt a betegek folytathatták az egyidejű DMARD terápiát metotrexáttal, szulfaszalazinnal (SSZ) és/vagy hidroxiklorokinnal (HCQ). A korábbi TNF-elleni kezelés megszakításának megállapított okai a következők voltak: a hatásosság hiánya (58%), intolerancia (13%) és/vagy a biztonságosságon, illetve a hatásosságon kívüli okok (29%, elsősorban anyagi okok).

A GO-BEFORE vizsgálat 637, aktív RA-ban szenvedő, korábban metotrexáttal nem kezelt beteg eredményét értékelte, akik korábban nem részesültek TNF-gátló-kezelésben. A betegeket random módon placebo + MTX, 50 mg Simponi + MTX, 100 mg Simponi + MTX vagy 100 mg Simponi + placebo csoportba osztották be. Az 52. héten a betegek bekerültek a vizsgálat meghosszabbításaként folytatódó, hosszútávú, nyílt szakaszába, melyben az eddig placebo + MTX-kezelést kapott betegek közül azoknál, akiknek legalább egy ízületük érzékeny vagy duzzadt volt, áttértek az 50 mg Simponi + MTX kezelésre.

A GO-FORWARD vizsgálatban a kiegészített elsődleges („co-primary”) végpontok a 14. hétre az ACR 20 választ elérő betegek százalékaránya, valamint a 24. hétre az egészségi állapotot értékelő kérdőív (Health Assessment Questionnaire – HAQ) alapján a kiindulási állapothoz viszonyított javulás voltak. A GO-AFTER vizsgálatban az elsődleges végpont a 14. hétre az ACR 20 választ elérő betegek százalékaránya volt. A GO-BEFORE vizsgálatban a kiegészített elsődleges („co-primary”) végpontok a 24. hétre az ACR 50 választ elérő betegek százalékaránya, valamint az 52. hétre a van der Heijde által módosított Sharp (vdH-S) pontszám alapján a kiindulási állapothoz viszonyított változás voltak. Az elsődleges végpont(ok) mellett értékelték továbbá a Simponi-kezelésnek az arthritis okozta jelekre és tünetekre, a radiológiai válaszra, a fizikális funkcióra és az egészségfüggő életminőségre gyakorolt hatását.

Általánosságban elmondható, hogy a hatásosságban nem találtak klinikailag számottevő különbséget a metotrexáttal együtt adott 50 mg-os, illetve 100 mg-os adagot tartalmazó Simponi adagolási rendek esetén a GO-FORWARD és a GO-BEFORE vizsgálatban a 104. hétig, valamint a GO-AFTER vizsgálatban a 24. hétig. Mindegyik RA vizsgálatban, a vizsgálati elrendezéstől függően, a vizsgálat hosszú távú kiterjesztése során a vizsgáló orvos megítélésétől függően a betegek az 50 mg-os vagy a 100 mg-os Simponi adagra válthattak.

Jelek és tünetek

Az 50 mg-os Simponi dózissal kapcsolatos legfontosabb, a 14., 24. és 52. héten a GO-FORWARD, GO-AFTER és GO-BEFORE vizsgálatban mért ACR-eredményeket a 4. táblázat tünteti fel, és az alábbiakban kerül ismertetésre. Klinikai választ már a kezdő Simponi adag beadása utáni első kontroll vizsgálatnál (a 4. héten) megfigyeltek.

A GO-FORWARD-ban az 50 mg Simponi + metotrexátra randomizált 89 betegből 48 beteg kapta továbbra is ezt a kezelést a 104. héten. Közülük sorrendben 40, 33 és 24 beteg mutatott ACR 20/50/70 választ a 104. héten. A vizsgálatban bennmaradó és Simponi-val kezelt betegeknél hasonló ACR 20/50/70 válaszarány volt megfigyelhető a 104. héttől a 256. hétig.

A GO-AFTER-ben a Simponi-csoportban a betegek nagyobb arányban érték el az ACR 20 választ, mint a placebocsoportban, függetlenül attól, hogy milyen okból szakítottak meg egy vagy több korábbi anti-TNF-terápiát.

4. táblázat
A GO-FORWARD, a GO-AFTER és a GO-BEFORE kontrollos szakaszának legfontosabb hatásossági eredményei

	GO-FORWARD Aktív RA a MTX ellenére		GO-AFTER Aktív RA, amit korábban egy vagy több anti-TNF-szerrel kezeltek		GO-BEFORE Aktív RA, amit MTX-tal korábban nem kezeltek	
	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n[a]	133	89	150	147	160	159
A kezelésre reagálók aránya, a betegek %-ában						
ACR 20						
14. hét	**33%**	**55%***	**18%**	**35%***	NA	NA
24. hét	28%	60%*	16%	31% p = 0,002	49%	62%
52. hét	NA	NA	NA	NA	52%	60%
ACR 50						
14. hét	10%	35%*	7%	15% p = 0,021	NA	NA
24. hét	14%	37%*	4%	16%*	**29%**	**40%**
52. hét	NA	NA	NA	NA	36%	42%
ACR 70						
14. hét	4%	14% p = 0,008	2%	10% p = 0,005	NA	NA
24. hét	5%	20%*	2%	9% p = 0,009	16%	24%
52. hét	NA	NA	NA	NA	22%	28%

[a] Az n a randomizált betegeket jelzi; az egyes végpontok szempontjából értékelhető betegek tényleges száma az időpontoktól függően változhat.

* $p \leq 0,001$

NA: (nem értelmezhető)

A GO-BEFORE-ban a közepesen súlyos vagy súlyos rheumatoid arthritises betegek elsődleges analízise (az ACR50 válasz összehasonlítása az összesített 50 mg és 100 mg Simponi + MTX-csoportok, valamint az MTX-monoterápia esetén) a 24. héten nem volt statisztikailag szignifikáns (p = 0,053). Az 52. héten, a teljes populációban, az 50 mg Simponi + MTX-csoportban az ACR választ elérők százalékaránya általában magasabb volt, de nem különbözött szignifikánsan az

MTX-monoterápiával elért eredményektől (lásd 4. táblázat). További analíziseket végeztek az említett súlyos, aktív és progresszív rheumatoid arthritisben szenvedő betegpopulációt jellemző alcsoportokban. A teljes populációhoz viszonyítva az említett betegpopulációban, az 50 mg Simponi + MTX-csoportban általában nagyobb hatást mutattak ki, mint az MTX-monoterápiás csoportban.

A GO-FORWARD és GO-AFTER vizsgálatokban, mindegyik előre meghatározott időpontban, a 14. és a 24. héten is klinikailag jelentős és statisztikailag szignifikáns válaszok születtek a DAS28-as betegség aktivitási skálán (Disease Activity Scale – DAS) ($p \leq 0,001$). Azoknál a betegeknél, akik azon a Simponi-kezelésen maradtak, amelyre a vizsgálat megkezdésekor randomizálták őket, a DAS28 válasz a 104. hétig mindvégig megtartott volt. A vizsgálatban bennmaradó és Simponi-val kezelt betegeknél a DAS28 válaszok hasonlóak voltak a 104. héttől a 256. hétig.

A GO-BEFORE-ban, az ACR 70 válasz folyamatos 6 hónapos időszakon át történő megmaradásaként definiált, jelentős klinikai választ mértek. Az 52. héten az 50 mg Simponi + MTX-csoportban lévő betegek 15%-a jelentős klinikai választ ért el a placebo + MTX-csoport 7%-ához képest ($p = 0,018$). A 159, 50 mg Simponi + MTX-csoportba randomizált beteg közül 96 még kezelés alatt állt a 104. héten. Közülük, sorrendben 85, 66 és 53 beteg ért el ACR 20/50/70 választ a 104. héten. A vizsgálatban bennmaradó és Simponi-val kezelt betegeknél hasonló ACR 20/50/70 válaszarány volt megfigyelhető a 104. héttől a 256. hétig.

Radiológiai válasz
A GO-BEFORE-ban a strukturális változás fokának kiértékeléséhez a vdH-S pontszámban a kiindulási értékhez viszonyítva bekövetkezett változást használták, ami egy, a radiológiailag mért ízületi eróziók számát és méretét, továbbá a kéz-/csukló- és lábízületi rés beszűkülésének fokát magába foglaló, strukturális károsodást jelző összetett pontszám. Az 50 mg Simponi adag esetében az 52. héten mért legjelentősebb eredményeket az 5. táblázat tartalmazza.

A Simponi kezelési csoportban, a kontrollcsoporthoz képest, szignifikánsan magasabb volt az új eróziót nem mutató betegek száma, illetve azoké, akiknek a kiindulási értékhez képest mért, összesített vdH-S pontszáma ≤ 0 volt ($p = 0,003$). Az 52. héten megfigyelt radiológiai eredmények a 104. hétig megtartottak voltak. A vizsgálatban bennmaradó és Simponi-val kezelt betegeknél a radiológiailag kimutatható hatás hasonló volt a 104. héttől a 256. hétig.

5. táblázat
Radiológiailag mért átlag (SD) változások a kiindulási értékhez viszonyítva, összesített vdH-S pontszám az 52. héten a GO-BEFORE teljes betegpopulációjában

	Placebo + MTX	**Simponi 50 mg + MTX**
n[a]	**160**	**159**
Összesített pontszám		
Kiindulási érték	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
A kiindulási értékhez viszonyított változás	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Eróziós pontszám		
Kiindulási érték	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
A kiindulási értékhez viszonyított változás	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
JSN pontszám		
Kiindulási érték	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
A kiindulási értékhez viszonyított változás	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

[a] n jelzi a randomizált betegeket
* $p = 0,015$
** $p = 0,044$

Fizikális funkció és az egészséggel összefüggő életminőség
A GO-FORWARD és a GO-AFTER vizsgálatokban a fizikális funkciót és a funkciókiesést a HAQ funkcióvesztési index (DI) alkalmazásával önálló végpontként határozták meg. Ezekben a vizsgálatokban a Simponi-val, a kontrollcsoporthoz képest, a 24. hétre, a HAQ DI a kiindulási állapothoz viszonyítva, klinikailag jelentős és statisztikailag szignifikáns javulást mutatott. Azoknál a betegeknél, akik azon a Simponi-kezelésen maradtak, amelyre a vizsgálat megkezdésekor randomizálták őket, a HAQ funkcióvesztési index-szel mérhető javulás a 104. hétig mindvégig megtartott volt. A vizsgálatban bennmaradó és Simponi-val kezelt betegeknél a HAQ DI javulás hasonló volt a 104. héttől a 256. hétig.

A GO-FORWARD-ban a Simponi-val kezelt betegeknél, a placebót kapókhoz képest az SF-36 fizikális komponens pontszámával mérve az egészségfüggő életminőség klinikailag jelentős és statisztikailag szignifikáns javulását mutatták ki a 24. héten. Azoknál a betegeknél, akik azon a Simponi-kezelésen maradtak, amelyre a vizsgálat megkezdésekor randomizálták őket, az SF-36 fizikális komponens pontszámával mért javulás a 104. hétig mindvégig megtartott volt. A vizsgálatban bennmaradó és Simponi-val kezelt betegeknél az SF-36 fizikális komponens pontszámával mért javulás hasonló volt a 104. héttől a 256. hétig. A GO-FORWARD-ban és a GO-AFTER-ben a fáradékonyság statisztikailag szignifikáns javulását figyelték meg, amit a krónikus betegség kezelése-fáradékonyság skála (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue FACIT-F) funkcionális értékelésével mértek.

Felnőttkori arthritis psoriatica
A Simponi biztonságosságát és hatásosságát a GO-REVEAL multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat értékelte 405, a nem-szteroid gyulladásgátló szerrel (NSAID) vagy DMARD-dal történő kezelés ellenére is aktív APs-ben szenvedő felnőtt betegnél (≥ 3 duzzadt és ≥ 3 nyomásérzékeny ízület). Az ebben a vizsgálatban résztvevő betegeknél az APs diagnózisát legalább 6 hónappal korábban megállapították, és legalább enyhe fokú psoriasisuk volt.
Az arthritis psoriatica minden altípusából választottak be beteget, beleértve a rheumás csomók nélküli arthritis polyarticularist (43%), az aszimmetrikus perifériás arthritist (30%), a distalis interphalangealis (DIP) ízületeket érintő arthritist (15%), a perifériás arthritisszel járó spondylitist (11%) és az arthritis mutilanst (1%). Korábbi anti-TNF-kezelés nem volt megengedett. A Simponi-t vagy a placebót 4 hetente subcutan alkalmazták. A betegek random módon placebót, 50 mg Simponi-t vagy 100 mg Simponi-t kaptak. A placebót kapó betegek kezelését a 24. hét után 50 mg Simponi-kezelésre váltották. Az 52. héten a betegek beléptek a vizsgálat nyílt, hosszútávú kiterjesztésébe. A betegek körülbelül 48%-a továbbra is állandó adagban kapott metotrexátot (≤ 25 mg/hét). A vizsgálat kiegészített elsődleges („co-primary") végpontjai a 14. héten ACR 20 választ elérő betegek százalékos aránya, valamint a 24. hétre az APs-hoz igazított vdH-S pontszám alapján a kiindulási állapothoz viszonyított összesített változás volt.

Általánosságban elmondható, hogy az 50 mg, illetve a 100 mg Simponi-t tartalmazó adagolási rend között a hatásosság tekintetében nem figyeltek meg klinikailag jelentős különbségeket a 104. hétig. A vizsgálati elrendezéstől függően a betegek a vizsgálat hosszú távú kiterjesztése során a vizsgáló orvos megítélésétől függően az 50 mg-os vagy a 100 mg-os Simponi adagra válthattak.

Jelek és tünetek
Az 50 mg-os dózissal kapcsolatos legfontosabb 14. és 24. heti eredményeket a 6. táblázat tartalmazza, és az alábbiakban kerülnek ismertetésre.

6. táblázat
A GO-REVEAL legfontosabb hatásossági eredményei

	Placebo	50 mg* Simponi
n[a]	113	146
A kezelésre reagálók aránya, a betegek %-ában		
ACR 20		
14. hét	**9%**	**51%**
24. hét	12%	52%

ACR 50		
14. hét	2%	30%
24. hét	4%	32%
ACR 70		
14. hét	1%	12%
24. hét	1%	19%
PASI[b] 75[c]		
14. hét	3%	40%
24. hét	1%	56%

***** $p < 0,05$ minden összehasonlításban;

[a] Az n a randomizált betegeket jelzi; az egyes végpontok szempontjából értékelhető betegek tényleges száma az időpontoktól függően változhat

[b] *Psoriasis kiterjedési és súlyossági index (Psoriasis Area and Severity Index)*

[c] Azon betegek alcsoportja alapján, akiknél a vizsgálat megkezdésekor a testfelszín ≥ 3% érintett volt: a placebocsoportban 79 beteg (69,9%), az 50 mg Simponi-csoportban 109 beteg (74,3%).

A klinikai válaszokat már a Simponi adásának kezdetét követő első kontrollvizsgálatkor (4. hét) megfigyelték. Hasonló ACR 20 válasz elérését figyelték meg a 14. héten a rheumás csomók nélküli arthritis polyarticularis és az aszimmetrikus perifériás arthritis APs-alcsoportba tartozó betegek esetén is. A többi altípusba tartozó betegek száma túl alacsonynak bizonyult az érdemi értékeléshez. A Simponi-val kezelt csoportokban megfigyelt válasz hasonló volt az egyidejűleg metotrexátot kapó, illetve az azt nem kapó betegeknél. A 146, 50 mg Simponi-val kezelt beteg közül 70 a 104. héten még mindig kezelés alatt állt. E 70 beteg közül sorrendben 64, 46 és 31 mutatott ACR 20/50/70 választ. A vizsgálatban bennmaradó és Simponi-val kezelt betegeknél hasonló ACR 20/50/70 válaszarány volt megfigyelhető a 104. héttől a 256. hétig.

A 14. és 24. héten statisztikailag szignifikáns DAS28 válaszokat is észleltek ($p < 0,05$).

A Simponi-val kezelt betegeknél a 24. héten az arthritis psoriaticára jellemző perifériás aktivitást jelző paraméterek javulását (pl. a duzzadt ízületek száma, a fájdalmas/nyomásérzékeny ízületek száma, dactylitis és enthesitis) figyelték meg. A Simponi-kezelés a HAQ DI-vel mért fizikális funkció, valamint az SF-36 fizikális és mentális komponensek összpontszámával mért egészségfüggő életminőség jelentős javulását eredményezte. Azoknál a betegeknél, akik azon a Simponi-kezelésen maradtak, amelyre a vizsgálat megkezdésekor randomizálták őket, a DAS28 és a HAQ DI válasz a 104. hétig mindvégig megtartott volt. A vizsgálatban bennmaradó és Simponi-val kezelt betegeknél a DAS28 és a HAQ DI válaszok hasonlóak voltak a 104. héttől a 256. hétig.

Radiológiai válasz
A kéz és a láb strukturális károsodásának radiológiai kiértékeléséhez az APs-hoz igazított vdH-S pontszámban a kiindulási értékhez viszonyított változást használták a kéz distalis interphalangealis (DIP) ízületeinek hozzáadásával.

Az 50 mg Simponi-val történő kezelés, a placebóval összehasonlítva, csökkentette a perifériás ízületi károsodás progressziójának sebességét, amint az a 24. héten kimutatható volt a kiindulási állapothoz képest mért összesített, módosított vdH-S pontszám alapján (átlag ± SD pontszám 0,27 ± 1,3 volt a placebocsoportnál, összehasonlítva a Simponi-csoportnál mérttel -0,16 ± 1,3; $p = 0,011$). A 146 betegből, akiket az 50 mg Simponi csoportba választottak be, 126 betegnél álltak rendelkezésre az 52. heti radiológiai adatok, akik közül 77%-nál nem mutatkozott progresszió a kiindulási állapothoz képest. A 104. héten 114 betegnél álltak rendelkezésre radiológiai adatok, s közülük 77%-nál nem mutatkozott progresszió a kiindulási állapothoz képest. A vizsgálatban bennmaradó és Simponi-val kezelt betegek között a betegek hasonló arányánál nem mutatkozott progresszió a kiindulási állapothoz képest a 104. héttől a 256. hétig.

Gyermekkori colitis ulcerosa
A Simponi biztonságosságát és hatásosságát egy III. fázisú, multicentrikus, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatban (PURSUIT 2) értékelték, amelybe 2. és betöltött 18. életév közötti korú, közepesen súlyos vagy súlyos, aktív colitis ulcerosában szenvedő gyermekeket és serdülőket vontak be, akiknek

kiindulási teljes Mayo-pontszáma a legalább 6, de legfeljebb 12 volt, endoszkópos részpontszáma pedig ≥ 2 volt. Nem vehettek részt a vizsgálatban azok a gyermekek és serdülők, akik a vizsgálat előtt kaptak TNF-α-gátlót. A 69 résztvevő többsége (97,1%) a colitis ulcerosa kezelése során alkalmazott gyógyszereket kapta (kortikoszteroidok, immunmodulátorok, és/vagy 5-ASA); 52,2% kapott kortikoszteroidot, 88,4% pedig szájon át alkalmazott 5-ASA-t. A résztvevők átlagéletkora 13,4 év volt (tartomány: 4 és betöltött 18. év között). A résztvevők 53,6%-a (37) volt lány. Az átlagos testtömeg 52,4 kg volt (tartomány: 16–107 kg). A golimumabbal kezelt teljes betegpopuláció kiindulási betegségjellemzői jól reprezentálták a közepesen súlyos vagy súlyos, aktív colitis ulcerosában szenvedő gyermekek és serdülők csoportját.

Az indukciós fázisban (a 0. héttől a 6. hétig) a gyermekek a 0. és a 2. héten a testtömegük alapján meghatározott dózisú, subcutan golimumab injekciót kaptak. A ≥45 kg testtömegű gyermekek a 0. héten 200 mg, a 2. héten pedig 100 mg fix indukciós adagot kaptak subcutan. A 45 kg alatti testtömegű gyermekek testfelszínhez igazított indukciós dózisokat kaptak: 120 mg/m^2 sc. (legfeljebb 200 mg) a 0. héten és 60 mg/m^2 sc. (legfeljebb 100 mg) a 2. héten. A 6. héten értékelték a kezelés hatásosságát és biztonságosságát.

A fenntartó fázisban (a 6. héttől az 54. hétig) a golimumabra klinikai választ mutató gyermekek (akiknek a teljes Mayo-pontszáma a kiindulási értékhez képest ≥ 30%-kal és ≥ 3 ponttal csökkent, és ennek során a rectalis vérzés részpontszáma ≥1 ponttal csökkent a kiinduláshoz képest, vagy pedig a rectalis vérzés részpontszáma 0 vagy 1 volt, az endoszkópiás részpontszámot pedig a helyben meghatározott lelet alapján állapították meg) továbbra is 100 mg sc. golimumabot (a ≥ 45 kg testtömegű gyermekek) vagy 60 mg/m^2 sc. golimumabot (a < 45 kg testtömegű gyermekek) kaptak minden 4. héten, az 50. hétig. Azok a gyermekek, akiknél a 6. héten nem jelentkezett klinikai válasz, kiegészítő dózist kaphattak a 6. és a 10. héten, majd a 14. héten a klinikai válasz értékelése határozta meg, hogy folytatták-e a golimumab-kezelést 4 hetente, egészen az 50. hétig. A fenntartó kezelési fázist elkezdő 41 gyermekből 39 folytatta a kezelést az 54. hétig (az ő esetükben került sor a hatásosság teljes Mayo-pontszám általi meghatározására).

A Mayo-skálán mért klinikai remisszió elsődleges végpontját a következőképp határozták meg: a Mayo-pontszám ≤ 2 és egyetlen egyéni részpontszám sem nagyobb mint 1 (a helyi endoszkópos szakorvos által megadott endoszkópiás Mayo-részpontszám alapján). Összesen 22 gyermeknél (31,9%) figyeltek meg klinikai remissziót a 6. héten. A 6. héten klinikai választ mutató betegek 31,7%-ánál figyeltek meg remissziót az 54. héten.

7. táblázat
Kulcsfontosságú hatásossági kimenetelek a PURSUIT 2 vizsgálat indukciós és fenntartó fázisában

PURSUIT 2 – indukciós fázis	
Elsődleges végpont	**Simponi n = 69**
A Mayo-pontszám alapján klinikai remisszióban lévő alanyok a 6. héten[a]	22 (31,9%)
Fő másodlagos végpontok	
Klinikai választ mutató alanyok a 6. héten[b]	39 (56,5%)
Endoszkóppal észlelt gyógyulást mutató alanyok a 6. héten[c]	28 (40,6%)
PURSUIT 2 – fenntartó fázis	
Fő másodlagos végpontok	**Simponi n = 41**
A Mayo-pontszám alapján klinikai remisszióban lévő alanyok az 54. héten[a,e]	13 (31,7%)
Az 54. héten endoszkópos gyógyulást mutató alanyok[c]	15 (36,6%)
Azok a Mayo-pontszám alapján az 54. héten klinikai remisszióban lévő alanyok, akik a 6. héten is remissziót mutattak[a,d,e]	12 (54,5%)

n = a betegek száma

[a] A klinikai remisszió definíció szerint a Mayo-pontszám ≤ 2, és a részpontszámok egyike sem > 1.

[a] A klinikai válasz definíció szerint a Mayo-pontszám csökkenése a kiindulási értékhez képest ≥ 30%-kal és ≥ 3 ponttal, vagy a rectalis vérzés részpontszám-csökkenéssel (≥ 1) a kiinduláshoz képest, vagy pedig 0 vagy 1 rectalis vérzés részpontszámmal egyidejűleg.

[c] Az endoszkópos gyógyulás definíciója: a helyileg végzett endoszkópia alapján az endoszkópia részpontszáma 0 vagy 1.

[d] A nevező az összes olyan alany száma, aki a 6. héten klinikai remisszióban volt.

[e] Klinikai remisszióban nem levőnek tekintették azokat az alanyokat, akiknek az 54. héten hiányzott az endoszkópiás pontszáma.

Felnőttkori colitis ulcerosa

A Simponi hatásosságát két, felnőtteknél végzett, randomizált, kettős vak, placebokontrollos klinikai vizsgálatban értékelték.

Az indukciós klinikai vizsgálatban (PURSUIT – indukciós fázis) olyan közepesen súlyos vagy súlyos fokú, aktív colitis ulcerosában szenvedő betegeket értékeltek (Mayo-pontszám 6-tól 12-ig; endoszkópos részpontszám ≥ 2), akik a hagyományos kezelésekre nem megfelelően reagáltak vagy nem tolerálták ezeket, avagy kortikoszteroidfüggők voltak. A vizsgálat dózismegerősítő részében 761 beteget randomizáltak vagy a 0. héten sc. 400 mg és a 2. héten 200 mg Simponi-t kapó, vagy a 0. héten sc. 200 mg Simponi-t és a 2. héten 100 mg-ot kapó, illetve a 0. és a 2. héten sc. placebót kapó csoportokba. Oralis aminoszalicilátok, kortikoszteroidok és/vagy immunmodulátorok egyidejű alkalmazása stabil dózisokban megengedett volt. Ebben a vizsgálatban a Simponi hatásosságát értékelték a 6. hétig.

A fenntartó klinikai vizsgálat (PURSUIT-Maintenance) eredményei 456 olyan beteg eredményeinek kiértékelésén alapulnak, akik klinikai választ értek el a korábbi, Simponi-val végzett indukciós kezeléssel. A betegeket randomizálták 4 hetente sc. 50 mg Simponi-t, 100 mg Simponi-t vagy placebót kapó csoportba. Oralis aminoszalicilátok és/vagy immunmodulátorok egyidejű alkalmazása stabil dózisokban megengedett volt. A kortikoszteroidok dózisát a fenntartó vizsgálat kezdetekor fokozatosan csökkenteni kellett. Ebben a vizsgálatban a Simponi hatásosságát értékelték az 54. hétig. A fenntartó vizsgálatot az 54. hétig befejező betegek a vizsgálat kiterjesztésében folytatták a kezelést, amelynek hatásosságát a 216. hétig vizsgálták. A vizsgálat kiterjesztésében a hatásosság értékelése a kortikoszteroid-használat változtatásain, az orvos általános értékelésén (PGA, Physician's Global Assessment) a betegség aktivitásáról, és a Gyulladásos Bélbetegség Kérdőívvel (IBDQ) mért életminőség javuláson alapult.

8. táblázat
Meghatározó hatásossági eredmények a PURSUIT vizsgálat indukciós és fenntartó fázisában

PURSUIT – indukciós fázis			
	Placebo n = 251	**Simponi 200/100 mg** n = 253	
A betegek százalékos aránya			
Klinikai választ mutató betegek aránya a 6. héten[a]	30%	51%**	
Klinikai remisszióban lévő betegek aránya a 6. héten[b]	6%	18%**	
Nyálkahártya gyógyulást mutató betegek aránya a 6. héten[c]	29%	42%*	
PURSUIT – fenntartó fázis			
	Placebo[d] n = 154	**Simponi 50 mg** n = 151	**Simponi 100 mg** n = 151
A betegek százalékos aránya			
A válasz fennmaradása (klinikai választ mutató betegek az 54. hétig)[e]	31%	47%*	50%**

Tartós remisszió (a betegek klinikai remisszióban vannak mind a 30., mind az 54. héten)[f]	16%	23%[g]	28%*

n = a betegek száma
** $p \leq 0,001$
* $p \leq 0,01$
[a] Definíció szerint a Mayo-pontszám csökkenése a kiindulási értékhez képest ≥ 30%-kal és ≥ 3 ponttal, a rectalis vérzés részpontszám-csökkenéssel (≥ 1) vagy 0 vagy 1 rectalis vérzés részpontszámmal egyidejűleg.
[b] Definíció szerint Mayo-pontszám ≤ 2, egyéni részpontszám > 1 nélkül.
[c] Definíció szerint 0 vagy 1 endoszkópiás részpontszám a Mayo-skálán.
[d] Kizárólag Simponi indukció.
[e] A betegeket 4 hetente értékelték colitis ulcerosa aktivitás szempontjából részleges Mayo-pontokkal (a válasz hiányát endoszkópiával igazolták). Ezért az a beteg, akinél a válasz fennmaradt, az 54 hetes időtartam alatt minden értékelésnél folyamatos klinikai választ mutatott.
[f] A tartós remisszió eléréséhez a betegnek remisszióban kellett lennie mind a 30., mind az 54. héten (anélkül, hogy az 54 hét során bármikor jelét mutatta volna a klinikai válasz hiányának).
[g] A 80 kg-nál kisebb testtömegű betegek esetében az 50 mg-os fenntartó kezelést kapó betegek nagyobb hányada mutatott tartós klinikai remissziót a placebót kapó betegekhez képest.

Több Simponi-kezelésben részesült beteg mutatott tartós nyálkahártya gyógyulást (nyálkahártya gyógyulást mutató betegek mind a 30. héten, mind az 54. héten) az 50 mg Simponi-t kapó csoportban (42%, nominális $p < 0,05$) és a 100 mg Simponi-t kapó csoportban (42%, $p < 0,005$) a placebocsoporthoz tartozó betegekhez képest (27%).

A betegek 54%-a (247/456) között, akik a PURSUIT-Maintenance vizsgálat kezdetekor egyidejűleg kortikoszteroid-kezelést is kaptak, nagyobb volt az 54 hét alatt tartós klinikai választ mutató, és az 54. héten egyidejűleg kortikoszteroidot nem kapó betegek aránya az 50 mg-os csoportban (38%, 30/78) és a 100 mg-os csoportban (30%, 25/82) a placebocsoporthoz képest (21%, 18/87). A kortikoszteroidot az 54. hétig elhagyó betegek aránya nagyobb volt az 50 mg-os csoportban (41%, 32/78) és a 100 mg-os csoportban (33%, 27/82) a placebocsoporthoz képest (22%, 19/87). A vizsgálat kiterjesztésébe bekerülő betegek körében a kortikoszteroid-kezelést nem igénylő vizsgálati alanyok aránya általában változatlan volt a 216. hétig.

Azok a betegek, akik a 6. héten nem értek el klinikai választ a PURSUIT-Induction vizsgálatokban, 100 mg Simponi-t kaptak 4 hetente a PURSUIT-Maintenance vizsgálatban. A 14. héten ezeknek a betegeknek a 28%-a ért el a részleges Mayo-pontszámmal meghatározott választ (≥ 3 ponttal csökkent az indukció megkezdéséhez képest). Az 54. héten az ezeknél a betegeknél megfigyelt klinikai eredmények hasonlóak voltak a 6. héten klinikai választ elérő betegeknél jelentett klinikai eredményekhez.

A betegségspecifikus Gyulladásos Bélbetegség Kérdőív (IBDQ) alapján mérve a 6. héten a Simponi jelentősen javította az életminőséget a kiindulási értéktől való eltérés alapján. A Simponi fenntartó kezelést kapó betegek között az IBDQ szerint mérve az életminőség javulása fennmaradt az 54. hétig.

A vizsgálat kiterjesztésének kezdetekor (56. hét) Simponi-t kapó betegek hozzávetőlegesen 63%-a maradt a kezelésen a vizsgálat végéig (a golimumab utolsó alkalmazása a 212. héten).

Immunogenitás
Az RA, APs és SA III. fázisú vizsgálatok 52 hete alatt, a golimumabbal kezelt betegek 5%-ánál (105/2062) mutattak ki enzim-immunoassay (EIA) módszerrel a golimumabbal szembeni antitesteket, és azoknál akiknél vizsgálták, ezeknek az antitesteknek majdnem mindegyike *in vitro* neutralizáló volt. A reumatológiai indikációk kapcsán hasonló arányokat tapasztaltak. Az egyidejű metotrexát-kezelés következtében a betegek kisebb hányadánál alakult ki golimumab-elleni antitest, mint a metotrexát nélkül adott golimumab esetén (sorrendben megközelítőleg 3% [41/1235], illetve 8% [64/827]).

Nr-axiális SpA esetén golimumab-elleni antitesteket mutattak ki EIA módszerrel a golimumabbal kezelt betegek 7%-ánál (14/193) az 52. hétig.

A II. és III. fázisú CU vizsgálatok 54 hete alatt a golimumabbal kezelt betegek 3%-ánál (26/946) mutattak ki EIA módszerrel a golimumabbal szembeni antitesteket. Az antitestpozitivitást mutató betegek 68%-ánál (21/31) volt igazolható neutralizáló antitestek jelenléte *in vitro*. Az egyidejű immunmoduláns-kezelés (azatioprin, 6-merkaptopurin és MTX) következtében a betegek kisebb hányadánál alakult ki golimumab-elleni antitest, mint a golimumabot immunmoduláns nélkül kapó betegek esetén (sorrendben 1% (4/308) a 3%-hoz képest (22/638)). A vizsgálat kiterjesztésében bennmaradó és a 228. hétig értékelhető mintával rendelkező betegek közül a golimumabbal kezelt betegek 4%-ánál (23/604) mutattak ki a golimumab-elleni antitesteket. Az antitest-pozitivitást mutató betegek 82%-ánál (18/22) volt *in vitro* igazolható a neutralizáló antitestek jelenléte.

A golimumab-elleni antitestek kimutatására egy gyógyszertoleráns EIA módszert alkalmaztak a pJIA vizsgálatban. A nagyobb érzékenység és a jobb gyógyszer-tolerancia következtében a golimumabbal szembeni antitestek gyakoribb előfordulásának kimutatása volt várható a gyógyszertoleráns EIA módszernél, az EIA módszerhez képest. A III. fázisú pJIA vizsgálatban a 48. hétig a golimumabbal kezelt gyermekek 40%-ánál (69/172) – akiknek többségénél a titer 1:1000-nél alacsonyabb volt – a golimumabbal szembeni antitesteket mutattak ki a gyógyszertoleráns EIA módszerrel. A szérum golimumab-koncentrációkra gyakorolt hatást > 1:100-as titereknél tapasztalták, míg a hatásosságra gyakorolt hatás > 1:1000-es titerekig nem volt kimutatható, bár a > 1:1000 titerű gyermekek száma alacsony volt (n = 8). A golimumabbal szembeni antitestek vizsgálatakor pozitív eredményt mutató gyermekek 39%-ánál (25/65) volt igazolható neutralizáló antitestek jelenléte. A gyógyszertoleráns EIA módszernél nagyobb gyakorisággal előforduló antitestek jelenléte – mivel ezek elsősorban alacsony titerű antitestek voltak – nem gyakorolt kimutatható hatást a gyógyszerszintekre, a hatásosságra és biztonságosságra, így tehát nem tekinthető egy új gyógyszerbiztonságossági szignálnak.

A golimumab-elleni antitestek jelenléte növelheti az injekció beadásának helyén fellépő reakciók kockázatát (lásd 4.8 pont). A golimumab-elleni antitestet termelő betegek kis száma korlátozza a golimumab-antitestek és a klinikai hatásosság és biztonságosság közötti összefüggésre vonatkozó végleges következtetések levonását.

Mivel az immunogenitási elemzések készítmény- és assay-specifikusak, más készítményekre vonatkozó antitest-arányokkal való összehasonlítás nem végezhető.

A gyermekkori colitis ulcerosa III. fázisú vizsgálatában a Simponi-val kezelt betegek 22%-ánál (15/69) mutattak ki a golimumabbal szembeni antitesteket a záró biztonságossági vizitig, gyógyszertoleráns EIA módszer használatával. Az antitesttel rendelkező betegek legtöbbjének alacsony volt a titerértéke. A golimumabbal szembeni antitestek incidenciája hasonló volt a gyermekkori CU, illetve felnőttkori CU esetében. Azoknál a CU-s betegeknél, akiknél golimumab-elleni antitestek termelődtek, általában alacsonyabb volt a golimumab dinamikus egyensúlyi állapotban mért mélyponti szérumkoncentrációja.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás
A golimumabot egészséges egyéneknek vagy RA-ban szenvedő betegeknek, egyszeri adagban a bőr alá adva, a maximális szérumkoncentráció (t_{max}) elérésének medián ideje 2-6 nap közé esett. Egészséges egyéneknek subcutan injekcióban adott 50 mg golimumab maximális szérumkoncentrációja (c_{max}), az átlagot ± a standard deviációt figyelembe véve 3,1 ± 1,4 mikrogramm/ml volt.

Egyszeri, bőr alá történő adást követően 100 mg golimumab felszívódása hasonló volt a felkar, a has és a comb esetében, 51%-os átlagos abszolút biohasznosulással. Mivel a golimumab a subcutan adást követően megközelítőleg dózisarányos farmakokinetikát mutatott, várhatóan egy 50 mg-os és egy 200 mg-os golimumab adag abszolút biohasznosulása is hasonló.

Eloszlás
Egyszeri iv. adagolást követően az átlagos eloszlási térfogat 115 ± 19 ml/ttkg volt.

Elimináció
A golimumab szisztémás clearance-ét 6,9 ± 2,0 ml/nap/ttkg-ra becsülték. A becslések szerint a terminális felezési idő egészséges egyéneknél megközelítőleg 12 ± 3 nap volt, és az RA-ban, APs-ben, SA-ban, vagy CU-ban szenvedő betegeknél is hasonló értékeket figyeltek meg.

Amikor az RA-ban, APs-ben vagy SA-ban szenvedő betegeknek 4 hetente 50 mg golimumabot adtak subcutan, a dinamikus egyensúlyi (steady-state) állapotú szérumkoncentráció a 12. hétre alakult ki. Metotrexát egyidejű alkalmazásával a 4 hetente subcutan adott 50 mg golimumab-kezelés átlagosan (± standard deviáció) kb. 0,6 ± 0,4 mikrogramm/ml-es minimális dinamikus egyensúlyi állapotú szérumkoncentrációt eredményezett a metotrexát-kezelés ellenére aktív RA-ban szenvedő betegeknél, és megközelítőleg 0,5 ± 0,4 mikrogramm/ml-es szérumkoncentrációt az aktív APs-ben, valamint 0,8 ± 0,4 mikrogramm/ml-es szérumkoncentrációt az SA-ban szenvedő betegeknél. Az átlagos mélyponti dinamikus egyensúlyi állapotú szérum golimumab koncentráció az nr-axiális SpA-ban szenvedő betegeknél hasonló volt az SA-ban szenvedő betegeknél megfigyelthez a 4 hetente subcutan adott 50 mg golimumab-kezelés után.

Az RA-ban, APs-ben vagy SA-ban szenvedő, egyidejűleg metotrexátot nem kapó betegeknél a dinamikus egyensúlyi állapotú golimumab-koncentráció 30%-kal lett alacsonyabb, mint a golimumabot metotrexáttal együtt kapó betegeknél. Korlátozott számú, RA-ban szenvedő, 6 hónapon át subcutan golimumabbal kezelt betegnél a metotrexát egyidejű adása kb. 36%-kal csökkentette a golimumab látszólagos clearance-ét. A populációs farmakokinetikai elemzések viszont azt mutatták, hogy a NSAID-ok, a szájon át szedett kortikoszteroidok vagy szulfaszalazin együttes adása nem befolyásolta a golimumab látszólagos clearance-ét.

CU-ban szenvedő betegeknek a 0. és 2. héten adott, sorrendben 200 mg-os és 100 mg-os golimumab indukciós adag, és az ezt követően 4 hetente subcutan alkalmazott 50 mg-os vagy 100 mg-os golimumab fenntartó adag révén a szérum golimumab koncentrációk körülbelül 14 héttel a terápia elkezdése után elérték a dinamikus egyensúlyi (steady-state) állapotot. A fenntartó kezelés során 4 hetente 50 mg vagy 100 mg subcutan adagolt golimumab révén elért átlagos dinamikus egyensúlyi állapot mélyponti szérumkoncentráció sorrendben körülbelül 0,9 ± 0,5 mikrogramm/ml és 1,8 ± 1,1 mikrogramm/ml volt.

4 hetente 50 mg vagy 100 mg subcutan adagolt golimumabbal kezelt CU-s betegeknél immunmodulátorok egyidejűleg történő alkalmazása nem fejtett ki jelentős hatást a golimumab dinamikus egyensúlyi állapotban mért mélypont szintjeire.

Azoknál a betegeknél, akiknél golimumab-elleni antitestek termelődtek, általában alacsony volt a golimumab dinamikus egyensúlyi állapotban mért mélyponti szérumkoncentrációja (lásd 5.1 pont).

Linearitás
Egyszeri intravénás adagolást követően a golimumab RA-ban szenvedő betegeknél megközelítőleg dózisarányos farmakokinetikát mutatott a 0,1-10,0 mg/ttkg-os dózistartományban. Egyszeri sc. adagot követően egészséges alanyoknál szintén megközelítőleg dózisarányos farmakokinetikát mutatott az 50 mg-400 mg-os dózistartományban.

A testtömeg hatása a farmakokinetikára
A testtömegnövekedéssel párhuzamosan a golimumab látszólagos clearance-e növekvő tendenciát mutatott (lásd 4.2 pont).

Gyermekek és serdülők
Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis
A golimumab farmakokinetikáját 173, pJIA-ban szenvedő gyermek bevonásával határozták meg a 2-17 éves életkori tartományban. A pJIA vizsgálatban azok a gyermekek, akik 30 mg/m^2 (maximum 50 mg) golimumabot kaptak subcutan 4 hetente, olyan medián minimális dinamikus egyensúlyi

állapotú golimumab-koncentrációt értek el, amely hasonló volt a különböző korcsoportokban, és amely szintén hasonló vagy enyhén magasabb volt azoknál az RA-ban szenvedő felnőtt betegekénél, akik 50 mg golimumabot kaptak 4 hetente.

A populációs farmakokinetikai/farmakodinámiás modell és szimuláció a pJIA-ban szenvedő gyermekeknél megerősítette a golimumab szérum expozíciók és a klinikai hatásosság közötti összefüggést, és alátámasztja a 4 hetente adott 30 mg/m^2-es golimumab kezelési rendet pJIA-ban szenvedő gyermekek esetében.

Colitis ulcerosa
A golimumab farmakokinetikája hasonló volt a colitis ulcerosában szenvedő felnőtteknél, valamint gyermekeknél és serdülőknél. A populációs farmakokinetikai vizsgálat megerősítette, hogy a Simponi javasolt adagolási protokollja gyermekeknél és serdülőknél hasonló vagy kissé magasabb szérum golimumab-expozíciót eredményezett, mint a felnőtteknél, a testtömeg-tartomány egészében.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, reprodukcióra-, és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A golimumabbal kapcsolatban mutagenitási, állatokon végzett fertilitási vagy hosszú távú karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek.

Az egér TNF-α funkcionális aktivitását szelektíven gátló analóg antitest felhasználásával végzett fertilitási és általános reproduktív funkciós vizsgálatban a vemhes egerek száma csökkent. Nem ismert, hogy ez az eredmény a hímekre és/vagy a nőstényekre gyakorolt hatás következménye-e. Ugyanennek az analóg antitestnek az adását követően egereken végzett fejlődéstoxicitási vizsgálatban valamint golimumabot kapó cynomolgus majmok esetén nem találtak anyai- vagy embryotoxicitásra vagy teratogenitásra utaló jelet.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Szorbit (E420),
hisztidin,
hisztidin-hidroklorid-monohidrát,
poliszorbát 80 (E433),
injekcióhoz való víz.

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.
Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tollat tartsa a dobozában.

A Simponi legfeljebb 25 °C-on, egyszeri alkalommal, legfeljebb 30 napig tárolható, a dobozra nyomtatott, eredeti lejárati dátumot meg nem haladó ideig. Az új lejárati időt (a hűtőszekrényből történő kivétel dátumától számított 30. nap) rá kell írni a dobozra.

A szobahőmérsékleten történő tárolást követően a Simponi-t tilos visszatenni a hűtött tárolóhelyre. A Simponi-t meg kell semmisíteni, ha azt a szobahőmérsékleten történő tároláskor megengedett 30 napon belül nem használták fel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

0,45 ml oldat előretöltött injekciós tollban (1-es típusú üveg), rögzített tűvel (rozsdamentes acél) és tűvédő kupakkal (latexet tartalmazó gumi). Egy előretöltött injekciós tollból 0,1 ml – 0,45 ml nyerhető ki, 0,05 ml-es léptékekkel.
A kiszerelés 1 darab előretöltött injekciós tollat tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések, és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A Simponi egy egyszer használatos, előretöltött injekciós tollban kerül forgalomba. Valamennyi, Simponi-t tartalmazó csomagolás használati útmutatót tartalmaz, amely részletesen leírja az injekciós toll használatát. Az előretöltött injekciós toll alkalmazásával a hűtőszekrényből történő kivételét követően a Simponi befecskendezése előtt 30 percet kell várni, hogy az szobahőmérsékletűre melegedhessen. Az injekciós tollat nem szabad felrázni.

Az oldat átlátszó-enyhén opaleszkáló, és színtelen-halványsárga színű, és kismennyiségű kicsi, áttetsző vagy fehér színű fehérjerészecskét tartalmazhat. A fehérjét tartalmazó oldatok esetén ez nem szokatlan jelenség. Ne alkalmazza a Simponi-t, ha az oldat elszíneződött, zavaros vagy látható idegen szemcséket tartalmaz.

Az előretöltött injekciós tollban lévő Simponi előkészítésére és beadására vonatkozó részletes útmutató a csomagolásban található.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/546/009 1 db előretöltött injekciós toll

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2009. október 1.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2014. június 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (https://www.ema.europa.eu) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Simponi 50 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy 0,5 ml-es előretöltött fecskendő 50 mg golimumabot* tartalmaz.

* Humán IgG1κ monoklonális antitest, amelyet murin hibridoma sejtvonallal állítanak elő, rekombináns DNS technológiával.

Ismert hatású segédanyagok
Egy előretöltött fecskendő 20,5 mg szorbitot (E420) tartalmaz 50 mg-os adagonként.

Egy előretöltött fecskendő 0,075 mg poliszorbát 80-at (E433) tartalmaz 50 mg-os adagonként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció)

Az oldat átlátszó-enyhén opaleszkáló, színtelen-halványsárga színű.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Rheumatoid arthritis (RA)
A Simponi, metotrexáttal (MTX) kombinálva javallott:
- a közepesen súlyos, illetve súlyos aktív rheumatoid arthritis kezelésére felnőtteknél, abban az esetben, ha a betegség lefolyását módosító rheuma-elleni gyógyszerekkel (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARD), beleértve a metotrexátot is, végzett kezelésre adott válasz nem volt megfelelő.
- a súlyos, aktív, progresszív rheumatoid arthritis kezelésére, korábban metotrexáttal nem kezelt felnőtteknél.

A Simponi metotrexáttal kombinációban történő alkalmazásáról bebizonyosodott, hogy röntgenfelvétellel mérhetően csökkenti az ízületi károsodás progressziójának sebességét, és javítja a fizikális funkciót.

Juvenilis idiopathiás arthritis
Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis (pJIA)
A Simponi MTX-tal kombinálva a polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis kezelésére javallott a korábbi MTX-kezelésre nem megfelelően reagáló, 2 éves vagy annál idősebb gyermekeknél.

Arthritis psoriatica (APs)
A Simponi monoterápiában vagy metotrexáttal kombinálva az aktív és progresszív arthritis psoriatica kezelésére javallott felnőtteknél, ha az előzetesen alkalmazott, a betegség lefolyását módosító rheuma-elleni gyógyszerek (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARD) hatása nem volt megfelelő. Kimutatták, hogy a Simponi csökkenti a perifériás ízületi károsodás progressziójának sebességét, amint az a szimmetrikus polyarticularis altípusban szenvedő betegeknél röntgenfelvétellel mérhető volt (lásd 5.1 pont), és javítja a fizikális funkciót.

Axiális spondyloarthritis
Spondylitis ankylopoetica (SA)
A Simponi olyan súlyos, aktív spondylitis ankylopoeticában szenvedő felnőttek kezelésére javallott, akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos kezelésre.

Nem radiológiai axiális spondyloarthritis (nr-axiális SpA)
A Simponi a gyulladás objektív jeleit mutató – melyet emelkedett C-reaktív protein szint (CRP) és/vagy MRI vizsgálati eredmény igazol – súlyos, aktív, nem radiológiai axiális spondyloarthritis kezelésére javallott felnőtteknél, amennyiben az előzetesen alkalmazott nem-szteroid gyulladásgátló gyógyszerrel (NSAID) történt kezelés hatása nem volt megfelelő, vagy NSAID intolerancia áll fenn.

Colitis ulcerosa (CU)
A Simponi közepesen súlyos, illetve súlyos colitis ulcerosa kezelésére javallott olyan felnőtteknél, akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos kezelésre, beleértve a kortikoszteroidokkal és 6-merkaptopurinnal (6-MP) vagy azatioprinnel (AZA) végzett kezelést is, vagy ezeket a kezeléseket nem tolerálják, illetve ezekkel szemben orvosi kontraindikáció áll fenn.

Gyermekkori (paediatric) colitis ulcerosa (pCU)
A Simponi közepesen súlyos, illetve súlyos colitis ulcerosa kezelésére javallott olyan 2 éves vagy annál idősebb, legalább 15 kg testtömegű gyermekeknél és serdülőknél, akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos kezelésre, beleértve a kortikoszteroidokkal és 6-merkaptopurinnal (6-MP) vagy azatioprinnel (AZA) végzett kezelést is, vagy ezeket a kezeléseket nem tolerálják, illetve ezekkel szemben orvosi kontraindikáció áll fenn.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést csak a rheumatoid arthritis, a polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis, az arthritis psoriatica, a spondylitis ankylopoetica, a nem radiológiai axiális spondyloarthritis vagy a colitis ulcerosa diagnosztizálásában és kezelésében jártas szakorvos kezdeményezheti és felügyelheti. A Simponi-val kezelt betegeknek egy betegkártyát kell átadni.

Adagolás

Rheumatoid arthritis
Az 50 mg Simponi havi egy alkalommal, a hónapnak ugyanazon a napján kerül beadásra.
A Simponi-t metotrexáttal együtt kell beadni.

Arthritis psoriatica, spondylitis ankylopoetica, nem radiológiai axiális spondyloarthritis
Az 50 mg Simponi havi egy alkalommal, a hónapnak ugyanazon a napján kerül beadásra.

A fenti indikációk mindegyikére vonatkozóan, a rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a klinikai válasz rendszerint a kezelés 12.-14. hetén belül (3-4 dózis után) jelentkezik. A kezelés folytatását át kell gondolni azon betegek esetében, akiknél ez idő alatt nem mutatkozik a kezelés hatására javulás.

100 kg-ot meghaladó testtömegű betegek
A fenti indikációk mindegyikére vonatkozóan, azoknál a 100 kg-ot meghaladó testtömegű, RA-ban, APs-ben, SA-ban vagy nr-axiális SpA-ban szenvedő betegeknél, akiknél a 3-4 adag beadását követően nem jelentkezik megfelelő klinikai válasz, mérlegelni lehet a golimumab dózisának havi egyszeri 100 mg-ra történő növelését, számolva azzal, hogy bizonyos súlyos mellékhatások kialakulásának kockázata nagyobb a 100 mg-os adag, mint az 50 mg-os adag alkalmazása esetén (lásd 4.8 pont). A kezelés folytatását át kell gondolni azon betegek esetében, akiknél további három-négy 100 mg-os adag beadását követően sem mutatkozik a kezelés hatására javulás.

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis
Az 50 mg Simponi havi egy alkalommal, a hónap ugyanazon napján kerül beadásra, legalább 40 kg testtömegű gyermekeknek. A polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő, 40 kg-nál

alacsonyabb testtömegű gyermekek részére egy 45 mg/0,45 ml-es előretöltött injekciós toll áll rendelkezésre.

A rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a klinikai válasz rendszerint a kezelés 12.-14. hetén belül (3-4 dózis után) jelentkezik. A kezelés folytatását át kell gondolni azon gyermekek esetében, akiknél ez idő alatt nem mutatkozik a kezelés hatására javulás.

Felnőttkori colitis ulcerosa
80 kg-nál kisebb testtömegű betegek
A Simponi kezdő adagja 200 mg, melyet a 2. héten 100 mg követ. A megfelelően reagáló betegeknél 50 mg-ot kell alkalmazni a 6. héten, majd minden ezt követő 4. héten. A nem megfelelően reagáló betegeknél kedvező hatású lehet, ha továbbra is 100 mg-ot kapnak a 6. héten, majd minden ezt követő 4. héten (lásd 5.1 pont).

80 kg vagy ennél nagyobb testtömegű betegek
A Simponi kezdő adagja 200 mg, melyet a 2. héten 100 mg, majd ezután minden 4. héten 100 mg követ (lásd 5.1 pont).

A fenntartó kezelés során a kortikoszteroidok fokozatosan leépíthetőek a klinikai gyakorlati útmutatóknak megfelelően.

A rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a klinikai válasz rendszerint a kezelés 12.-14. hetén belül (4 dózis után) jelentkezik. A kezelés folytatását át kell gondolni azon betegek esetében, akiknél ez idő alatt nem mutatkozik a kezelés hatására javulás.

Gyermekkori (paediatric) colitis ulcerosa (pCU)
A Simponi javasolt dózisát testtömeg alapján kell meghatározni a 2. és betöltött 18. életév közötti korú, colitis ulcerosában szenvedő betegeknél (1. táblázat). A Simponi-t subcutan injekcióban kell beadni.

1. táblázat
A Simponi adagja gyermekkori colitis ulcerosa esetén

A beteg testtömege	**Indukciós dózis**	**Fenntartó dózis A 6. héttől kezdve**	**Fenntartó dózis opcionális csökkentése***
≥ 80 kg	• 200 mg a 0. héten és • 100 mg a 2. héten	• 100 mg négyhetente	Nem értelmezhető
≥ 40 kg és < 80 kg között	• 200 mg a 0. héten és • 100 mg a 2. héten	• 100 mg négyhetente	• 50 mg négyhetente
≥ 15 kg és < 40 kg között	• 100 mg a 0. héten és • 50 mg a 2. héten	• 50 mg négyhetente	• 25 mg négyhetente

* Azoknál a betegeknél, akik az 54. héten vagy azt követően remisszióban vannak, az orvos mérlegelheti a fenntartó dózis csökkentését.

A 25 mg-os dózisú golimumab adagolását és alkalmazását a 45 mg/0,45 ml oldatos injekció előretöltött injekciós tollban kiszerelés alkalmazási előírásának 4.2 pontja tartalmazza.
A 100 mg-os dózisú golimumab adagolását és alkalmazását a 100 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben kiszerelés alkalmazási előírásának 4.2 pontja tartalmazza.
A rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a klinikai válasz általában a kezelés 12–14. hetén belül (4 dózis után) jelentkezik. A kezelés folytatását át kell gondolni azon gyermekek esetében, akiknél ez idő alatt nem mutatkozik a kezelés hatására javulás.

Kihagyott adag
Ha a beteg elfelejti beadni a Simponi-t a tervezett napon, az elfelejtett adagot be kell adni, amint a betegnek eszébe jut. A betegnek el kell mondani, hogy nem alkalmazhat kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

A következő adagot az alábbi útmutatás alapján kell beadni:
- ha a késés kevesebb mint két hét, a beteg adja be magának az elfelejtett adagját, és tartsa magát az eredeti beadási tervhez.
- ha a késés meghaladja a két hetet, a beteg adja be magának az elfelejtett adagját, és az injekció beadásának időpontjához kell igazítani az új beadási tervet.

Különleges betegcsoportok
Idősek (≥ 65 év)
Időseknél dózismódosítás nem szükséges.

Vese- és májkárosodás
A Simponi-t nem vizsgálták ezekben a betegcsoportokban. Adagolásra vonatkozó ajánlás nem adható.

Gyermekek és serdülők
A Simponi biztonságosságát és a hatásosságát 18 évesnél fiatalabb betegek esetében nem igazolták a pJIA-tól és a pCU-tól eltérő indikációkra vonatkozóan. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.
A Simponi-nak nincs releváns alkalmazása 2 év alatti gyermekeknél pJIA vagy pCU esetén.

Az alkalmazás módja
A Simponi subcutan alkalmazandó. A subcutan injekciós technika megfelelő gyakorlását követően a beteg beadhatja magának az injekciót, ha azt a kezelőorvos helyénvalónak tartja, szükség esetén orvosi ellenőrzés mellett. A betegnek meg kell mondani, hogy a csomagolásban található betegtájékoztatóban szereplő részletes használati útmutatónak megfelelően a Simponi teljes mennyiségét adja be. Amennyiben több injekció szükséges, az injekciókat más-más testtájba kell beadni. Az előretöltött fecskendő egyszeri alkalmazásra való, egy betegnél, és a felhasználás után azonnal ki kell dobni.

A beadásra vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Aktív tuberkulózis (tbc) vagy egyéb súlyos infekció, így pl. szepszis és opportunista fertőzések (lásd 4.4 pont).

Közepesen súlyos vagy súlyos szívelégtelenség (NYHA III/IV. stádium) (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség
A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Infekciók
A betegeknél a golimumab-kezelés megkezdése előtt, a kezelés alatt és a kezelés befejezése után gondosan figyelni kell az infekciókra, beleértve a tuberculosist is. Mivel a golimumab eliminációja akár 5 hónapot is igénybe vehet, az ellenőrzést ebben az időszakban is folytatni kell. Amennyiben a betegnél súlyos infekció vagy szepszis alakul ki, a golimumab-kezelést tilos tovább folytatni (lásd 4.3 pont).

A golimumab nem adható klinikailag jelentős, aktív fertőzésben szenvedő betegeknek. A golimumab alkalmazását alaposan mérlegelni kell olyan betegeknél, akik krónikus fertőzésben szenvednek vagy kórtörténetükben rekurrens fertőzés szerepel. A betegeket szükség szerint fel kell világosítani a fertőzések potenciális rizikófaktorairól, hogy amennyire lehetséges elkerülhessék azokat.

A TNF-blokkolót kapó betegek fogékonyabbak a súlyos fertőzésekre.

A golimumabbal kezelt betegeknél bakteriális (beleértve a szepszist és a pneumoniát is), mycobacterialis (beleértve a tbc-t is), invazív gomba- és opportunista fertőzéseket, köztük halálos kimenetelűeket is jelentettek. A súlyos fertőzések közül némelyik olyan betegeknél fordult elő, akik egyidejűleg immunszuppresszív kezelésben részesültek, ami az alapbetegségük mellett fertőzésekre hajlamosíthat. Azok a betegek, akiknél a golimumab-kezelés alatt friss infekciót észlelnek, szoros megfigyelést és teljeskörű kivizsgálást igényelnek. Amennyiben egy betegnél új, súlyos infekció vagy szepszis fejlődik ki, a golimumab adását meg kell szakítani, és a fertőzés gyógyulásáig megfelelő antimikróbás vagy gomba-elleni kezelést kell alkalmazni.

Amennyiben a beteg olyan területen tartózkodott vagy olyan területre utazott, ahol az invazív gombafertőzések, mint pl. histoplasmosis, coccidioidomycosis vagy blastomycosis endémiásak, a golimumab-kezelés megkezdése előtt a golimumab-terápia előnyeit és kockázatait alaposan mérlegelni kell. Ha a golimumabbal kezelt, kockázatnak kitett betegeknél súlyos szisztémás megbetegedés jelentkezik, invazív gombás fertőzésre kell gyanakodni. Ha lehetséges, ezeknél a betegeknél az invazív gombás fertőzések kezelésében jártas szakorvossal konzultálva kell felállítani a diagnózist és az empirikus gombaellenes kezelést alkalmazni.

Tuberculosis
A golimumabbal kezelt betegeknél tuberculosisról számoltak be. Meg kell jegyezni, hogy ezeknek a beszámolóknak a többségében a tuberculosis extrapulmonális volt, ami lokális vagy disszeminált betegség formájában jelentkezett.

A golimumab-kezelés megkezdése előtt minden betegnél vizsgálni kell mind az aktív, mind az inaktív („látens”) tuberculosis meglétét. A kivizsgálásnak arra vonatkozó részletes anamnézist is kell tartalmaznia, hogy a beteg személyes kórtörténetében szerepel-e tuberculosis, illetve arra, hogy korábban kerülhetett-e kapcsolatba tuberculosissal, valamint részesült-e korábban és/vagy részesül-e jelenleg immunszuppresszív terápiában. Minden betegnél megfelelő szűrővizsgálatok, mint a tuberculin bőrteszt vagy vérvizsgálat és mellkasröntgen elvégzése szükséges (a helyi ajánlások alkalmazhatók). Javasolt, hogy ezeknek a vizsgálatoknak az elvégzése kerüljön feltüntetésre a betegkártyán. A felírást végző orvosoknak nem szabad elfeledkezniük az álnegatív tuberculin bőrteszt-eredmények lehetséges kockázatáról, különösen a súlyos betegségben szenvedő vagy immunhiányos betegek esetén.

Aktív tuberculosis diagnosztizálása esetén a golimumab-kezelést tilos elkezdeni (lásd 4.3 pont)!

Amennyiben látens tuberculosis gyanúja merül fel, a tuberculosis kezelésében jártas szakorvossal kell konzultálni. Az alább leírt esetek mindegyikében igen körültekintően kell mérlegelni a golimumab-terápia előny/kockázat arányát.

Inaktív („látens”) tuberculosis diagnosztizálása esetén a golimumab-kezelés megkezdése előtt a látens tuberculosis kezelését a helyi ajánlások alapján a megfelelő tuberculosis-elleni terápiával el kell kezdeni.

Azoknál a betegeknél, akiknél a tuberculosisnak egyszerre több vagy jelentős rizikófaktora van jelen, és a látens tuberculosis teszt negatívnak bizonyul, a golimumab-kezelés megkezdése előtt meg kell fontolni az antituberculotikus terápiát. A tuberculosis-elleni kezelés alkalmazása azoknál a betegeknél is megfontolandó a golimumab adásának elkezdése előtt, akiknek a korábbi anamnézisében látens vagy aktív tuberculosis szerepel, és akiknél nem igazolható, hogy a megfelelő kezelést teljes egészében megkapták.

A golimumabbal kezelt betegeknél aktív tuberculosisos esetekről számoltak be a látens tuberculosis elleni kezelés ideje alatt és a kezelés befejezését követően. A golimumab-kezelésben részesülő betegeknél szorosan monitorozni kell az aktív tuberculosisra utaló jeleket és tüneteket, beleértve az olyan betegeket is, akiknél a látens tuberculosis teszt negatívnak bizonyult, akik látens tuberculosis elleni kezelést kapnak, vagy akik korábban tuberculosis elleni kezelésben részesültek.

Minden betegnek tudtára kell adni, hogy amennyiben a golimumab-kezelés során vagy a kezelés után tuberculosisra utaló jelek/tünetek (pl. tartós köhögés, sorvadás/fogyás, hőemelkedés) jelentkeznek, orvoshoz kell fordulnia.

A hepatitis B-vírus reaktiválódása
A hepatitis B-vírust (HBV) krónikusan hordozó (azaz surface-antigén pozitív), TNF-antagonistákat, köztük golimumabot kapó betegeknél előfordult a vírus reaktiválódása. Néhány eset halállal végződött.

A betegeknél a golimumab-kezelés megkezdése előtt vizsgálni kell a HBV-fertőzés meglétét. HBV fertőzöttnek bizonyult betegek esetében tanácsos a B vírushepatitis kezelésében gyakorlott szakorvossal konzultálni.

A golimumab-kezelést igénylő, hepatitis B-vírust hordozó betegeknél a kezelés alatt, valamint a kezelés befejezése után több hónapig szorosan monitorozni kell az aktív hepatitis B-vírus fertőzés okozta jelek és tünetek megjelenését. Nem állnak rendelkezésre megfelelő adatok a HBV-hordozó betegeknek a HBV reaktiválódásának megelőzése céljából a TNF-antagonista-kezeléssel egyidejűleg alkalmazott antivirális terápiájával kapcsolatban. Azoknál a betegeknél, akiknél a HBV reaktiválódik, a golimumab-kezelést meg kell szakítani, és a hatékony antivirális terápia mellett megfelelő szupportív kezelést kell kezdeni.

Rosszindulatú daganatok és lymphoproliferatív betegségek
A TNF-gátló-kezelés lehetséges szerepe a rosszindulatú daganatok kialakulásában nem ismert. Jelenlegi ismereteink alapján a TNF-antagonistákkal kezelt betegeknél a lymphomák, leukaemia vagy egyéb malignitások kifejlődésének lehetséges kockázata nem zárható ki. A TNF-gátló-kezelés elkezdését gondosan mérlegelni kell azoknál a betegeknél, akiknek kórelőzményében rosszindulatú daganat szerepel, illetve megfontolandó a kezelés folytatása, ha a betegnél malignitás alakult ki.

Gyermek- és serdülőkori rosszindulatú daganatok
Forgalomba hozatalt követően a TNF-antagonistákkal kezelt gyermekeknél, serdülőknél és fiatal felnőtteknél (22 éves korig) olykor halálos kimenetelű rosszindulatú daganatokat jelentettek (a kezelés elkezdése ≤ 18 éves kor). Az esetek hozzávetőleg fele lymphoma volt. A többi eset különféle rosszindulatú daganat volt, beleértve az általában immunszuppresszióval együtt járó, ritka típusú rosszindulatú daganatokat is. A TNF-antagonistákkal kezelt gyermekeknél és serdülőknél nem zárható ki a rosszindulatú daganatok kialakulásának kockázata.

Lymphoma és leukaemia
Az összes TNF-gátlóval (beleértve a golimumabot is) végzett klinikai vizsgálatok kontrollos részei során a TNF-gátlót kapott betegek körében nagyobb számban észleltek lymphomát, mint a kontrollcsoport betegeinél. A Simponi-val RA-ban, APs-ben és SA-ban végzett II.b és III. fázisú klinikai vizsgálatok során a golimumabbal kezelt betegek között a lymphoma incidenciája meghaladta az átlagpopulációban várható értéket. A golimumabbal kezelt betegeknél leukaemiás eseteket jelentettek. A hosszú ideje fennálló, magas aktivitású gyulladásos betegségben szenvedő rheumatoid arthritises betegek esetében a lymphoma, illetve a leukaemia kialakulásának kockázata alapvetően fokozott, ami bonyolítja a kockázat megbecslését.

A forgalomba hozatalt követően ritkán hepatosplenicus T-sejtes lymphomás (HSTCL) eseteket jelentettek egyéb TNF-gátló szerekkel kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont). A T-sejtes lymphoma ezen ritka típusa nagyon agresszív lefolyású és általában halálos kimenetelű. Ezen esetek túlnyomó többsége serdülőkorú és fiatal férfiaknál fordult elő, akik majdnem minden esetben a gyulladásos bélbetegségre egyidejűleg azatioprin (AZA) vagy 6-merkaptopurin (6–MP) kezelést is kaptak. Az AZA vagy 6-MP és a golimumab kombinációjának potenciális kockázata megfontolást igényel. A hepatosplenicus T-sejtes lymphoma kialakulásának kockázata TNF-gátlókkal kezelt betegek esetében nem zárható ki.

Lymphomán kívüli malignitások
Az RA-ban, APs-ben, SA-ban és CU-ban alkalmazott Simponi-val kapcsolatos II.b és III. fázisú klinikai vizsgálatok kontrollos részeiben a nem lymphomás malignitások (a nem melanomás bőrrák kivételével) incidenciája a golimumab- és a kontrollcsoportban hasonló volt.

Vastagbél dysplasia/carcinoma
Nem ismert, hogy a golimumab-kezelés befolyásolja-e a vastagbél dysplasia, vagy carcinoma kialakulásának kockázatát. Minden olyan betegnél, akinél fokozott a vastagbél dysplasia vagy carcinoma kialakulásának kockázata (pl. régóta fennálló colitis ulcerosa, vagy primer sclerotizáló cholangitis), vagy akinek kórtörténetében vastagbél dysplasia, vagy carcinoma szerepel, rendszeres időközönként szűrővizsgálatokat kell végezni a kezelés megkezdése előtt valamint a betegség fennállásának ideje alatt. Ennek a szűrővizsgálatnak tartalmaznia kell a colonoscopiát és a biopsiákat, a helyi ajánlásoknak megfelelően. Azoknál a golimumabbal kezelt betegeknél, akiknél újonnan diagnosztizálnak displasiát, az egyén szempontjából alaposan újra kell gondolni az előnyöket és a kockázatokat és át kell gondolni azt, hogy a terápia folytatható-e.

A golimumab alkalmazását súlyos, perzisztáló asztmában szenvedő betegek körében tanulmányozó feltáró klinikai vizsgálatban a golimumabbal kezelt betegek között több malignitást jelentettek, mint a kontrollcsoportban (lásd 4.8 pont). Ennek az eredménynek a jelentősége nem ismert.

Az infliximabot, egy másik TNF-elleni szer alkalmazását közepesen súlyos, illetve súlyos krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD-ben) értékelő feltáró klinikai vizsgálatban, az infliximabbal kezelt betegek körében több malignitásról számoltak be, mint a kontrollcsoportban, elsősorban a tüdőben, illetve a fej-nyaki régióban. Valamennyi beteg kórtörténetében erős dohányzás szerepelt. Így a TNF-elleni szerek bármelyikének alkalmazása körültekintést igényel COPD-s, valamint a malignitások szempontjából az erős dohányzás miatt magasabb kockázatú betegek esetén.

Bőrrákok
Melanomát és Merkel-sejtes carcinomát jelentettek a TNF-gátló szerekkel kezelt betegeknél, beleértve a golimumabot is (lásd 4.8 pont). Időszakos bőrvizsgálat javasolt, különösen a bőrrák kockázati tényezőivel rendelkező betegeknél.

<u>Pangásos szívelégtelenség</u>
A TNF-gátlókkal, köztük a golimumabbal kapcsolatban is a pangásos szívelégtelenség súlyosbodásáról és újonnan kialakuló pangásos szívelégtelenségről számoltak be. Néhány eset halálos kimenetelű volt. Egy másik TNF-antagonistával végzett klinikai vizsgálatban a pangásos szívelégtelenség romlását és a pangásos szívelégtelenség következtében kialakuló mortalitás növekedését figyelték meg. A golimumabot nem vizsgálták pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegek körében. A golimumabot körültekintően kell alkalmazni az enyhe szívelégtelenségben szenvedő betegeknél (NYHA I/II. stádium). A betegeket gondosan monitorozni kell, és a golimumab adását abba kell hagyni azoknál a betegeknél, akiknél a szívelégtelenség új tünetei jelennek meg vagy a tünetek rosszabbodnak (lásd 4.3 pont).

<u>Neurológiai események</u>
A TNF-gátló szerek, köztük a golimumab alkalmazása is esetenként a központi idegrendszeri demyelinisatiós kórképek (beleértve a sclerosis multiplexet és a perifériás demyelinisatiós kórképeket is) klinikai tüneteinek és/vagy radiológiai jeleinek kialakulásával vagy exacerbációjával volt összefüggésben. Már meglévő vagy nemrégiben kezdődött demyelinisatiós kórképben szenvedő betegeknél a golimumab-kezelés elkezdése előtt gondosan mérlegelni kell az anti-TNF-kezelés előnyeit és kockázatait. Amennyiben ezek a kórképek kialakulnak, mérlegelni kell a golimumab-kezelés leállítását (lásd 4.8 pont).

<u>Sebészeti beavatkozások</u>
Csak korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre a golimumab-kezelés biztonságosságával kapcsolatban a sebészeti beavatkozáson, köztük az arthroplasztikán átesett betegek körében. A sebészeti beavatkozás tervezésekor figyelembe kell venni a hosszú felezési időt. A golimumab-kezelés alatt sebészeti

beavatkozást igénylő betegnél figyelni kell a fertőzések kialakulására, és meg kell tenni a megfelelő intézkedéseket.

Immunszuppresszió
TNF-antagonista szerek, így a golimumab esetén is fennáll a lehetősége annak, hogy a TNF, a gyulladást közvetítő, illetve a cellularis immunválaszt moduláló szerepe miatt, hatással van a gazdaszervezet fertőzésekkel és malignus betegségekkel szembeni védekezőképességére.

Autoimmun folyamatok
Az anti-TNF-kezelés miatt kialakuló relatív TNF-α-hiány autoimmun folyamat beindulását okozhatja. Amennyiben a golimumab-kezelést követően a betegnél lupus-szerű szindrómára utaló tünetek alakulnak ki, és a két szálú DNS-elleni antitestekre pozitív lesz, a golimumab-kezelést abba kell hagyni (lásd 4.8 pont).

Hematológiai reakciók
A TNF-antagonistákat – beleértve a golimumabot is – kapó betegek körében beszámoltak pancytopeniáról, leukopeniáról, neutropeniáról, agranulocytosisról, aplasticus anaemiáról és thrombocytopeniáról. Minden beteget tájékoztatni kell, hogy azonnal forduljon orvoshoz, amennyiben vér dyscrasiára utaló jeleket és tüneteket észlel (pl. tartós láz, bevérzések, vérzés, sápadtság). A golimumab-kezelés leállítását megerősített, jelentős haematológiai eltérést mutató betegeknél meg kell fontolni.

TNF-antagonisták és anakinra egyidejű alkalmazása
Anakinra és egy másik TNF-gátló szer, az etanercept egyidejű alkalmazásakor, klinikai vizsgálatokban, súlyos fertőzéseket és neutropeniát észleltek, a kedvező klinikai hatás további növekedése nélkül. Az emellett a kombináció mellett jelentkező nemkívánatos események természetéből következően hasonló toxicitás várható az anakinra és más TNF-gátló szer együttes adásakor is. A golimumab és az anakinra kombinálása nem ajánlott.

TNF-antagonisták és abatacept egyidejű alkalmazása
Klinikai vizsgálatokban a TNF-gátlók és az abatacept egyidejű alkalmazása a TNF-antagonistákkal végzett monoterápiákhoz képest a fertőzések, köztük a súlyos fertőzések fokozott kockázatával járt, a klinikai előny további növekedése nélkül. A golimumab és az abatacept kombinálása nem ajánlott.

Egyidejű alkalmazás egyéb biológiai terápiákkal
Nem áll rendelkezésre elegendő információ a golimumab és olyan, egyéb biológiai terápiák egyidejű alkalmazására vonatkozóan, melyeket ugyanazoknak a betegségeknek a kezelésére alkalmaznak, mint a golimumabot. A golimumab és ezen biológiai terápiák egyidejű alkalmazása a fertőzés fokozott kockázatának lehetősége és egyéb lehetséges farmakológiai kölcsönhatások miatt nem javasolt.

Váltás biológiai DMARD-ok között
Elővigyázatosság szükséges, és a betegeket folyamatosan monitorozni kell az egyik biológiai terápiáról a másikra való áttérés esetén, mivel az egymást átfedő biológiai aktivitás tovább fokozhatja a mellékhatások, beleértve a fertőzés kockázatát is.

Védőoltások/terápiás alkalmazású fertőző ágensek
A golimumabbal kezelt betegek kaphatnak védőoltásokat, kivéve az élő kórokozót tartalmazó vakcinákat (lásd 4.5 és 4.6 pont). A TNF-gátló-kezelésben részesülő betegek élő kórokozót tartalmazó vakcinával történő oltása következtében kialakuló oltási reakcióval kapcsolatosan, illetve az élő kórokozót tartalmazó vakcinákkal másodlagosan átvitt fertőzésekkel kapcsolatosan korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Az élő kórokozót tartalmazó vakcinák alkalmazása klinikailag manifesztálódó fertőzések kialakulásához vezethet, a disszeminált fertőzéseket is beleértve.

A terápiás alkalmazású fertőző ágensek egyéb alkalmazása, mint pl. az élő, gyengített baktériumok (pl. hólyagtumorok esetén alkalmazott intravesicalis BCG-kezelés), klinikailag manifesztálódó fertőzések kialakulásához vezethet, a disszeminált fertőzéseket is beleértve. Terápiás alkalmazású fertőző ágensek alkalmazása golimumab-kezeléssel egyidejűleg nem javasolt.

Allergiás reakciók
A forgalomba hozatalt követő alkalmazás során a golimumab beadása után jelentkező, súlyos szisztémás túlérzékenységi reakciókat jelentettek (az anaphylaxiás reakciót is beleértve). Némely esetben ezek a reakciók a golimumab első beadását követően jelentkeztek. Amennyiben anaphylaxiás reakció vagy más, súlyos allergiás reakció alakul ki, a golimumab adását azonnal be kell fejezni, és megfelelő kezelést kell kezdeni.

Latex-szenzitivitás
Az előretöltött injekciós tollon vagy az előretöltött fecskendőn levő tűvédő kupak latexet tartalmazó száraz, természetes gumiból készült, ami a latexre érzékeny egyéneknél allergiás reakciót válthat ki.

Különleges betegcsoportok

Idősek (≥ 65 év)
Az RA-ban, APs-ben, SA-ban és CU-ban végzett III. fázisú vizsgálatokban, a fiatalabb betegekhez képest, a golimumabot kapó 65 éves vagy idősebb betegek körében összességében nem figyeltek meg különbséget a nemkívánatos események, a súlyos nemkívánatos események és a súlyos infekciók tekintetében. Mégis, az idősek kezelését körültekintően kell végezni, kiemelt figyelmet fordítva a fertőzések előfordulására. 45 éves, illetve ennél idősebb betegek nem vettek részt az nr-axiális SpA vizsgálatban.

Vese- és májkárosodás
Vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegek körében nem végeztek specifikus vizsgálatokat a golimumabbal. Májkárosodásban szenvedő betegeknek a golimumabot óvatosan kell adni (lásd 4.2 pont).

Gyermekek és serdülők
Védőoltások
Javasolt, hogy amennyiben lehetséges, a golimumab-kezelés megkezdése előtt a gyermekek és serdülők a hatályos védőoltási irányelveknek megfelelően megkapjanak minden védőoltást (lásd fent a Védőoltások/terápiás alkalmazású fertőző ágensek részt).

Ismert hatású segédanyagok
Szorbit
A Simponi szorbitot (E420) tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes fruktózintoleranciában szenvedő betegeknél az egyidejűleg alkalmazott szorbit (vagy fruktóz) tartalmú készítmények vagy a szorbit (vagy fruktóz) táplálékkal történő bevitelének additív hatását figyelembe kell venni (lásd 2. pont).

Poliszorbát 80
A Simponi 0,075 mg poliszorbát 80-at (E433) tartalmaz előretöltött fecskendőnként. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak (lásd 2. pont).

Lehetséges gyógyszerelési hibák
A Simponi 50 mg-os és 100 mg-os hatáserősségben került engedélyezésre, subcutan alkalmazásra. Fontos, hogy a megfelelő hatáserősséget a megfelelő adagban alkalmazzák, amint azt az adagolás bekezdés előírja (lásd 4.2 pont). Ügyelni kell arra, hogy a megfelelő hatáserősséget alkalmazzák annak biztosítása érdekében, hogy a beteg se túl kicsi, se túl nagy adagot ne kapjon.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Egyidejű alkalmazás egyéb biológiai terápiákkal
Nem javasolt a golimumab és egyéb, olyan biológiai terápiák – beleértve az anakinrát és az abataceptet is – együttes alkalmazása, melyeket ugyanazoknak a betegségeknek a kezelésére alkalmaznak, mint a golimumabot (lásd 4.4 pont).

Élő kórokozót tartalmazó vakcinák/terápiás alkalmazású fertőző ágensek
A golimumabbal egyidejűleg nem adhatók élő kórokozót tartalmazó vakcinák (lásd 4.4 és 4.6 pont).

Terápiás alkalmazású fertőző ágensek alkalmazása golimumab-kezeléssel egyidejűleg nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Metotrexát
Habár az RA-ban, APs-ben vagy SA-ban szenvedő betegeknél az egyidejű metotrexát-kezelés a golimumab magasabb dinamikus egyensúlyi állapotú mélyponti koncentrációit eredményezte, az adatok nem utalnak arra, hogy akár a golimumab, akár a metotrexát adagjának megváltoztatására lenne szükség (lásd 5.2 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők
Fogamzóképes nőknek a teherbeesés megelőzése érdekében hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk, és azt az utolsó golimumab adag alkalmazásától számítva még legalább 6 hónapig folyamatosan alkalmazniuk kell.

Terhesség
Mérsékelt (hozzávetőlegesen 400) az olyan, golimumab-hatásnak kitett terhességek száma, amelyek esetében az adatgyűjtés prospektív módon történt és ismert kimenetelű élveszületéssel végződtek – beleértve 220 terhességet is, amelyeknél az első trimeszter alatt fordult elő az expozíció. Egy Észak-Európában, 131 terhesség (és 134 csecsemő) bevonásával végzett, populációalapú vizsgálatban az *in utero* Simponi-expozíciót követően 134/6 (4,5%) esetben fordultak elő jelentős veleszületett rendellenességek, míg a szisztémás, nem biológiai terápia esetében 10823/599 (5,5%) eset fordult elő a vizsgálat általános populációjában előforduló 4,6%-hoz képest. A zavaró tényezők hatásainak kiszűrésével készített korrigált esélyhányados a Simponi vs. a nem biológiai terápia esetében 0,79 (95%-os CI 0,35 – 1,81) volt, a Simponi vs. az általános populáció esetében pedig 0,95 (95%-os CI 0,42 – 2,16) volt.

A TNF-gátló hatása miatt a terhesség alatt adott golimumab befolyásolhatja az újszülöttben kialakuló normális immunválaszt. Az állatkísérletek nem utalnak a terhességet, az embrionális/magzati fejlődést, szülést vagy a szülés utáni fejlődést közvetlenül vagy közvetett módon károsan befolyásoló hatásra (lásd 5.3 pont). A rendelkezésre álló klinikai tapasztalatok korlátozottak. A golimumab csak akkor alkalmazható terhesség alatt, ha ez egyértelműen szükséges.

A golimumab átjut a placentán. A terhesség alatt TNF-gátló monoklonális antitesttel kezelt anyák csecsemőinek a szérumában az antitest 6 hónapig kimutatható volt. Következésképp, ezeknél a csecsemőknél nagyobb lehet a fertőzés kockázata. Az *in utero* golimumab-expozíción átesett csecsemőknek az anya terhessége alatt kapott utolsó golimumab injekciójától számított 6 hónapon belül élő kórokozót tartalmazó vakcina beadása nem ajánlott (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Szoptatás
Nem ismeretes, hogy a golimumab kiválasztódik-e az emberi anyatejbe, vagy lenyelés után felszívódik-e szisztémásan. Kimutatták, hogy a golimumab majmoknál átjut az anyatejbe, és mivel a humán immunglobulinok kiválasztódnak az anyatejbe, az anyának a golimumab-kezelés alatt és az utolsó adag alkalmazásától számítva még legalább 6 hónapig nem szabad szoptatnia.

Termékenység
A golimumabbal nem végeztek termékenységet vizsgáló állatkísérleteket. Egy egerekkel végzett fertilitási vizsgálat, melyben az egér TNF-α funkcionális aktivitását szelektíven gátló, analóg antitestet alkalmaztak, nem jelzett a termékenységre gyakorolt jelentős hatást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Simponi kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A Simponi alkalmazása után azonban szédülés jelentkezhet (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása
Az RA-ban, APs-ben, SA-ban, nr-axiális SpA-ban és CU-ban végzett kulcsfontosságú (pivotális) vizsgálatok kontrollos szakasza során a jelentett leggyakoribb mellékhatás a felső légúti fertőzés volt, ami a golimumabbal kezelt betegeknél 12,6%-os gyakorisággal, míg a kontrollcsoportnál 11,0%-os gyakorisággal jelentkezett. A golimumabbal összefüggésben jelentett legsúlyosabb mellékhatások között szerepelnek a súlyos fertőzések (beleértve a szepszist, a tüdőgyulladást, a tbc-t, az invazív gombás és opportunista fertőzéseket), a demyelinizációs betegségek, a HBV reaktivációja, a pangásos szívelégtelenség, az autoimmun kórképek (lupus-szerű szindróma), a haematológiai reakciók, a súlyos szisztémás túlérzékenység (beleértve az anaphylaxiás reakciót is), a vasculitis, a lymphoma és a leukaemia (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása
A 2. táblázat a golimumabbal végzett klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követő, világszerte történő alkalmazás kapcsán jelentett mellékhatásokat foglalja össze. A gyógyszermellékhatások a feltüntetett szervrendszerenkénti csoportokon belül az alábbi megegyezés szerinti gyakorisági kategóriáknak megfelelően kerülnek felsorolásra: nagyon gyakori (≥ 1/10); gyakori (≥ 1/100 – < 1/10); nem gyakori (≥ 1/1000 – < 1/100); ritka (≥ 1/10 000 – < 1/1000); nagyon ritka (< 1/10 000), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

2. táblázat
A mellékhatások táblázatos felsorolása

Fertőző betegségek és parazitafertőzések	
Nagyon gyakori:	Felső légúti infekciók (nasopharyngitis, pharyngitis, laryngitis és rhinitis)
Gyakori:	Bakteriális fertőzések (például cellulitis), alsó légúti fertőzés (például pneumonia), vírusfertőzések, (például influenza és herpes), bronchitis, sinusitis, felületes gombafertőzések, abscessus
Nem gyakori:	Szepszis, beleértve a szeptikus sokkot, pyelonephritis
Ritka:	Tuberculosis, opportunista fertőzések (például invazív gombafertőzések [histoplasmosis, coccidioidomycosis, pneumocytosis], bakteriális, atípusos mycobacteriális fertőzés és protozoon fertőzés), hepatitis B reaktiváció, bakteriális arthritis, infektív bursitis
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok	
Nem gyakori:	Neoplasmák (például bőrrák, squamosus sejtes carcinoma és melanocytás naevus)
Ritka:	Lymphoma, leukaemia, melanoma, Merkel-sejtes carcinoma
Nem ismert:	Hepatosplenicus T-sejtes lymphoma*, Kaposi-sarcoma
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori:	Leukopenia (beleértve a neutropeniát is), anaemia
Nem gyakori:	Thrombocytopenia, pancytopenia
Ritka:	Aplasticus anaemia, agranulocytosis

Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori:	Allergiás reakciók (bronchospasmus, hypersensitivitás, urticaria), autoantitest pozitivitás
Ritka:	Súlyos szisztémás túlérzékenységi reakciók (beleértve az anaphylaxiás reakciót is), vasculitis (szisztémás), sarcoidosis
Endokrin betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Pajzsmirigy rendellenesség (például hypothyreosis, hyperthyreosis és golyva)
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Emelkedett vércukorszint, emelkedett lipidszint
Pszichiátriai kórképek	
Gyakori:	Depresszió, álmatlanság
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori:	Szédülés, fejfájás, paraesthesia
Nem gyakori:	Egyensúlyzavarok
Ritka:	Demyelinisatiós kórképek (centrális és perifériás), dysgeusia
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
Nem gyakori:	Látászavarok (például homályos látás és látásélesség csökkenés), conjunctivitis, allergiás szemtünetek (például pruritus és irritáció)
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Nem gyakori:	Arrhythmia, ischaemiás koszorúér-betegség
Ritka:	Pangásos szívelégtelenség (újonnan kezdődő, vagy rosszabbodó)
Érbetegségek és tünetek	
Gyakori:	Hypertensio
Nem gyakori:	Thrombosis (például mélyvénás és aorta), kipirulás
Ritka:	Raynaud-jelenség
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Gyakori:	Asthma és a kapcsolódó tünetek (például sípoló légzés és bronchialis hyperactivitás)
Nem gyakori:	Interstitialis tüdőbetegség
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori:	Dyspepsia, gastrointestinalis és abdominalis fájdalom, hányinger, gastrointestinalis gyulladásos megbetegedések (például gastritis és colitis), stomatitis
Nem gyakori:	Constipatio, gastrooesophagealis reflux betegség
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Gyakori:	Az alanin-aminotranszferáz- és az aszpartát-aminotranszferáz-szintek emelkedése
Nem gyakori:	Cholelithiasis, máj rendellenességek
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Gyakori:	Pruritus, kiütés, alopecia, dermatitis
Nem gyakori:	Bullosus bőrreakciók, psoriasis (újonnan kezdődő psoriasis vagy a már fennálló psoriasis rosszabbodása, palmaris/plantaris és pustulás), urticaria
Ritka:	Lichenoid reakciók, a bőr hámlása, vasculitis (cutan)

Nem ismert:	A dermatomyositis tüneteinek súlyosbodása
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Ritka:	Lupus-szerű szindróma
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Ritka:	Húgyhólyag rendellenességek, vese rendellenességek
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Emlő rendellenességek, menstruációs rendellenességek
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Gyakori:	Láz, asthenia, az injekció beadási helyén jelentkező reakciók (például a beadás helyén kialakuló erythema, urticaria, induratio, fájdalom, véraláfutás, viszketés, irritáció és paraesthesia), mellkasi diszkomfortérzés
Ritka:	Elégtelen gyógyulás
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	
Gyakori:	Csonttörések

* Egyéb TNF-gátló szerekkel megfigyelték.

Ebben a pontban a követés medián időtartama (hozzávetőlegesen 4 év) a golimumab valamennyi alkalmazásánál jellemző. Adagfüggő golimumab alkalmazás esetén a követés medián időtartama változó (hozzávetőlegesen 2 év az 50 mg-os adagnál, hozzávetőlegesen 3 év a 100 mg-os adagnál), mivel előfordulhat, hogy a betegeket másik adagolásra állították át.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Infekciók
A pivotális vizsgálatok kontrollos szakasza során a leggyakoribb mellékhatás a felső légúti fertőzés volt, ami a golimumabbal kezelt betegek 12,6%-ánál fordult elő (a 100 betegévre számított incidencia: 60,8; 95%-os CI: 55,0; 67,1), szemben a kontroll betegek 11,0%-ával (a 100 betegévre számított incidencia: 54,5; 95%-os CI: 46,1; 64,0). A vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos részében, melyek követési időtartamának medián értéke hozzávetőleg 4 év volt, a felső légúti fertőzések 100 betegévre számított incidenciája 34,9 esemény volt (95%-os CI: 33,8; 36,0) a golimumabbal kezelt betegek körében.

A pivotális vizsgálatok kontrollos szakasza során infekciók a golimumabbal kezelt betegek 23,0%-ánál fordultak elő (a 100 betegévre számított incidencia: 132,0; 95% CI: 123,3; 141,1), szemben a kontroll betegek 20,2%-ával (a 100 betegévre számított incidencia: 122,3; 95% CI: 109,5; 136,2). A vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos részében, melyek követési időtartamának medián értéke hozzávetőleg 4 év volt, a fertőzések 100 betegévre számított incidenciája 81,1 esemény volt (95%-os CI: 79,5; 82,8) a golimumabbal kezelt betegek körében.

Az RA-ban, APs-ben, SA-ban illetve nr-axiális SpA-ban szenvedő betegek körében végzett vizsgálatok kontrollos szakaszában súlyos fertőzések a golimumabbal kezelt betegek 1,2%-ánál, valamint a kontrollkezelésben részesülő betegek 1,2%-ánál fordultak elő. A súlyos fertőzések 100 követési betegévre számított incidenciája az RA, APs, SA és nr-axiális SpA vizsgálatok kontrollos szakaszában 7,3 volt (95%-os CI: 4,6; 11,1) a 100 mg golimumabbal kezelt csoportnál, 2,9 (95%-os CI: 1,2; 6,0) az 50 mg golimumab-csoportnál és 3,6 (95%-os CI: 1,5; 7,0) a placebocsoportnál. A CU vizsgálatok golimumab indukciós kontrollos szakaszában a súlyos fertőzések a golimumabbal kezelt betegek 0,8%-ánál fordultak elő a kontrollkezelési csoport 1,5%-ához képest. A golimumabbal kezelt betegek körében megfigyelt súlyos fertőzések közé tartoznak a tuberculosis, a bakteriális fertőzések, beleértve a szepszist és a pneumoniát, az invazív gombafertőzések és más opportunista fertőzések. E fertőzések közül néhány halálos kimenetelű volt. A pivotális vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos

részében, melyek követési idejének medián értéke legfeljebb 3 év volt, a súlyos fertőzések, köztük az opportunista fertőzések és a tbc magasabb incidenciáját figyelték meg a 100 mg golimumabbal kezelt csoportban, mint az 50 mg golimumabbal kezelt csoportban. A súlyos fertőzések 100 betegévre számított incidenciája 4,1 volt (95%-os CI: 3,6; 4,5) a 100 mg golimumabbal kezelt betegek és 2,5 (95%-os CI: 2,0; 3,1) az 50 mg golimumabbal kezelt betegek körében.

Rosszindulatú daganatok
Lymphoma
A golimumabbal kezelt betegek között a pivotális vizsgálatok során a lymphoma incidenciája magasabbnak bizonyult, mint az az átlagpopulációban várható. Ezeknek a vizsgálatoknak a kontrollos és nem kontrollos részében, melyek követési idejének medián értéke legfeljebb 3 év volt, a lymphoma magasabb incidenciáját figyelték meg a 100 mg golimumabbal kezelt betegeknél, mint az 50 mg golimumabbal kezelt betegeknél. Lymphomát 11 betegnél diagnosztizáltak (egyet az 50 mg golimumabbal kezelt csoportban és 10-et a 100 mg golimumabbal kezelt csoportban), ami alapján a 100 követési betegévre eső incidencia (95%-os CI) 0,03 esemény (0,00; 0,15) és 0,13 esemény (0,06; 0,24) sorrendben a 50 mg-os és az 100 mg-os golimumab-csoportban, és 0,00 esemény (0,00; 0,57) a placebocsoportban. A lymphomák nagy része a GO-AFTER vizsgálatban fordult elő, amelybe korábban TNF-gátló-kezelésben részesült, hosszabb kórlefolyású és kezelésre kevésbé reagáló betegeket választottak be (lásd 4.4 pont).

Lymphomán kívüli malignitások
A pivotális vizsgálatok kontrollos részei és a hozzávetőleg 4 évig tartó követés alatt a nem lymphomás malignitások incidenciája (a nem melanoma típusú bőrrák kivételével) hasonlónak bizonyult a golimumab- és a kontrollcsoportban. A nem lymphomás malignitások (kivéve a nem melanóma típusú bőrrákot) incidenciája a hozzávetőleg 4 évig tartó követés során hasonló volt az átlag populációban tapasztalhatóhoz.

A pivotális vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos szakasza során melyeknél a követés medián időtartama legfeljebb 3 év volt, a nem melanoma típusú bőrrákot 5 placebóval kezelt, 10 50 mg golimumabbal és 31 100 mg golimumabbal kezelt betegnél diagnosztizáltak, ami alapján a 100 követési betegévre eső incidencia (95%-os CI) 0,36 (0,26; 0,49) a golimumab esetén összesítve és 0,87 (0,28; 2,04) a placebocsoportban.

A pivotális vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos szakasza során, melyeknél a követés medián időtartama legfeljebb 3 év volt, a melanomán, a nem melanoma típusú bőrrákon és lymphomán kívüli malignitást 5 placebóval kezelt, 21 50 mg golimumabbal és 34 100 mg golimumabbal kezelt betegnél diagnosztizáltak, ami alapján a 100 követési betegévre eső incidencia (95%-os CI) 0,48 (0,36; 0,62) a golimumab esetén összesítve és 0,87 (0,28; 2,04) a placebocsoportban (lásd 4.4 pont).

Az asthmás betegeknél végzett klinikai vizsgálatokban jelentett esetek
Egy feltáró klinikai vizsgálatban a súlyos, perzisztáló asthmás betegek a 0. héten egy telítő adag (a megállapított terápiás dózis 150%-a) golimumabot kaptak subcutan, amit 52 héten keresztül minden negyedik héten subcutan adott 200 mg, 100 mg vagy 50 mg golimumab követett. A kombinált golimumab terápiás csoportban (n = 230) 8 rosszindulatú daganat fordult elő, míg a placebocsoportban (n = 79) egyet sem jelentettek. Lymphomát 1 betegnél, nem melanomás bőrrákot 2 betegnél, más malignitást 5 betegnél jelentettek. A rosszindulatú daganatok egyik típusánál sem észleltek specifikus halmozódást.

A vizsgálat placebokontrollos részében az összes rosszindulatú daganat 100 követési betegévre eső incidenciája (95%-os CI) 3,19 (1,38; 6,28) volt a golimumab-csoportban. Ebben a vizsgálatban a lymphoma 100 követési betegévre eső incidenciája (95%-os CI) a golimumabbal kezelt betegeknél 0,40 (0,01; 2,20), a nem melanomás bőrráké 0,79 (0,10; 2,86) és az egyéb malignitásoké 1,99 (0,64; 4,63) volt. A placebocsoportban ezen malignitások 100 követési betegévre eső incidenciája (95%-os CI) 0,00 volt (0,00; 2,94). Ennek az eredménynek a jelentősége nem ismert.

Neurológiai események
A pivotális vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos részében, melyek követési idejének medián értéke legfeljebb 3 év volt, a demyelinisatio magasabb incidenciáját figyelték meg a 100 mg golimumabbal kezelt betegek csoportjában, mint az 50 mg golimumabbal kezelt betegek csoportjában (lásd 4.4 pont).

Májenzimszint-emelkedés
Az RA és APs pivotális vizsgálatok kontrollos szakasza alatt a golimumabbal kezelt és a kontroll betegek hasonló hányadánál (a betegek 22,1-27,4%-ánál) jelentkezett az ALAT enyhe emelkedése (a normálérték felső határát több mint 1-szeresen de kevesebb mint 3-szorosan meghaladó emelkedés). Az SA és az nr-axiális SpA vizsgálatban több golimumabbal kezelt betegnél észleltek kismértékű ALAT-emelkedést (26,9%), mint a kontrollcsoportban (10,6%). Az RA és APs pivotális vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos szakasza alatt, melyek követésének mediánja hozzávetőleg 5 év volt, a kismértékű ALAT-emelkedés incidenciája hasonló volt a golimumabbal kezelt betegek és a kontrollok között az RA és az APs vizsgálatokban. A CU pivotális vizsgálatok golimumab indukciós, kontrollos szakasza alatt a golimumabbal kezelt és a kontroll betegek hasonló hányadánál (sorrendben a betegek 8,0%-6,9%-ánál) jelentkezett az ALAT enyhe emelkedése (a normálérték felső határát több mint 1-szeresen de kevesebb mint 3-szorosan meghaladó emelkedés). A CU pivotális vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos szakaszai alatt, melyek medián követése hozzávetőleg 2 év volt, a kismértékű ALAT-emelkedést mutató betegek aránya 24,7% volt a golimumabbal kezelt betegek esetében a CU vizsgálat fenntartó szakasza során.

Az RA és az SA pivotális vizsgálatok kontrollos szakasza alatt a normálérték felső határát legalább 5-szörösen meghaladó ALAT-eleváció nem volt gyakori, és több golimumabbal kezelt betegnél fordult elő (0,4%-0,9%), mint kontroll betegnél (0,0%). Az APs populációban ezt a trendet nem észlelték. Az RA, APs és SA pivotális vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos szakasza alatt, melyek követésének mediánja hozzávetőleg 5 év volt, a normálérték felső határát legalább 5-szörösen meghaladó ALAT-eleváció incidenciája hasonlóan alakult a golimumabbal kezelt és a kontroll betegeknél. Ez az emelkedés általában nem járt tünetekkel, az eltérések pedig a golimumab adásának folytatásával vagy abbahagyásával, illetve az egyidejűleg adott gyógyszerek módosításával csökkentek, illetve megszűntek. A nr-axiális SpA vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos szakaszai alatt (legfeljebb 1 év) egyetlen esetet sem jelentettek. A CU pivotális vizsgálatok golimumab indukciós kontrollos szakasza alatt a golimumabbal kezelt és a kontroll betegek hasonló hányadánál (sorrendben a betegek 0,3% és -1,0%-ánál) jelentkezett az ALAT-nak a normálérték felső határát ≥ 5-szörösen meghaladó emelkedése. A CU pivotális vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos szakaszai alatt, melyek medián követése hozzávetőleg 2 év volt, a normálérték felső határát ≥ 5-szörösen meghaladó ALAT-emelkedést mutató betegek aránya 0,8% volt a golimumabbal kezelt betegek esetében a CU vizsgálat fenntartó szakasza során.

Az RA, APs, SA és nr-axiális SpA pivotális vizsgálatok során egy, már fennálló májműködési zavarral élő és más, a megítélést zavaró gyógyszerekkel, valamint golimumabbal kezelt betegnél alakult ki nem fertőzéses eredetű, fatális kimenetelű, sárgasággal járó hepatitis az RA vizsgálatban. A golimumab szerepe, mint a kialakuláshoz hozzájáruló, vagy azt súlyosbító faktor, nem zárható ki.

Az injekció beadása helyén fellépő reakciók
A pivotális vizsgálatok kontrollos szakasza alatt a golimumabbal kezelt betegek 5,4%-ánál, míg a kontroll betegeknek 2,0%-ánál jelentkezett az injekció beadásának helyén reakció. A golimumab-elleni antitestek jelenléte növelheti az injekció beadásának helyén fellépő reakciók kockázatát. Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók többsége enyhe vagy közepesen súlyos volt, leggyakoribb megjelenési formája az injekció beadása helyén kialakuló erythema volt. Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók általánosságban nem tették szükségessé a készítménnyel történő kezelés abbahagyását.

Az RA, APs, SA, nr-axiális SpA és súlyos, perzisztáló asztma esetén végzett kontrollos II.b és/vagy III. fázisú vizsgálatok és CU esetén végzett II./III. fázisú vizsgálatok során egyetlen golimumabbal kezelt betegnél sem alakult ki anaphylaxiás reakció.

Autoimmun antitestek
A pivotális vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos szakasza során az 1 évig tartó követés alatt a golimumabbal kezelt betegek 3,5%-ánál, míg a kontroll betegek 2,3%-ánál jelentkezett újonnan ANA-pozitivitás (1:160-as vagy magasabb titernél). A vizsgálat megkezdésekor anti-dsDNS negatív betegeknél az anti-dsDNS antitestek gyakorisága az 1 éves kontroll vizsgálatkor 1,1% volt.

Gyermekek és serdülők
Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis
A golimumab biztonságosságát egy 173, 2. és betöltött 18. életév közötti korú, pJIA-ban szenvedő beteg bevonásával végzett III. fázisú vizsgálatban értékelték. Az átlagos követési idő hozzávetőlegesen két év volt. Ebben a vizsgálatban a jelentett nemkívánatos események típusa és gyakorisága általában hasonló volt a felnőttek bevonásával végzett RA vizsgálatokban megfigyeltekéhez.

Colitis ulcerosa
A golimumab biztonságosságát egy 69, 4. és betöltött 18. életév közötti korú, közepesen súlyos vagy súlyos colitis ulcerosában szenvedő beteg bevonásával végzett III. fázisú vizsgálatban értékelték. Az ebben a vizsgálatban megfigyelt mellékhatások összhangban voltak a colitis ulcerosában szenvedő felnőtt betegeknél alkalmazott golimumab ismert biztonságossági profiljával.

Feltételezett mellékhatások bejelentése
A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Egy klinikai vizsgálatban legfeljebb 10 mg/ttkg-ig terjedő egyszeri dózisokat adtak be intravénásan, dózis korlátozó toxicitás nélkül. Túladagolás esetén ajánlott a betegnél figyelni a mellékhatások okozta minden jelet és tünetet, és azonnal megfelelő tüneti kezelést kell kezdeni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszánsok, tumor necrosis faktor alfa (TNF-α) gátlók,
ATC kód: L04AB06

Hatásmechanizmus
A golimumab egy humán monoklonális antitest, amely a humán TNF-α oldékony és transzmembrán bioaktív formájával is nagy affinitású, stabil komplexet képez, amivel megakadályozza a TNF-α saját receptorához való kötődését.

Farmakodinámiás hatások
Kimutatták, hogy a humán TNF golimumabbal történő megkötése az E-szelektin adhéziós molekula, a vaszkuláris sejt adhéziós molekula (VCAM)-1 és az intercelluláris adhéziós molekula (ICAM)-1 TNF-α indukálta sejtfelszíni expresszióját semlegesíti a humán endothelsejteken. *In vitro* a golimumab gátolta a humán endothelsejtek TNF-indukálta interleukin (IL)-6, IL-8 és granulocyta-macrophag kolónia stimuláló faktor (GM-CSF) szekrécióját is.

A placebocsoporthoz képest megfigyelték a C-reaktív protein (CRP) szintjeinek javulását, és a Simponi-kezelés a kiindulási értékhez viszonyítva jelentősen lecsökkentette a szérumban az IL-6, az ICAM-1, a mátrix-metalloproteináz- (MMP) 3 és a vaszkuláris endotheliális növekedési faktor (VEGF) szintjét, a kontrollkezeléshez képest. A TNF-α-szintje csökkent továbbá az RA-ban és az SA-ban, az IL-8 szintje pedig az APs-ben szenvedő betegeknél. Ezek a változások már a Simponi

adásának megkezdését követő első vizsgálatnál (a 4. héten) megfigyelhetők voltak, és általában a 24. hétig is fennmaradtak.

Klinikai hatásosság

Felnőttkori rheumatoid arthritis
A Simponi hatásosságát több mint 1500, olyan ≥ 18 éves beteg bevonásával végzett három multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat demonstrálta, amelyekben a résztvevők az Amerikai Rheumatológiai Kollégium (ACR) kritériumai szerint megállapított diagnózis alapján a szűrés előtt már legalább 3 hónapja közepesen súlyos vagy súlyos, aktív RA-ban szenvedtek. A betegeknek legalább 4 duzzadt és 4 nyomásérzékeny ízületük volt. A Simponi-t vagy a placebót minden 4. héten subcutan adták be.

A GO-FORWARD vizsgálatban 444 olyan beteg vett részt, akiknek RA-ja aktív maradt a beállított, heti legalább 15 mg metotrexát ellenére, és korábban nem kezelték őket TNF-elleni szerrel. A betegek random módon kerültek az alábbi csoportokba: placebo + metotrexát, 50 mg Simponi + metotrexát, 100 mg Simponi + metotrexát vagy 100 mg Simponi + placebo. A placebót + metotrexátot kapó betegeket a 24. hét után Simponi 50 mg + metotrexát terápiára állították át. Az 52. héten a betegek bekerültek a vizsgálat meghosszabbításaként folytatódó, hosszútávú, nyílt szakaszába.

A GO-AFTER 445 olyan beteget vizsgált, akiket korábban az anti-TNF szerek, az adalimumab, az etanercept vagy az infliximab valamelyikével vagy többel is kezelték már. Random módon osztották őket a placebo-, az 50 mg- vagy a 100 mg Simponi-csoportba. A vizsgálat alatt a betegek folytathatták az egyidejű DMARD terápiát metotrexáttal, szulfaszalazinnal (SSZ) és/vagy hidroxiklorokinnal (HCQ). A korábbi TNF-elleni kezelés megszakításának megállapított okai a következők voltak: a hatásosság hiánya (58%), intolerancia (13%) és/vagy a biztonságosságon, illetve a hatásosságon kívüli okok (29%, elsősorban anyagi okok).

A GO-BEFORE vizsgálat 637, aktív RA-ban szenvedő, korábban metotrexáttal nem kezelt beteg eredményét értékelte, akik korábban nem részesültek TNF-gátló-kezelésben. A betegeket random módon placebo + MTX, 50 mg Simponi + MTX, 100 mg Simponi + MTX vagy 100 mg Simponi + placebo csoportba osztották be. Az 52. héten a betegek bekerültek a vizsgálat meghosszabbításaként folytatódó, hosszútávú, nyílt szakaszába, melyben az eddig placebo + MTX-kezelést kapott betegek közül azoknál, akiknek legalább egy ízületük érzékeny vagy duzzadt volt, áttértek az 50 mg Simponi + MTX kezelésre.

A GO-FORWARD vizsgálatban a kiegészített elsődleges („co-primary”) végpontok a 14. hétre az ACR 20 választ elérő betegek százalékaránya, valamint a 24. hétre az egészségi állapotot értékelő kérdőív (Health Assessment Questionnaire – HAQ) alapján a kiindulási állapothoz viszonyított javulás voltak. A GO-AFTER vizsgálatban az elsődleges végpont a 14. hétre az ACR 20 választ elérő betegek százalékaránya volt. A GO-BEFORE vizsgálatban a kiegészített elsődleges („co-primary”) végpontok a 24. hétre az ACR 50 választ elérő betegek százalékaránya, valamint az 52. hétre a van der Heijde által módosított Sharp (vdH-S) pontszám alapján a kiindulási állapothoz viszonyított változás voltak. Az elsődleges végpont(ok) mellett értékelték továbbá a Simponi-kezelésnek az arthritis okozta jelekre és tünetekre, a radiológiai válaszra, a fizikális funkcióra és az egészséggel összefüggő életminőségre gyakorolt hatását.

Általánosságban elmondható, hogy a hatásosságban nem találtak klinikailag számottevő különbséget a metotrexáttal együtt adott 50 mg-os, illetve 100 mg-os adagot tartalmazó Simponi adagolási rendek esetén a GO-FORWARD és a GO-BEFORE vizsgálatban a 104. hétig, valamint a GO-AFTER vizsgálatban a 24. hétig. Mindegyik RA vizsgálatban, a vizsgálati elrendezéstől függően, a vizsgálat hosszú távú kiterjesztése során a vizsgáló orvos megítélésétől függően a betegek az 50 mg-os vagy a 100 mg-os Simponi adagra válthattak.

Jelek és tünetek
Az 50 mg-os Simponi dózissal kapcsolatos legfontosabb, a 14., 24. és 52. héten a GO-FORWARD, GO-AFTER és GO-BEFORE vizsgálatban mért ACR-eredményeket a 3. táblázat tünteti fel, és az

alábbiakban kerül ismertetésre. Klinikai választ már a kezdő Simponi adag beadása utáni első kontroll vizsgálatnál (a 4. héten) megfigyeltek.

A GO-FORWARD-ban az 50 mg Simponi + metotrexátra randomizált 89 betegből 48 beteg kapta továbbra is ezt a kezelést a 104. héten. Közülük sorrendben 40, 33 és 24 beteg mutatott ACR 20/50/70 választ a 104. héten. A vizsgálatban bennmaradó és Simponi-val kezelt betegeknél hasonló ACR 20/50/70 válaszarány volt megfigyelhető a 104. héttől a 256. hétig.

A GO-AFTER-ben a Simponi-csoportban a betegek nagyobb arányban érték el az ACR 20 választ, mint a placebocsoportban, függetlenül attól, hogy milyen okból szakítottak meg egy vagy több korábbi anti-TNF-terápiát.

3. táblázat
A GO-FORWARD, a GO-AFTER és a GO-BEFORE kontrollos szakaszának legfontosabb hatásossági eredményei

	GO-FORWARD Aktív RA a MTX ellenére		GO-AFTER Aktív RA, amit korábban egy vagy több anti-TNF-szerrel kezeltek		GO-BEFORE Aktív RA, amit MTX-tal korábban nem kezeltek	
	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n[a]	133	89	150	147	160	159
A kezelésre reagálók aránya, a betegek %-ában						
ACR 20						
14. hét	**33%**	**55%***	**18%**	**35%***	NA	NA
24. hét	28%	60%*	16%	31% p = 0,002	49%	62%
52. hét	NA	NA	NA	NA	52%	60%
ACR 50						
14. hét	10%	35%*	7%	15% p = 0,021	NA	NA
24. hét	14%	37%*	4%	16%*	**29%**	**40%**
52. hét	NA	NA	NA	NA	36%	42%
ACR 70						
14. hét	4%	14% p = 0,008	2%	10% p = 0,005	NA	NA
24. hét	5%	20%*	2%	9% p = 0,009	16%	24%
52. hét	NA	NA	NA	NA	22%	28%

[a] Az n a randomizált betegeket jelzi; az egyes végpontok szempontjából értékelhető betegek tényleges száma az időpontoktól függően változhat.
* $p \leq 0,001$
NA: (nem értelmezhető)

A GO-BEFORE-ban a közepesen súlyos vagy súlyos rheumatoid arthritises betegek elsődleges analízise (az ACR50 válasz összehasonlítása az összesített 50 mg és 100 mg Simponi + MTX-csoportok, valamint az MTX monoterápia esetén) a 24. héten nem volt statisztikailag szignifikáns (p = 0,053). Az 52. héten, a teljes populációban, az 50 mg Simponi + MTX-csoportban az ACR választ elérők százalékaránya általában magasabb volt, de nem különbözött szignifikánsan az MTX monoterápiával elért eredményektől (lásd 3. táblázat). További analíziseket végeztek az említett súlyos, aktív és progresszív rheumatoid arthritisben szenvedő betegpopulációt jellemző alcsoportokban. A teljes populációhoz viszonyítva az említett betegpopulációban, az 50 mg Simponi + MTX-csoportban általában nagyobb hatást mutattak ki, mint az MTX monoterápiás csoportban.

A GO-FORWARD és GO-AFTER vizsgálatokban, mindegyik előre meghatározott időpontban, a 14. és a 24. héten is klinikailag jelentős és statisztikailag szignifikáns válaszok születtek a DAS28-as betegség aktivitási skálán (Disease Activity Scale – DAS) ($p \leq 0,001$). Azoknál a betegeknél, akik azon a Simponi-kezelésen maradtak, amelyre a vizsgálat megkezdésekor randomizálták őket, a

DAS28 válasz a 104. hétig mindvégig megtartott volt. A vizsgálatban bennmaradó és Simponi-val kezelt betegeknél a DAS28 válaszok hasonlóak voltak a 104. héttől a 256. hétig.

A GO-BEFORE-ban, az ACR 70 válasz folyamatos 6 hónapos időszakon át történő megmaradásaként definiált, jelentős klinikai választ mértek. Az 52. héten az 50 mg Simponi + MTX-csoportban lévő betegek 15%-a jelentős klinikai választ ért el a placebo + MTX-csoport 7%-ához képest (p = 0,018). A 159, 50 mg Simponi + MTX-csoportba randomizált beteg közül 96 még kezelés alatt állt a 104. héten. Közülük, sorrendben 85, 66 és 53 beteg ért el ACR 20/50/70 választ a 104. héten. A vizsgálatban bennmaradó és Simponi-val kezelt betegeknél hasonló ACR 20/50/70 válaszarány volt megfigyelhető a 104. héttől a 256. hétig.

Radiológiai válasz
A GO-BEFORE-ban a strukturális változás fokának kiértékeléséhez a vdH-S pontszámban a kiindulási értékhez viszonyítva bekövetkezett változást használták, ami egy, a radiológiailag mért ízületi eróziók számát és méretét, továbbá a kéz-/csukló- és lábízületi rés beszűkülésének fokát magába foglaló, strukturális károsodást jelző összetett pontszám. Az 50 mg Simponi adag esetében az 52. héten mért legjelentősebb eredményeket a 4. táblázat tartalmazza.

A Simponi kezelési csoportban, a kontrollcsoporthoz képest, szignifikánsan magasabb volt az új eróziót nem mutató betegek száma, illetve azoké, akiknek a kiindulási értékhez képest mért, összesített vdH-S pontszáma ≤ 0 volt (p = 0,003). Az 52. héten megfigyelt radiológiai eredmények a 104. hétig megtartottak voltak. A vizsgálatban bennmaradó és Simponi-val kezelt betegeknél a radiológiailag kimutatható hatás hasonló volt a 104. héttől a 256. hétig.

4. táblázat
Radiológiailag mért átlag (SD) változások a kiindulási értékhez viszonyítva, összesített vdH-S pontszám az 52. héten a GO-BEFORE teljes betegpopulációjában

	Placebo + MTX	**Simponi 50 mg + MTX**
n [a]	**160**	**159**
Összesített pontszám		
Kiindulási érték	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
A kiindulási értékhez viszonyított változás	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Eróziós pontszám		
Kiindulási érték	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
A kiindulási értékhez viszonyított változás	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
JSN pontszám		
Kiindulási érték	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
A kiindulási értékhez viszonyított változás	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

[a] n jelzi a randomizált betegeket
* p = 0,015
** p = 0,044

Fizikális funkció és az egészségfüggő életminőség
A GO-FORWARD és a GO-AFTER vizsgálatokban a fizikális funkciót és a funkciókiesést a HAQ funkcióvesztési index (DI) alkalmazásával önálló végpontként határozták meg. Ezekben a vizsgálatokban a Simponi-val, a kontrollcsoporthoz képest, a 24. hétre, a HAQ DI a kiindulási állapothoz viszonyítva, klinikailag jelentős és statisztikailag szignifikáns javulást mutatott. Azoknál a betegeknél, akik azon a Simponi-kezelésen maradtak, amelyre a vizsgálat megkezdésekor randomizálták őket, a HAQ funkcióvesztési index-szel mérhető javulás a 104. hétig mindvégig megtartott volt. A vizsgálatban bennmaradó és Simponi-val kezelt betegeknél a HAQ DI javulás hasonló volt a 104. héttől a 256. hétig.

A GO-FORWARD-ban a Simponi-val kezelt betegeknél, a placebót kapókhoz képest az SF-36 fizikális komponens pontszámával mérve az egészségfüggő életminőség klinikailag jelentős és statisztikailag szignifikáns javulását mutatták ki a 24. héten. Azoknál a betegeknél, akik azon a Simponi-kezelésen maradtak, amelyre a vizsgálat megkezdésekor randomizálták őket, az SF-36 fizikális komponens pontszámával mért javulás a 104. hétig mindvégig megtartott volt. A vizsgálatban bennmaradó és Simponi-val kezelt betegeknél az SF-36 fizikális komponens pontszámával mért javulás hasonló volt a 104. héttől a 256. hétig. A GO-FORWARD-ban és a GO-AFTER-ben a fáradékonyság statisztikailag szignifikáns javulását figyelték meg, amit a krónikus betegség kezelése-fáradékonyság skála (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue FACIT-F) funkcionális értékelésével mértek.

Felnőttkori arthritis psoriatica
A Simponi biztonságosságát és hatásosságát a GO-REVEAL multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat értékelte 405, a nem-szteroid gyulladásgátló szerrel (NSAID) vagy DMARD-dal történő kezelés ellenére is aktív APs-ben szenvedő felnőtt betegnél (≥ 3 duzzadt és ≥ 3 nyomásérzékeny ízület). Az ebben a vizsgálatban résztvevő betegeknél az APs diagnózisát legalább 6 hónappal korábban megállapították, és legalább enyhe fokú psoriasisuk volt. Az arthritis psoriatica minden altípusából választottak be beteget, beleértve a rheumás csomók nélküli arthritis polyarticularist (43%), az aszimmetrikus perifériás arthritist (30%), a distalis interphalangealis (DIP) ízületeket érintő arthritist (15%), a perifériás arthritisszel járó spondylitist (11%) és az arthritis mutilanst (1%). Korábbi anti-TNF-kezelés nem volt megengedett. A Simponi-t vagy a placebót 4 hetente subcutan alkalmazták. A betegek random módon placebót, 50 mg Simponi-t vagy 100 mg Simponi-t kaptak. A placebót kapó betegek kezelését a 24. hét után 50 mg Simponi-kezelésre váltották. Az 52. héten a betegek beléptek a vizsgálat nyílt, hosszútávú kiterjesztésébe. A betegek körülbelül 48%-a továbbra is állandó adagban kapott metotrexátot (≤ 25 mg/hét). A vizsgálat kiegészített elsődleges („co-primary") végpontjai a 14. héten ACR 20 választ elérő betegek százalékos aránya, valamint a 24. hétre az APs-hoz igazított vdH-S pontszám alapján a kiindulási állapothoz viszonyított összesített változás volt.

Általánosságban elmondható, hogy az 50 mg, illetve a 100 mg Simponi-t tartalmazó adagolási rend között a hatásosság tekintetében nem figyeltek meg klinikailag jelentős különbségeket a 104. hétig. A vizsgálati elrendezéstől függően a betegek a vizsgálat hosszú távú kiterjesztése során a vizsgáló orvos megítélésétől függően az 50 mg-os vagy a 100 mg-os Simponi adagra válthattak.

Jelek és tünetek
Az 50 mg-os dózissal kapcsolatos legfontosabb 14. és 24. heti eredményeket az 5. táblázat tartalmazza, és az alábbiakban kerülnek ismertetésre.

5. táblázat
A GO-REVEAL legfontosabb hatásossági eredményei

	Placebo	50 mg* Simponi
n[a]	113	146
A kezelésre reagálók aránya, a betegek %-ában		
ACR 20		
14. hét	**9%**	**51%**
24. hét	12%	52%
ACR 50		
14. hét	2%	30%
24. hét	4%	32%
ACR 70		
14. hét	1%	12%
24. hét	1%	19%
PASI[b] 75[c]		
14. hét	3%	40%
24. hét	1%	56%

* $p < 0,05$ minden összehasonlításban;

[a] Az n a randomizált betegeket jelzi; az egyes végpontok szempontjából értékelhető betegek tényleges száma az időpontoktól függően változhat

[b] *Psoriasis kiterjedési és súlyossági index (Psoriasis Area and Severity Index)*

[c] Azon betegek alcsoportja alapján, akiknél a vizsgálat megkezdésekor a testfelszín ≥ 3% érintett volt: a placebocsoportban 79 beteg (69,9%), az 50 mg Simponi-csoportban 109 beteg (74,3%).

A klinikai válaszokat már a Simponi adásának kezdetét követő első kontrollvizsgálatkor (4. hét) megfigyelték. Hasonló ACR 20 válasz elérését figyelték meg a 14. héten a rheumás csomók nélküli arthritis polyarticularis és az aszimmetrikus perifériás arthritis APs-alcsoportba tartozó betegek esetén is. A többi altípusba tartozó betegek száma túl alacsonynak bizonyult az érdemi értékeléshez. A Simponi-val kezelt csoportokban megfigyelt válasz hasonló volt az egyidejűleg metotrexátot kapó, illetve az azt nem kapó betegeknél. A 146, 50 mg Simponi-val kezelt beteg közül 70 a 104. héten még mindig kezelés alatt állt. E 70 beteg közül sorrendben 64, 46 és 31 mutatott ACR 20/50/70 választ. A vizsgálatban bennmaradó és Simponi-val kezelt betegeknél hasonló ACR 20/50/70 válaszarány volt megfigyelhető a 104. héttől a 256. hétig.

A 14. és 24. héten statisztikailag szignifikáns DAS28 válaszokat is észleltek ($p < 0,05$).

A Simponi-val kezelt betegeknél a 24. héten az arthritis psoriaticára jellemző perifériás aktivitást jelző paraméterek javulását (pl. a duzzadt ízületek száma, a fájdalmas/nyomásérzékeny ízületek száma, dactylitis és enthesitis) figyelték meg. A Simponi-kezelés a HAQ DI-vel mért fizikális funkció, valamint az SF-36 fizikális és mentális komponensek összpontszámával mért egészségfüggő életminőség jelentős javulását eredményezte. Azoknál a betegeknél, akik azon a Simponi-kezelésen maradtak, amelyre a vizsgálat megkezdésekor randomizálták őket, a DAS28 és a HAQ DI válasz a 104. hétig mindvégig megtartott volt. A vizsgálatban bennmaradó és Simponi-val kezelt betegeknél a DAS28 és a HAQ DI válaszok hasonlóak voltak a 104. héttől a 256. hétig.

<u>*Radiológiai válasz*</u>
A kéz és a láb strukturális károsodásának radiológiai kiértékeléséhez az APs-hoz igazított vdH-S pontszámban a kiindulási értékhez viszonyított változást használták a kéz distalis interphalangealis (DIP) ízületeinek hozzáadásával.

Az 50 mg Simponi-val történő kezelés, a placebóval összehasonlítva, csökkentette a perifériás ízületi károsodás progressziójának sebességét, amint az a 24. héten kimutatható volt a kiindulási állapothoz képest mért összesített, módosított vdH-S pontszám alapján (átlag ± SD pontszám 0,27 ± 1,3 volt a placebocsoportnál, összehasonlítva a Simponi-csoportnál mérttel -0,16 ± 1,3; $p = 0,011$). A 146 betegből, akiket az 50 mg Simponi csoportba választottak be, 126 betegnél álltak rendelkezésre az 52. heti radiológiai adatok, akik közül 77%-nál nem mutatkozott progresszió a kiindulási állapothoz képest. A 104. héten 114 betegnél álltak rendelkezésre radiológiai adatok, s közülük 77%-nál nem mutatkozott progresszió a kiindulási állapothoz képest. A vizsgálatban bennmaradó és Simponi-val kezelt betegek között a betegek hasonló arányánál nem mutatkozott progresszió a kiindulási állapothoz képest a 104. héttől a 256. hétig.

<u>*Felnőttkori axiális spondyloarthritis*</u>
Felnőttkori spondylitis ankylopoetica
A Simponi biztonságosságát és hatásosságát a GO-RAISE multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat értékelte 356 felnőtt, aktív spondylitis ankylopoeticában (definíciója: Bath-féle spondylitis ankylopoetica betegség aktivitási index [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index – BASDAI] ≥ 4, valamint a hátfájásra vonatkozó vizuális analóg skála ≥ 4, a 0-10 cm-ig terjedő skálán) szenvedő beteg bevonásával. Az ebbe a vizsgálatba bevont betegek az aktuális vagy korábbi NSAID- vagy DMARD-kezelés ellenére aktív betegségben szenvedtek, és korábban nem részesültek anti-TNF-terápiában. A Simponi-t vagy a placebót 4 hetente subcutan alkalmazták. A betegek random módon placebót, 50 mg Simponi-t vagy 100 mg Simponi-t kaptak, és megengedett volt az egyidejű DMARD-kezelés (MTX, SSZ és/vagy HCQ). Az elsődleges végpont a spondylitis ankylopoeticát értékelő vizsgálati csoport (Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group – ASAS) 20-as válaszát a 14. hétre elérő betegek százalékos aránya volt. A placebokontrollos hatásossági adatokat a 24. hétig gyűjtötték és elemezték.

Az 50 mg-os dózissal kapcsolatos legfontosabb eredményeket a 6. táblázat tartalmazza, és az alábbiakban kerülnek ismertetésre. Általánosságban elmondható, hogy az 50 mg, illetve a 100 mg Simponi-t tartalmazó adagolási rendek között a hatásosság tekintetében nem figyeltek meg klinikailag jelentős különbségeket a 24. hétig. A vizsgálati elrendezéstől függően a betegek a vizsgálat hosszú távú kiterjesztése során a vizsgáló orvos megítélésétől függően az 50 mg-os vagy a 100 mg-os Simponi adagra válthattak.

6. táblázat
A GO-RAISE legfontosabb hatásossági eredményei

	Placebo	50 mg* Simponi
n[a]	78	138
A kezelésre reagálók aránya, a betegek %-ában		
ASAS 20		
14. hét	**22%**	**59%**
24. hét	23%	56%
ASAS 40		
14. hét	15%	45%
24. hét	15%	44%
ASAS 5/6		
14. hét	8%	50%
24. hét	13%	49%

* $p \leq 0,001$ valamennyi összehasonlításban

[a] Az n a randomizált betegeket jelzi; az egyes végpontok szempontjából értékelhető betegek tényleges száma az időpontoktól függően változhat

A vizsgálatban bennmaradó és Simponi-val kezelt betegeknél hasonló ASAS 20 és ASAS 40 válaszarány volt megfigyelhető a 24. héttől a 256. hétig.

A 14. és a 24. héten statisztikailag szignifikáns eredményt észleltek a BASDAI 50, 70 és 90 esetén ($p \leq 0,017$) is. A betegség aktivitásának fő mérőszámainak javulását a kezdő Simponi adag beadását követő első kontroll vizsgálatkor (4. hét) észlelték, és a javulás a 24. hétig megmaradt. A vizsgálatban bennmaradó és Simponi-val kezelt betegeknél a kiindulási BASDAI értékhez képest hasonló arányú változás volt megfigyelhető a 24. héttől a 256. hétig. A betegeknél az ASAS 20 válaszok 14. héten elvégzett felmérésekor a DMARD-ok (metotrexát, szulfaszalazin és/vagy hidroxiklorokin) alkalmazásától, a HLA-B27 antigénstátusztól vagy a CRP kiindulási szintjétől függetlenül tartós javulást tapasztaltak.

A Simponi-kezelés szignifikánsan javította a fizikális funkciót, amit a Bath-féle spondylitis ankylopoetica funkcionális index kiindulási értékétől [Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index BASFI] való eltérés mutatott ki a 14. és 24. héten. Az SF-36 fizikális komponens pontszámával mért, egészséggel összefüggő életminőség is jelentős javulást mutatott a 14. és a 24. héten. A vizsgálatban bennmaradó és Simponi-val kezelt betegeknél a fizikális funkció és az egészséggel összefüggő életminőség javulás hasonló volt a 24. héttől a 256. hétig.

Felnőttkori nem radiológiai axiális spondyloarthritis

GO-AHEAD

A Simponi biztonságosságát és hatásosságát egy multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos (GO-AHEAD) vizsgálat értékelte 197 felnőtt, súlyos, aktív nr-axiális SpA-ban (definíciója: az axiális spondyloarthritis ASAS klasszifikációs kritériumainak megfelelő, de a módosított New York-i AS kritériumoknak nem megfelelő betegek) szenvedő beteg bevonásával. Az ebbe a vizsgálatba bevont betegek az aktuális vagy korábbi NSAID-kezelés ellenére aktív betegségben szenvedtek (definíciója: BASDAI ≥ 4, valamint a hátfájásra vonatkozó vizuális analóg skála (VAS) ≥ 4, a 0-10 cm-ig terjedő skálán), és korábban nem részesültek biológiai szerrel végzett kezelésben, beleértve az TNF-gátló-kezelést is. A betegeket random módon osztották a placebo vagy a 4 hetente

50 mg subcutan Simponi-kezelést kapó csoportba. A 16. héten a betegek a vizsgálat nyílt szakaszába léptek, amely során a 48. hétig minden beteg 4 hetente 50 mg Simponi-t kapott subcutan beadva; a hatásossági értékelést az 52. hétig, a biztonságossági követést pedig a 60. hétig végezték. A vizsgálat nyílt kiterjesztésének kezdetekor (16. hét) Simponi-t kapó betegek hozzávetőlegesen 93%-a maradt a vizsgálat végéig a kezelésen (52. hét). Az elemzéseket „az összes kezelt beteg" (AT, n = 197), illetve a „gyulladás objektív tüneteit mutató betegek" populációján (OSI, n= 158, definíciója: kiinduláskor emelkedett CRP és/vagy MRI-vel kimutatott meglévő sacroileitis) is elvégezték. A placebokontrollos hatásossági adatokat a 16. hétig gyűjtötték és elemezték. Az elsődleges végpont ASAS 20-as választ a 16. hétre elérő betegek százalékos aránya volt. A kulcsfontosságú eredményeket a 7. táblázat mutatja, illetve alább kerülnek leírásra.

7. táblázat
Meghatározó hatásossági eredmények a 16. héten a GO-AHEAD vizsgálatból

Jelek és tünetek javulása				
	Az összes kezelt beteg (AT)		A gyulladás objektív tüneteit mutató betegek populációja (OSI)	
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n[a]	100	97	80	78
A kezelésre reagálók aránya, a betegek %-ában				
ASAS 20	40%	71%**	38%	77%**
ASAS 40	23%	57%**	23%	60%**
ASAS 5/6	23%	54%**	23%	63%**
ASAS Részleges Remisszió	18%	33%*	19%	35%*
ASDAS-C [b] < 1,3	13%	33%*	16%	35%*
BASDAI 50	30%	58%**	29%	59%**
A gyulladás gátlása a sacroiliacalis (SI) ízületekben, MRI-vel mérve				
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n [C]	87	74	69	61
Átlagos változás a SPARCC[d] MRI sacroiliacalis ízületi skálán	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

[a] n a randomizált és kezelt betegek

[b] Spondylitis ankylopoetica betegség C-reaktív protein aktivitási skála (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 a betegek száma a kiindulási érték és a 16. hét MRI adatai alapján

[d] Kanadai Spondylitis Kutatási Konzorcium (SPARCC – Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)

** p < 0,0001 Simponi és a placebo összehasonlítása

* p < 0,05 Simponi és a placebo összehasonlítása

A súlyos, aktív nr-axiális SpA jeleinek és tüneteinek statisztikailag jelentős javulása mutatkozott az 50 mg Simponi-kezelésben részesülő betegeknél a placebóhoz képest a 16. hétig (6. táblázat). Javulást figyeltek meg az első értékeléskor (4. hét), a kezdő Simponi adag alkalmazását követően. Az MRI-vel mért SPARCC-érték az SI ízületek gyulladásának statisztikailag szignifikáns csökkenését mutatta a 16. héten az 50 mg Simponi-kezelésben részesülő betegeknél a placebóhoz képest (6. táblázat). A hátfájásra és éjszakai hátfájásra vonatkozó vizuális analóg skálán (Total Back Pain and Noctural Back Pain VAS) mért fájdalom és a spondylitis ankylopoetica betegség C-reaktív protein aktivitási skálán (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score C-Reactive Protein – ASDAS-C) mért betegségaktivitás is statisztikailag szignifikáns javulást mutatott a 16. héten a kiindulási értékhez képest az 50 mg Simponi-kezelésben részesülő betegeknél a placebóval összehasonlítva (p < 0,0001).

Statisztikailag szignifikáns javulás mutatkozott a Bath-féle spondylitis ankylopoetica metrológiai index-szel (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index – BASMI) mért spinális mobilitásban és a Bath-féle spondylitis ankylopoetica funkcionális index-szel (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index – BASFI) mért fizikális funkciókban az 50 mg Simponi-kezelésben részesülő betegeknél a

placebót kapó betegekhez képest ($p < 0,0001$). A placebót kapó betegekhez képest a Simponi-kezelésben részesülő betegek az egészséggel összefüggő életminőség szignifikánsan nagyobb mértékű javulását tapasztalták az ASQoL, az EQ-5D és az SF-36 fizikális és mentális komponens pontszámaival mérve, illetve a teljesítőképesség szignifikánsan nagyobb mértékű javulását tapasztalták, amelyet az összességben értelmezett munkaképtelenség és aktivitás-képtelenség nagyfokú csökkenésével mértek a WPAI kérdőívvel.

A fent leírt végpontok mindegyikében statisztikailag szignifikáns eredmények mutatkoztak az OSI populációban is a 16. héten.

Mind az AT, mind az OSI populációban az 50 mg Simponi-val kezelt betegeknél a jelek és tünetek, a spinális mobilitás, a fizikális funkció, az életminőség és a produktivitás 16. héten megfigyelt javulása fennmaradt az 52. hétig a vizsgálatban maradóknál.

GO-BACK

A terápia abbahagyásával összehasonlítva a további golimumab-kezelés (teljes vagy csökkentett adagolási gyakoriság) hatásosságát és biztonságosságát értékelték olyan, aktív nr-axiális SpA-ban szenvedő felnőtt (18–45 éves) betegek bevonásával, akiknél tartós remissziót igazoltak havonkénti kezelés esetén 10 hónapig a Simponi-val végzett nyílt elrendezésű (GO-BACK) vizsgálatban. Azokat a bevonási kritériumoknak megfelelő (a 4. hónapra klinikai választ elérő és mind a 7., mind a 10. hónapban inaktív betegség státuszt (ASDAS < 1,3) elérő) betegeket, akik eljutottak a kettős vak megvonási fázisig, randomizálták további havonkénti Simponi-kezelésre (teljes kezelési rend, N = 63), kéthavonkénti Simponi-kezelésre (csökkentett kezelési rend, N = 63) vagy havonkénti placebokezelésre (kezelés megvonás, N = 62) legfeljebb körülbelül 12 hónapig.

Az elsődleges hatásossági végpont azon betegek aránya volt, akiknél nem volt fellángolás. Azoknál a betegeknél, akik fellángolást tapasztaltak, azaz akiknél két, egymást követő felülvizsgálat során megállapított ASDAS abszolút pontszáma mindkét esetben vagy ≥ 2,1 volt vagy a kezelés abbahagyása utáni emelkedés ≥ 1,1 volt a 10. hónaphoz képest (a nyílt elrendezésű szakasz vége), a klinikai válasz jellemzőinek megállapítására újrakezdték a havonkénti Simponi-kezelést egy nyílt elrendezésű újrakezelési szakaszban.

Klinikai válasz a kettős vak kezelés abbahagyása után
A 188, inaktív betegségben szenvedő beteg közül, akik a kettős vak kezelés során legalább egy adagot kaptak, a betegek szignifikánsan nagyobb aránya ($p < 0,001$) nem tapasztalta a betegség fellángolását, amikor a Simponi-kezelést tovább kapta vagy teljes kezelési rend (84,1%) vagy csökkentett kezelési rend (68,3%) szerint, a kezelést abbahagyó betegekhez (33,9%) képest (8. táblázat).

8. táblázat
Azon résztvevők arányának elemzése, akiknél nem alakult ki fellángolás[a]
Teljes elemzési csoport (2. szakasz – Kettős vak)

			Különbség %-ban vs. placebo	
Kezelés	**n/N**	**%**	**becsült (95%-os CI)[b]**	**p-érték[b]**
GLM SC QMT	53/63	84,1	50,2 (34,1; 63,6)	< 0,001
GLM SC Q2MT	43/63	68,3	34,4 (17,0; 49,7)	< 0,001
Placebo	21/62	33,9		

A teljes elemzési csoport magában foglal valamennyi randomizált résztvevőt, akik az 1. szakaszban elérték a betegség inaktivitását és vak vizsgálati kezelés során legalább egy adagot kaptak.

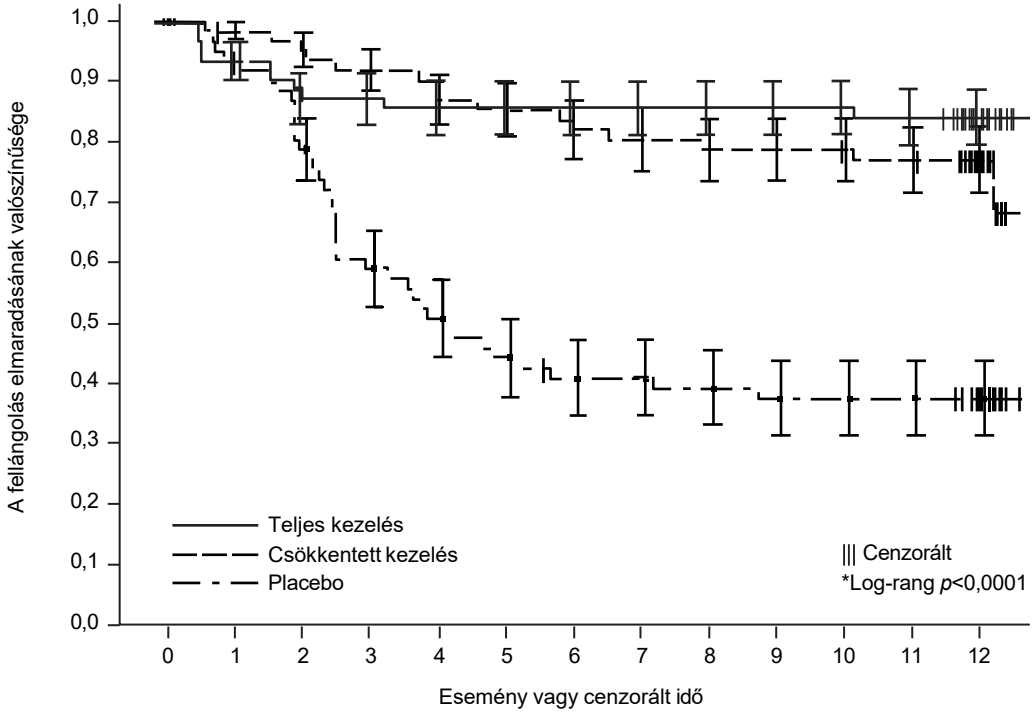
[a] ASDAS-szal meghatározva 2, olyan egymást követő felülvizsgálat során, ahol mindkettő abszolút pontszáma vagy ≥ 2,1 volt vagy a megvonás utáni emelkedés ≥ 1,1 volt a 10. hónaphoz képest (23. vizit).

[b] I-es típusú hiba aránya a kezelések többszörös összehasonlítása során (GLM SC QMT vs. placebo és GLM SC Q2MT vs. placebo), amelyet szekvenciális (step-down) vizsgálati eljárással kontrolláltak. A származtatott érték stratifikált Miettinen és Nurminen módszeren alapult, amelynek stratifikációs tényezője a CRP-szint (> 6 mg/l vagy ≤ 6 mg/l) volt.

Azokat a résztvevőket, akik a 2. szakaszt idő előtt és „fellángolás” előtt abbahagyták, úgy tekintik, hogy náluk előfordult „fellángolás”.
N = Résztevevők összesen; n = résztvevők, akiknél nem fordult elő fellángolás; GLM = golimumab; SC = subcutan, QMT = havonkénti adagolás; Q2MT = minden második havonkénti adagolás.

Az első fellángolásig eltelt időt a kezelés-megvonási csoport és valamelyik Simponi kezelési csoport között az 1. ábra mutatja be (log-rang p < 0,0001 valamennyi összehasonlításnál). A placebocsoportban a fellángolások körülbelül a Simponi-kezelés abbahagyását követő 2 hónap elteltével kezdődtek, a fellángolások többsége a kezelés abbahagyását követő 4 hónapon belül fordult elő (1. ábra).

1. ábra: Első fellángolásig eltelt idő Kaplan–Meier-elemzése



Kockázati csoportba tartozó résztvevők													
GLM QMT	63	59	55	55	54	54	54	54	54	54	54	53	24
GLM Q2MT	63	61	58	56	53	52	50	49	48	48	46	45	19
PBO	62	57	48	36	31	27	24	24	23	22	22	22	10

*A végpontot nem korrigálták sokrétűségre. CRP-szinttel stratifikálva (> 6 mg/l vagy ≤ 6 mg/l). A fellángolás ASDAS-szal határozták meg 2, olyan egymást követő felülvizsgálat során, ahol mindkettő abszolút pontszáma vagy ≥ 2,1 volt vagy a megvonás utáni emelkedés ≥ 1,1 volt a 10. hónaphoz képest (23. vizit). A fellángolást nem mutató résztvevőket a kezelés abbahagyásakor vagy a kettős vak kezelés 13. hónapjában cenzorálták. A 2. szakasz megkezdése jelöli az 1. napot a teljes elemzési csoportra vonatkozó Kaplan-Meier elemzésben.

Klinikai válasz a betegség fellángolása miatti újrakezelésre
A klinikai választ a BASDAI-érték ≥ 2 vagy ≥ 50%-os javulásaként határozták meg a betegség fellángolását értékelő 2, egymást követő BASDAI-érték átlagában. A csökkentett kezelési rend szerinti kezelést kapó betegek vagy akiknél a kezelést leállították, összesen 53 résztvevő közül – akiknél a betegség fellángolása igazolódott – 51 (96,2%) adott klinikai választ a Simponi-ra az újrakezelés első 3 hónapjában, bár kevesebb beteg (71,7%) tudta azt fenntartani mind a 3 hónap során.

Felnőttkori colitis ulcerosa
A Simponi hatásosságát két, felnőtteknél végzett, randomizált, kettős vak, placebokontrollos klinikai vizsgálatban értékelték.

Az indukciós klinikai vizsgálatban (PURSUIT – indukciós fázis) olyan közepesen súlyos vagy súlyos fokú, aktív colitis ulcerosában szenvedő betegeket értékeltek (Mayo-pontszám 6-tól 12-ig; endoszkópos részpontszám ≥ 2), akik a hagyományos kezelésekre nem megfelelően reagáltak vagy nem tolerálták ezeket, avagy kortikoszteroidfüggők voltak. A vizsgálat dózismegerősítő részében 761 beteget randomizáltak vagy a 0. héten sc. 400 mg és a 2. héten 200 mg Simponi-t kapó, vagy a

0. héten sc. 200 mg Simponi-t és a 2. héten 100 mg-ot kapó, illetve a 0. és a 2. héten sc. placebót kapó csoportokba. Oralis aminoszalicilátok, kortikoszteroidok és/vagy immunmodulátorok egyidejű alkalmazása stabil dózisokban megengedett volt. Ebben a vizsgálatban a Simponi hatásosságát értékelték a 6. hétig.

A fenntartó klinikai vizsgálat (PURSUIT-Maintenance) eredményei 456 olyan beteg eredményeinek kiértékelésén alapulnak, akik klinikai választ értek el a korábbi, Simponi-val végzett indukciós kezeléssel. A betegeket randomizálták 4 hetente sc. 50 mg Simponi-t, 100 mg Simponi-t vagy placebót kapó csoportba. Oralis aminoszalicilátok és/vagy immunmodulátorok egyidejű alkalmazása stabil dózisokban megengedett volt. A kortikoszteroidok dózisát a fenntartó vizsgálat kezdetekor fokozatosan csökkenteni kellett. Ebben a vizsgálatban a Simponi hatásosságát értékelték az 54. hétig. A fenntartó vizsgálatot az 54. hétig befejező betegek a vizsgálat kiterjesztésében folytatták a kezelést, amelynek hatásosságát a 216. hétig vizsgálták. A vizsgálat kiterjesztésében a hatásosság értékelése a kortikoszteroid-használat változtatásain, az orvos általános értékelésén (PGA, Physician's Global Assessment) a betegség aktivitásáról és a Gyulladásos Bélbetegség Kérdőívvel (IBDQ) mért életminőség javuláson alapult.

9. táblázat
Meghatározó hatásossági eredmények a PURSUIT vizsgálat indukciós és fenntartó fázisában

PURSUIT – indukciós fázis			
	Placebo n = 251	**Simponi 200/100 mg** n = 253	
A betegek százalékos aránya			
Klinikai választ mutató betegek aránya a 6. héten[a]	30%	51%**	
Klinikai remisszióban lévő betegek aránya a 6. héten[b]	6%	18%**	
Nyálkahártya gyógyulást mutató betegek aránya a 6. héten[c]	29%	42%*	
PURSUIT – fenntartó fázis			
	Placebo[d] n = 154	**Simponi 50 mg** n = 151	**Simponi 100 mg** n = 151
A betegek százalékos aránya			
A válasz fennmaradása (klinikai választ mutató betegek az 54. hétig)[e]	31%	47%*	50%**
Tartós remisszió (a betegek klinikai remisszióban vannak mind a 30., mind az 54. héten)[f]	16%	23%[g]	28%*

n = a betegek száma
** $p \leq 0{,}001$
* $p \leq 0{,}01$
[a] Definíció szerint a Mayo-pontszám csökkenése a kiindulási értékhez képest ≥ 30%-kal és ≥ 3 ponttal, a rectalis vérzés részpontszám-csökkenéssel (≥ 1) vagy 0 vagy 1 rectalis vérzés részpontszámmal egyidejűleg.
[b] Definíció szerint Mayo-pontszám ≤ 2, egyéni részpontszám > 1 nélkül.
[c] Definíció szerint 0 vagy 1 endoszkópiás Mayo-részpontszám.
[d] Kizárólag Simponi indukció.
[e] A betegeket 4 hetente értékelték colitis ulcerosa aktivitás szempontjából részleges Mayo-pontokkal (a válasz hiányát endoszkópiával igazolták). Ezért az a beteg, akinél a válasz fennmaradt, az 54 hetes időtartam alatt minden értékelésnél folyamatos klinikai választ mutatott.
[f] A tartós remisszió eléréséhez a betegnek remisszióban kellett lennie mind a 30., mind az 54. héten (anélkül, hogy az 54 hét során bármikor jelét mutatta volna a klinikai válasz hiányának).
[g] A 80 kg-nál kisebb testtömegű betegek esetében az 50 mg-os fenntartó kezelést kapó betegek nagyobb hányada mutatott tartós klinikai remissziót a placebót kapó betegekhez képest.

Több Simponi-kezelésben részesült beteg mutatott tartós nyálkahártya gyógyulást (nyálkahártya gyógyulást mutató betegek mind a 30. héten, mind az 54. héten) az 50 mg Simponi-t kapó csoportban

(42%, nominális $p < 0,05$) és a 100 mg Simponi-t kapó csoportban (42%, $p < 0,005$) a placebocsoporthoz tartozó betegekhez képest (27%).

A betegek 54%-a (247/456) között, akik a PURSUIT-Maintenance vizsgálat kezdetekor egyidejűleg kortikoszteroid-kezelést is kaptak, nagyobb volt az 54 hét alatt tartós klinikai választ mutató, és az 54. héten egyidejűleg kortikoszteroidot nem kapó betegek aránya az 50 mg-os csoportban (38%, 30/78) és a 100 mg-os csoportban (30%, 25/82) a placebocsoporthoz képest (21%, 18/87). A kortikoszteroidot az 54. hétig elhagyó betegek aránya nagyobb volt az 50 mg-os csoportban (41%, 32/78) és a 100 mg-os csoportban (33%, 27/82) a placebocsoporthoz képest (22%, 19/87). A vizsgálat kiterjesztésébe bekerülő betegek körében a kortikoszteroid-kezelést nem igénylő vizsgálati alanyok aránya általában változatlan volt a 216. hétig.

Azok a betegek, akik a 6. héten nem értek el klinikai választ a PURSUIT-Induction vizsgálatokban, 100 mg Simponi-t kaptak 4 hetente a PURSUIT-Maintenance vizsgálatban. A 14. héten ezeknek a betegeknek a 28%-a ért el a részleges Mayo-pontszámmal meghatározott választ (≥ 3 ponttal csökkent az indukció megkezdéséhez képest). Az 54. héten az ezeknél a betegeknél megfigyelt klinikai eredmények hasonlóak voltak a 6. héten klinikai választ elérő betegeknél jelentett klinikai eredményekhez.

A betegségspecifikus Gyulladásos Bélbetegség Kérdőív (IBDQ) alapján mérve a 6. héten a Simponi jelentősen javította az életminőséget a kiindulási értéktől való eltérés alapján. A Simponi fenntartó kezelést kapó betegek között az IBDQ szerint mérve az életminőség javulása fennmaradt az 54. hétig.

A vizsgálat kiterjesztésének kezdetekor (56. hét) Simponi-t kapó betegek hozzávetőlegesen 63%-a maradt a kezelésen a vizsgálat végéig (a golimumab utolsó alkalmazása a 212. héten).

Gyermekek és serdülők

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis gyermekeknél
A Simponi biztonságosságát és hatásosságát 173, aktív, legalább 5 ízületet érintő pJIA-ban szenvedő, és MTX-kezelésre nem megfelelő választ adó gyermek és serdülő (2. és betöltött 18. életév közötti korú) bevonásával egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos, megvonási vizsgálatban (GO-KIDS) értékelték. A JIA sokízületi formájában szenvedő gyermekek (rheumatoid faktor pozitív vagy negatív polyarthritis, extendáló oligoarthritis, juvenilis arthritis psoriatica vagy jelenleg szisztémás tünetek nélküli szisztémás JIA) bevonásával végezték a vizsgálatot. Az érintett ízületek kiindulási medián mennyisége 12 volt, és a medián CRP 0,17 mg/dl volt.

A vizsgálat első része egy 16 hetes, nyílt elrendezésű szakaszból állt, amelyben a vizsgálatba bevont 173 gyermek 30 mg/m^2 (maximum 50 mg) Simponi-t kapott subcutan 4 hetente, valamint MTX-ot. A 16. héten ACR Ped 30 választ elérő 154 gyermek lépett be a vizsgálat második, randomizált, megvonásos részébe és kapott 30 mg/m^2 (maximum 50 mg) Simponi-t + MTX-ot vagy placebót + MTX-ot 4 hetente. A betegség fellángolása után a gyermekek 30 mg/m^2 (maximum 50 mg) Simponi-t + MTX-ot kaptak. A 48. héten a gyermekek beléptek a vizsgálat hosszú távú kiterjesztésébe.

Ebben a vizsgálatban a gyermekek ACR Ped 30, 50, 70 és 90 válaszokat mutattak már a 4. héten.

A 16. héten a gyermekek 87%-a volt ACR Ped 30 választ adó, és a gyermekek 79%-a volt ACR Ped 50 választ adó, 66%-a ACR Ped 70 választ adó és 36%-a ACR Ped 90 választ adó. A 16. héten a gyermekek 34%-ánál vált inaktívvá a betegség a következő kritériumok mindegyikének teljesülésével: egyik ízületnél sincs aktív arthritis; nincs JIA-nak tulajdonítható láz, kiütés, serositis, splenomegalia, hepatomegalia vagy generalizált lymphadenopathia; nincs aktív uveitis; normális süllyedés (< 20 mm/óra) vagy CRP (< 1,0 mg/dl); az orvos általános értékelése a betegség aktivitásáról (≤ 5 mm a vizuális analóg skálán [VAS]); a reggeli ízületi merevség időtartama < 15 perc.

A 16. héten valamennyi ACR Ped komponens klinikailag releváns javulást mutatott a kiinduláshoz képest (lásd 10. táblázat).

10. táblázat
Az ACR Ped komponenseknél tapasztalt javulás a kiinduláshoz képest a 16. héten[a]

	A javulás medián százalékos értéke
	Simponi 30 mg/m^2 n[b] = 173
Az orvos általános értékelése a betegség aktivitásáról (VAS[c] 0-10 cm)	88%
Vizsgálati alany/szülő általános értékelése a jó közérzetről (VAS 0-10 cm)	67%
Aktív ízületek száma	92%
Korlátozott mozgástartományú ízületek száma	80%
Fizikális funkció CHAQ[d]-val meghatározva	50%
ESR (mm/óra)[e]	33%

[a] kiindulás = 0. hét
[b] az „n” a vizsgálatban résztvevő betegek számát jelzi
[c] VAS (Visual Analogue Scale): vizuális analóg skála
[d] CHAQ (Child Health Assessment Questionaire): gyermek egészségügyi kérdőív
[e] ESR (erythrocyte sedimentation rate) (mm/óra): vérsejtsüllyedés (milliméter/óra)

Az elsődleges végpontot, azoknak a gyermekeknek az arányát, akik a 16. héten ACR Ped 30 válaszadók voltak, és akiknél nem fordult elő a betegség fellángolása a 16. hét és a 48. hét között, nem érték el. A gyermekek többségénél nem fordult elő a betegség fellángolása a 16. és a 48. hét között (59% a Simponi + MTX- és 53% a placebo + MTX csoportban; p = 0,41).

Az elsődleges végpont tekintetében a kiindulási CRP-szintek (≥ 1 mg/dl a < 1 mg/dl-hez viszonyítva) alapján végzett, előre meghatározott alcsoportelemzések a betegség fellángolásának nagyobb mértékét mutatták a placebo + MTX-tal kezelt vizsgált személyeknél a Simponi + MTX-tal kezelt vizsgált személyekhez képest, akiknél a kiindulási CRP≥ 1 mg/dl volt (87% a 40%-hoz képest, p = 0,0068).

A 48. héten a Simponi + MTX és a placebo + MTX csoportban a gyermekek 53%-a és 55%-a adott ACR Ped 30 választ, valamint a Simponi + MTX és a placebo + MTX csoportban a gyermekek 40%-a, illetve 28%-a ért el betegség inaktivitást.

Gyermekkori colitis ulcerosa
A Simponi biztonságosságát és hatásosságát egy III. fázisú, multicentrikus, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatban (PURSUIT 2) értékelték, amelybe 2. és betöltött 18. életév közötti korú, közepesen súlyos vagy súlyos, aktív colitis ulcerosában szenvedő gyermekeket és serdülőket vontak be, akiknek kiindulási teljes Mayo-pontszáma a legalább 6, de legfeljebb 12 volt, endoszkópos részpontszáma pedig ≥ 2 volt. Nem vehettek részt a vizsgálatban azok a gyermekek és serdülők, akik a vizsgálat előtt kaptak TNF-α-gátlót. A 69 résztvevő többsége (97,1%) a colitis ulcerosa kezelése során alkalmazott gyógyszereket kapta (kortikoszteroidok, immunmodulátorok, és/vagy 5-ASA); 52,2% kapott kortikoszteroidot, 88,4% pedig szájon át alkalmazott 5-ASA-t. A résztvevők átlagéletkora 13,4 év volt (tartomány: 4. és betöltött 18. év között). A résztvevők 53,6%-a (37) volt lány. Az átlagos testtömeg 52,4 kg volt (tartomány: 16–107 kg). A golimumabbal kezelt teljes betegpopuláció kiindulási betegségjellemzői jól reprezentálták a közepesen súlyos vagy súlyos, aktív colitis ulcerosában szenvedő gyermekek és serdülők csoportját.

Az indukciós fázisban (a 0. héttől a 6. hétig) a gyermekek a 0. és a 2. héten a testtömegük alapján meghatározott dózisú subcutan golimumab injekciót kaptak. A ≥45 kg testtömegű gyermekek a 0. héten 200 mg, a 2. héten pedig 100 mg fix indukciós adagot kaptak subcutan. A 45 kg alatti testtömegű gyermekek testfelszínhez igazított indukciós dózisokat kaptak: 120 mg/m^2 sc. (legfeljebb 200 mg) a 0. héten és 60 mg/m^2 sc. (legfeljebb 100 mg) a 2. héten. A 6. héten értékelték a kezelés hatásosságát és biztonságosságát.

A fenntartó fázisban (a 6. héttől az 54. hétig) a golimumabra klinikai választ mutató gyermekek (akiknek a teljes Mayo-pontszáma a kiindulási értékhez képest ≥ 30%-kal és ≥ 3 ponttal csökkent, és ennek során a rectalis vérzés részpontszáma ≥1 ponttal csökkent a kiinduláshoz képest, vagy pedig a rectalis vérzés részpontszáma 0 vagy 1 volt, az endoszkópiás részpontszámot pedig a helyben meghatározott lelet alapján állapították meg) továbbra is 100 mg sc. golimumabot (a ≥ 45 kg testtömegű gyermekek) vagy 60 mg/m^2 sc. golimumabot (a < 45 kg testtömegű gyermekek) kaptak minden 4. héten, az 50. hétig. Azok a gyermekek, akiknél a 6. héten nem jelentkezett klinikai válasz, kiegészítő dózist kaphattak a 6. és a 10. héten, majd a 14. héten a klinikai válasz értékelése határozta meg, hogy folytatták-e a golimumab-kezelést 4 hetente, egészen az 50. hétig. A fenntartó kezelési fázist elkezdő 41 gyermekből 39 folytatta a kezelést az 54. hétig (az ő esetükben került sor a hatásosság teljes Mayo-pontszám általi meghatározására).

A Mayo-skálán mért klinikai remisszió elsődleges végpontját a következőképp határozták meg: a Mayo-pontszám ≤ 2 és egyetlen egyéni részpontszám sem nagyobb mint 1 (a helyi endoszkópos szakorvos által megadott endoszkópiás Mayo-részpontszám alapján). Összesen 22 gyermeknél (31,9%) figyeltek meg klinikai remissziót a 6. héten. A 6. héten klinikai választ mutató betegek 31,7%-ánál figyeltek meg remissziót az 54. héten.

11. táblázat
Kulcsfontosságú hatásossági kimenetelek a PURSUIT 2 vizsgálat indukciós és fenntartó fázisában

PURSUIT 2 – indukciós fázis	
Elsődleges végpont	**Simponi n = 69**
A Mayo-pontszám alapján klinikai remisszióban lévő alanyok a 6. héten[a]	22 (31,9%)
Fő másodlagos végpontok	
Klinikai választ mutató alanyok aránya a 6. héten[b]	39 (56,5%)
A 6. héten endoszkópos gyógyulást mutató alanyok[c]	28 (40,6%)
PURSUIT 2 – fenntartó fázis	
Fő másodlagos végpontok	**Simponi n = 41**
A Mayo-pontszám alapján klinikai remisszióban lévő alanyok az 54. héten.[a,e]	13 (31,7%)
Az 54. héten endoszkópos gyógyulást mutató alanyok[c]	15 (36,6%)
Azok a Mayo-pontszám alapján az 54. héten klinikai remisszióban lévő alanyok, akik a 6. héten is remissziót mutattak[a,d,e]	12 (54,5%)

n = a betegek száma

[a] Klinikai remisszió definíciója: Mayo-pontszám ≤ 2, egyik egyéni részpontszám sem > 1.

[a] A klinikai válasz definíció szerint a Mayo-pontszám csökkenése a kiindulási értékhez képest ≥ 30%-kal és ≥ 3 ponttal, vagy a rectalis vérzés részpontszám-csökkenéssel (≥ 1) a kiinduláshoz képest, vagy pedig 0 vagy 1 rectalis vérzés részpontszámmal egyidejűleg.

[c] Az endoszkópos gyógyulás definíciója: a helyileg végzett endoszkópia alapján az endoszkópia részpontszáma 0 vagy 1.

[d] A nevező az összes olyan alany száma, aki a 6. héten klinikai remisszióban volt.

[e] Klinikai remisszióban nem levőnek tekintették azokat az alanyokat, akiknek az 54. héten hiányzott az endoszkópiás pontszáma.

Immunogenitás

Az RA, APs és SA III. fázisú vizsgálatok 52 hete alatt, a golimumabbal kezelt betegek 5%-ánál (105/2062) mutattak ki enzim-immunoassay (EIA) módszerrel a golimumabbal szembeni antitesteket, és azoknál akiknél vizsgálták, ezeknek az antitesteknek majdnem mindegyike *in vitro* neutralizáló volt. A reumatológiai indikációk kapcsán hasonló arányokat tapasztaltak. Az egyidejű metotrexát-kezelés következtében a betegek kisebb hányadánál alakult ki golimumab-elleni antitest,

mint a metotrexát nélkül adott golimumab esetén (sorrendben megközelítőleg 3% [41/1235], illetve 8% [64/827]).

Nr-axiális SpA esetén golimumab-elleni antitesteket mutattak ki EIA módszerrel a golimumabbal kezelt betegek 7%-ánál (14/193) az 52. hétig.

A II. és III. fázisú CU vizsgálatok 54 hete alatt a golimumabbal kezelt betegek 3%-ánál (26/946) mutattak ki EIA módszerrel a golimumabbal szembeni antitesteket. Az antitestpozitivitást mutató betegek 68%-ánál (21/31) volt igazolható neutralizáló antitestek jelenléte *in vitro*. Az egyidejű immunmoduláns-kezelés (azatioprin, 6-merkaptopurin és MTX) következtében a betegek kisebb hányadánál alakult ki golimumab-elleni antitest, mint a golimumabot immunmoduláns nélkül kapó betegek esetén (sorrendben 1% [4/308] a 3%-hoz képest [22/638]). A vizsgálat kiterjesztésében bennmaradó és a 228. hétig értékelhető mintával rendelkező betegek közül a golimumabbal kezelt betegek 4%-ánál (23/604) mutattak ki a golimumab-elleni antitesteket. Az antitest-pozitivitást mutató betegek 82%-ánál (18/22) volt *in vitro* igazolható a neutralizáló antitestek jelenléte.

A golimumab-elleni antitestek kimutatására egy gyógyszertoleráns EIA módszert alkalmaztak a pJIA vizsgálatban. A nagyobb érzékenység és a jobb gyógyszer-tolerancia következtében a golimumabbal szembeni antitestek gyakoribb előfordulásának kimutatása volt várható a gyógyszertoleráns EIA módszernél, az EIA módszerhez képest. A III. fázisú pJIA vizsgálatban a 48. hétig a golimumabbal kezelt gyermekek 40%-ánál (69/172) – akiknek többségénél a titer 1:1000-nél alacsonyabb volt – a golimumabbal szembeni antitesteket mutattak ki a gyógyszertoleráns EIA módszerrel. A szérum golimumab-koncentrációkra gyakorolt hatást > 1:100-as titereknél tapasztalták, míg a hatásosságra gyakorolt hatás > 1:1000-es titerekig nem volt kimutatható, bár a > 1:1000 titerű gyermekek száma alacsony volt (n = 8). A golimumabbal szembeni antitestek vizsgálatakor pozitív eredményt mutató gyermekek 39%-ánál (25/65) volt igazolható neutralizáló antitestek jelenléte. A gyógyszertoleráns EIA módszernél nagyobb gyakorisággal előforduló antitestek jelenléte – mivel ezek elsősorban alacsony titerű antitestek voltak – nem gyakorolt kimutatható hatást a gyógyszerszintekre, a hatásosságra és biztonságosságra, így tehát nem tekinthető egy új gyógyszerbiztonságossági szignálnak.

A golimumab-elleni antitestek jelenléte növelheti az injekció beadásának helyén fellépő reakciók kockázatát (lásd 4.8 pont). A golimumab-elleni antitestet termelő betegek kis száma korlátozza a golimumab-antitestek és a klinikai hatásosság és biztonságosság közötti összefüggésre vonatkozó végleges következtetések levonását.

Mivel az immunogenitási elemzések készítmény- és assay-specifikusak, más készítményekre vonatkozó antitest-arányokkal való összehasonlítás nem végezhető.

A gyermekkori colitis ulcerosa III. fázisú vizsgálatában a Simponi-val kezelt betegek 22%-ánál (15/69) mutattak ki a golimumabbal szembeni antitesteket a záró biztonságossági vizitig, gyógyszertoleráns EIA módszer használatával. Az antitesttel rendelkező betegek legtöbbjének alacsony volt a titerértéke. A golimumabbal szembeni antitestek incidenciája hasonló volt a gyermekkori CU, illetve felnőttkori CU esetében. Azoknál a CU-s betegeknél, akiknél golimumab-elleni antitestek termelődtek, általában alacsonyabb volt a golimumab dinamikus egyensúlyi állapotban mért mélyponti szérumkoncentrációja.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás
A golimumabot egészséges egyéneknek vagy RA-ban szenvedő betegeknek, egyszeri adagban a bőr alá adva, a maximális szérumkoncentráció (t_{max}) elérésének medián ideje 2-6 nap közé esett. Egészséges egyéneknek subcutan injekcióban adott 50 mg golimumab maximális szérumkoncentrációja (c_{max}), az átlagot ± a standard deviációt figyelembe véve 3,1 ± 1,4 mikrogramm/ml volt.

Egyszeri, bőr alá történő adást követően 100 mg golimumab felszívódása hasonló volt a felkar, a has és a comb esetében, 51%-os átlagos abszolút biohasznosulással. Mivel a golimumab a subcutan adást követően megközelítőleg dózisarányos farmakokinetikát mutatott, várhatóan egy 50 mg-os és egy 200 mg-os golimumab adag abszolút biohasznosulása is hasonló.

Eloszlás
Egyszeri iv. adagolást követően az átlagos eloszlási térfogat 115 ± 19 ml/ttkg volt.

Elimináció
A golimumab szisztémás clearance-ét 6,9 ± 2,0 ml/nap/ttkg-ra becsülték. A becslések szerint a terminális felezési idő egészséges egyéneknél megközelítőleg 12 ± 3 nap volt, és az RA-ban, APs-ben, SA-ban, vagy CU-ban szenvedő betegeknél is hasonló értékeket figyeltek meg.

Amikor az RA-ban, APs-ben vagy SA-ban szenvedő betegeknek 4 hetente 50 mg golimumabot adtak subcutan, a dinamikus egyensúlyi (steady-state) állapotú szérumkoncentráció a 12. hétre alakult ki. Metotrexát egyidejű alkalmazásával a 4 hetente subcutan adott 50 mg golimumab-kezelés átlagosan (± standard deviáció) kb. 0,6 ± 0,4 mikrogramm/ml-es minimális dinamikus egyensúlyi állapotú szérumkoncentrációt eredményezett a metotrexát-kezelés ellenére aktív RA-ban szenvedő betegeknél, és megközelítőleg 0,5 ± 0,4 mikrogramm/ml-es szérumkoncentrációt az aktív APs-ben, valamint 0,8 ± 0,4 mikrogramm/ml-es szérumkoncentrációt az SA-ban szenvedő betegeknél. Az átlagos mélyponti dinamikus egyensúlyi állapotú szérum golimumab koncentráció az nr-axiális SpA-ban szenvedő betegeknél hasonló volt az SA-ban szenvedő betegeknél megfigyelthez a 4 hetente subcutan adott 50 mg golimumab-kezelés után.

Az RA-ban, APs-ben vagy SA-ban szenvedő, egyidejűleg metotrexátot nem kapó betegeknél a dinamikus egyensúlyi állapotú golimumab-koncentráció 30%-kal lett alacsonyabb, mint a golimumabot metotrexáttal együtt kapó betegeknél. Korlátozott számú, RA-ban szenvedő, 6 hónapon át subcutan golimumabbal kezelt betegnél a metotrexát egyidejű adása kb. 36%-kal csökkentette a golimumab látszólagos clearance-ét. A populációs farmakokinetikai elemzések viszont azt mutatták, hogy a NSAID-ok, a szájon át szedett kortikoszteroidok vagy szulfaszalazin együttes adása nem befolyásolta a golimumab látszólagos clearance-ét.

CU-ban szenvedő betegeknek a 0. és 2. héten adott, sorrendben 200 mg-os és 100 mg-os golimumab indukciós adag, és az ezt követően 4 hetente subcutan alkalmazott 50 mg-os vagy 100 mg-os golimumab fenntartó adag révén a szérum golimumab koncentrációk körülbelül 14 héttel a terápia elkezdése után elérték a dinamikus egyensúlyi (steady-state) állapotot. A fenntartó kezelés során 4 hetente 50 mg vagy 100 mg subcutan adagolt golimumab révén elért átlagos dinamikus egyensúlyi állapot mélyponti szérumkoncentráció sorrendben körülbelül 0,9 ± 0,5 mikrogramm/ml és 1,8 ± 1,1 mikrogramm/ml volt.

4 hetente 50 mg vagy 100 mg subcutan adagolt golimumabbal kezelt CU-s betegeknél immunmodulátorok egyidejűleg történő alkalmazása nem fejtett ki jelentős hatást a golimumab dinamikus egyensúlyi állapotban mért mélyponti szintjeire.

Azoknál a betegeknél, akiknél golimumab-elleni antitestek termelődtek, általában alacsony volt a golimumab dinamikus egyensúlyi állapotban mért mélyponti szérumkoncentrációja (lásd 5.1 pont).

Linearitás
Egyszeri intravénás adagolást követően a golimumab RA-ban szenvedő betegeknél megközelítőleg dózisarányos farmakokinetikát mutatott a 0,1-10,0 mg/ttkg-os dózistartományban. Egyszeri sc. adagot követően egészséges alanyoknál szintén megközelítőleg dózisarányos farmakokinetikát mutatott az 50 mg-400 mg-os dózistartományban.

A testtömeg hatása a farmakokinetikára
A testtömegnövekedéssel párhuzamosan a golimumab látszólagos clearance-e növekvő tendenciát mutatott (lásd 4.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis
A golimumab farmakokinetikáját 173, pJIA-ban szenvedő gyermek bevonásával határozták meg a 2. és betöltött 18. életév közötti életkori tartományban. A pJIA vizsgálatban azok a gyermekek, akik 30 mg/m^2 (maximum 50 mg) golimumabot kaptak subcutan 4 hetente, olyan medián minimális dinamikus egyensúlyi állapotú golimumab-koncentrációt értek el, amely hasonló volt a különböző korcsoportokban, és amely szintén hasonló vagy enyhén magasabb volt azoknál az RA-ban szenvedő felnőtt betegekénél, akik 50 mg golimumabot kaptak 4 hetente.

A populációs farmakokinetikai/farmakodinámiás modell és szimuláció a pJIA-ban szenvedő gyermekeknél megerősítette a golimumab szérum expozíciók és a klinikai hatásosság közötti összefüggést, és alátámasztja, hogy a 4 hetente adott 50 mg-os golimumab kezelési rend által a legalább 40 kg testtömegű, pJIA-ban szenvedő gyermekek esetében a felnőtteknél hatásosnak bizonyulóhoz hasonló expozíciók érhetők el.

Colitis ulcerosa
A golimumab farmakokinetikája hasonló volt a colitis ulcerosában szenvedő felnőtteknél, valamint gyermekeknél és serdülőknél. A populációs farmakokinetikai vizsgálat megerősítette, hogy a Simponi javasolt adagolási protokollja gyermekeknél és serdülőknél hasonló vagy kissé magasabb szérum golimumab-expozíciót eredményezett, mint a felnőtteknél, a testtömeg-tartomány egészében.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, reprodukcióra-, és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A golimumabbal kapcsolatban mutagenitási, állatokon végzett fertilitási vagy hosszú távú karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek.

Az egér TNF-α funkcionális aktivitását szelektíven gátló analóg antitest felhasználásával végzett fertilitási és általános reproduktív funkciós vizsgálatban a vemhes egerek száma csökkent. Nem ismert, hogy ez az eredmény a hímekre és/vagy a nőstényekre gyakorolt hatás következménye-e. Ugyanennek az analóg antitestnek az adását követően egereken végzett fejlődéstoxicitási vizsgálatban valamint golimumabot kapó cynomolgus majmok esetén nem találtak anyai- vagy embryotoxicitásra vagy teratogenitásra utaló jelet.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Szorbit (E420);
hisztidin;
hisztidin-hidroklorid-monohidrát;
poliszorbát 80 (E433);
injekcióhoz való víz.

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.
Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.
A Simponi legfeljebb 25 °C-on, egyszeri alkalommal, legfeljebb 30 napig tárolható, a dobozra nyomtatott, eredeti lejárati dátumot meg nem haladó ideig. Az új lejárati időt (a hűtőszekrényből történő kivétel dátumától számított 30. nap) rá kell írni a dobozra.

A szobahőmérsékleten történő tárolást követően a Simponi-t tilos visszatenni a hűtött tárolóhelyre. A Simponi-t meg kell semmisíteni, ha azt a szobahőmérsékleten történő tároláskor megengedett 30 napon belül nem használták fel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Simponi 50 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
0,5 ml oldat előretöltött fecskendőben (1-es típusú üveg), rögzített tűvel (rozsdamentes acél) és tűvédő kupakkal (latexet tartalmazó gumi). A Simponi 1 darab előretöltött fecskendőt tartalmazó csomagolásban, valamint 3 darab előretöltött fecskendőt (külön-külön dobozban) tartalmazó gyűjtőcsomagolásban kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések, és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A Simponi egy egyszer használatos előretöltött fecskendőben kerül forgalomba. Valamennyi csomagolás használati útmutatót tartalmaz, amely részletesen leírja a fecskendő használatát. Az előretöltött fecskendő alkalmazásával a hűtőszekrényből történő kivételét követően a Simponi befecskendezése előtt 30 percet kell várni, hogy az szobahőmérsékletűre melegedhessen. A fecskendőt nem szabad felrázni.

Az oldat átlátszó-enyhén opaleszkáló, és színtelen-halványsárga színű, és kismennyiségű kicsi, áttetsző vagy fehér színű fehérjerészecskét tartalmazhat. A fehérjét tartalmazó oldatok esetén ez nem szokatlan jelenség. Ne alkalmazza a Simponi-t, ha az oldat elszíneződött, zavaros vagy látható idegen szemcséket tartalmaz.

Az előretöltött fecskendőben lévő Simponi előkészítésére és beadására vonatkozó részletes leírás a betegtájékoztatóban található.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/546/003 1 db előretöltött fecskendő
EU/1/09/546/004 3 db előretöltött fecskendő

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2009. október 1.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2014. június 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (https://www.ema.europa.eu) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Simponi 50 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy 0,5 ml-es előretöltött injekciós toll 50 mg golimumabot* tartalmaz.

* Humán IgG1κ monoklonális antitest, amelyet murin hibridoma sejtvonallal állítanak elő, rekombináns DNS technológiával.

Ismert hatású segédanyagok
Egy előretöltött injekciós toll 20,5 mg szorbitot (E420) tartalmaz 50 mg-os adagonként.

Egy előretöltött injekciós toll 0,075 mg poliszorbát 80-at (E433) tartalmaz 50 mg-os adagonként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció) előretöltött injekciós tollban (SmartJect)

Az oldat átlátszó-enyhén opaleszkáló, színtelen-halványsárga színű.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Rheumatoid arthritis (RA)
A Simponi, metotrexáttal (MTX) kombinálva javallott:
- a közepesen súlyos, illetve súlyos aktív rheumatoid arthritis kezelésére felnőtteknél, abban az esetben, ha a betegség lefolyását módosító rheuma-elleni gyógyszerekkel (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARD), beleértve a metotrexátot is, végzett kezelésre adott válasz nem volt megfelelő.
- a súlyos, aktív, progresszív rheumatoid arthritis kezelésére, korábban metotrexáttal nem kezelt felnőtteknél.

A Simponi metotrexáttal kombinációban történő alkalmazásáról bebizonyosodott, hogy röntgenfelvétellel mérhetően csökkenti az ízületi károsodás progressziójának sebességét, és javítja a fizikális funkciót.

Juvenilis idiopathiás arthritis
Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis (pJIA)
A Simponi MTX-tal kombinálva a polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis kezelésére javallott a korábbi MTX-kezelésre nem megfelelően reagáló, 2 éves vagy annál idősebb gyermekeknél.

Arthritis psoriatica (APs)
A Simponi monoterápiában vagy metotrexáttal kombinálva az aktív és progresszív arthritis psoriatica kezelésére javallott felnőtteknél, ha az előzetesen alkalmazott, a betegség lefolyását módosító rheuma-elleni gyógyszerek (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARD) hatása nem volt megfelelő. Kimutatták, hogy a Simponi csökkenti a perifériás ízületi károsodás progressziójának sebességét, amint az a szimmetrikus polyarticularis altípusban szenvedő betegeknél röntgenfelvétellel mérhető volt (lásd 5.1 pont), és javítja a fizikális funkciót.

Axiális spondyloarthritis
Spondylitis ankylopoetica (SA)
A Simponi olyan súlyos, aktív spondylitis ankylopoeticában szenvedő felnőttek kezelésére javallott, akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos kezelésre.

Nem radiológiai axiális spondyloarthritis (nr-axiális SpA)
A Simponi a gyulladás objektív jeleit mutató – melyet emelkedett C-reaktív protein szint (CRP) és/vagy MRI vizsgálati eredmény igazol – súlyos, aktív, nem radiológiai axiális spondyloarthritis kezelésére javallott felnőtteknél, amennyiben az előzetesen alkalmazott nem-szteroid gyulladásgátló gyógyszerrel (NSAID) történt kezelés hatása nem volt megfelelő, vagy NSAID intolerancia áll fenn.

Colitis ulcerosa (CU)
A Simponi közepesen súlyos, illetve súlyos colitis ulcerosa kezelésére javallott olyan felnőtteknél, akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos kezelésre, beleértve a kortikoszteroidokkal és 6-merkaptopurinnal (6-MP) vagy azatioprinnel (AZA) végzett kezelést is, vagy ezeket a kezeléseket nem tolerálják, illetve ezekkel szemben orvosi kontraindikáció áll fenn.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést csak a rheumatoid arthritis, a polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis, az arthritis psoriatica, a spondylitis ankylopoetica, a nem radiológiai axiális spondyloarthritis vagy a colitis ulcerosa diagnosztizálásában és kezelésében jártas szakorvos kezdeményezheti és felügyelheti. A Simponi-val kezelt betegeknek egy betegkártyát kell átadni.

Adagolás

Rheumatoid arthritis
Az 50 mg Simponi havi egy alkalommal, a hónapnak ugyanazon a napján kerül beadásra.
A Simponi-t metotrexáttal együtt kell beadni.

Arthritis psoriatica, spondylitis ankylopoetica, nem radiológiai axiális spondyloarthritis
Az 50 mg Simponi havi egy alkalommal, a hónapnak ugyanazon a napján kerül beadásra.

A fenti indikációk mindegyikére vonatkozóan, a rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a klinikai válasz rendszerint a kezelés 12-14. hetén belül (3-4 dózis után) jelentkezik. A kezelés folytatását át kell gondolni azon betegek esetében, akiknél ez idő alatt nem mutatkozik a kezelés hatására javulás.

100 kg-ot meghaladó testtömegű betegek
A fenti indikációk mindegyikére vonatkozóan, azoknál a 100 kg-ot meghaladó testtömegű, RA-ban, APs-ben, SA-ban vagy nr-axiális SpA-ban szenvedő betegeknél, akiknél a 3-4 adag beadását követően nem jelentkezik megfelelő klinikai válasz, mérlegelni lehet a golimumab dózisának havi egyszeri 100 mg-ra történő növelését, számolva azzal, hogy bizonyos súlyos, gyógyszer okozta mellékhatások kialakulásának kockázata nagyobb a 100 mg-os adag, mint az 50 mg-os adag alkalmazása esetén (lásd 4.8 pont). A kezelés folytatását át kell gondolni azon betegek esetében, akiknél további három-négy 100 mg-os adag beadását követően sem mutatkozik a kezelés hatására javulás.

Felnőttkori colitis ulcerosa
80 kg-nál kisebb testtömegű betegek
A Simponi kezdő adagja 200 mg, melyet a 2. héten 100 mg követ. A megfelelően reagáló betegeknél 50 mg-ot kell alkalmazni a 6. héten, majd minden ezt követő 4. héten. A nem megfelelően reagáló betegeknél kedvező hatású lehet, ha továbbra is 100 mg-ot kapnak a 6. héten, majd minden ezt követő 4. héten (lásd 5.1 pont).

80 kg vagy ennél nagyobb testtömegű betegek
A Simponi kezdő adagja 200 mg, melyet a 2. héten 100 mg, majd ezután minden 4. héten 100 mg követ (lásd 5.1 pont).

A fenntartó kezelés során a kortikoszteroidok fokozatosan leépíthetőek a klinikai gyakorlati útmutatóknak megfelelően.

A rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a klinikai válasz rendszerint a kezelés 12-14. hetén belül jelentkezik (4 dózis után). A kezelés folytatását át kell gondolni azon betegek esetében, akiknél ez idő alatt nem mutatkozik a kezelés hatására javulás.

Kihagyott adag
Ha a beteg elfelejti beadni a Simponi-t a tervezett napon, az elfelejtett adagot be kell adni, amint a betegnek eszébe jut. A betegnek el kell mondani, hogy nem alkalmazhat kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

A következő adagot az alábbi útmutatás alapján kell beadni:
- ha a késés kevesebb mint két hét, a beteg adja be magának az elfelejtett adagját, és tartsa magát az eredeti beadási tervhez.
- ha a késés meghaladja a két hetet, a beteg adja be magának az elfelejtett adagját, és az injekció beadásának időpontjához kell igazítani az új beadási tervet.

Különleges betegcsoportok
Idősek (≥ 65 év)
Időseknél dózismódosítás nem szükséges.

Vese- és májkárosodás
A Simponi-t nem vizsgálták ezekben a betegcsoportokban. Adagolásra vonatkozó ajánlás nem adható.

Gyermekek és serdülők
A Simponi biztonságosságát és a hatásosságát 18 évesnél fiatalabb betegek esetében nem igazolták a pJIA-tól és a pCU-tól eltérő indikációkra vonatkozóan. Nincsenek rendelkezésre álló adatok. A Simponi-nak nincs releváns alkalmazása 2 év alatti gyermekeknél pJIA vagy pCU esetén. A Simponi 50 mg előretöltött injekciós toll alkalmazását a pCU-ban nem vizsgálták, és alkalmazása nem javasolt az ebben a betegségben szenvedők esetén. A pCU-ban szenvedő (2 éves vagy annál idősebb és 15 kg-nál nagyobb testtömegű) betegekre vonatkozóan az adagolásról és az alkalmazásról szóló információkat lásd az 50 mg-os vagy a 100 mg-os előretöltött fecskendő, illetve a 45 mg/0,45 ml-es előretöltött injekciós toll alkalmazási előírásának 4.2 pontjában.

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis
Az 50 mg Simponi havonta egy alkalommal, a hónap ugyanazon napján kerül beadásra, legalább 40 kg testtömegű gyermekeknek. A polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő, 40 kg-nál alacsonyabb testtömegű gyermekek részére egy 45 mg/0,45 ml-es előretöltött injekciós toll áll rendelkezésre.

A rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a klinikai válasz rendszerint a kezelés 12.-14. hetén belül (3-4 dózis után) jelentkezik. A kezelés folytatását át kell gondolni azon gyermekek esetében, akiknél ez idő alatt nem mutatkozik a kezelés hatására javulás.

Az alkalmazás módja
A Simponi subcutan alkalmazandó. A subcutan injekciós technika megfelelő gyakorlását követően a beteg beadhatja magának az injekciót, ha azt a kezelőorvos helyénvalónak tartja, szükség esetén orvosi ellenőrzés mellett. A betegnek meg kell mondani, hogy a csomagolásban található betegtájékoztatóban szereplő részletes használati útmutatónak megfelelően a Simponi teljes mennyiségét adja be. Amennyiben több injekció szükséges, az injekciókat más-más testtájba kell beadni. Az előretöltött injekciós toll egyszer használatos, egyetlen betegnél, és a felhasználás után azonnal ki kell dobni.

A beadásra vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Aktív tuberkulózis (tbc) vagy egyéb súlyos infekció, így pl. szepszis és opportunista fertőzések (lásd 4.4 pont).

Közepesen súlyos vagy súlyos szívelégtelenség (NYHA III/IV. stádium) (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség
A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Infekciók
A betegeknél a golimumab-kezelés megkezdése előtt, a kezelés alatt és a kezelés befejezése után gondosan figyelni kell az infekciókra, beleértve a tuberculosist is. Mivel a golimumab eliminációja akár 5 hónapot is igénybe vehet, az ellenőrzést ebben az időszakban is folytatni kell. Amennyiben a betegnél súlyos infekció vagy szepszis alakul ki, a golimumab-kezelést tilos tovább folytatni (lásd 4.3 pont).

A golimumab nem adható klinikailag jelentős, aktív fertőzésben szenvedő betegeknek. A golimumab alkalmazását alaposan mérlegelni kell olyan betegeknél, akik krónikus fertőzésben szenvednek vagy kórtörténetükben rekurrens fertőzés szerepel. A betegeket szükség szerint fel kell világosítani a fertőzések potenciális rizikófaktorairól, hogy amennyire lehetséges, elkerülhessék azokat.

A TNF-blokkolót kapó betegek fogékonyabbak a súlyos fertőzésekre.
A golimumabbal kezelt betegeknél bakteriális (beleértve a szepszist és a pneumoniát is), mycobacterialis (beleértve a tbc-t is), invazív gomba- és opportunista fertőzéseket, köztük halálos kimenetelűeket is jelentettek. A súlyos fertőzések közül némelyik olyan betegeknél fordult elő, akik egyidejűleg immunszuppresszív kezelésben részesültek, ami az alapbetegségük mellett fertőzésekre hajlamosíthat. Azok a betegek, akiknél a golimumab-kezelés alatt friss infekciót észlelnek, szoros megfigyelést és teljeskörű kivizsgálást igényelnek. Amennyiben egy betegnél új, súlyos infekció vagy szepszis fejlődik ki, a golimumab adását meg kell szakítani, és a fertőzés gyógyulásáig megfelelő antimikróbás vagy gomba-elleni kezelést kell alkalmazni.

Amennyiben a beteg olyan területen tartózkodott vagy olyan területre utazott, ahol az invazív gombafertőzések, mint pl. histoplasmosis, coccidioidomycosis vagy blastomycosis endémiásak, a golimumab-kezelés megkezdése előtt a golimumab-terápia előnyeit és kockázatait alaposan mérlegelni kell. Ha a golimumabbal kezelt, kockázatnak kitett betegeknél súlyos szisztémás megbetegedés jelentkezik, invazív gombás fertőzésre kell gyanakodni. Ha lehetséges, ezeknél a betegeknél az invazív gombás fertőzések kezelésében jártas szakorvossal konzultálva kell felállítani a diagnózist és az empirikus gombaellenes kezelést alkalmazni.

Tuberculosis
A golimumabbal kezelt betegeknél tuberculosisról számoltak be. Meg kell jegyezni, hogy ezeknek a beszámolóknak a többségében a tuberculosis extrapulmonális volt, ami lokális vagy disszeminált betegség formájában jelentkezett.

A golimumab-kezelés megkezdése előtt minden betegnél vizsgálni kell mind az aktív, mind az inaktív („látens”) tuberculosis meglétét. A kivizsgálásnak arra vonatkozó részletes anamnézist is kell tartalmaznia, hogy a beteg személyes kórtörténetében szerepel-e tuberculosis, illetve arra, hogy korábban kerülhetett-e kapcsolatba tuberculosissal, valamint részesült-e korábban és/vagy részesül-e jelenleg immunszuppresszív terápiában. Minden betegnél megfelelő szűrővizsgálatok, mint a tuberculin bőrteszt vagy vérvizsgálat és mellkasröntgen elvégzése szükséges (a helyi ajánlások

alkalmazhatók). Javasolt, hogy ezeknek a vizsgálatoknak az elvégzése kerüljön feltüntetésre a betegkártyán. A felírást végző orvosoknak nem szabad elfeledkezniük az álnegatív tuberculin bőrteszt-eredmények lehetséges kockázatáról, különösen a súlyos betegségben szenvedő vagy immunhiányos betegek esetén.

Aktív tuberculosis diagnosztizálása esetén a golimumab-kezelést tilos elkezdeni (lásd 4.3 pont).

Amennyiben látens tuberculosis gyanúja merül fel, a tuberculosis kezelésében jártas szakorvossal kell konzultálni. Az alább leírt esetek mindegyikében igen körültekintően kell mérlegelni a golimumab-terápia előny/kockázat arányát.

Inaktív („látens") tuberculosis diagnosztizálása esetén a golimumab-kezelés megkezdése előtt a látens tuberculosis kezelését a helyi ajánlások alapján a megfelelő tuberculosis elleni terápiával el kell kezdeni.

Azoknál a betegeknél, akiknél a tuberculosisnak egyszerre több vagy jelentős rizikófaktora van jelen, és a látens tuberculosis teszt negatívnak bizonyul, a golimumab-kezelés megkezdése előtt meg kell fontolni az antituberculotikus terápiát. A tuberculosis elleni kezelés alkalmazása azoknál a betegeknél is megfontolandó a golimumab adásának elkezdése előtt, akiknek a korábbi anamnézisében látens vagy aktív tuberculosis szerepel, és akiknél nem igazolható, hogy a megfelelő kezelést teljes egészében megkapták.

A golimumabbal kezelt betegeknél aktív tuberculosisos esetekről számoltak be a látens tuberculosis elleni kezelés ideje alatt és a kezelés befejezését követően. A golimumab-kezelésben részesülő betegeknél szorosan monitorozni kell az aktív tuberculosisra utaló jeleket és tüneteket, beleértve az olyan betegeket is, akiknél a látens tuberculosis teszt negatívnak bizonyult, akik látens tuberculosis elleni kezelést kapnak, vagy akik korábban tuberculosis elleni kezelésben részesültek.

Minden betegnek tudtára kell adni, hogy amennyiben a golimumab-kezelés során vagy a kezelés után tuberculosisra utaló jelek/tünetek (pl. tartós köhögés, sorvadás/fogyás, hőemelkedés) jelentkeznek, orvoshoz kell fordulnia.

A hepatitis B-vírus reaktiválódása
A hepatitis B-vírust (HBV) krónikusan hordozó (azaz surface-antigén pozitív), TNF-antagonistákat, köztük golimumabot kapó betegeknél előfordult a vírus reaktiválódása. Néhány eset halállal végződött.

A betegeknél a golimumab-kezelés megkezdése előtt vizsgálni kell a HBV-fertőzés meglétét. HBV fertőzöttnek bizonyult betegek esetében tanácsos a B vírushepatitis kezelésében gyakorlott szakorvossal konzultálni.

A golimumab-kezelést igénylő, hepatitis B-vírust hordozó betegeknél a kezelés alatt, valamint a kezelés befejezése után több hónapig szorosan monitorozni kell az aktív hepatitis B-vírus fertőzés okozta jelek és tünetek megjelenését. Nem állnak rendelkezésre megfelelő adatok a HBV-hordozó betegeknek a HBV reaktiválódásának megelőzése céljából a TNF-antagonista-kezeléssel egyidejűleg alkalmazott antivirális terápiájával kapcsolatban. Azoknál a betegeknél, akiknél a HBV reaktiválódik, a golimumab-kezelést meg kell szakítani, és a hatékony antivirális terápia mellett megfelelő szupportív kezelést kell kezdeni.

Rosszindulatú daganatok és lymphoproliferatív betegségek
A TNF-gátló-kezelés lehetséges szerepe a rosszindulatú daganatok kialakulásában nem ismert. Jelenlegi ismereteink alapján a TNF-antagonistákkal kezelt betegeknél a lymphomák, leukaemia vagy egyéb malignitások kifejlődésének lehetséges kockázata nem zárható ki. A TNF-gátló kezelés elkezdését gondosan mérlegelni kell azoknál a betegeknél, akiknek kórelőzményében rosszindulatú daganat szerepel, illetve megfontolandó a kezelés folytatása, ha a betegnél malignitás alakult ki.

Gyermek- és serdülőkori rosszindulatú daganatok
Forgalomba hozatalt követően a TNF-antagonistákkal kezelt gyermekeknél, serdülőknél és fiatal felnőtteknél (22 éves korig) olykor halálos kimenetelű rosszindulatú daganatokat jelentettek (a kezelés elkezdése ≤ 18 éves kor). Az esetek hozzávetőleg fele lymphoma volt. A többi eset különféle rosszindulatú daganat volt, beleértve az általában immunszuppresszióval együtt járó, ritka típusú rosszindulatú daganatokat is. A TNF-antagonistákkal kezelt gyermekeknél és serdülőknél nem zárható ki a rosszindulatú daganatok kialakulásának kockázata.

Lymphoma és leukaemia
Az összes TNF-gátlóval (beleértve a golimumabot is) végzett klinikai vizsgálatok kontrollos részei során a TNF-gátlót kapott betegek körében nagyobb számban észleltek lymphomát, mint a kontrollcsoport betegeinél. A Simponi-val RA-ban, APs-ben és SA-ban végzett II.b és III. fázisú klinikai vizsgálatok során a golimumabbal kezelt betegek között a lymphoma incidenciája meghaladta az átlagpopulációban várható értéket. A golimumabbal kezelt betegeknél leukaemiás eseteket jelentettek. A hosszú ideje fennálló, magas aktivitású gyulladásos betegségben szenvedő rheumatoid arthritises betegek esetében a lymphoma, illetve a leukaemia kialakulásának kockázata alapvetően fokozott, ami bonyolítja a kockázat megbecslését.

A forgalomba hozatalt követően ritkán hepatosplenicus T-sejtes lymphomás (HSTCL) eseteket jelentettek egyéb TNF-gátló szerekkel kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont). A T-sejtes lymphoma ezen ritka típusa nagyon agresszív lefolyású és általában halálos kimenetelű. Ezen esetek túlnyomó többsége serdülőkorú és fiatal férfiaknál fordult elő, akik majdnem minden esetben a gyulladásos bélbetegségre egyidejűleg azatioprin (AZA) vagy 6-merkaptopurin (6-MP) kezelést is kaptak. Az AZA vagy 6-MP és a golimumab kombinációjának potenciális kockázata megfontolást igényel. A hepatosplenicus T-sejtes lymphoma kialakulásának kockázata TNF-gátlókkal kezelt betegek esetében nem zárható ki.

Lymphomán kívüli malignitások
Az RA-ban, APs-ben, SA-ban és CU-ban alkalmazott Simponi-val kapcsolatos II.b és III. fázisú klinikai vizsgálatok kontrollos részeiben a nem lymphomás malignitások (a nem melanomás bőrrák kivételével) incidenciája a golimumab- és a kontrollcsoportban hasonló volt.

Vastagbél dysplasia/carcinoma
Nem ismert, hogy a golimumab-kezelés befolyásolja-e a vastagbél dysplasia, vagy carcinoma kialakulásának kockázatát. Minden olyan betegnél, akinél fokozott a vastagbél dysplasia vagy carcinoma kialakulásának kockázata (pl. régóta fennálló colitis ulcerosa, vagy primer sclerotizáló cholangitis), vagy akinek kórtörténetében vastagbél dysplasia, vagy carcinoma szerepel, rendszeres időközönként szűrővizsgálatokat kell végezni a kezelés megkezdése előtt valamint a betegség fennállásának ideje alatt. Ennek a szűrővizsgálatnak tartalmaznia kell a colonoscopiát és a biopsiákat, a helyi ajánlásoknak megfelelően. Azoknál a golimumabbal kezelt betegeknél, akiknél újonnan diagnosztizálnak displasiát, az egyén szempontjából alaposan újra kell gondolni az előnyöket és a kockázatokat és át kell gondolni azt, hogy a terápia folytatható-e.

A golimumab alkalmazását súlyos, perzisztáló asztmában szenvedő betegek körében tanulmányozó feltáró klinikai vizsgálatban a golimumabbal kezelt betegek között több malignitást jelentettek, mint a kontrollcsoportban (lásd 4.8 pont). Ennek az eredménynek a jelentősége nem ismert.

Az infliximabot, egy másik TNF-elleni szer alkalmazását közepesen súlyos, illetve súlyos krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD-ben) értékelő feltáró klinikai vizsgálatban, az infliximabbal kezelt betegek körében több malignitásról számoltak be, mint a kontrollcsoportban, elsősorban a tüdőben, illetve a fej-nyaki régióban. Valamennyi beteg kórtörténetében erős dohányzás szerepelt. Így a TNF-elleni szerek bármelyikének alkalmazása körültekintést igényel COPD-s, valamint a malignitások szempontjából az erős dohányzás miatt magasabb kockázatú betegek esetén.

Bőrrák
Melanomát és Merkel-sejtes carcinomát jelentettek a TNF-gátló szerekkel kezelt betegeknél, beleértve a golimumabot is (lásd 4.8 pont). Időszakos bőrvizsgálat javasolt, különösen a bőrrák kockázati tényezőivel rendelkező betegeknél.

Pangásos szívelégtelenség
A TNF-gátlókkal, köztük a golimumabbal kapcsolatban is a pangásos szívelégtelenség súlyosbodásáról és újonnan kialakuló pangásos szívelégtelenségről számoltak be. Néhány eset halálos kimenetelű volt. Egy másik TNF-antagonistával végzett klinikai vizsgálatban a pangásos szívelégtelenség romlását és a pangásos szívelégtelenség következtében kialakuló mortalitás növekedését figyelték meg. A golimumabot nem vizsgálták pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegek körében. A golimumabot körültekintően kell alkalmazni az enyhe szívelégtelenségben szenvedő betegeknél (NYHA I/II. stádium). A betegeket gondosan monitorozni kell, és a golimumab adását abba kell hagyni azoknál a betegeknél, akiknél a szívelégtelenség új tünetei jelennek meg vagy a tünetek rosszabbodnak (lásd 4.3 pont).

Neurológiai események
A TNF-gátló szerek, köztük a golimumab alkalmazása is esetenként a központi idegrendszeri demyelinisatiós kórképek (beleértve a sclerosis multiplexet és a perifériás demyelinisatiós kórképeket is) klinikai tüneteinek és/vagy radiológiai jeleinek kialakulásával vagy exacerbációjával volt összefüggésben. Már meglévő vagy nemrégiben kezdődött demyelinisatiós kórképben szenvedő betegeknél a golimumab-kezelés elkezdése előtt gondosan mérlegelni kell az anti-TNF-kezelés előnyeit és kockázatait. Amennyiben ezek a kórképek kialakulnak, mérlegelni kell a golimumab-kezelés leállítását (lásd 4.8 pont).

Sebészeti beavatkozások
Csak korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre a golimumab-kezelés biztonságosságával kapcsolatban a sebészeti beavatkozáson, köztük az arthroplasztikán átesett betegek körében. A sebészeti beavatkozás tervezésekor figyelembe kell venni a hosszú felezési időt. A golimumab-kezelés alatt sebészeti beavatkozást igénylő betegnél figyelni kell a fertőzések kialakulására, és meg kell tenni a megfelelő intézkedéseket.

Immunszuppresszió
TNF-antagonista szerek, így a golimumab esetén is fennáll a lehetősége annak, hogy a TNF, a gyulladást közvetítő, illetve a cellularis immunválaszt moduláló szerepe miatt, hatással van a gazdaszervezet fertőzésekkel és malignus betegségekkel szembeni védekezőképességére.

Autoimmun folyamatok
Az anti-TNF-kezelés miatt kialakuló relatív TNFα-hiány autoimmun folyamat beindulását okozhatja. Amennyiben a golimumab-kezelést követően a betegnél lupus-szerű szindrómára utaló tünetek alakulnak ki, és a két szálú DNS-elleni antitestekre pozitív lesz, a golimumab-kezelést abba kell hagyni (lásd 4.8 pont).

Hematológiai reakciók
A TNF-antagonistákat – beleértve a golimumabot is – kapó betegek körében beszámoltak pancytopeniáról, leukopeniáról, neutropeniáról, agranulocytosisról, aplasticus anaemiáról és thrombocytopeniáról. Minden beteget tájékoztatni kell, hogy azonnal forduljon orvoshoz, amennyiben vér dyscrasiára utaló jeleket és tüneteket észlel (pl. tartós láz, bevérzések, vérzés, sápadtság). A golimumab-kezelés leállítását megerősített, jelentős haematológiai eltérést mutató betegeknél meg kell fontolni.

TNF-antagonisták és anakinra egyidejű alkalmazása
Anakinra és egy másik TNF-gátló szer, az etanercept egyidejű alkalmazásakor, klinikai vizsgálatokban, súlyos fertőzéseket és neutropeniát észleltek, a kedvező klinikai hatás további növekedése nélkül. Az emellett a kombináció mellett jelentkező nemkívánatos események természetéből következően hasonló toxicitás várható az anakinra és más TNF-gátló szer együttes adásakor is. A golimumab és az anakinra kombinálása nem ajánlott.

TNF-antagonisták és abatacept egyidejű alkalmazása
Klinikai vizsgálatokban a TNF-gátlók és az abatacept egyidejű alkalmazása a TNF-antagonistákkal végzett monoterápiákhoz képest a fertőzések, köztük a súlyos fertőzések fokozott kockázatával járt, a klinikai előny további növekedése nélkül. A golimumab és az abatacept kombinálása nem ajánlott.

Egyidejű alkalmazás egyéb biológiai terápiákkal
Nem áll rendelkezésre elegendő információ a golimumab és olyan, egyéb biológiai terápiák egyidejű alkalmazására vonatkozóan, melyeket ugyanazoknak a betegségeknek a kezelésére alkalmaznak, mint a golimumabot. A golimumab és ezen biológiai terápiák egyidejű alkalmazása a fertőzés fokozott kockázatának lehetősége és egyéb lehetséges farmakológiai kölcsönhatások miatt nem javasolt.

Váltás biológiai DMARD-ok között
Elővigyázatosság szükséges, és a betegeket folyamatosan monitorozni kell az egyik biológiai terápiáról a másikra való áttérés esetén, mivel az egymást átfedő biológiai aktivitás tovább fokozhatja a mellékhatások, beleértve a fertőzés kockázatát is.

Védőoltások/terápiás alkalmazású fertőző ágensek
A golimumabbal kezelt betegek kaphatnak védőoltásokat, kivéve az élő kórokozót tartalmazó vakcinákat (lásd 4.5 és 4.6 pont). A TNF-gátló kezelésben részesülő betegek élő kórokozót tartalmazó vakcinával történő oltása következtében kialakuló oltási reakcióval kapcsolatosan, illetve az élő kórokozót tartalmazó vakcinákkal másodlagosan átvitt fertőzésekkel kapcsolatosan korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Az élő kórokozót tartalmazó vakcinák alkalmazása klinikailag manifesztálódó fertőzések kialakulásához vezethet, a disszeminált fertőzéseket is beleértve.

A terápiás alkalmazású fertőző ágensek egyéb alkalmazása, mint pl. az élő, gyengített baktériumok (pl. hólyagtumorok esetén alkalmazott intravesicalis BCG-kezelés), klinikailag manifesztálódó fertőzések kialakulásához vezethet, a disszeminált fertőzéseket is beleértve. Terápiás alkalmazású fertőző ágensek alkalmazása golimumab-kezeléssel egyidejűleg nem javasolt.

Allergiás reakciók
A forgalomba hozatalt követő alkalmazás során a golimumab beadása után jelentkező, súlyos szisztémás túlérzékenységi reakciókat jelentettek (az anaphylaxiás reakciót is beleértve). Némely esetben ezek a reakciók a golimumab első beadását követően jelentkeztek. Amennyiben anaphylaxiás reakció vagy más, súlyos allergiás reakció alakul ki, a golimumab adását azonnal be kell fejezni, és megfelelő kezelést kell kezdeni.

Latex-szenzitivitás
Az előretöltött injekciós tollon vagy előretöltött fecskendőn levő tűvédő kupak latexet tartalmazó száraz, természetes gumiból készült, ami a latexre érzékeny egyéneknél allergiás reakciót válthat ki.

Különleges betegcsoportok

Idősek (≥ 65 év)
Az RA-ban, APs-ben, SA-ban és CU-ban végzett III. fázisú vizsgálatokban, a fiatalabb betegekhez képest, a golimumabot kapó 65 éves vagy idősebb betegek körében összességében nem figyeltek meg különbséget a nemkívánatos események, a súlyos nemkívánatos események és a súlyos infekciók tekintetében. Mégis, az idősek kezelését körültekintően kell végezni, kiemelt figyelmet fordítva a fertőzések előfordulására. 45 éves, illetve ennél idősebb betegek nem vettek részt az nr-axiális SpA vizsgálatban.

Vese- és májkárosodás
Vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegek körében nem végeztek specifikus vizsgálatokat a golimumabbal. Májkárosodásban szenvedő betegeknek a golimumabot óvatosan kell adni (lásd 4.2 pont).

Gyermekek és serdülők
Védőoltások
Javasolt, hogy amennyiben lehetséges, a golimumab-kezelés megkezdése előtt a gyermekek és serdülők a hatályos védőoltási irányelveknek megfelelően megkapjanak minden védőoltást (lásd fent a Védőoltások/terápiás alkalmazású fertőző ágensek részt).

Ismert hatású segédanyagok
Szorbit
A Simponi szorbitot (E420) tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes fruktózintoleranciában szenvedő betegeknél az egyidejűleg alkalmazott szorbit (vagy fruktóz) tartalmú készítmények vagy a szorbit (vagy fruktóz) táplálékkal történő bevitelének additív hatását figyelembe kell venni (lásd 2. pont).

Poliszorbát 80
A Simponi 0,075 mg poliszorbát 80-at (E433) tartalmaz előretöltött injekciós tollanként. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak (lásd 2. pont).

Lehetséges gyógyszerelési hibák
A Simponi 50 mg-os és 100 mg-os hatáserősségben került engedélyezésre, subcutan alkalmazásra. Fontos, hogy a megfelelő hatáserősséget a megfelelő adagban alkalmazzák, amint azt az adagolás bekezdés előírja (lásd 4.2 pont). Ügyelni kell arra, hogy a megfelelő hatáserősséget alkalmazzák annak biztosítása érdekében, hogy a beteg se túl kicsi, se túl nagy adagot ne kapjon.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Egyidejű alkalmazás egyéb biológiai terápiákkal
Nem javasolt a golimumab és egyéb, olyan biológiai terápiák – beleértve az anakinrát és az abataceptet is – együttes alkalmazása, melyeket ugyanazoknak a betegségeknek a kezelésére alkalmaznak, mint a golimumabot (lásd 4.4 pont).

Élő kórokozót tartalmazó vakcinák/terápiás alkalmazású fertőző ágensek
A golimumabbal egyidejűleg nem adhatók élő kórokozót tartalmazó vakcinák (lásd 4.4 és 4.6 pont).

Terápiás alkalmazású fertőző ágensek alkalmazása golimumab-kezeléssel egyidejűleg nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Metotrexát
Habár az RA-ban, APs-ben vagy SA-ban szenvedő betegeknél az egyidejű metotrexát-kezelés a golimumab magasabb dinamikus egyensúlyi állapotú mélyponti koncentrációit eredményezte, az adatok nem utalnak arra, hogy akár a golimumab, akár a metotrexát adagjának megváltoztatására lenne szükség (lásd 5.2 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők
Fogamzóképes nőknek a teherbeesés megelőzése érdekében hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk, és azt az utolsó golimumab adag alkalmazásától számítva még legalább 6 hónapig folyamatosan alkalmazniuk kell.

Terhesség
Mérsékelt (hozzávetőlegesen 400) az olyan, golimumab-hatásnak kitett terhességek száma, amelyek esetében az adatgyűjtés prospektív módon történt és ismert kimenetelű élveszületéssel végződtek – beleértve 220 terhességet is, amelyeknél az első trimeszter alatt fordult elő az expozíció. Egy Észak-Európában, 131 terhesség (és 134 csecsemő) bevonásával végzett, populációalapú vizsgálatban az *in utero* Simponi-expozíciót követően 134/6 (4,5%) esetben fordultak elő jelentős veleszületett rendellenességek, míg a szisztémás, nem biológiai terápia esetében 10823/599 (5,5%) eset fordult elő

a vizsgálat általános populációjában előforduló 4,6%-hoz képest. A zavaró tényezők hatásainak kiszűrésével készített korrigált esélyhányados a Simponi vs. a nem biológiai terápia esetében 0,79 (95%-os CI 0,35 – 1,81) volt, a Simponi vs. az általános populáció esetében pedig 0,95 (95%-os CI 0,42 – 2,16) volt.

A TNF-gátló hatása miatt a terhesség alatt adott golimumab befolyásolhatja az újszülöttben kialakuló normális immunválaszt. Az állatkísérletek nem utalnak a terhességet, az embrionális/magzati fejlődést, szülést vagy a szülés utáni fejlődést közvetlenül vagy közvetett módon károsan befolyásoló hatásra (lásd 5.3 pont). A rendelkezésre álló klinikai tapasztalatok korlátozottak. A golimumab csak akkor alkalmazható terhesség alatt, ha ez egyértelműen szükséges.

A golimumab átjut a placentán. A terhesség alatt TNF-gátló monoklonális antitesttel kezelt anyák csecsemőinek a szérumában az antitest 6 hónapig kimutatható volt. Következésképp, ezeknél a csecsemőknél nagyobb lehet a fertőzés kockázata. Az *in utero* golimumab-expozíción átesett csecsemőknek az anya terhessége alatt kapott utolsó golimumab injekciójától számított 6 hónapon belül élő kórokozót tartalmazó vakcina beadása nem ajánlott (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Szoptatás
Nem ismeretes, hogy a golimumab kiválasztódik-e az emberi anyatejbe, vagy lenyelés után felszívódik-e szisztémásan. Kimutatták, hogy a golimumab majmoknál átjut az anyatejbe, és mivel a humán immunglobulinok kiválasztódnak az anyatejbe, az anyának a golimumab-kezelés alatt és az utolsó adag alkalmazásától számítva még legalább 6 hónapig nem szabad szoptatnia.

Termékenység
A golimumabbal nem végeztek termékenységet vizsgáló állatkísérleteket. Egy egerekkel végzett fertilitási vizsgálat, melyben az egér TNF-α funkcionális aktivitását szelektíven gátló, analóg antitestet alkalmaztak, nem jelzett a termékenységre gyakorolt jelentős hatást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Simponi kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A Simponi alkalmazása után azonban szédülés jelentkezhet (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása
Az RA-ban, APs-ben, SA-ban, nr-axiális SpA-ban és CU-ban végzett kulcsfontosságú (pivotális) vizsgálatok kontrollos szakasza során a jelentett leggyakoribb, gyógyszer okozta mellékhatás a felső légúti fertőzés volt, ami a golimumabbal kezelt betegeknél 12,6%-os gyakorisággal, míg a kontrollcsoportnál 11,0%-os gyakorisággal jelentkezett. A golimumabbal összefüggésben jelentett legsúlyosabb mellékhatások között szerepelnek a súlyos fertőzések (beleértve a szepszist, a tüdőgyulladást, a tbc-t, az invazív gombás és opportunista fertőzéseket), a demyelinizációs betegségek, a HBV reaktivációja, a pangásos szívelégtelenség, az autoimmun kórképek (lupus-szerű szindróma), a haematológiai reakciók, a súlyos szisztémás túlérzékenység (beleértve az anaphylaxiás reakciót is), a vasculitis, a lymphoma és a leukaemia (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása
Az 1. táblázat a golimumabbal végzett klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követő, világszerte történő alkalmazás kapcsán jelentett mellékhatásokat foglalja össze. A gyógyszermellékhatások a feltüntetett szervrendszerenkénti csoportokon belül az alábbi megegyezés szerinti gyakorisági kategóriáknak megfelelően kerülnek felsorolásra: nagyon gyakori (≥ 1/10); gyakori (≥ 1/100 – < 1/10); nem gyakori (≥ 1/1000 – < 1/100); ritka (≥ 1/10 000 – < 1/1000); nagyon ritka (< 1/10 000), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat
A mellékhatások táblázatos felsorolása

Fertőző betegségek és parazitafertőzések	
Nagyon gyakori:	Felső légúti infekciók (nasopharyngitis, pharyngitis, laryngitis és rhinitis)
Gyakori:	Bakteriális fertőzések (például cellulitis), alsó légúti fertőzés (például pneumonia), vírusfertőzések, (például influenza és herpes), bronchitis, sinusitis, felületes gombafertőzések, abscessus
Nem gyakori:	Szepszis, beleértve a szeptikus sokkot, pyelonephritis
Ritka:	Tuberculosis, opportunista fertőzések (például invazív gombafertőzések [histoplasmosis, coccidioidomycosis, pneumocytosis], bakteriális, atípusos mycobacteriális fertőzés és protozoon fertőzés), hepatitis B reaktiváció, bakteriális arthritis, infektív bursitis
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok	
Nem gyakori:	Neoplasmák (például bőrrák, squamosus sejtes carcinoma és melanocytás naevus)
Ritka:	Lymphoma, leukaemia, melanoma, Merkel-sejtes carcinoma
Nem ismert:	Hepatosplenicus T-sejtes lymphoma*, Kaposi-sarcoma
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori:	Leukopenia (beleértve a neutropeniát is), anaemia
Nem gyakori:	Thrombocytopenia, pancytopenia
Ritka:	Aplasticus anaemia, agranulocytosis
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori:	Allergiás reakciók (bronchospasmus, hypersensitivitás, urticaria), autoantitest pozitivitás
Ritka:	Súlyos szisztémás túlérzékenységi reakciók (beleértve az anaphylaxiás reakciót is), vasculitis (szisztémás), sarcoidosis
Endokrin betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Pajzsmirigy rendellenesség (például hypothyreosis, hyperthyreosis és golyva)
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Emelkedett vércukorszint, emelkedett lipidszint
Pszichiátriai kórképek	
Gyakori:	Depresszió, álmatlanság
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori:	Szédülés, fejfájás, paraesthesia
Nem gyakori:	Egyensúlyzavarok
Ritka:	Demyelinisatiós kórképek (centrális és perifériás), dysgeusia
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
Nem gyakori:	Látászavarok (például homályos látás és látásélesség csökkenés), conjunctivitis, allergiás szemtünetek (például pruritus és irritáció)
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Nem gyakori:	Arrhythmia, ischaemiás koszorúér betegség
Ritka:	Pangásos szívelégtelenség (újonnan kezdődő, vagy rosszabbodó)

Érbetegségek és tünetek	
Gyakori:	Hypertensio
Nem gyakori:	Thrombosis (például mélyvénás és aorta), kipirulás
Ritka:	Raynaud-jelenség
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Gyakori:	Asthma és a kapcsolódó tünetek (például sípoló légzés és bronchialis hyperactivitás)
Nem gyakori:	Interstitialis tüdőbetegség
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori:	Dyspepsia, gastrointestinalis és abdominalis fájdalom, hányinger, gastrointestinalis gyulladásos megbetegedések (például gastritis és colitis), stomatitis
Nem gyakori:	Constipatio, gastrooesophagealis reflux betegség
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Gyakori:	Az alanin-aminotranszferáz- és az aszpartát-aminotranszferáz-szintek emelkedése
Nem gyakori:	Cholelithiasis, máj rendellenességek
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Gyakori:	Pruritus, kiütés, alopecia, dermatitis
Nem gyakori:	Bullosus bőrreakciók, psoriasis (újonnan kezdődő psoriasis vagy a már fennálló psoriasis rosszabbodása, palmaris/plantaris és pustulás), urticaria
Ritka:	Lichenoid reakciók, a bőr hámlása, vasculitis (cutan)
Nem ismert:	A dermatomyositis tüneteinek súlyosbodása
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Ritka:	Lupus-szerű szindróma
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Ritka:	Húgyhólyag rendellenességek, vese rendellenességek
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Emlő rendellenességek, menstruációs rendellenességek
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Gyakori:	Láz, asthenia, az injekció beadási helyén jelentkező reakciók (például a beadás helyén kialakuló erythema, urticaria, induratio, fájdalom, véraláfutás, viszketés, irritáció és paraesthesia), mellkasi diszkomfortérzés
Ritka:	Elégtelen gyógyulás
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	
Gyakori:	Csonttörések

* Egyéb TNF-gátló szerekkel megfigyelték.

Ebben a pontban a követés medián időtartama (hozzávetőlegesen 4 év) a golimumab valamennyi alkalmazásánál jellemző. Adagfüggő golimumab alkalmazás esetén a követés medián időtartama változó (hozzávetőlegesen 2 év az 50 mg-os adagnál, hozzávetőlegesen 3 év a 100 mg-os adagnál), mivel előfordulhat, hogy a betegeket másik adagolásra állították át.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Infekciók
A pivotális vizsgálatok kontrollos szakasza során a leggyakoribb mellékhatás a felső légúti fertőzés volt, ami a golimumabbal kezelt betegek 12,6%-ánál fordult elő (a 100 betegévre számított incidencia: 60,8; 95%-os CI: 55,0; 67,1), szemben a kontroll betegek 11,0%-ával (a 100 betegévre számított incidencia: 54,5; 95%-os CI: 46,1; 64,0). A vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos részében, melyek követési időtartamának medián értéke hozzávetőleg 4 év volt, a felső légúti fertőzések 100 betegévre számított incidenciája 34,9 esemény volt (95%-os CI: 33,8; 36,0) a golimumabbal kezelt betegek körében.

A pivotális vizsgálatok kontrollos szakasza során infekciók a golimumabbal kezelt betegek 23,0%-ánál fordultak elő (a 100 betegévre számított incidencia: 132,0; 95% CI: 123,3; 141,1), szemben a kontroll betegek 20,2%-ával (a 100 betegévre számított incidencia: 122,3; 95% CI: 109,5; 136,2). A vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos részében, melyek követési időtartamának medián értéke hozzávetőleg 4 év volt, a fertőzések 100 betegévre számított incidenciája 81,1 esemény volt (95%-os CI: 79,5; 82,8) a golimumabbal kezelt betegek körében.

Az RA-ban, APs-ben, SA-ban illetve nr-axiális SpA-ban szenvedő betegek körében végzett vizsgálatok kontrollos szakaszában súlyos fertőzések a golimumabbal kezelt betegek 1,2%-ánál, valamint a kontrollkezelésben részesülő betegek 1,2%-ánál fordultak elő. A súlyos fertőzések 100 követési betegévre számított incidenciája az RA, APs, SA és nr-axiális SpA vizsgálatok kontrollos szakaszában 7,3 volt (95%-os CI: 4,6; 11,1) a 100 mg golimumabbal kezelt csoportnál, 2,9 (95%-os CI: 1,2; 6,0) az 50 mg golimumab-csoportnál és 3,6 (95%-os CI: 1,5; 7,0) a placebocsoportnál. A CU vizsgálatok golimumab indukciós kontrollos szakaszában a súlyos fertőzések a golimumabbal kezelt betegek 0,8%-ánál fordultak elő a kontrollkezelési csoport 1,5%-ához képest. A golimumabbal kezelt betegek körében megfigyelt súlyos fertőzések közé tartoznak a tuberculosis, a bakteriális fertőzések, beleértve a szepszist és a pneumoniát, az invazív gombafertőzések és más opportunista fertőzések. E fertőzések közül néhány halálos kimenetelű volt. A pivotális vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos részében, melyek követési idejének medián értéke legfeljebb 3 év volt, a súlyos fertőzések, köztük az opportunista fertőzések és a tbc magasabb incidenciáját figyelték meg a 100 mg golimumabbal kezelt csoportban, mint az 50 mg golimumabbal kezelt csoportban. A súlyos fertőzések 100 betegévre számított incidenciája 4,1 volt (95%-os CI: 3,6; 4,5) a 100 mg golimumabbal kezelt betegek és 2,5 (95%-os CI: 2,0; 3,1) az 50 mg golimumabbal kezelt betegek körében.

Rosszindulatú daganatok
Lymphoma
A golimumabbal kezelt betegek között a pivotális vizsgálatok során a lymphoma incidenciája magasabbnak bizonyult, mint az az átlagpopulációban várható. Ezeknek a vizsgálatoknak a kontrollos és nem kontrollos részében, melyek követési idejének medián értéke legfeljebb 3 év volt, a lymphoma magasabb incidenciáját figyelték meg a 100 mg golimumabbal kezelt betegeknél, mint az 50 mg golimumabbal kezelt betegeknél. Lymphomát 11 betegnél diagnosztizáltak (egyet az 50 mg golimumabbal kezelt csoportban és 10-et a 100 mg golimumabbal kezelt csoportban), ami alapján a 100 követési betegévre eső incidencia (95%-os CI) 0,03 esemény (0,00; 0,15) és 0,13 esemény (0,06; 0,24) sorrendben a 50 mg-os és az 100 mg-os golimumab-csoportban, és 0,00 esemény (0,00; 0,57) a placebocsoportban. A lymphomák nagy része a GO-AFTER vizsgálatban fordult elő, amelybe korábban TNF-gátló-kezelésben részesült, hosszabb kórlefolyású és kezelésre kevésbé reagáló betegeket választottak be (lásd 4.4 pont).

Lymphomán kívüli malignitások
A pivotális vizsgálatok kontrollos részei és a hozzávetőleg 4 évig tartó követés alatt a nem lymphomás malignitások incidenciája (a nem melanoma típusú bőrrák kivételével) hasonlónak bizonyult a golimumab- és a kontrollcsoportban. A nem lymphomás malignitások (kivéve a nem melanoma típusú bőrrákot) incidenciája a hozzávetőleg 4 évig tartó követés során hasonló volt az átlag populációban tapasztalhatóhoz.

A pivotális vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos szakasza során, melyeknél a követés medián időtartama legfeljebb 3 év volt, a nem melanoma típusú bőrrákot 5 placebóval kezelt, 10 50 mg golimumabbal és 31 100 mg golimumabbal kezelt betegnél diagnosztizáltak, ami alapján a 100 követési betegévre eső incidencia (95%-os CI) 0,36 (0,26; 0,49) a golimumab esetén összesítve és 0,87 (0,28; 2,04) a placebocsoportban.

A pivotális vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos szakasza során, melyeknél a követés medián időtartama legfeljebb 3 év volt, a melanomán, a nem melanoma típusú bőrrákon és lymphomán kívüli malignitást 5 placebóval kezelt, 21 50 mg golimumabbal és 34 100 mg golimumabbal kezelt betegnél diagnosztizáltak, ami alapján a 100 követési betegévre eső incidencia (95%-os CI) 0,48 0,36; 0,62) a golimumab esetén összesítve és 0,87 (0,28; 2,04 a placebocsoportban (lásd 4.4 pont).

Az asthmás betegeknél végzett klinikai vizsgálatokban jelentett esetek
Egy feltáró klinikai vizsgálatban a súlyos, perzisztáló asthmás betegek a 0. héten egy telítő adag (a megállapított terápiás dózis 150%-a) golimumabot kaptak subcutan, amit 52 héten keresztül minden negyedik héten subcutan adott 200 mg, 100 mg vagy 50 mg golimumab követett. A kombinált golimumab terápiás csoportban (n = 230) 8 rosszindulatú daganat fordult elő, míg a placebocsoportban (n = 79) egyet sem jelentettek. Lymphomát 1 betegnél, nem melanomás bőrrákot 2 betegnél, más malignitást 5 betegnél jelentettek. A rosszindulatú daganatok egyik típusánál sem észleltek specifikus halmozódást.

A vizsgálat placebokontrollos részében az összes rosszindulatú daganat 100 követési betegévre eső incidenciája (95%-os CI) 3,19 (1,38; 6,28) volt a golimumab-csoportban. Ebben a vizsgálatban a lymphoma 100 követési betegévre eső incidenciája (95%-os CI) a golimumabbal kezelt betegeknél 0,40 (0,01; 2,20), a nem melanomás bőrráké 0,79 (0,10; 2,86) és az egyéb malignitásoké 1,99 (0,64; 4,63) volt. A placebocsoportban ezen malignitások 100 követési betegévre eső incidenciája (95%-os CI) 0,00 volt (0,00; 2,94). Ennek az eredménynek a jelentősége nem ismert.

Neurológiai események
A pivotális vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos részében, melyek követési idejének medián értéke legfeljebb 3 év volt, a demyelinisatio magasabb incidenciáját figyelték meg a 100 mg golimumabbal kezelt betegek csoportjában, mint az 50 mg golimumabbal kezelt betegek csoportjában (lásd 4.4 pont).

Májenzimszint-emelkedés
Az RA és APs pivotális vizsgálatok kontrollos szakasza alatt a golimumabbal kezelt és a kontroll betegek hasonló hányadánál (a betegek 22,1-27,4%-ánál) jelentkezett az ALAT enyhe emelkedése (a normálérték felső határát több mint 1-szeresen de kevesebb mint 3-szorosan meghaladó emelkedés). Az SA és az nr-axiális SpA vizsgálatban több golimumabbal kezelt betegnél észleltek kismértékű ALAT-emelkedést (26,9%), mint a kontrollcsoportban (10,6%). Az RA és APs pivotális vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos szakasza alatt, melyek követésének mediánja hozzávetőleg 5 év volt, a kismértékű ALAT-emelkedés incidenciája hasonló volt a golimumabbal kezelt betegek és a kontrollok között az RA és az APs vizsgálatokban. A CU pivotális vizsgálatok golimumab indukciós, kontrollos szakasza alatt a golimumabbal kezelt és a kontroll betegek hasonló hányadánál (sorrendben a betegek 8,0%-6,9%-ánál) jelentkezett az ALAT enyhe emelkedése (a normálérték felső határát több mint 1-szeresen de kevesebb mint 3-szorosan meghaladó emelkedés). A CU pivotális vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos szakaszai alatt, melyek medián követése hozzávetőleg 2 év volt, a kismértékű ALAT-emelkedést mutató betegek aránya 24,7% volt a golimumabbal kezelt betegek esetében a CU vizsgálat fenntartó szakasza során.

Az RA és az SA pivotális vizsgálatok kontrollos szakasza alatt a normálérték felső határát legalább 5-szörösen meghaladó ALAT-eleváció nem volt gyakori, és több golimumabbal kezelt betegnél fordult elő (0,4%-0,9%), mint kontroll betegnél (0,0%). Az APs populációban ezt a trendet nem észlelték. Az RA, APs és SA pivotális vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos szakasza alatt, melyek követésének mediánja hozzávetőleg 5 év volt, a normálérték felső határát legalább 5-szörösen meghaladó ALAT-eleváció incidenciája hasonlóan alakult a golimumabbal kezelt és a kontroll betegeknél. Ez az emelkedés általában nem járt tünetekkel, az eltérések pedig a golimumab adásának folytatásával vagy abbahagyásával, illetve az egyidejűleg adott gyógyszerek módosításával

csökkentek, illetve megszűntek. A nr-axiális SpA vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos szakaszai alatt (legfeljebb 1 év) egyetlen esetet sem jelentettek. A CU pivotális vizsgálatok golimumab indukciós kontrollos szakasza alatt a golimumabbal kezelt és a kontroll betegek hasonló hányadánál (sorrendben a betegek 0,3%-1,0%-ánál) jelentkezett az ALAT-nak a normálérték felső határát ≥ 5-szörösen meghaladó emelkedése. A CU pivotális vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos szakaszai alatt, melyek medián követése hozzávetőleg 2 év volt, a normálérték felső határát ≥ 5-szörösen meghaladó ALAT-emelkedést mutató betegek aránya 0,8% volt a golimumabbal kezelt betegek esetében a CU vizsgálat fenntartó szakasza során.

Az RA, APs, SA és nr-axiális SpA pivotális vizsgálatok során egy, már fennálló májműködési zavarral élő és más, a megítélést zavaró gyógyszerekkel, valamint golimumabbal kezelt betegnél alakult ki nem fertőzéses eredetű, fatális kimenetelű, sárgasággal járó hepatitis az RA vizsgálatban. A golimumab szerepe, mint a kialakuláshoz hozzájáruló, vagy azt súlyosbító faktor, nem zárható ki.

Az injekció beadása helyén fellépő reakciók
A pivotális vizsgálatok kontrollos szakasza alatt a golimumabbal kezelt betegek 5,4%-ánál, míg a kontroll betegeknek 2,0%-ánál jelentkezett az injekció beadásának helyén reakció. A golimumab-elleni antitestek jelenléte növelheti az injekció beadásának helyén fellépő reakciók kockázatát. Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók többsége enyhe vagy közepesen súlyos volt, leggyakoribb megjelenési formája az injekció beadása helyén kialakuló erythema volt. Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók általánosságban nem tették szükségessé a készítménnyel történő kezelés abbahagyását.

Az RA, APs, SA, nr-axiális SpA és súlyos, perzisztáló asztma esetén végzett kontrollos II.b és/vagy III. fázisú vizsgálatok és CU esetén végzett II./III. fázisú vizsgálatok során egyetlen golimumabbal kezelt betegnél sem alakult ki anaphylaxiás reakció.

Autoimmun antitestek
A pivotális vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos szakasza során az 1 évig tartó követés alatt a golimumabbal kezelt betegek 3,5%-ánál, míg a kontroll betegek 2,3%-ánál jelentkezett újonnan ANA-pozitivitás (1:160-as vagy magasabb titernél). A vizsgálat megkezdésekor anti-dsDNS negatív betegeknél az anti-dsDNS antitestek gyakorisága az 1 éves kontroll vizsgálatkor 1,1% volt.

Gyermekek és serdülők
Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis
A golimumab biztonságosságát egy 173, 2. és betöltött 18. életév közötti korú, pJIA-ban szenvedő beteg bevonásával végzett III. fázisú vizsgálatban értékelték. Az átlagos követési idő hozzávetőlegesen két év volt. Ebben a vizsgálatban a jelentett nemkívánatos események típusa és gyakorisága általában hasonló volt a felnőttek bevonásával végzett RA vizsgálatokban megfigyeltekéhez.

Feltételezett mellékhatások bejelentése
A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Egy klinikai vizsgálatban legfeljebb 10 mg/ttkg-ig terjedő egyszeri dózisokat adtak be intravénásan, dózis korlátozó toxicitás nélkül. Túladagolás esetén ajánlott a betegnél figyelni a mellékhatások okozta minden jelet és tünetet, és azonnal megfelelő tüneti kezelést kell kezdeni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszánsok, tumor necrosis faktor alfa (TNF-α) gátlók,
ATC kód: L04AB06

Hatásmechanizmus
A golimumab egy humán monoklonális antitest, amely a humán TNF-α oldékony és transzmembrán bioaktív formájával is nagy affinitású, stabil komplexet képez, amivel megakadályozza a TNF-α saját receptorához való kötődését.

Farmakodinámiás hatások
Kimutatták, hogy a humán TNF golimumabbal történő megkötése az E-szelektin adhéziós molekula, a vaszkuláris sejt adhéziós molekula (VCAM)-1 és az intercelluláris adhéziós molekula (ICAM)-1 TNF-α indukálta sejtfelszíni expresszióját semlegesíti a humán endothelsejteken. *In vitro* a golimumab gátolta a humán endothelsejtek TNF-indukálta interleukin (IL)-6, IL-8 és granulocyta-macrophag kolónia stimuláló faktor (GM-CSF) szekrécióját is.

A placebocsoporthoz képest megfigyelték a C-reaktív protein (CRP) szintjeinek javulását, és a Simponi-kezelés a kiindulási értékhez viszonyítva jelentősen lecsökkentette a szérumban az IL-6, az ICAM-1, a mátrix-metalloproteináz (MMP)-3 és a vaszkuláris endotheliális növekedési faktor (VEGF) szintjét, a kontroll-kezeléshez képest. A TNF-α szintje csökkent továbbá az RA-ban és az SA-ban, az IL-8 szintje pedig az APs-ben szenvedő betegeknél. Ezek a változások már a Simponi adásának megkezdését követő első vizsgálatnál (a 4. héten) megfigyelhetők voltak, és általában a 24. hétig is fennmaradtak.

Klinikai hatásosság

Felnőttkori rheumatoid arthritis
A Simponi hatásosságát több mint 1500, olyan ≥ 18 éves beteg bevonásával végzett három multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat demonstrálta, amelyekben a résztvevők az Amerikai Rheumatológiai Kollégium (ACR) kritériumai szerint megállapított diagnózis alapján a szűrés előtt már legalább 3 hónapja közepesen súlyos vagy súlyos, aktív RA-ban szenvedtek. A betegeknek legalább 4 duzzadt és 4 nyomásérzékeny ízületük volt. A Simponi-t vagy a placebót minden 4. héten subcutan adták be.

A GO-FORWARD vizsgálatban 444 olyan beteg vett részt, akiknek RA-ja aktív maradt a beállított, heti legalább 15 mg metotrexát ellenére, és korábban nem kezelték őket TNF elleni szerrel. A betegek random módon kerültek az alábbi csoportokba: placebo + metotrexát, 50 mg Simponi + metotrexát, 100 mg Simponi + metotrexát vagy 100 mg Simponi + placebo. A placebót + metotrexátot kapó betegeket a 24. hét után Simponi 50 mg + metotrexát terápiára állították át. Az 52. héten a betegek bekerültek a vizsgálat meghosszabbításaként folytatódó, hosszútávú, nyílt szakaszába.

A GO-AFTER 445 olyan beteget vizsgált, akiket korábban az anti-TNF szerek, az adalimumab, az etanercept vagy az infliximab valamelyikével vagy többel is kezelték már. Random módon osztották őket a placebo-, az 50 mg- vagy a 100 mg Simponi-csoportba. A vizsgálat alatt a betegek folytathatták az egyidejű DMARD terápiát metotrexáttal, szulfaszalazinnal (SSZ) és/vagy hidroxiklorokinnal (HCQ). A korábbi TNF-elleni kezelés megszakításának megállapított okai a következők voltak: a hatásosság hiánya (58%), intolerancia (13%) és/vagy a biztonságosságon, illetve a hatásosságon kívüli okok (29%, elsősorban anyagi okok).

A GO-BEFORE vizsgálat 637, aktív RA-ban szenvedő, korábban metotrexáttal nem kezelt beteg eredményét értékelte, akik korábban nem részesültek TNF-gátló kezelésben. A betegeket random módon placebo + MTX, 50 mg Simponi + MTX, 100 mg Simponi + MTX vagy 100 mg Simponi + placebo csoportba osztották be. Az 52. héten a betegek bekerültek a vizsgálat meghosszabbításaként folytatódó, hosszútávú, nyílt szakaszába, melyben az eddig placebo + MTX-kezelést kapott betegek

közül azoknál, akiknek legalább egy ízületük érzékeny vagy duzzadt volt, áttértek az 50 mg Simponi + MTX kezelésre.

A GO-FORWARD vizsgálatban a kiegészített elsődleges („co-primary”) végpontok a 14. hétre az ACR 20 választ elérő betegek százalékaránya, valamint a 24. hétre az egészségi állapotot értékelő kérdőív (Health Assessment Questionnaire – HAQ) alapján a kiindulási állapothoz viszonyított javulás voltak. A GO-AFTER vizsgálatban az elsődleges végpont a 14. hétre az ACR 20 választ elérő betegek százalékaránya volt. A GO-BEFORE vizsgálatban a kiegészített elsődleges („co-primary”) végpontok a 24. hétre az ACR 50 választ elérő betegek százalékaránya, valamint az 52. hétre a van der Heijde által módosított Sharp (vdH-S) pontszám alapján a kiindulási állapothoz viszonyított változás voltak. Az elsődleges végpont(ok) mellett értékelték továbbá a Simponi-kezelésnek az arthritis okozta jelekre és tünetekre, a radiológiai válaszra, a fizikális funkcióra és az egészséggel összefüggő életminőségre gyakorolt hatását.

Általánosságban elmondható, hogy a hatásosságban nem találtak klinikailag számottevő különbséget a metotrexáttal együtt adott 50 mg-os, illetve 100 mg-os adagot tartalmazó Simponi adagolási rendek esetén a GO-FORWARD és a GO-BEFORE vizsgálatban a 104. hétig, valamint a GO-AFTER vizsgálatban a 24. hétig. Mindegyik RA vizsgálatban, a vizsgálati elrendezéstől függően, a vizsgálat hosszú távú kiterjesztése során a vizsgáló orvos megítélésétől függően a betegek az 50 mg-os vagy a 100 mg-os Simponi adagra válthattak.

Jelek és tünetek

Az 50 mg-os Simponi dózissal kapcsolatos legfontosabb, a 14., 24. és 52. héten a GO-FORWARD, GO-AFTER és GO-BEFORE vizsgálatban mért ACR-eredményeket a 2. táblázat tünteti fel, és az alábbiakban kerül ismertetésre. Klinikai választ már a kezdő Simponi adag beadása utáni első kontroll vizsgálatnál (a 4. héten) megfigyeltek.

A GO-FORWARD-ban az 50 mg Simponi + metotrexátra randomizált 89 betegből 48 beteg kapta továbbra is ezt a kezelést a 104. héten. Közülük sorrendben 40, 33 és 24 beteg mutatott ACR 20/50/70 választ a 104. héten. A vizsgálatban bennmaradó és Simponi-val kezelt betegeknél hasonló ACR 20/50/70 válaszarány volt megfigyelhető a 104. héttől a 256. hétig.

A GO-AFTER-ben a Simponi-csoportban a betegek nagyobb arányban érték el az ACR 20 választ, mint a placebocsoportban, függetlenül attól, hogy milyen okból szakítottak meg egy vagy több korábbi anti-TNF-terápiát.

2. táblázat
A GO-FORWARD, a GO-AFTER és a GO-BEFORE kontrollos szakaszának legfontosabb hatásossági eredményei

	GO-FORWARD Aktív RA a MTX ellenére		GO-AFTER Aktív RA, amit korábban egy vagy több anti-TNF-szerrel kezeltek		GO-BEFORE Aktív RA, amit MTX-tal korábban nem kezeltek	
	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n[a]	133	89	150	147	160	159
A kezelésre reagálók aránya, a betegek %-ában						
ACR 20						
14. hét	**33%**	**55%***	**18%**	**35%***	NA	NA
24. hét	28%	60%*	16%	31% p = 0,002	49%	62%
52. hét	NA	NA	NA	NA	52%	60%
ACR 50						
14. hét	10%	35%*	7%	15% p = 0,021	NA	NA
24. hét	14%	37%*	4%	16%*	**29%**	**40%**
52. hét	NA	NA	NA	NA	36%	42%

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

[a] Az n a randomizált betegeket jelzi; az egyes végpontok szempontjából értékelhető betegek tényleges száma az időpontoktól függően változhat.

* $p \leq 0,001$

NA: (nem értelmezhető)

A GO-BEFORE-ban a közepesen súlyos vagy súlyos rheumatoid arthritises betegek elsődleges analízise (az ACR50 válasz összehasonlítása az összesített 50 mg és 100 mg Simponi + MTX-csoportok, valamint az MTX monoterápia esetén) a 24. héten nem volt statisztikailag szignifikáns (p = 0,053). Az 52. héten, a teljes populációban, az 50 mg Simponi + MTX-csoportban az ACR választ elérők százalékaránya általában magasabb volt, de nem különbözött szignifikánsan az MTX monoterápiával elért eredményektől (lásd 2. táblázat). További analíziseket végeztek az említett súlyos, aktív és progresszív rheumatoid arthritisben szenvedő betegpopulációt jellemző alcsoportokban. A teljes populációhoz viszonyítva az említett betegpopulációban, az 50 mg Simponi + MTX-csoportban általában nagyobb hatást mutattak ki, mint az MTX monoterápiás csoportban.

A GO-FORWARD és GO-AFTER vizsgálatokban, mindegyik előre meghatározott időpontban, a 14. és a 24. héten is klinikailag jelentős és statisztikailag szignifikáns válaszok születtek a DAS28-as betegség aktivitási skálán (Disease Activity Scale – DAS) ($p \leq 0,001$). Azoknál a betegeknél, akik azon a Simponi-kezelésen maradtak, amelyre a vizsgálat megkezdésekor randomizálták őket, a DAS28 válasz a 104. hétig mindvégig megtartott volt. A vizsgálatban bennmaradó és Simponi-val kezelt betegeknél a DAS28 válaszok hasonlóak voltak a 104. héttől a 256. hétig.

A GO-BEFORE-ban, az ACR 70 válasz folyamatos 6 hónapos időszakon át történő megmaradásaként definiált, jelentős klinikai választ mértek. Az 52. héten az 50 mg Simponi + MTX-csoportban lévő betegek 15%-a jelentős klinikai választ ért el a placebo + MTX-csoport 7%-ához képest (p = 0,018). A 159, 50 mg Simponi + MTX-csoportba randomizált beteg közül 96 még kezelés alatt állt a 104. héten. Közülük sorrendben 85, 66 és 53 beteg ért el ACR 20/50/70 választ a 104. héten. A vizsgálatban bennmaradó és Simponi-val kezelt betegeknél hasonló ACR 20/50/70 válaszarány volt megfigyelhető a 104. héttől a 256. hétig.

Radiológiai válasz

A GO-BEFORE-ban a strukturális változás fokának kiértékeléséhez a vdH-S pontszámban a kiindulási értékhez viszonyítva bekövetkezett változást használták, ami egy, a radiológiailag mért ízületi eróziók számát és méretét, továbbá a kéz-/csukló- és lábízületi rés beszűkülésének fokát magába foglaló, strukturális károsodást jelző összetett pontszám. Az 50 mg Simponi adag esetében az 52. héten mért legjelentősebb eredményeket a 3. táblázat tartalmazza.

A Simponi kezelési csoportban, a kontrollcsoporthoz képest, szignifikánsan magasabb volt az új eróziót nem mutató betegek száma, illetve azoké, akiknek a kiindulási értékhez képest mért, összesített vdH-S pontszáma ≤ 0 volt (p = 0,003). Az 52. héten megfigyelt radiológiai eredmények a 104. hétig megtartottak voltak. A vizsgálatban bennmaradó és Simponi-val kezelt betegeknél a radiológiailag kimutatható hatás hasonló volt a 104. héttől a 256. hétig.

3. táblázat
Radiológiailag mért átlag (SD) változások a kiindulási értékhez viszonyítva, összesített vdH-S pontszám az 52. héten a GO-BEFORE teljes betegpopulációjában

	Placebo + MTX	**Simponi 50 mg + MTX**
n[a]	**160**	**159**
Összesített pontszám		
Kiindulási érték	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)

A kiindulási értékhez viszonyított változás	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Eróziós pontszám		
Kiindulási érték	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
A kiindulási értékhez viszonyított változás	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
JSN pontszám		
Kiindulási érték	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
A kiindulási értékhez viszonyított változás	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

[a] n jelzi a randomizált betegeket

* p = 0,015

** p = 0,044

Fizikális funkció és az egészséggel összefüggő életminőség

A GO-FORWARD és a GO-AFTER vizsgálatokban a fizikális funkciót és a funkciókiesést a HAQ funkcióvesztési index (DI) alkalmazásával önálló végpontként határozták meg. Ezekben a vizsgálatokban a Simponi-val, a kontrollcsoporthoz képest, a 24. hétre, a HAQ DI a kiindulási állapothoz viszonyítva, klinikailag jelentős és statisztikailag szignifikáns javulást mutatott. Azoknál a betegeknél, akik azon a Simponi-kezelésen maradtak, amelyre a vizsgálat megkezdésekor randomizálták őket, a HAQ funkcióvesztési indexszel mérhető javulás a 104. hétig mindvégig megtartott volt. A vizsgálatban bennmaradó és Simponi-val kezelt betegeknél a HAQ DI javulás hasonló volt a 104. héttől a 256. hétig.

A GO-FORWARD-ban a Simponi-val kezelt betegeknél, a placebót kapókhoz képest az SF-36 fizikális komponens pontszámával mérve az egészségfüggő életminőség klinikailag jelentős és statisztikailag szignifikáns javulását mutatták ki a 24. héten. Azoknál a betegeknél, akik azon a Simponi-kezelésen maradtak, amelyre a vizsgálat megkezdésekor randomizálták őket, az SF-36 fizikális komponens pontszámával mért javulás a 104. hétig mindvégig megtartott volt. A vizsgálatban bennmaradó és Simponi-val kezelt betegeknél az SF-36 fizikális komponens pontszámával mért javulás hasonló volt a 104. héttől a 256. hétig. A GO-FORWARD-ban és a GO-AFTER-ben a fáradékonyság statisztikailag szignifikáns javulását figyelték meg, amit a krónikus betegség kezelése-fáradékonyság skála (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue FACIT-F) funkcionális értékelésével mértek.

Felnőttkori arthritis psoriatica

A Simponi biztonságosságát és hatásosságát a GO-REVEAL multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat értékelte 405, a nem-szteroid gyulladásgátló szerrel (NSAID) vagy DMARD-dal történő kezelés ellenére is aktív APs-ben szenvedő felnőtt betegnél (≥ 3 duzzadt és ≥ 3 nyomásérzékeny ízület). Az ebben a vizsgálatban résztvevő betegeknél az APs diagnózisát legalább 6 hónappal korábban megállapították, és legalább enyhe fokú psoriasisuk volt. Az arthritis psoriatica minden altípusából választottak be beteget, beleértve a rheumás csomók nélküli arthritis polyarticularist (43%), az aszimmetrikus perifériás arthritist (30%), a distalis interphalangealis (DIP) ízületeket érintő arthritist (15%), a perifériás arthritisszel járó spondylitist (11%) és az arthritis mutilanst (1%). Korábbi anti-TNF-kezelés nem volt megengedett. A Simponi-t vagy a placebót 4 hetente subcutan alkalmazták. A betegek random módon placebót, 50 mg Simponi-t vagy 100 mg Simponi-t kaptak. A placebót kapó betegek kezelését a 24. hét után 50 mg Simponi-kezelésre váltották. Az 52. héten a betegek beléptek a vizsgálat nyílt, hosszútávú kiterjesztésébe. A betegek körülbelül 48%-a továbbra is állandó adagban kapott metotrexátot (≤ 25 mg/hét). A vizsgálat kiegészített elsődleges („co-primary") végpontjai a 14. héten ACR 20 választ elérő betegek százalékos aránya, valamint a 24. hétre az APs-hoz igazított vdH-S pontszám alapján a kiindulási állapothoz viszonyított összesített változás volt.

Általánosságban elmondható, hogy az 50 mg, illetve a 100 mg Simponi-t tartalmazó adagolási rend között a hatásosság tekintetében nem figyeltek meg klinikailag jelentős különbségeket a 104. hétig. A vizsgálati elrendezéstől függően a betegek a vizsgálat hosszú távú kiterjesztése során a vizsgáló orvos megítélésétől függően az 50 mg-os vagy a 100 mg-os Simponi adagra válthattak.

Jelek és tünetek

Az 50 mg-os dózissal kapcsolatos legfontosabb 14. és 24. heti eredményeket a 4. táblázat tartalmazza, és az alábbiakban kerülnek ismertetésre.

4. táblázat
A GO-REVEAL legfontosabb hatásossági eredményei

	Placebo	Simponi 50 mg*
n[a]	113	146
A kezelésre reagálók aránya, a betegek %-ában		
ACR 20		
14. hét	**9%**	**51%**
24. hét	12%	52%
ACR 50		
14. hét	2%	30%
24. hét	4%	32%
ACR 70		
14. hét	1%	12%
24. hét	1%	19%
PASI[b] 75[c]		
14. hét	3%	40%
24. hét	1%	56%

* $p < 0,05$ minden összehasonlításban;

[a] Az n a randomizált betegeket jelzi; az egyes végpontok szempontjából értékelhető betegek tényleges száma az időpontoktól függően változhat

[b] *Psoriasis kiterjedési és súlyossági index (Psoriasis Area and Severity Index)*

[c] Azon betegek alcsoportja alapján, akiknél a vizsgálat megkezdésekor a testfelszín ≥ 3% érintett volt: a placebocsoportban 79 beteg (69,9%), az 50 mg Simponi-csoportban 109 beteg (74,3%).

Klinikai választ már a kezdő Simponi adag beadása utáni első kontroll vizsgálatnál (a 4. héten) megfigyeltek. Hasonló ACR 20 válasz elérését figyelték meg a 14. héten a rheumás csomók nélküli arthritis polyarticularis és az aszimmetrikus perifériás arthritis APs-alcsoportba tartozó betegek esetén is. A többi altípusba tartozó betegek száma túl alacsonynak bizonyult az érdemi értékeléshez. A Simponi-val kezelt csoportokban megfigyelt válasz hasonló volt az egyidejűleg metotrexátot kapó, illetve az azt nem kapó betegeknél. A 146, 50 mg Simponi-val kezelt beteg közül 70 a 104. héten még mindig kezelés alatt állt. E 70 beteg közül sorrendben 64, 46 és 31 mutatott ACR 20/50/70 választ. A vizsgálatban bennmaradó és Simponi-val kezelt betegeknél hasonló ACR 20/50/70 válaszarány volt megfigyelhető a 104. héttől a 256. hétig.

A 14. és 24. héten statisztikailag szignifikáns DAS28 válaszokat is észleltek ($p < 0,05$).

A Simponi-val kezelt betegeknél a 24. héten az arthritis psoriaticára jellemző perifériás aktivitást jelző paraméterek javulását (pl. a duzzadt ízületek száma, a fájdalmas/nyomásérzékeny ízületek száma, dactylitis és enthesitis) figyelték meg. A Simponi-kezelés a HAQ DI-vel mért fizikális funkció, valamint az SF-36 fizikális és mentális komponensek összpontszámával mért egészségfüggő életminőség jelentős javulását eredményezte. Azoknál a betegeknél, akik azon a Simponi-kezelésen maradtak, amelyre a vizsgálat megkezdésekor randomizálták őket, a DAS28 és a HAQ DI válasz a 104. hétig mindvégig megtartott volt. A vizsgálatban bennmaradó és Simponi-val kezelt betegeknél a DAS28 és a HAQ DI válaszok hasonlóak voltak a 104. héttől a 256. hétig.

Radiológiai válasz

A kéz és a láb strukturális károsodásának radiológiai kiértékeléséhez az APs-hoz igazított vdH-S pontszámban a kiindulási értékhez viszonyított változást használták a kéz distalis interphalangealis (DIP) ízületeinek hozzáadásával.

Az 50 mg Simponi-val történő kezelés, a placebóval összehasonlítva, csökkentette a perifériás ízületi károsodás progressziójának sebességét, amint az a 24. héten kimutatható volt a kiindulási állapothoz képest mért összesített, módosított vdH-S pontszám alapján (átlag ± SD pontszám 0,27 ± 1,3 volt a placebocsoportnál, összehasonlítva a Simponi-csoportnál mérttel -0,16 ± 1,3; p = 0,011). A 146 betegből, akiket az 50 mg Simponi csoportba választottak be, 126 betegnél álltak rendelkezésre az 52. heti radiológiai adatok, akik közül 77%-nál nem mutatkozott progresszió a kiindulási állapothoz képest. A 104. héten 114 betegnél álltak rendelkezésre radiológiai adatok, s közülük 77%-nál nem mutatkozott progresszió a kiindulási állapothoz képest. A vizsgálatban bennmaradó és Simponi-val kezelt betegek között a betegek hasonló arányánál nem mutatkozott progresszió a kiindulási állapothoz képest a 104. héttől a 256. hétig.

Felnőttkori axialis spondyloarthritis
Felnőttkori spondylitis ankylopoetica
A Simponi biztonságosságát és hatásosságát a GO-RAISE multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat értékelte 356 felnőtt, aktív spondylitis ankylopoeticában (definíciója: Bath-féle spondylitis ankylopoetica betegség aktivitási index [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index – BASDAI] ≥ 4, valamint a hátfájásra vonatkozó vizuális analóg skála ≥ 4, a 0-10 cm-ig terjedő skálán) szenvedő beteg bevonásával. Az ebbe a vizsgálatba bevont betegek az aktuális vagy korábbi NSAID- vagy DMARD-kezelés ellenére aktív betegségben szenvedtek, és korábban nem részesültek anti-TNF-terápiában. A Simponi-t vagy a placebót 4 hetente subcutan alkalmazták. A betegek random módon placebót, 50 mg Simponi-t vagy 100 mg Simponi-t kaptak, és megengedett volt az egyidejű DMARD-kezelés (MTX, SSZ és/vagy HCQ). Az elsődleges végpont a spondylitis ankylopoeticát értékelő vizsgálati csoport (Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group – ASAS) 20-as válaszát a 14. hétre elérő betegek százalékos aránya volt. A placebokontrollos hatásossági adatokat a 24. hétig gyűjtötték és elemezték.

Az 50 mg-os dózissal kapcsolatos legfontosabb eredményeket az 5. táblázat tartalmazza, és az alábbiakban kerülnek ismertetésre. Általánosságban elmondható, hogy az 50 mg, illetve a 100 mg Simponi-t tartalmazó adagolási rend között a hatásosság tekintetében nem figyeltek meg klinikailag jelentős különbségeket a 24. hétig. A vizsgálati elrendezéstől függően a betegek a vizsgálat hosszú távú kiterjesztése során a vizsgáló orvos megítélésétől függően az 50 mg-os vagy a 100 mg-os Simponi adagra válthattak.

5. táblázat
A GO-RAISE legfontosabb hatásossági eredményei

	Placebo	Simponi 50 mg*
n[a]	78	138
A kezelésre reagálók aránya, a betegek %-ában		
ASAS 20		
14. hét	**22%**	**59%**
24. hét	23%	56%
ASAS 40		
14. hét	15%	45%
24. hét	15%	44%
ASAS 5/6		
14. hét	8%	50%
24. hét	13%	49%

* $p \leq 0,001$ valamennyi összehasonlításban

[a] Az n a randomizált betegeket jelzi; az egyes végpontok szempontjából értékelhető betegek tényleges száma az időpontoktól függően változhat

A vizsgálatban bennmaradó és Simponi-val kezelt betegeknél hasonló ASAS 20 és ASAS 40 válaszarány volt megfigyelhető a 24. héttől a 256. hétig.

A 14. és a 24. héten statisztikailag szignifikáns eredményt észleltek a BASDAI 50, 70 és 90 esetén ($p \leq 0,017$) is. A betegség aktivitásának fő mérőszámainak javulását a kezdő Simponi adag beadását

követő első kontroll vizsgálatkor (4. hét) észlelték, és a javulás a 24. hétig megmaradt. A vizsgálatban bennmaradó és Simponi-val kezelt betegeknél a kiindulási BASDAI értékhez képest hasonló arányú változás volt megfigyelhető a 24. héttől a 256. hétig. A betegeknél az ASAS 20 válaszok 14. héten elvégzett felmérésekor a DMARD-ok (metotrexát, szulfaszalazin és/vagy hidroxiklorokin) alkalmazásától, a HLA-B27 antigénstátusztól vagy a CRP kiindulási szintjétől függetlenül tartós javulást tapasztaltak.

A Simponi-kezelés szignifikánsan javította a fizikális funkciót, amit a Bath-féle spondylitis ankylopoetica funkcionális index kiindulási értékétől [Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index BASFI] való eltérés mutatott ki a 14. és 24. héten. Az SF-36 fizikális komponens pontszámával mért, egészséggel összefüggő életminőség is jelentős javulást mutatott a 14. és a 24. héten. A vizsgálatban bennmaradó és Simponi-val kezelt betegeknél a fizikális funkció és az egészséggel összefüggő életminőség javulás hasonló volt a 24. héttől a 256. hétig.

Felnőttkori nem radiológiai axiális spondyloarthritis

GO-AHEAD

A Simponi biztonságosságát és hatásosságát egy multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos (GO-AHEAD) vizsgálat értékelte 197 felnőtt, súlyos, aktív nr-axiális SpA-ban (definíciója: az axiális spondyloarthritis ASAS klasszifikációs kritériumainak megfelelő, de a módosított New York-i AS kritériumoknak nem megfelelő betegek) szenvedő beteg bevonásával. Az ebbe a vizsgálatba bevont betegek az aktuális vagy korábbi NSAID-kezelés ellenére aktív betegségben szenvedtek (definíciója: BASDAI ≥ 4, valamint a hátfájásra vonatkozó vizuális analóg skála (VAS) ≥ 4, a 0-10 cm-ig terjedő skálán), és korábban nem részesültek biológiai szerrel végzett kezelésben, beleértve az TNF-gátló kezelést is. A betegeket random módon osztották a placebo vagy a 4 hetente 50 mg subcutan Simponi-kezelést kapó csoportba. A 16. héten a betegek a vizsgálat nyílt szakaszába léptek, amely során a 48. hétig minden beteg 4 hetente 50 mg Simponi-t kapott subcutan beadva; a hatásossági értékelést az 52. hétig, a biztonságossági követést pedig a 60. hétig végezték. A vizsgálat nyílt kiterjesztésének kezdetekor (16. hét) Simponi-t kapó betegek hozzávetőlegesen 93%-a maradt a vizsgálat végéig a kezelésen (52. hét). Az elemzéseket „az összes kezelt beteg” (AT, n = 197), illetve a „gyulladás objektív tüneteit mutató betegek” populációján (OSI, n = 158, definíciója: kiinduláskor emelkedett CRP és/vagy MRI-vel kimutatott meglévő sacroileitis) is elvégezték. A placebokontrollos hatásossági adatokat a 16. hétig gyűjtötték és elemezték. Az elsődleges végpont ASAS 20-as választ a 16. hétre elérő betegek százalékos aránya volt. A kulcsfontosságú eredményeket a 6. táblázat mutatja, illetve alább kerülnek leírásra.

6. táblázat
Meghatározó hatásossági eredmények a 16. héten a GO-AHEAD vizsgálatból

Jelek és tünetek javulása				
	Az összes kezelt beteg (AT)		A gyulladás objektív tüneteit mutató betegek populációja (OSI)	
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n[a]	100	97	80	78
A kezelésre reagálók aránya, a betegek %-ában				
ASAS 20	40%	71%**	38%	77%**
ASAS 40	23%	57%**	23%	60%**
ASAS 5/6	23%	54%**	23%	63%**
ASAS Részleges Remisszió	18%	33%*	19%	35%*
ASDAS-C[b] < 1,3	13%	33%*	16%	35%*
BASDAI 50	30%	58%**	29%	59%**

A gyulladás gátlása a sacroiliacalis (SI) ízületekben, MRI-vel mérve				
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n[c]	87	74	69	61
Átlagos változás a SPARCC[d] MRI sacroiliacalis ízületi skálán	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

[a] n a randomizált és kezelt betegek

[b] Spondylitis ankylopoetica betegség C-reaktív protein aktivitási skála (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 a betegek száma a kiindulási érték és a 16. hét MRI adatai alapján

[d] Kanadai Spondylitis Kutatási Konzorcium (SPARCC – Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)

** $p < 0,0001$ Simponi és a placebo összehasonlítása

* $p < 0,05$ Simponi és a placebo összehasonlítása

A súlyos, aktív nr-axiális SpA jeleinek és tüneteinek statisztikailag jelentős javulása mutatkozott az 50 mg Simponi-kezelésben részesülő betegeknél a placebóhoz képest a 16. hétig (6. táblázat). Javulást figyeltek meg az első értékeléskor (4. hét), a kezdő Simponi adag alkalmazását követően. Az MRI-vel mért SPARCC-érték az SI ízületek gyulladásának statisztikailag szignifikáns csökkenését mutatta a 16. héten az 50 mg Simponi-kezelésben részesülő betegeknél a placebóhoz képest (6. táblázat). A hátfájásra és éjszakai hátfájásra vonatkozó vizuális analóg skálán (Total Back Pain and Noctural Back Pain VAS) mért fájdalom és a spondylitis ankylopoetica betegség C-reaktív protein aktivitási skálán (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score C-Reactive Protein – ASDAS-C) mért betegségaktivitás is statisztikailag szignifikáns javulást mutatott a 16. héten a kiindulási értékhez képest az 50 mg Simponi-kezelésben részesülő betegeknél a placebóval összehasonlítva ($p < 0,0001$).

Statisztikailag szignifikáns javulás mutatkozott a Bath-féle spondylitis ankylopoetica metrológiai indexszel (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index – BASMI) mért spinális mobilitásban és a Bath-féle spondylitis ankylopoetica funkcionális index-szel (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index – BASFI) mért fizikális funkciókban az 50 mg Simponi-kezelésben részesülő betegeknél, a placebót kapó betegekhez képest ($p < 0,0001$). A placebót kapó betegekhez képest a Simponi-kezelésben részesülő betegek az egészséggel összefüggő életminőség szignifikánsan nagyobb mértékű javulását tapasztalták az ASQoL, az EQ-5D és az SF-36 fizikális és mentális komponens pontszámaival mérve, illetve a teljesítőképesség szignifikánsan nagyobb mértékű javulását tapasztalták, amelyet az összességben értelmezett munkaképtelenség és aktivitás-képtelenség nagyfokú csökkenésével mértek a WPAI kérdőívvel.

A fent leírt végpontok mindegyikében statisztikailag szignifikáns eredmények mutatkoztak az OSI populációban is a 16. héten.

Mind az AT, mind az OSI populációban az 50 mg Simponi-val kezelt betegeknél a jelek és tünetek, a spinális mobilitás, a fizikális funkció, az életminőség és a produktivitás 16. héten megfigyelt javulása fennmaradt az 52. hétig a vizsgálatban maradóknál.

GO-BACK

A terápia abbahagyásával összehasonlítva a további golimumab-kezelés (teljes vagy csökkentett adagolási gyakoriság) hatásosságát és biztonságosságát értékelték olyan, aktív nr-axiális SpA-ban szenvedő felnőtt (18–45 éves) betegek bevonásával, akiknél tartós remissziót igazoltak havonkénti kezelés esetén 10 hónapig a Simponi-val végzett nyílt elrendezésű (GO-BACK) vizsgálatban. Azokat a bevonási kritériumoknak megfelelő (a 4. hónapra klinikai választ elérő és mind a 7., mind a 10. hónapban inaktív betegség státuszt (ASDAS < 1,3) elérő) betegeket, akik eljutottak a kettős vak megvonási fázisig, randomizálták további havonkénti Simponi-kezelésre (teljes kezelési rend, N = 63), kéthavonkénti Simponi-kezelésre (csökkentett kezelési rend, N = 63) vagy havonkénti placebokezelésre (kezelés megvonás, N = 62) legfeljebb körülbelül 12 hónapig.

Az elsődleges hatásossági végpont azon betegek aránya volt, akiknél nem volt fellángolás. Azoknál a betegeknél, akik fellángolást tapasztaltak, azaz akiknél két, egymást követő felülvizsgálat során megállapított ASDAS abszolút pontszáma mindkét esetben vagy ≥ 2,1 volt vagy a kezelés abbahagyása utáni emelkedés ≥ 1,1 volt a 10. hónaphoz képest (a nyílt elrendezésű szakasz vége), a klinikai válasz jellemzőinek megállapítására újrakezdték a havonkénti Simponi-kezelést egy nyílt elrendezésű újrakezelési szakaszban.

Klinikai válasz a kettős vak kezelés abbahagyása után
A 188, inaktív betegségben szenvedő beteg közül, akik a kettős vak kezelés során legalább egy adagot kaptak, a betegek szignifikánsan nagyobb aránya ($p < 0,001$) nem tapasztalta a betegség fellángolását, amikor a Simponi-kezelést tovább kapta vagy teljes kezelési rend (84,1%) vagy csökkentett kezelési rend (68,3%) szerint, a kezelést abbahagyó betegekhez (33,9%) képest (7. táblázat).

7. táblázat
Azon résztvevők arányának elemzése, akiknél nem alakult ki fellángolás[a]
Teljes elemzési csoport (2. szakasz – Kettős vak)

			Különbség %-ban vs. placebo	
Kezelés	**n/N**	**%**	**becsült (95%-os CI)[b]**	**p-érték[b]**
GLM SC QMT	53/63	84,1	50,2 (34,1; 63,6)	< 0,001
GLM SC Q2MT	43/63	68,3	34,4 (17,0; 49,7)	< 0,001
Placebo	21/62	33,9		

A teljes elemzési csoport magában foglal valamennyi randomizált résztvevőt, akik az 1. szakaszban elérték a betegség inaktivitását és vak vizsgálati kezelés során legalább egy adagot kaptak.

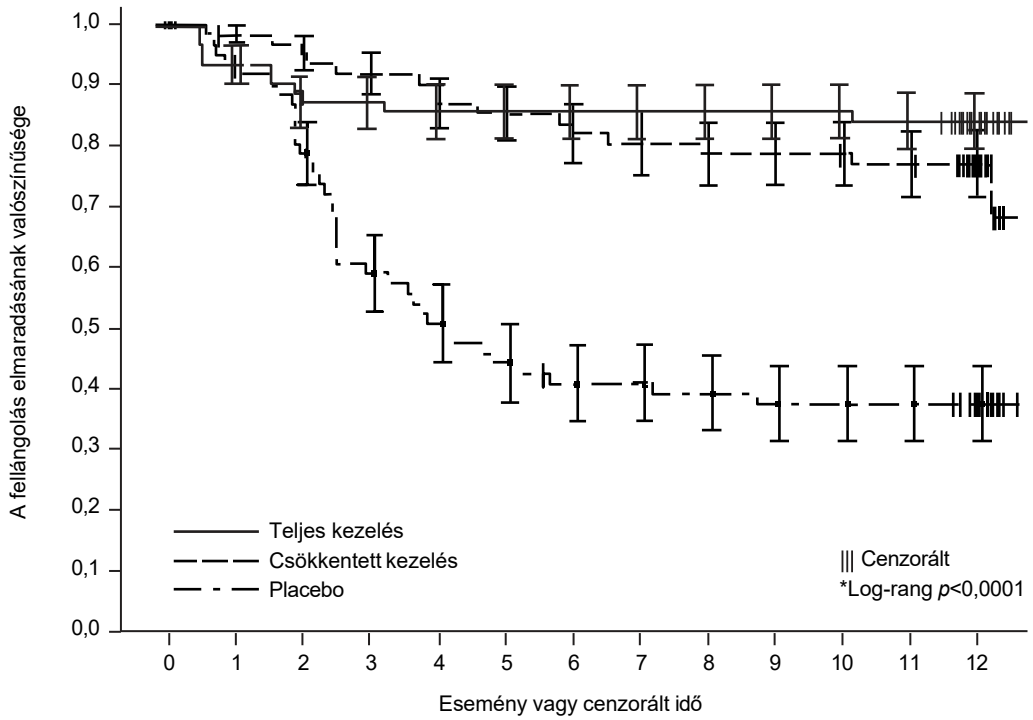
[a] ASDAS-szal meghatározva 2, olyan egymást követő felülvizsgálat során, ahol mindkettő abszolút pontszáma vagy ≥ 2,1 volt vagy a megvonás utáni emelkedés ≥ 1,1 volt a 10. hónaphoz képest (23. vizit).

[b] I-es típusú hiba aránya a kezelések többszörös összehasonlítása során (GLM SC QMT vs. placebo és GLM SC Q2MT vs. placebo), amelyet szekvenciális (step-down) vizsgálati eljárással kontrolláltak. A származtatott érték stratifikált Miettinen és Nurminen módszeren alapult, amelynek stratifikációs tényezője a CRP-szint (> 6 mg/l vagy ≤ 6 mg/l) volt.

Azokat a résztvevőket, akik a 2. szakaszt idő előtt és „fellángolás” előtt abbahagyták, úgy tekintik, hogy náluk előfordult „fellángolás”.
N = Résztevevők összesen; n = résztvevők, akiknél nem fordult elő fellángolás; GLM = golimumab; SC = subcutan, QMT = havonkénti adagolás; Q2MT = minden második havonkénti adagolás.

Az első fellángolásig eltelt időt a kezelés-megvonási csoport és valamelyik Simponi kezelési csoport között az 1. ábra mutatja be (log-rang $p < 0,0001$ valamennyi összehasonlításnál). A placebocsoportban a fellángolások körülbelül a Simponi-kezelés abbahagyását követő 2 hónap elteltével kezdődtek, a fellángolások többsége a kezelés abbahagyását követő 4 hónapon belül fordult elő (1. ábra).

1. ábra: Első fellángolásig eltelt idő Kaplan–Meier-elemzése



Kockázati csoportba tartozó résztvevők

GLM QMT	63	59	55	55	54	54	54	54	54	54	54	53	24
GLM Q2MT	63	61	58	56	53	52	50	49	48	48	46	45	19
PBO	62	57	48	36	31	27	24	24	23	22	22	22	10

*A végpontot nem korrigálták sokrétűségre. CRP-szinttel stratifikálva (> 6 mg/l vagy ≤ 6 mg/l). A fellángolás ASDAS-szal határozták meg 2, olyan egymást követő felülvizsgálat során, ahol mindkettő abszolút pontszáma vagy ≥ 2,1 volt vagy a megvonás utáni emelkedés ≥ 1,1 volt a 10. hónaphoz képest (23. vizit). A fellángolást nem mutató résztvevőket a kezelés abbahagyásakor vagy a kettős vak kezelés 13. hónapjában cenzorálták. A 2. szakasz megkezdése jelöli az 1. napot a teljes elemzési csoportra vonatkozó Kaplan-Meier elemzésben.

Klinikai válasz a betegség fellángolása miatti újrakezelésre
A klinikai választ a BASDAI-érték ≥ 2 vagy ≥ 50%-os javulásaként határozták meg a betegség fellángolását értékelő 2, egymást követő BASDAI-érték átlagában. A csökkentett kezelési rend szerinti kezelést kapó betegek vagy akiknél a kezelést leállították, összesen 53 résztvevő közül – akiknél a betegség fellángolása igazolódott – 51 (96,2%) adott klinikai választ a Simponi-ra az újrakezelés első 3 hónapjában, bár kevesebb beteg (71,7%) tudta azt fenntartani mind a 3 hónap során.

Felnőttkori colitis ulcerosa
A Simponi hatásosságát két, felnőtteknél végzett, randomizált, kettős vak, placebokontrollos klinikai vizsgálatban értékelték.

Az indukciós klinikai vizsgálatban (PURSUIT – indukciós fázis) olyan közepesen súlyos vagy súlyos fokú, aktív colitis ulcerosában szenvedő betegeket értékeltek (Mayo-pontszám 6-tól 12-ig; endoszkópos részpontszám ≥ 2), akik a hagyományos kezelésekre nem megfelelően reagáltak vagy nem tolerálták ezeket, avagy kortikoszteroidfüggők voltak. A vizsgálat dózismegerősítő részében 761 beteget randomizáltak vagy a 0. héten sc. 400 mg és a 2. héten 200 mg Simponi-t kapó, vagy a 0. héten sc. 200 mg Simponi-t és a 2. héten 100 mg-ot kapó, illetve a 0. és a 2. héten sc. placebót kapó csoportokba. Oralis aminoszalicilátok, kortikoszteroidok és/vagy immunmodulátorok egyidejű alkalmazása stabil dózisokban megengedett volt. Ebben a vizsgálatban a Simponi hatásosságát értékelték a 6. hétig.

A fenntartó klinikai vizsgálat (PURSUIT-Maintenance) eredményei 456 olyan beteg eredményeinek kiértékelésén alapulnak, akik klinikai választ értek el a korábbi, Simponi-val végzett indukciós

kezeléssel. A betegeket randomizálták 4 hetente sc. 50 mg Simponi-t, 100 mg Simponi-t vagy placebót kapó csoportba. Oralis aminoszalicilátok és/vagy immunmodulátorok egyidejű alkalmazása stabil dózisokban megengedett volt. A kortikoszteroidok dózisát a fenntartó vizsgálat kezdetekor fokozatosan csökkenteni kellett. Ebben a vizsgálatban a Simponi hatásosságát értékelték az 54. hétig. A fenntartó vizsgálatot az 54. hétig befejező betegek a vizsgálat kiterjesztésében folytatták a kezelést, amelynek hatásosságát a 216. hétig vizsgálták. A vizsgálat kiterjesztésében a hatásosság értékelése a kortikoszteroid-használat változtatásain, az orvos általános értékelésén (PGA, Physician's Global Assessment) a betegség aktivitásáról, és a Gyulladásos Bélbetegség Kérdőívvel (IBDQ) mért életminőség javuláson alapult.

8. táblázat
Meghatározó hatásossági eredmények a PURSUIT vizsgálat indukciós és fenntartó fázisában

PURSUIT – indukciós fázis			
	Placebo n = 251	**Simponi** **200/100 mg** n = 253	
A betegek százalékos aránya			
Klinikai választ mutató betegek aránya a 6. héten[a]	30%	51%**	
Klinikai remisszióban lévő betegek aránya a 6. héten[b]	6%	18%**	
Nyálkahártya gyógyulást mutató betegek aránya a 6. héten[c]	29%	42%*	
PURSUIT – fenntartó fázis			
	Placebo[d] n = 154	**Simponi** **50 mg** n = 151	**Simponi** **100 mg** n = 151
A betegek százalékos aránya			
A válasz fennmaradása (klinikai választ mutató betegek az 54. hétig)[e]	31%	47%*	50%**
Tartós remisszió (a betegek klinikai remisszióban vannak mind a 30., mind az 54. héten)[f]	16%	23%[g]	28%*

n = a betegek száma
** $p \leq 0{,}001$
* $p \leq 0{,}01$
[a] Definíció szerint a Mayo-pontszám csökkenése a kiindulási értékhez képest ≥ 30%-kal és ≥ 3 ponttal, a rectalis vérzés részpontszám-csökkenéssel (≥ 1) vagy 0 vagy 1 rectalis vérzés részpontszámmal egyidejűleg.
[b] Definíció szerint Mayo-pontszám ≤ 2, egyéni részpontszám > 1 nélkül.
[c] Definíció szerint 0 vagy 1 endoszkópiás Mayo-részpontszám.
[d] Kizárólag Simponi indukció.
[e] A betegeket 4 hetente értékelték colitis ulcerosa aktivitás szempontjából részleges Mayo-pontokkal (a válasz hiányát endoszkópiával igazolták). Ezért az a beteg, akinél a válasz fennmaradt, az 54 hetes időtartam alatt minden értékelésnél folyamatos klinikai választ mutatott.
[f] A tartós remisszió eléréséhez a betegnek remisszióban kellett lennie mind a 30., mind az 54. héten (anélkül, hogy az 54 hét során bármikor jelét mutatta volna a klinikai válasz hiányának).
[g] A 80 kg-nál kisebb testtömegű betegek esetében az 50 mg-os fenntartó kezelést kapó betegek nagyobb hányada mutatott tartós klinikai remissziót a placebót kapó betegekhez képest.

Több Simponi-kezelésben részesült beteg mutatott tartós nyálkahártya gyógyulást (nyálkahártya gyógyulást mutató betegek mind a 30. héten, mind az 54. héten) az 50 mg Simponi-t kapó csoportban (42%, nominális $p < 0{,}05$) és a 100 mg Simponi-t kapó csoportban (42%, $p < 0{,}005$) a placebocsoporthoz tartozó betegekhez képest (27%).

A betegek 54%-a (247/456) között, akik a PURSUIT-Maintenance vizsgálat kezdetekor egyidejűleg kortikoszteroid-kezelést is kaptak, nagyobb volt az 54 hét alatt tartós klinikai választ mutató, és az 54. héten egyidejűleg kortikoszteroidot nem kapó betegek aránya az 50 mg-os csoportban (38%, 30/78) és a 100 mg-os csoportban (30%, 25/82) a placebocsoporthoz képest (21%, 18/87). A

kortikoszteroidot az 54. hétig elhagyó betegek aránya nagyobb volt az 50 mg-os csoportban (41%, 32/78) és a 100 mg-os csoportban (33%, 27/82) a placebocsoporthoz képest (22%, 19/87). A vizsgálat kiterjesztésébe bekerülő betegek körében a kortikoszteroid-kezelést nem igénylő vizsgálati alanyok aránya általában változatlan volt a 216. hétig.

Azok a betegek, akik a 6. héten nem értek el klinikai választ a PURSUIT-Induction vizsgálatokban, 100 mg Simponi-t kaptak 4 hetente a PURSUIT-Maintenance vizsgálatban. A 14. héten ezeknek a betegeknek a 28%-a ért el a részleges Mayo-pontszámmal meghatározott választ (≥ 3 ponttal csökkent az indukció megkezdéséhez képest). Az 54. héten az ezeknél a betegeknél megfigyelt klinikai eredmények hasonlóak voltak a 6. héten klinikai választ elérő betegeknél jelentett klinikai eredményekhez.

A betegségspecifikus Gyulladásos Bélbetegség Kérdőív (IBDQ) alapján mérve a 6. héten a Simponi jelentősen javította az életminőséget a kiindulási értéktől való eltérés alapján. A Simponi fenntartó kezelést kapó betegek között az IBDQ szerint mérve az életminőség javulása fennmaradt az 54. hétig.

A vizsgálat kiterjesztésének kezdetekor (56. hét) Simponi-t kapó betegek hozzávetőlegesen 63%-a maradt a kezelésen a vizsgálat végéig (a golimumab utolsó alkalmazása a 212. héten).

Immunogenitás
Az RA, APs és SA III. fázisú vizsgálatok 52 hete alatt, a golimumabbal kezelt betegek 5%-ánál (105/2062) mutattak ki enzim-immunoassay (EIA) módszerrel a golimumabbal szembeni antitesteket, és azoknál akiknél vizsgálták, ezeknek az antitesteknek majdnem mindegyike *in vitro* neutralizáló volt. A reumatológiai indikációk kapcsán hasonló arányokat tapasztaltak. Az egyidejű metotrexát-kezelés következtében a betegek kisebb hányadánál alakult ki golimumab-elleni antitest, mint a metotrexát nélkül adott golimumab esetén (sorrendben megközelítőleg 3% [41/1235], illetve 8% [64/827]).

Nr-axiális SpA esetén golimumab-elleni antitesteket mutattak ki EIA módszerrel a golimumabbal kezelt betegek 7%-ánál (14/193) az 52. hétig.

A II. és III. fázisú CU vizsgálatok 54 hete alatt a golimumabbal kezelt betegek 3%-ánál (26/946) mutattak ki EIA módszerrel a golimumabbal szembeni antitesteket. Az antitestpozitivitást mutató betegek 68%-ánál (21/31) volt igazolható neutralizáló antitestek jelenléte *in vitro*. Az egyidejű immunmoduláns-kezelés (azatioprin, 6-merkaptopurin és MTX) következtében a betegek kisebb hányadánál alakult ki golimumab-elleni antitest, mint a golimumabot immunmoduláns nélkül kapó betegek esetén (sorrendben 1% [4/308] a 3%-hoz képest [22/638]). A vizsgálat kiterjesztésében bennmaradó és a 228. hétig értékelhető mintával rendelkező betegek közül a golimumabbal kezelt betegek 4%-ánál (23/604) mutattak ki golimumab elleni antitesteket. Az antitest-pozitivitást mutató betegek 82%-ánál (18/22) volt *in vitro* igazolható a neutralizáló antitestek jelenléte.

A golimumab-elleni antitestek kimutatására egy gyógyszertoleráns EIA módszert alkalmaztak a pJIA vizsgálatban. A nagyobb érzékenység és a jobb gyógyszer-tolerancia következtében a golimumabbal szembeni antitestek gyakoribb előfordulásának kimutatása volt várható a gyógyszertoleráns EIA módszernél, az EIA módszerhez képest. A III. fázisú pJIA vizsgálatban a 48. hétig a golimumabbal kezelt gyermekek 40%-ánál (69/172) – akiknek többségénél a titer 1:1000-nél alacsonyabb volt – a golimumabbal szembeni antitesteket mutattak ki a gyógyszertoleráns EIA módszerrel. A szérum golimumab-koncentrációkra gyakorolt hatást > 1:100-as titereknél tapasztalták, míg a hatásosságra gyakorolt hatás > 1:1000-es titerekig nem volt kimutatható, bár a > 1:1000 titerű gyermekek száma alacsony volt (n = 8). A golimumabbal szembeni antitestek vizsgálatakor pozitív eredményt mutató gyermekek 39%-ánál (25/65) volt igazolható neutralizáló antitestek jelenléte. A gyógyszertoleráns EIA módszernél nagyobb gyakorisággal előforduló antitestek jelenléte – mivel ezek elsősorban alacsony titerű antitestek voltak – nem gyakorolt kimutatható hatást a gyógyszerszintekre, a hatásosságra és biztonságosságra, így tehát nem tekinthető egy új gyógyszerbiztonságossági szignálnak.

A golimumab elleni antitestek jelenléte növelheti az injekció beadásának helyén fellépő reakciók kockázatát (lásd 4.8 pont). A golimumab elleni antitestet termelő betegek kis száma korlátozza a golimumab-antitestek és a klinikai hatásosság és biztonságosság közötti összefüggésre vonatkozó végleges következtetések levonását.

Mivel az immunogenitási elemzések készítmény- és assay-specifikusak, más készítményekre vonatkozó antitest-arányokkal való összehasonlítás nem végezhető.

Gyermekek és serdülők

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis gyermekeknél
A Simponi biztonságosságát és hatásosságát 173, aktív, legalább 5 ízületet érintő pJIA-ban szenvedő, és MTX-kezelésre nem megfelelő választ adó gyermek és serdülő (2. és betöltött 18. életév közötti korú) bevonásával egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos, megvonási vizsgálatban (GO-KIDS) értékelték. A JIA sokízületi formájában szenvedő gyermekek (rheumatoid faktor pozitív vagy negatív polyarthritis, extendáló oligoarthritis, juvenilis arthritis psoriatica vagy jelenleg szisztémás tünetek nélküli szisztémás JIA) bevonásával végezték a vizsgálatot. Az érintett ízületek kiindulási medián mennyisége 12 volt, és a medián CRP 0,17 mg/dl volt.

A vizsgálat első része egy 16 hetes, nyílt elrendezésű szakaszból állt, amelyben a vizsgálatba bevont 173 gyermek 30 mg/m^2 (maximum 50 mg) Simponi-t kapott subcutan 4 hetente, valamint MTX-ot. A 16. héten ACR Ped 30 választ elérő 154 gyermek lépett be a vizsgálat második, randomizált, megvonásos részébe és kapott 30 mg/m^2 (maximum 50 mg) Simponi-t + MTX-ot vagy placebót + MTX-ot 4 hetente. A betegség fellángolása után a gyermekek 30 mg/m^2 (maximum 50 mg) Simponi-t + MTX-ot kaptak. A 48. héten a gyermekek beléptek a vizsgálat hosszú távú kiterjesztésébe.

Ebben a vizsgálatban a gyermekek ACR Ped 30, 50, 70 és 90 válaszokat mutattak már a 4. héten.

A 16. héten a gyermekek 87%-a volt ACR Ped 30 választ adó, és a gyermekek 79%-a volt ACR Ped 50 választ adó, 66%-a ACR Ped 70 választ adó és 36%-a ACR Ped 90 választ adó. A 16. héten a gyermekek 34%-ánál vált inaktívvá a betegség a következő kritériumok mindegyikének teljesülésével: egyik ízületnél sincs aktív arthritis; nincs JIA-nak tulajdonítható láz, kiütés, serositis, splenomegalia, hepatomegalia vagy generalizált lymphadenopathia; nincs aktív uveitis; normális süllyedés (< 20 mm/óra) vagy CRP (< 1,0 mg/dl); az orvos általános értékelése a betegség aktivitásáról (≤ 5 mm a vizuális analóg skálán [VAS]); a reggeli ízületi merevség időtartama < 15 perc.

A 16. héten valamennyi ACR Ped komponens klinikailag releváns javulást mutatott a kiinduláshoz képest (lásd 9. táblázat).

9. táblázat
Az ACR Ped komponenseknél tapasztalt javulás a kiinduláshoz képest a 16. héten[a]

	A javulás medián százalékos értéke
	Simponi 30 mg/m^2 n[b] = 173
Az orvos általános értékelése a betegség aktivitásáról (VAS[c] 0-10 cm)	88%
Vizsgálati alany/szülő általános értékelése a jó közérzetről (VAS 0-10 cm)	67%
Aktív ízületek száma	92%
Korlátozott mozgástartományú ízületek száma	80%
Fizikális funkció CHAQ[d]-val meghatározva	50%
ESR (mm/óra)[e]	33%

[a] kiindulás = 0. hét
[b] az „n” a vizsgálatban résztvevő betegek számát jelzi
[c] VAS (Visual Analogue Scale): vizuális analóg skála
[d] CHAQ (Child Health Assessment Questionaire): gyermek egészségügyi kérdőív
[e] ESR (erythrocyte sedimentation rate) (mm/óra): vérsejtsüllyedés (milliméter/óra)

Az elsődleges végpontot, azoknak a gyermekeknek az arányát, akik a 16. héten ACR Ped 30 válaszadók voltak, és akiknél nem fordult elő a betegség fellángolása a 16. hét és a 48. hét között, nem érték el. A gyermekek többségénél nem fordult elő a betegség fellángolása a 16. és a 48. hét között (59% a Simponi + MTX- és 53% a placebo + MTX csoportban; p = 0,41).

Az elsődleges végpont tekintetében a kiindulási CRP-szintek (≥ 1 mg/dl a < 1 mg/dl-hez viszonyítva) alapján végzett, előre meghatározott alcsoportelemzések a betegség fellángolásának nagyobb mértékét mutatták a placebo + MTX-tal kezelt vizsgált személyeknél a Simponi + MTX-tal kezelt vizsgált személyekhez képest, akiknél a kiindulási CRP≥ 1 mg/dl volt (87% a 40%-hoz képest, p = 0,0068).

A 48. héten a Simponi + MTX és a placebo + MTX csoportban a gyermekek 53%-a és 55%-a adott ACR Ped 30 választ, valamint a Simponi + MTX és a placebo + MTX csoportban a gyermekek 40%-a, illetve 28%-a ért el betegség inaktivitást.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás
A golimumabot egészséges egyéneknek vagy RA-ban szenvedő betegeknek, egyszeri adagban a bőr alá adva, a maximális szérumkoncentráció (t_{max}) elérésének medián ideje 2-6 nap közé esett. Egészséges egyéneknek subcutan injekcióban adott 50 mg golimumab maximális szérumkoncentrációja (c_{max}), az átlagot ± a standard deviációt figyelembe véve 3,1 ± 1,4 mikrogramm/ml volt.

Egyszeri, bőr alá történő adást követően 100 mg golimumab felszívódása hasonló volt a felkar, a has és a comb esetében, 51%-os átlagos abszolút biohasznosulással. Mivel a golimumab a subcutan adást követően megközelítőleg dózisarányos farmakokinetikát mutatott, várhatóan egy 50 mg-os és egy 200 mg-os golimumab adag abszolút biohasznosulása is hasonló.

Eloszlás
Egyszeri iv. adagolást követően az átlagos eloszlási térfogat 115 ± 19 ml/ttkg volt.

Elimináció
A golimumab szisztémás clearance-ét 6,9 ± 2,0 ml/nap/ttkg-ra becsülték. A becslések szerint a terminális felezési idő egészséges egyéneknél megközelítőleg 12 ± 3 nap volt, és az RA-ban, APs-ben, SA-ban, vagy CU-ban szenvedő betegeknél is hasonló értékeket figyeltek meg.

Amikor az RA-ban, APs-ben vagy SA-ban szenvedő betegeknek 4 hetente 50 mg golimumabot adtak subcutan, a dinamikus egyensúlyi (steady-state) állapotú szérumkoncentráció a 12. hétre alakult ki. Metotrexát egyidejű alkalmazásával a 4 hetente subcutan adott 50 mg golimumab-kezelés átlagosan (± standard deviáció) kb. 0,6 ± 0,4 mikrogramm/ml-es minimális dinamikus egyensúlyi állapotú szérumkoncentrációt eredményezett a metotrexát-kezelés ellenére aktív RA-ban szenvedő betegeknél, és megközelítőleg 0,5 ± 0,4 mikrogramm/ml-es szérumkoncentrációt az aktív APs-ben, valamint 0,8 ± 0,4 mikrogramm/ml-es szérumkoncentrációt az SA-ban szenvedő betegeknél. Az átlagos mélyponti dinamikus egyensúlyi állapotú szérum golimumab koncentráció az nr-axiális SpA-ban szenvedő betegeknél hasonló volt az SA-ban szenvedő betegeknél megfigyelthez a 4 hetente subcutan adott 50 mg golimumab-kezelés után.

Az RA-ban, APs-ben vagy SA-ban szenvedő, egyidejűleg metotrexátot nem kapó betegeknél a dinamikus egyensúlyi állapotú golimumab-koncentráció 30%-kal lett alacsonyabb, mint a golimumabot metotrexáttal együtt kapó betegeknél. Korlátozott számú, RA-ban szenvedő, 6 hónapon át subcutan golimumabbal kezelt betegnél a metotrexát egyidejű adása kb. 36%-kal csökkentette a

golimumab látszólagos clearance-ét. A populációs farmakokinetikai elemzések viszont azt mutatták, hogy a NSAID-ok, a szájon át szedett kortikoszteroidok vagy szulfaszalazin együttes adása nem befolyásolta a golimumab látszólagos clearance-ét.

CU-ban szenvedő betegeknek a 0. és 2. héten adott, sorrendben 200 mg-os és 100 mg-os golimumab indukciós adag, és az ezt követően 4 hetente subcutan alkalmazott 50 mg-os vagy 100 mg-os golimumab fenntartó adag révén a szérum golimumab koncentrációk körülbelül 14 héttel a terápia elkezdése után elérték a dinamikus egyensúlyi (steady-state) állapotot. A fenntartó kezelés során 4 hetente 50 mg vagy 100 mg subcutan adagolt golimumab révén elért átlagos dinamikus egyensúlyi állapot mélyponti szérumkoncentráció sorrendben körülbelül 0,9 ± 0,5 mikrogramm/ml és 1,8 ± 1,1 mikrogramm/ml volt.

4 hetente 50 mg vagy 100 mg subcutan adagolt golimumabbal kezelt CU-s betegeknél immunmodulátorok egyidejűleg történő alkalmazása nem fejtett ki jelentős hatást a golimumab dinamikus egyensúlyi állapotban mért mélypont szintjeire.

Azoknál a betegeknél, akiknél golimumab-elleni antitestek termelődtek, általában alacsony volt a golimumab dinamikus egyensúlyi állapotban mért mélyponti szérumkoncentrációja (lásd 5.1 pont).

Linearitás
Egyszeri intravénás adagolást követően a golimumab RA-ban szenvedő betegeknél megközelítőleg dózisarányos farmakokinetikát mutatott a 0,1-10,0 mg/ttkg-os dózistartományban. Egyszeri sc. adagot követően egészséges alanyoknál szintén megközelítőleg dózisarányos farmakokinetikát mutatott az 50 mg–400 mg-os dózistartományban.

A testtömeg hatása a farmakokinetikára
A testtömegnövekedéssel párhuzamosan a golimumab látszólagos clearance-e növekvő tendenciát mutatott (lásd 4.2 pont).

Gyermekek és serdülők
Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis
A golimumab farmakokinetikáját 173, pJIA-ban szenvedő gyermek bevonásával határozták meg a 2. és betöltött 18. életév közötti életkori tartományban. A pJIA vizsgálatban azok a gyermekek, akik 30 mg/m^2 (maximum 50 mg) golimumabot kaptak subcutan 4 hetente, olyan medián minimális dinamikus egyensúlyi állapotú golimumab-koncentrációt értek el, amely hasonló volt a különböző korcsoportokban, és amely szintén hasonló vagy enyhén magasabb volt azoknál az RA-ban szenvedő felnőtt betegekénél, akik 50 mg golimumabot kaptak 4 hetente.

A populációs farmakokinetikai/farmakodinámiás modell és szimuláció a pJIA-ban szenvedő gyermekeknél megerősítette a golimumab szérum expozíciók és a klinikai hatásosság közötti összefüggést, és alátámasztja, hogy a 4 hetente adott 50 mg-os golimumab kezelési rend által a legalább 40 kg testtömegű, pJIA-ban szenvedő gyermekek esetében a felnőtteknél hatásosnak bizonyulóhoz hasonló expozíciók érhetők el.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, reprodukcióra-, és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A golimumabbal kapcsolatban mutagenitási, állatokon végzett fertilitási vagy hosszú távú karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek.

Az egér TNF-α funkcionális aktivitását szelektíven gátló analóg antitest felhasználásával végzett fertilitási és általános reproduktív funkciós vizsgálatban a vemhes egerek száma csökkent. Nem ismert, hogy ez az eredmény a hímekre és/vagy a nőstényekre gyakorolt hatás következménye-e. Ugyanennek az analóg antitestnek az adását követően egereken végzett fejlődéstoxicitási vizsgálatban

valamint golimumabot kapó cynomolgus majmok esetén nem találtak anyai- vagy embryotoxicitásra vagy teratogenitásra utaló jelet.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Szorbit (E420);
hisztidin;
hisztidin-hidroklorid-monohidrát;
poliszorbát 80 (E433);
injekcióhoz való víz.

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.
Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tollat tartsa a dobozában.
A Simponi legfeljebb 25 °C-on, egyszeri alkalommal, legfeljebb 30 napig tárolható, a dobozra nyomtatott, eredeti lejárati dátumot meg nem haladó ideig. Az új lejárati időt (a hűtőszekrényből történő kivétel dátumától számított 30. nap) rá kell írni a dobozra.

A szobahőmérsékleten történő tárolást követően a Simponi-t tilos visszatenni a hűtött tárolóhelyre. A Simponi-t meg kell semmisíteni, ha azt a szobahőmérsékleten történő tároláskor megengedett 30 napon belül nem használták fel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

<u>Simponi 50 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban</u>
0,5 ml oldat előretöltött injekciós tollba szerelt előretöltött fecskendőben (1-es típusú üveg), rögzített tűvel (rozsdamentes acél) és tűvédő kupakkal (latexet tartalmazó gumi). A Simponi 1 darab előretöltött injekciós tollat tartalmazó csomagolásban, valamint 3 darab előretöltött injekciós tollat (külön-külön dobozban) tartalmazó gyűjtőcsomagolásban kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A Simponi egy egyszer használatos, „SmartJect” elnevezésű előretöltött injekciós tollban kerül forgalomba. Valamennyi csomagolás használati útmutatót tartalmaz, amely részletesen leírja az injekciós toll használatát. Az előretöltött injekciós toll alkalmazásával a hűtőszekrényből történő kivételét követően a Simponi befecskendezése előtt 30 percet kell várni, hogy az szobahőmérsékletűre melegedhessen. Az injekciós tollat nem szabad felrázni.

Az oldat átlátszó-enyhén opaleszkáló, és színtelen-halványsárga színű, és kismennyiségű kicsi, áttetsző vagy fehér színű fehérjerészecskét tartalmazhat. A fehérjét tartalmazó oldatok esetén ez nem

szokatlan jelenség. Ne alkalmazza a Simponi-t, ha az oldat elszíneződött, zavaros vagy látható idegen szemcséket tartalmaz.

Az előretöltött injekciós tollban lévő Simponi előkészítésére és beadására vonatkozó részletes leírás a betegtájékoztatóban található.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/546/001 1 db előretöltött injekciós toll
EU/1/09/546/002 3 db előretöltött injekciós toll

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2009. október 1.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2014. június 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (https://www.ema.europa.eu) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Simponi 100 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy 1 ml-es előretöltött fecskendő 100 mg golimumabot* tartalmaz.

* Humán IgG1κ monoklonális antitest, amelyet murin hibridoma sejtvonallal állítanak elő, rekombináns DNS technológiával.

Ismert hatású segédanyagok
Egy előretöltött fecskendő 41 mg szorbitot (E420) tartalmaz 100 mg-os adagonként.

Egy előretöltött fecskendő 0,15 mg poliszorbát 80-at (E433) tartalmaz 100 mg-os adagonként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció)

Az oldat átlátszó-enyhén opaleszkáló, színtelen-halványsárga színű.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Rheumatoid arthritis (RA)
A Simponi, metotrexáttal (MTX) kombinálva javallott:
- a közepesen súlyos, illetve súlyos, aktív rheumatoid arthritis kezelésére felnőtteknél, abban az esetben, ha a betegség lefolyását módosító rheuma-elleni gyógyszerekkel (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARD), beleértve a metotrexátot is, végzett kezelésre adott válasz nem volt megfelelő.
- a súlyos, aktív, progresszív rheumatoid arthritis kezelésére, korábban metotrexáttal nem kezelt felnőtteknél.

A Simponi metotrexáttal kombinációban történő alkalmazásáról bebizonyosodott, hogy röntgenfelvétellel mérhetően csökkenti az ízületi károsodás progressziójának sebességét, és javítja a fizikális funkciót.

A polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis indikációval kapcsolatos információkat lásd az 50 mg-os Simponi alkalmazási előírásában.

Arthritis psoriatica (APs)
A Simponi monoterápiában vagy metotrexáttal kombinálva az aktív és progresszív arthritis psoriatica kezelésére javallott felnőtteknél, ha az előzetesen alkalmazott, a betegség lefolyását módosító rheuma--elleni gyógyszerek (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARD) hatása nem volt megfelelő. Kimutatták, hogy a Simponi csökkenti a perifériás ízületi károsodás progressziójának sebességét, amint az a szimmetrikus polyarticularis altípusban szenvedő betegeknél röntgenfelvétellel mérhető volt (lásd 5.1 pont), és javítja a fizikális funkciót.

Axiális spondyloarthritis
Spondylitis ankylopoetica (SA)
A Simponi olyan súlyos, aktív spondylitis ankylopoeticában szenvedő felnőttek kezelésére javallott, akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos kezelésre.

Nem radiológiai axiális spondyloarthritis (nr-axiális SpA)
A Simponi a gyulladás objektív jeleit mutató – melyet emelkedett C-reaktív protein szint (CRP) és/vagy MRI vizsgálati eredmény igazol – súlyos, aktív, nem radiológiai axiális spondyloarthritis kezelésére javallott felnőtteknél, amennyiben az előzetesen alkalmazott nem-szteroid gyulladásgátló gyógyszerrel (NSAID) történt kezelés hatása nem volt megfelelő, vagy NSAID intolerancia áll fenn.

Colitis ulcerosa (CU)
A Simponi közepesen súlyos, illetve súlyos colitis ulcerosa kezelésére javallott olyan felnőtteknél, akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos kezelésre, beleértve a kortikoszteroidokkal és 6-merkaptopurinnal (6-MP) vagy azatioprinnel (AZA) végzett kezelést is, vagy ezeket a kezeléseket nem tolerálják, illetve ezekkel szemben orvosi kontraindikáció áll fenn.

Gyermekkori (paediatric) colitis ulcerosa (pCU)
A Simponi közepesen súlyos, illetve súlyos colitis ulcerosa kezelésére javallott olyan 2 éves vagy annál idősebb, legalább 15 kg testtömegű gyermekeknél és serdülőknél, akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos kezelésre, beleértve a kortikoszteroidokkal és 6-merkaptopurinnal (6-MP) vagy azatioprinnel (AZA) végzett kezelést is, vagy ezeket a kezeléseket nem tolerálják, illetve ezekkel szemben orvosi kontraindikáció áll fenn.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést csak a rheumatoid arthritis, az arthritis psoriatica, a spondylitis ankylopoetica, a nem radiológiai axiális spondyloarthritis vagy a colitis ulcerosa diagnosztizálásában és kezelésében jártas szakorvos kezdeményezheti és felügyelheti. A Simponi-val kezelt betegeknek egy betegkártyát kell átadni.

Adagolás

Rheumatoid arthritis
Az 50 mg Simponi havi egy alkalommal, a hónapnak ugyanazon a napján kerül beadásra.
A Simponi-t metotrexáttal együtt kell beadni.

Arthritis psoriatica, spondylitis ankylopoetica, nem radiológiai axiális spondyloarthritis
Az 50 mg Simponi havi egy alkalommal, a hónapnak ugyanazon a napján kerül beadásra.

A fenti indikációk mindegyikére vonatkozóan, a rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a klinikai válasz rendszerint a kezelés 12.-14. hetén belül (3-4 dózis után) jelentkezik. A kezelés folytatását át kell gondolni azon betegek esetében, akiknél ez idő alatt nem mutatkozik a kezelés hatására javulás.

100 kg-ot meghaladó testtömegű betegek
A fenti indikációk mindegyikére vonatkozóan, azoknál a 100 kg-ot meghaladó testtömegű, RA-ban, APs-ben, SA-ban vagy nr-axiális SpA-ban szenvedő betegeknél, akiknél a 3-4 adag beadását követően nem jelentkezik megfelelő klinikai válasz, mérlegelni lehet a golimumab dózisának havi egyszeri 100 mg-ra történő növelését, számolva azzal, hogy bizonyos súlyos mellékhatások kialakulásának kockázata nagyobb a 100 mg-os adag, mint az 50 mg-os adag alkalmazása esetén (lásd 4.8 pont). A kezelés folytatását át kell gondolni azon betegek esetében, akiknél további három-négy 100 mg-os adag beadását követően sem mutatkozik a kezelés hatására javulás.

Felnőttkori colitis ulcerosa
80 kg-nál kisebb testtömegű betegek
A Simponi kezdő adagja 200 mg, melyet a 2. héten 100 mg követ. A megfelelően reagáló betegeknél 50 mg-ot kell alkalmazni a 6. héten, majd minden ezt követő 4. héten. A nem megfelelően reagáló betegeknél kedvező hatású lehet, ha továbbra is 100 mg-ot kapnak a 6. héten, majd minden ezt követő 4. héten (lásd 5.1 pont).

80 kg vagy ennél nagyobb testtömegű betegek
A Simponi kezdő adagja 200 mg, melyet a 2. héten 100 mg, majd ezután minden 4. héten 100 mg követ (lásd 5.1 pont).

A fenntartó kezelés során a kortikoszteroidok fokozatosan leépíthetőek a klinikai gyakorlati útmutatóknak megfelelően.

A rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a klinikai válasz rendszerint a kezelés 12.-14. hetén belül (4 dózis után) jelentkezik. A kezelés folytatását át kell gondolni azon betegek esetében, akiknél ez idő alatt nem mutatkozik a kezelés hatására javulás.

Gyermekkori (paediatric) colitis ulcerosa (pCU)
A Simponi javasolt dózisát testtömeg alapján kell meghatározni a 2. és betöltött 18. életév közötti korú, colitis ulcerosában szenvedő betegeknél (1. táblázat). A Simponi-t subcutan injekcióban kell beadni.

1. táblázat
A Simponi adagja gyermekkori colitis ulcerosa esetén

A beteg testtömege	**Indukciós dózis**	**Fenntartó dózis A 6. héttől kezdve**	**Fenntartó dózis opcionális csökkentése***
≥ 80 kg	• 200 mg a 0. héten és • 100 mg a 2. héten	• 100 mg négyhetente	Nem értelmezhető
≥ 40 kg és < 80 kg között	• 200 mg a 0. héten és • 100 mg a 2. héten	• 100 mg négyhetente	• 50 mg négyhetente
≥ 15 kg és < 40 kg között	• 100 mg a 0. héten és • 50 mg a 2. héten	• 50 mg négyhetente	• 25 mg négyhetente

* Azoknál a betegeknél, akik az 54. héten vagy azt követően remisszióban vannak, az orvos mérlegelheti a fenntartó dózis csökkentését.

A 25 mg-os dózisú golimumab adagolását és alkalmazását a 45 mg/0,45 ml oldatos injekció előretöltött injekciós tollban kiszerelés alkalmazási előírásának 4.2 pontja tartalmazza.
Az 50 mg-os dózisú golimumab adagolását és alkalmazását az 50 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben kiszerelés alkalmazási előírásának 4.2 pontja tartalmazza.

A rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a klinikai válasz általában a kezelés 12–14. hetén belül (4 dózis után) jelentkezik. A kezelés folytatását át kell gondolni azon gyermekek esetében, akiknél ez idő alatt nem mutatkozik a kezelés hatására javulás.

Kihagyott adag
Ha a beteg elfelejti beadni a Simponi-t a tervezett napon, az elfelejtett adagot be kell adni, amint a betegnek eszébe jut. A betegnek el kell mondani, hogy nem alkalmazhat kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

A következő adagot az alábbi útmutatás alapján kell beadni:
- ha a késés kevesebb mint két hét, a beteg adja be magának az elfelejtett adagját, és tartsa magát az eredeti beadási tervhez.
- ha a késés meghaladja a két hetet, a beteg adja be magának az elfelejtett adagját, és az injekció beadásának időpontjához kell igazítani az új beadási tervet.

Különleges betegcsoportok
Idősek (≥ 65 év)
Időseknél dózismódosítás nem szükséges.

Vese- és májkárosodás
A Simponi-t nem vizsgálták ezekben a betegcsoportokban. Adagolásra vonatkozó ajánlás nem adható.

Gyermekek és serdülők
A Simponi biztonságosságát és a hatásosságát 18 évesnél fiatalabb betegek esetében nem igazolták a pJIA-tól és a pCU-tól eltérő indikációkra vonatkozóan. Nincsenek rendelkezésre álló adatok. A Simponi-nak nincs releváns alkalmazása 2 év alatti gyermekeknél pJIA vagy pCU esetén.

Az alkalmazás módja
A Simponi subcutan alkalmazandó. A subcutan injekciós technika megfelelő gyakorlását követően a beteg beadhatja magának az injekciót, ha azt a kezelőorvos helyénvalónak tartja, szükség esetén orvosi ellenőrzés mellett. A betegnek meg kell mondani, hogy a csomagolásban található betegtájékoztatóban szereplő részletes használati útmutatónak megfelelően a Simponi teljes mennyiségét adja be. Amennyiben több injekció szükséges, az injekciókat más-más testtájba kell beadni. Az előretöltött fecskendő egyszeri alkalmazásra való, egy betegnél, és a felhasználás után azonnal ki kell dobni.

A beadásra vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Aktív tuberkulózis (tbc) vagy egyéb súlyos infekció, így pl. szepszis és opportunista fertőzések (lásd 4.4 pont).

Közepesen súlyos vagy súlyos szívelégtelenség (NYHA III/IV. stádium) (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség
A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Infekciók
A betegeknél a golimumab-kezelés megkezdése előtt, a kezelés alatt és a kezelés befejezése után gondosan figyelni kell az infekciókra, beleértve a tuberculosist is. Mivel a golimumab eliminációja akár 5 hónapot is igénybe vehet, az ellenőrzést ebben az időszakban is folytatni kell. Amennyiben a betegnél súlyos infekció vagy szepszis alakul ki, a golimumab-kezelést tilos tovább folytatni (lásd 4.3 pont).

A golimumab nem adható klinikailag jelentős, aktív fertőzésben szenvedő betegeknek. A golimumab alkalmazását alaposan mérlegelni kell olyan betegeknél, akik krónikus fertőzésben szenvednek vagy kórtörténetükben rekurrens fertőzés szerepel. A betegeket szükség szerint fel kell világosítani a fertőzések potenciális rizikófaktorairól, hogy amennyire lehetséges elkerülhessék azokat.

A TNF-blokkolót kapó betegek fogékonyabbak a súlyos fertőzésekre.
A golimumabbal kezelt betegeknél bakteriális (beleértve a szepszist és a pneumoniát is), mycobacterialis (beleértve a tbc-t is), invazív gomba- és opportunista fertőzéseket, köztük halálos kimenetelűeket is jelentettek. A súlyos fertőzések közül némelyik olyan betegeknél fordult elő, akik egyidejűleg immunszuppresszív kezelésben részesültek, ami az alapbetegségük mellett fertőzésekre hajlamosíthat. Azok a betegek, akiknél a golimumab-kezelés alatt friss infekciót észlelnek, szoros megfigyelést és teljeskörű kivizsgálást igényelnek. Amennyiben egy betegnél új, súlyos infekció vagy

szepszis fejlődik ki, a golimumab adását meg kell szakítani, és a fertőzés gyógyulásáig megfelelő antimikróbás vagy gomba-elleni kezelést kell alkalmazni.

Amennyiben a beteg olyan területen tartózkodott vagy olyan területre utazott, ahol az invazív gombafertőzések, mint pl. histoplasmosis, coccidioidomycosis vagy blastomycosis endémiásak, a golimumab-kezelés megkezdése előtt a golimumab-terápia előnyeit és kockázatait alaposan mérlegelni kell. Ha a golimumabbal kezelt, kockázatnak kitett betegeknél súlyos szisztémás megbetegedés jelentkezik, invazív gombás fertőzésre kell gyanakodni. Ha lehetséges, ezeknél a betegeknél az invazív gombás fertőzések kezelésében jártas szakorvossal konzultálva kell felállítani a diagnózist és az empirikus gombaellenes kezelést alkalmazni.

Tuberculosis
A golimumabbal kezelt betegeknél tuberculosisról számoltak be. Meg kell jegyezni, hogy ezeknek a beszámolóknak a többségében a tuberculosis extrapulmonális volt, ami lokális vagy disszeminált betegség formájában jelentkezett.

A golimumab-kezelés megkezdése előtt minden betegnél vizsgálni kell mind az aktív, mind az inaktív („látens”) tuberculosis meglétét. A kivizsgálásnak arra vonatkozó részletes anamnézist is kell tartalmaznia, hogy a beteg személyes kórtörténetében szerepel-e tuberculosis, illetve arra, hogy korábban kerülhetett-e kapcsolatba tuberculosissal, valamint részesült-e korábban és/vagy részesül-e jelenleg immunszuppresszív terápiában. Minden betegnél megfelelő szűrővizsgálatok, mint a tuberculin bőrteszt vagy vérvizsgálat és mellkasröntgen elvégzése szükséges (a helyi ajánlások alkalmazhatók). Javasolt, hogy ezeknek a vizsgálatoknak az elvégzése kerüljön feltüntetésre a betegkártyán. A felírást végző orvosoknak nem szabad elfeledkezniük az álnegatív tuberculin bőrteszt-eredmények lehetséges kockázatáról, különösen a súlyos betegségben szenvedő vagy immunhiányos betegek esetén.

Aktív tuberculosis diagnosztizálása esetén a golimumab-kezelést tilos elkezdeni (lásd 4.3 pont)!

Amennyiben látens tuberculosis gyanúja merül fel, a tuberculosis kezelésében jártas szakorvossal kell konzultálni. Az alább leírt esetek mindegyikében igen körültekintően kell mérlegelni a golimumab-terápia előny/kockázat arányát.

Inaktív („látens”) tuberculosis diagnosztizálása esetén a golimumab-kezelés megkezdése előtt a látens tuberculosis kezelését a helyi ajánlások alapján a megfelelő tuberculosis-elleni terápiával el kell kezdeni.

Azoknál a betegeknél, akiknél a tuberculosisnak egyszerre több vagy jelentős rizikófaktora van jelen, és a látens tuberculosis teszt negatívnak bizonyul, a golimumab-kezelés megkezdése előtt meg kell fontolni az antituberculotikus terápiát. A tuberculosis-elleni kezelés alkalmazása azoknál a betegeknél is megfontolandó a golimumab adásának elkezdése előtt, akiknek a korábbi anamnézisében látens vagy aktív tuberculosis szerepel, és akiknél nem igazolható, hogy a megfelelő kezelést teljes egészében megkapták.

A golimumabbal kezelt betegeknél aktív tuberculosisos esetekről számoltak be a látens tuberculosis elleni kezelés ideje alatt és a kezelés befejezését követően. A golimumab-kezelésben részesülő betegeknél szorosan monitorozni kell az aktív tuberculosisra utaló jeleket és tüneteket, beleértve az olyan betegeket is, akiknél a látens tuberculosis teszt negatívnak bizonyult, akik látens tuberculosis elleni kezelést kapnak, vagy akik korábban tuberculosis elleni kezelésben részesültek.

Minden betegnek tudtára kell adni, hogy amennyiben a golimumab-kezelés során vagy a kezelés után tuberculosisra utaló jelek/tünetek (pl. tartós köhögés, sorvadás/fogyás, hőemelkedés) jelentkeznek, orvoshoz kell fordulnia.

A hepatitis B-vírus reaktiválódása
A hepatitis B-vírust (HBV) krónikusan hordozó (azaz surface-antigén pozitív), TNF-antagonistákat, köztük golimumabot kapó betegeknél előfordult a vírus reaktiválódása. Néhány eset halállal végződött.

A betegeknél a golimumab-kezelés megkezdése előtt vizsgálni kell a HBV-fertőzés meglétét. HBV fertőzöttnek bizonyult betegek esetében tanácsos a B vírushepatitis kezelésében gyakorlott szakorvossal konzultálni.

A golimumab-kezelést igénylő, hepatitis B-vírust hordozó betegeknél a kezelés alatt, valamint a kezelés befejezése után több hónapig szorosan monitorozni kell az aktív hepatitis B-vírus fertőzés okozta jelek és tünetek megjelenését. Nem állnak rendelkezésre megfelelő adatok a HBV-hordozó betegeknek a HBV reaktiválódásának megelőzése céljából a TNF-antagonista-kezeléssel egyidejűleg alkalmazott antivirális terápiájával kapcsolatban. Azoknál a betegeknél, akiknél a HBV reaktiválódik, a golimumab-kezelést meg kell szakítani, és a hatékony antivirális terápia mellett megfelelő szupportív kezelést kell kezdeni.

Rosszindulatú daganatok és lymphoproliferatív betegségek
A TNF-gátló-kezelés lehetséges szerepe a rosszindulatú daganatok kialakulásában nem ismert. Jelenlegi ismereteink alapján a TNF-antagonistákkal kezelt betegeknél a lymphomák, leukaemia vagy egyéb malignitások kifejlődésének lehetséges kockázata nem zárható ki. A TNF-gátló-kezelés elkezdését gondosan mérlegelni kell azoknál a betegeknél, akiknek kórelőzményében rosszindulatú daganat szerepel, illetve megfontolandó a kezelés folytatása, ha a betegnél malignitás alakult ki.

Gyermek- és serdülőkori rosszindulatú daganatok
Forgalomba hozatalt követően a TNF-antagonistákkal kezelt gyermekeknél, serdülőknél és fiatal felnőtteknél (22 éves korig) olykor halálos kimenetelű rosszindulatú daganatokat jelentettek (a kezelés elkezdése ≤ 18 éves kor). Az esetek hozzávetőleg fele lymphoma volt. A többi eset különféle rosszindulatú daganat volt, beleértve az általában immunszuppresszióval együtt járó, ritka típusú rosszindulatú daganatokat is. A TNF-antagonistákkal kezelt gyermekeknél és serdülőknél nem zárható ki a rosszindulatú daganatok kialakulásának kockázata.

Lymphoma és leukaemia
Az összes TNF-gátlóval (beleértve a golimumabot is) végzett klinikai vizsgálatok kontrollos részei során a TNF-gátlót kapott betegek körében nagyobb számban észleltek lymphomát, mint a kontrollcsoport betegeinél. A Simponi-val RA-ban, APs-ben és SA-ban végzett II.b és III. fázisú klinikai vizsgálatok során a golimumabbal kezelt betegek között a lymphoma incidenciája meghaladta az átlagpopulációban várható értéket. A golimumabbal kezelt betegeknél leukaemiás eseteket jelentettek. A hosszú ideje fennálló, magas aktivitású gyulladásos betegségben szenvedő rheumatoid arthritises betegek esetében a lymphoma, illetve a leukaemia kialakulásának kockázata alapvetően fokozott, ami bonyolítja a kockázat megbecslését.

A forgalomba hozatalt követően ritkán hepatosplenicus T-sejtes lymphomás (HSTCL) eseteket jelentettek egyéb TNF-gátló szerekkel kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont). A T-sejtes lymphoma ezen ritka típusa nagyon agresszív lefolyású és általában halálos kimenetelű. Ezen esetek túlnyomó többsége serdülőkorú és fiatal férfiaknál fordult elő, akik majdnem minden esetben a gyulladásos bélbetegségre egyidejűleg azatioprin (AZA) vagy 6-merkaptopurin (6–MP) kezelést is kaptak. Az AZA vagy 6-MP és a golimumab kombinációjának potenciális kockázata megfontolást igényel. A hepatosplenicus T-sejtes lymphoma kialakulásának kockázata TNF-gátlókkal kezelt betegek esetében nem zárható ki.

Lymphomán kívüli malignitások
Az RA-ban, APs-ben, SA-ban és CU-ban alkalmazott Simponi-val kapcsolatos II.b és III. fázisú klinikai vizsgálatok kontrollos részeiben a nem lymphomás malignitások (a nem melanomás bőrrák kivételével) incidenciája a golimumab- és a kontrollcsoportban hasonló volt.

Vastagbél dysplasia/carcinoma
Nem ismert, hogy a golimumab-kezelés befolyásolja-e a vastagbél dysplasia, vagy carcinoma kialakulásának kockázatát. Minden olyan betegnél, akinél fokozott a vastagbél dysplasia vagy carcinoma kialakulásának kockázata (pl. régóta fennálló colitis ulcerosa, vagy primer sclerotizáló cholangitis), vagy akinek kórtörténetében vastagbél dysplasia, vagy carcinoma szerepel, rendszeres időközönként szűrővizsgálatokat kell végezni a kezelés megkezdése előtt valamint a betegség fennállásának ideje alatt. Ennek a szűrővizsgálatnak tartalmaznia kell a colonoscopiát és a biopsiákat, a helyi ajánlásoknak megfelelően. Azoknál a golimumabbal kezelt betegeknél, akiknél újonnan diagnosztizálnak displasiát, az egyén szempontjából alaposan újra kell gondolni az előnyöket és a kockázatokat és át kell gondolni azt, hogy a terápia folytatható-e.

A golimumab alkalmazását súlyos, perzisztáló asztmában szenvedő betegek körében tanulmányozó feltáró klinikai vizsgálatban a golimumabbal kezelt betegek között több malignitást jelentettek, mint a kontrollcsoportban (lásd 4.8 pont). Ennek az eredménynek a jelentősége nem ismert.

Az infliximabot, egy másik TNF-elleni szer alkalmazását közepesen súlyos, illetve súlyos krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD-ben) értékelő feltáró klinikai vizsgálatban, az infliximabbal kezelt betegek körében több malignitásról számoltak be, mint a kontrollcsoportban, elsősorban a tüdőben, illetve a fej-nyaki régióban. Valamennyi beteg kórtörténetében erős dohányzás szerepelt. Így a TNF-elleni szerek bármelyikének alkalmazása körültekintést igényel COPD-s, valamint a malignitások szempontjából az erős dohányzás miatt magasabb kockázatú betegek esetén.

Bőrrákok
Melanomát és Merkel-sejtes carcinomát jelentettek a TNF-gátló szerekkel kezelt betegeknél, beleértve a golimumabot is (lásd 4.8 pont). Időszakos bőrvizsgálat javasolt, különösen a bőrrák kockázati tényezőivel rendelkező betegeknél.

Pangásos szívelégtelenség
A TNF-gátlókkal, köztük a golimumabbal kapcsolatban is a pangásos szívelégtelenség súlyosbodásáról és újonnan kialakuló pangásos szívelégtelenségről számoltak be. Néhány eset halálos kimenetelű volt. Egy másik TNF-antagonistával végzett klinikai vizsgálatban a pangásos szívelégtelenség romlását és a pangásos szívelégtelenség következtében kialakuló mortalitás növekedését figyelték meg. A golimumabot nem vizsgálták pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegek körében. A golimumabot körültekintően kell alkalmazni az enyhe szívelégtelenségben szenvedő betegeknél (NYHA I/II. stádium). A betegeket gondosan monitorozni kell, és a golimumab adását abba kell hagyni azoknál a betegeknél, akiknél a szívelégtelenség új tünetei jelennek meg vagy a tünetek rosszabbodnak (lásd 4.3 pont).

Neurológiai események
A TNF-gátló szerek, köztük a golimumab alkalmazása is esetenként a központi idegrendszeri demyelinisatiós kórképek (beleértve a sclerosis multiplexet és a perifériás demyelinisatiós kórképeket is) klinikai tüneteinek és/vagy radiológiai jeleinek kialakulásával vagy exacerbációjával volt összefüggésben. Már meglévő vagy nemrégiben kezdődött demyelinisatiós kórképben szenvedő betegeknél a golimumab-kezelés elkezdése előtt gondosan mérlegelni kell az anti-TNF-kezelés előnyeit és kockázatait. Amennyiben ezek a kórképek kialakulnak, mérlegelni kell a golimumab-kezelés leállítását (lásd 4.8 pont).

Sebészeti beavatkozások
Csak korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre a golimumab-kezelés biztonságosságával kapcsolatban a sebészeti beavatkozáson, köztük az arthroplasztikán átesett betegek körében. A sebészeti beavatkozás tervezésekor figyelembe kell venni a hosszú felezési időt. A golimumab-kezelés alatt sebészeti beavatkozást igénylő betegnél figyelni kell a fertőzések kialakulására, és meg kell tenni a megfelelő intézkedéseket.

Immunszuppresszió
TNF-antagonista szerek, így a golimumab esetén is fennáll a lehetősége annak, hogy a TNF, a gyulladást közvetítő, illetve a cellularis immunválaszt moduláló szerepe miatt, hatással van a gazdaszervezet fertőzésekkel és malignus betegségekkel szembeni védekezőképességére.

Autoimmun folyamatok
Az anti-TNF-kezelés miatt kialakuló relatív TNF_{α}-hiány autoimmun folyamat beindulását okozhatja. Amennyiben a golimumab-kezelést követően a betegnél lupus-szerű szindrómára utaló tünetek alakulnak ki, és a két szálú DNS-elleni antitestekre pozitív lesz, a golimumab-kezelést abba kell hagyni (lásd 4.8 pont).

Hematológiai reakciók
A TNF-antagonistákat – beleértve a golimumabot is – kapó betegek körében beszámoltak pancytopeniáról, leukopeniáról, neutropeniáról, agranulocytosisról, aplasticus anaemiáról és thrombocytopeniáról. Minden beteget tájékoztatni kell, hogy azonnal forduljon orvoshoz, amennyiben vér dyscrasiára utaló jeleket és tüneteket észlel (pl. tartós láz, bevérzések, vérzés, sápadtság). A golimumab-kezelés leállítását megerősített, jelentős haematológiai eltérést mutató betegeknél meg kell fontolni.

TNF-antagonisták és anakinra egyidejű alkalmazása
Anakinra és egy másik TNF-gátló szer, az etanercept egyidejű alkalmazásakor, klinikai vizsgálatokban, súlyos fertőzéseket és neutropeniát észleltek, a kedvező klinikai hatás további növekedése nélkül. Az emellett a kombináció mellett jelentkező nemkívánatos események természetéből következően hasonló toxicitás várható az anakinra és más TNF-gátló szer együttes adásakor is. A golimumab és az anakinra kombinálása nem ajánlott.

TNF-antagonisták és abatacept egyidejű alkalmazása
Klinikai vizsgálatokban a TNF-gátlók és az abatacept egyidejű alkalmazása a TNF-antagonistákkal végzett monoterápiákhoz képest a fertőzések, köztük a súlyos fertőzések fokozott kockázatával járt, a klinikai előny további növekedése nélkül. A golimumab és az abatacept kombinálása nem ajánlott.

Egyidejű alkalmazás egyéb biológiai terápiákkal
Nem áll rendelkezésre elegendő információ a golimumab és olyan, egyéb biológiai terápiák egyidejű alkalmazására vonatkozóan, melyeket ugyanazoknak a betegségeknek a kezelésére alkalmaznak, mint a golimumabot. A golimumab és ezen biológiai terápiák egyidejű alkalmazása a fertőzés fokozott kockázatának lehetősége és egyéb lehetséges farmakológiai kölcsönhatások miatt nem javasolt.

Váltás biológiai DMARD-ok között
Elővigyázatosság szükséges, és a betegeket folyamatosan monitorozni kell az egyik biológiai terápiáról a másikra való áttérés esetén, mivel az egymást átfedő biológiai aktivitás tovább fokozhatja a mellékhatások, beleértve a fertőzés kockázatát is.

Védőoltások/terápiás alkalmazású fertőző ágensek
A golimumabbal kezelt betegek kaphatnak védőoltásokat, kivéve az élő kórokozót tartalmazó vakcinákat (lásd 4.5 és 4.6 pont). A TNF-gátló-kezelésben részesülő betegek élő kórokozót tartalmazó vakcinával történő oltása következtében kialakuló oltási reakcióval kapcsolatosan, illetve az élő kórokozót tartalmazó vakcinákkal másodlagosan átvitt fertőzésekkel kapcsolatosan korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Az élő kórokozót tartalmazó vakcinák alkalmazása klinikailag manifesztálódó fertőzések kialakulásához vezethet, a disszeminált fertőzéseket is beleértve.

A terápiás alkalmazású fertőző ágensek egyéb alkalmazása, mint pl. az élő, gyengített baktériumok (pl. hólyagtumorok esetén alkalmazott intravesicalis BCG-kezelés), klinikailag manifesztálódó fertőzések kialakulásához vezethet, a disszeminált fertőzéseket is beleértve. Terápiás alkalmazású fertőző ágensek alkalmazása golimumab-kezeléssel egyidejűleg nem javasolt.

Allergiás reakciók
A forgalomba hozatalt követő alkalmazás során a golimumab beadása után jelentkező, súlyos szisztémás túlérzékenységi reakciókat jelentettek (az anaphylaxiás reakciót is beleértve). Némely esetben ezek a reakciók a golimumab első beadását követően jelentkeztek. Amennyiben anaphylaxiás reakció vagy más, súlyos allergiás reakció alakul ki, a golimumab adását azonnal be kell fejezni, és megfelelő kezelést kell kezdeni.

Latex-szenzitivitás
Az előretöltött injekciós tollon vagy előretöltött fecskendőn levő tűvédő kupak latexet tartalmazó száraz, természetes gumiból készült, ami a latexre érzékeny egyéneknél allergiás reakciót válthat ki.

Különleges betegcsoportok

Idősek (≥ 65 év)
Az RA-ban, APs-ben, SA-ban és CU-ban végzett III. fázisú vizsgálatokban, a fiatalabb betegekhez képest, a golimumabot kapó 65 éves vagy idősebb betegek körében összességében nem figyeltek meg különbséget a nemkívánatos események, a súlyos nemkívánatos események és a súlyos infekciók tekintetében. Mégis, az idősek kezelését körültekintően kell végezni, kiemelt figyelmet fordítva a fertőzések előfordulására. 45 éves, illetve ennél idősebb betegek nem vettek részt az nr-axiális SpA vizsgálatban.

Vese- és májkárosodás
Vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegek körében nem végeztek specifikus vizsgálatokat a golimumabbal. Májkárosodásban szenvedő betegeknek a golimumabot óvatosan kell adni (lásd 4.2 pont).

Gyermekek és serdülők
Védőoltások
Javasolt, hogy amennyiben lehetséges, a golimumab-kezelés megkezdése előtt a gyermekek és serdülők a hatályos védőoltási irányelveknek megfelelően megkapjanak minden védőoltást (lásd fent a Védőoltások/terápiás alkalmazású fertőző ágensek részt).

Ismert hatású segédanyagok
Szorbit
A Simponi szorbitot (E420) tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes fruktózintoleranciában szenvedő betegeknél az egyidejűleg alkalmazott szorbit (vagy fruktóz) tartalmú készítmények vagy a szorbit (vagy fruktóz) táplálékkal történő bevitelének additív hatását figyelembe kell venni (lásd 2. pont).

Poliszorbát 80
A Simponi 0,15 mg poliszorbát 80-at (E433) tartalmaz előretöltött fecskendőnként. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak (lásd 2. pont).

Lehetséges gyógyszerelési hibák
A Simponi 50 mg-os és 100 mg-os hatáserősségben került engedélyezésre, subcutan alkalmazásra. Fontos, hogy a megfelelő hatáserősséget a megfelelő adagban alkalmazzák, amint azt az adagolás bekezdés előírja (lásd 4.2 pont). Ügyelni kell arra, hogy a megfelelő hatáserősséget alkalmazzák annak biztosítása érdekében, hogy a beteg se túl kicsi, se túl nagy adagot ne kapjon.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Egyidejű alkalmazás egyéb biológiai terápiákkal
Nem javasolt a golimumab és egyéb, olyan biológiai terápiák – beleértve az anakinrát és az abataceptet is – együttes alkalmazása, melyeket ugyanazoknak a betegségeknek a kezelésére alkalmaznak, mint a golimumabot (lásd 4.4 pont).

Élő kórokozót tartalmazó vakcinák/terápiás alkalmazású fertőző ágensek
A golimumabbal egyidejűleg nem adhatók élő kórokozót tartalmazó vakcinák (lásd 4.4 és 4.6 pont).

Terápiás alkalmazású fertőző ágensek alkalmazása golimumab-kezeléssel egyidejűleg nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Metotrexát
Habár az RA-ban, APs-ben vagy SA-ban szenvedő betegeknél az egyidejű metotrexát-kezelés a golimumab magasabb dinamikus egyensúlyi állapotú mélyponti koncentrációit eredményezte, az adatok nem utalnak arra, hogy akár a golimumab, akár a metotrexát adagjának megváltoztatására lenne szükség (lásd 5.2 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők
Fogamzóképes nőknek a teherbeesés megelőzése érdekében hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk, és azt az utolsó golimumab adag alkalmazásától számítva még legalább 6 hónapig folyamatosan alkalmazniuk kell.

Terhesség
Mérsékelt (hozzávetőlegesen 400) az olyan, golimumab-hatásnak kitett terhességek száma, amelyek esetében az adatgyűjtés prospektív módon történt és ismert kimenetelű élveszületéssel végződtek – beleértve 220 terhességet is, amelyeknél az első trimeszter alatt fordult elő az expozíció. Egy Észak-Európában, 131 terhesség (és 134 csecsemő) bevonásával végzett, populációalapú vizsgálatban az *in utero* Simponi-expozíciót követően 134/6 (4,5%) esetben fordultak elő jelentős veleszületett rendellenességek, míg a szisztémás, nem biológiai terápia esetében 10823/599 (5,5%) eset fordult elő a vizsgálat általános populációjában előforduló 4,6%-hoz képest. A zavaró tényezők hatásainak kiszűrésével készített korrigált esélyhányados a Simponi vs. a nem biológiai terápia esetében 0,79 (95%-os CI 0,35 – 1,81) volt, a Simponi vs. az általános populáció esetében pedig 0,95 (95%-os CI 0,42 – 2,16) volt.

A TNF-gátló hatása miatt a terhesség alatt adott golimumab befolyásolhatja az újszülöttben kialakuló normális immunválaszt. Az állatkísérletek nem utalnak a terhességet, az embrionális/magzati fejlődést, szülést vagy a szülés utáni fejlődést közvetlenül vagy közvetett módon károsan befolyásoló hatásra (lásd 5.3 pont). A rendelkezésre álló klinikai tapasztalatok korlátozottak. A golimumab csak akkor alkalmazható terhesség alatt, ha ez egyértelműen szükséges.

A golimumab átjut a placentán. A terhesség alatt TNF-gátló monoklonális antitesttel kezelt anyák csecsemőinek a szérumában az antitest 6 hónapig kimutatható volt. Következésképp, ezeknél a csecsemőknél nagyobb lehet a fertőzés kockázata. Az *in utero* golimumab-expozíción átesett csecsemőknek az anya terhessége alatt kapott utolsó golimumab injekciójától számított 6 hónapon belül élő kórokozót tartalmazó vakcina beadása nem ajánlott (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Szoptatás
Nem ismeretes, hogy a golimumab kiválasztódik-e az emberi anyatejbe, vagy lenyelés után felszívódik-e szisztémásan. Kimutatták, hogy a golimumab majmoknál átjut az anyatejbe, és mivel a humán immunglobulinok kiválasztódnak az anyatejbe, az anyának a golimumab-kezelés alatt és az utolsó adag alkalmazásától számítva még legalább 6 hónapig nem szabad szoptatnia.

Termékenység
A golimumabbal nem végeztek termékenységet vizsgáló állatkísérleteket. Egy egerekkel végzett fertilitási vizsgálat, melyben az egér TNF-α funkcionális aktivitását szelektíven gátló, analóg antitestet alkalmaztak, nem jelzett a termékenységre gyakorolt jelentős hatást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Simponi kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A Simponi alkalmazása után azonban szédülés jelentkezhet (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása
Az RA-ban, APs-ben, SA-ban, nr-axiális SpA-ban és CU-ban végzett kulcsfontosságú (pivotális) vizsgálatok kontrollos szakasza során a jelentett leggyakoribb mellékhatás a felső légúti fertőzés volt, ami a golimumabbal kezelt betegeknél 12,6%-os gyakorisággal, míg a kontrollcsoportnál 11,0%-os gyakorisággal jelentkezett. A golimumabbal összefüggésben jelentett legsúlyosabb mellékhatások között szerepelnek a súlyos fertőzések (beleértve a szepszist, a tüdőgyulladást, a tbc-t, az invazív gombás és opportunista fertőzéseket), a demyelinizációs betegségek, a HBV reaktivációja, a pangásos szívelégtelenség, az autoimmun kórképek (lupus-szerű szindróma), a haematológiai reakciók, a súlyos szisztémás túlérzékenység (beleértve az anaphylaxiás reakciót is), a vasculitis, a lymphoma és a leukaemia (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása
A 2. táblázat a golimumabbal végzett klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követő, világszerte történő alkalmazás kapcsán jelentett mellékhatásokat foglalja össze. A gyógyszermellékhatások a feltüntetett szervrendszerenkénti csoportokon belül az alábbi megegyezés szerinti gyakorisági kategóriáknak megfelelően kerülnek felsorolásra: nagyon gyakori (≥ 1/10); gyakori (≥ 1/100 – < 1/10); nem gyakori (≥ 1/1000 – < 1/100); ritka (≥ 1/10 000 – < 1/1000); nagyon ritka (< 1/10 000), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

2. táblázat
A mellékhatások táblázatos felsorolása

Fertőző betegségek és parazitafertőzések	
Nagyon gyakori:	Felső légúti infekciók (nasopharyngitis, pharyngitis, laryngitis és rhinitis)
Gyakori:	Bakteriális fertőzések (például cellulitis), alsó légúti fertőzés (például pneumonia), vírusfertőzések, (például influenza és herpes), bronchitis, sinusitis, felületes gombafertőzések, abscessus
Nem gyakori:	Szepszis, beleértve a szeptikus sokkot, pyelonephritis
Ritka:	Tuberculosis, opportunista fertőzések (például invazív gombafertőzések [histoplasmosis, coccidioidomycosis, pneumocytosis], bakteriális, atípusos mycobacteriális fertőzés és protozoon fertőzés), hepatitis B reaktiváció, bakteriális arthritis, infektív bursitis
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok	
Nem gyakori:	Neoplasmák (például bőrrák, squamosus sejtes carcinoma és melanocytás naevus)
Ritka:	Lymphoma, leukaemia, melanoma, Merkel-sejtes carcinoma
Nem ismert:	Hepatosplenicus T-sejtes lymphoma*, Kaposi-sarcoma
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori:	Leukopenia (beleértve a neutropeniát is), anaemia
Nem gyakori:	Thrombocytopenia, pancytopenia
Ritka:	Aplasticus anaemia, agranulocytosis

Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori:	Allergiás reakciók (bronchospasmus, hypersensitivitás, urticaria), autoantitest pozitivitás
Ritka:	Súlyos szisztémás túlérzékenységi reakciók (beleértve az anaphylaxiás reakciót is), vasculitis (szisztémás), sarcoidosis
Endokrin betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Pajzsmirigy rendellenesség (például hypothyreosis, hyperthyreosis és golyva)
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Emelkedett vércukorszint, emelkedett lipidszint
Pszichiátriai kórképek	
Gyakori:	Depresszió, álmatlanság
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori:	Szédülés, fejfájás, paraesthesia
Nem gyakori:	Egyensúlyzavarok
Ritka:	Demyelinisatiós kórképek (centrális és perifériás), dysgeusia
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
Nem gyakori:	Látászavarok (például homályos látás és látásélesség csökkenés), conjunctivitis, allergiás szemtünetek (például pruritus és irritáció)
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Nem gyakori:	Arrhythmia, ischaemiás koszorúér-betegség
Ritka:	Pangásos szívelégtelenség (újonnan kezdődő, vagy rosszabbodó)
Érbetegségek és tünetek	
Gyakori:	Hypertensio
Nem gyakori:	Thrombosis (például mélyvénás és aorta), kipirulás
Ritka:	Raynaud-jelenség
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Gyakori:	Asthma és a kapcsolódó tünetek (például sípoló légzés és bronchialis hyperactivitás)
Nem gyakori:	Interstitialis tüdőbetegség
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori:	Dyspepsia, gastrointestinalis és abdominalis fájdalom, hányinger, gastrointestinalis gyulladásos megbetegedések (például gastritis és colitis), stomatitis
Nem gyakori:	Constipatio, gastrooesophagealis reflux betegség
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Gyakori:	Az alanin-aminotranszferáz- és az aszpartát-aminotranszferáz-szintek emelkedése
Nem gyakori:	Cholelithiasis, máj rendellenességek
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Gyakori:	Pruritus, kiütés, alopecia, dermatitis
Nem gyakori:	Bullosus bőrreakciók, psoriasis (újonnan kezdődő psoriasis vagy a már fennálló psoriasis rosszabbodása, palmaris/plantaris és pustulás), urticaria

Ritka:	Lichenoid reakciók, a bőr hámlása, vasculitis (cutan)
Nem ismert:	A dermatomyositis tüneteinek súlyosbodása
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Ritka:	Lupus-szerű szindróma
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Ritka:	Húgyhólyag rendellenességek, vese rendellenességek
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Emlő rendellenességek, menstruációs rendellenességek
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Gyakori:	Láz, asthenia, az injekció beadási helyén jelentkező reakciók (például a beadás helyén kialakuló erythema, urticaria, induratio, fájdalom, véraláfutás, viszketés, irritáció és paraesthesia), mellkasi diszkomfortérzés
Ritka:	Elégtelen gyógyulás
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	
Gyakori:	Csonttörések

* Egyéb TNF-gátló szerekkel megfigyelték.

Ebben a pontban a követés medián időtartama (hozzávetőlegesen 4 év) a golimumab valamennyi alkalmazásánál jellemző. Adagfüggő golimumab alkalmazás esetén a követés medián időtartama változó (hozzávetőlegesen 2 év az 50 mg-os adagnál, hozzávetőlegesen 3 év a 100 mg-os adagnál), mivel előfordulhat, hogy a betegeket másik adagolásra állították át.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Infekciók
A pivotális vizsgálatok kontrollos szakasza során a leggyakoribb mellékhatás a felső légúti fertőzés volt, ami a golimumabbal kezelt betegek 12,6%-ánál fordult elő (a 100 betegévre számított incidencia: 60,8; 95%-os CI: 55,0; 67,1), szemben a kontroll betegek 11,0%-ával (a 100 betegévre számított incidencia: 54,5; 95%-os CI: 46,1; 64,0). A vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos részében, melyek követési időtartamának medián értéke hozzávetőleg 4 év volt, a felső légúti fertőzések 100 betegévre számított incidenciája 34,9 esemény volt (95%-os CI: 33,8; 36,0) a golimumabbal kezelt betegek körében.

A pivotális vizsgálatok kontrollos szakasza során infekciók a golimumabbal kezelt betegek 23,0%-ánál fordultak elő (a 100 betegévre számított incidencia: 132,0; 95% CI: 123,3; 141,1), szemben a kontroll betegek 20,2%-ával (a 100 betegévre számított incidencia: 122,3; 95% CI: 109,5; 136,2). A vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos részében, melyek követési időtartamának medián értéke hozzávetőleg 4 év volt, a fertőzések 100 betegévre számított incidenciája 81,1 esemény volt (95%-os CI: 79,5; 82,8) a golimumabbal kezelt betegek körében.

Az RA-ban, APs-ben, SA-ban illetve nr-axiális SpA-ban szenvedő betegek körében végzett vizsgálatok kontrollos szakaszában súlyos fertőzések a golimumabbal kezelt betegek 1,2%-ánál, valamint a kontrollkezelésben részesülő betegek 1,2%-ánál fordultak elő. A súlyos fertőzések 100 követési betegévre számított incidenciája az RA, APs, SA és nr-axiális SpA vizsgálatok kontrollos szakaszában 7,3 volt (95%-os CI: 4,6; 11,1) a 100 mg golimumabbal kezelt csoportnál, 2,9 (95%-os CI: 1,2; 6,0) az 50 mg golimumab-csoportnál és 3,6 (95%-os CI: 1,5; 7,0) a placebocsoportnál. A CU vizsgálatok golimumab indukciós kontrollos szakaszában a súlyos fertőzések a golimumabbal kezelt betegek 0,8%-ánál fordultak elő a kontrollkezelési csoport 1,5%-ához képest. A golimumabbal kezelt betegek körében megfigyelt súlyos fertőzések közé tartoznak a tuberculosis, a bakteriális fertőzések, beleértve a szepszist és a pneumoniát, az invazív gombafertőzések és más opportunista fertőzések. E

fertőzések közül néhány halálos kimenetelű volt. A pivotális vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos részében, melyek követési idejének medián értéke legfeljebb 3 év volt, a súlyos fertőzések, köztük az opportunista fertőzések és a tbc magasabb incidenciáját figyelték meg a 100 mg golimumabbal kezelt csoportban, mint az 50 mg golimumabbal kezelt csoportban. A súlyos fertőzések 100 betegévre számított incidenciája 4,1 volt (95%-os CI: 3,6; 4,5) a 100 mg golimumabbal kezelt betegek és 2,5 (95%-os CI: 2,0; 3,1) az 50 mg golimumabbal kezelt betegek körében.

Rosszindulatú daganatok
Lymphoma
A golimumabbal kezelt betegek között a pivotális vizsgálatok során a lymphoma incidenciája magasabbnak bizonyult, mint az az átlagpopulációban várható. Ezeknek a vizsgálatoknak a kontrollos és nem kontrollos részében, melyek követési idejének medián értéke legfeljebb 3 év volt, a lymphoma magasabb incidenciáját figyelték meg a 100 mg golimumabbal kezelt betegeknél, mint az 50 mg golimumabbal kezelt betegeknél. Lymphomát11 betegnél diagnosztizáltak (egyet az 50 mg golimumabbal kezelt csoportban és 10-et a 100 mg golimumabbal kezelt csoportban), ami alapján a 100 követési betegévre eső incidencia (95%-os CI) 0,03 esemény (0,00; 0,15) és 0,13 esemény (0,06; 0,24) sorrendben a 50 mg-os és az 100 mg-os golimumab-csoportban, és 0,00 esemény (0,00; 0,57) a placebocsoportban. A lymphomák nagy része a GO-AFTER vizsgálatban fordult elő, amelybe korábban TNF-gátló-kezelésben részesült, hosszabb kórlefolyású és kezelésre kevésbé reagáló betegeket választottak be (lásd 4.4 pont).

Lymphomán kívüli malignitások
A pivotális vizsgálatok kontrollos részei és a hozzávetőleg 4 évig tartó követés alatt a nem lymphomás malignitások incidenciája (a nem melanomás bőrrák kivételével) hasonlónak bizonyult a golimumab- és a kontrollcsoportban. A nem lymphomás malignitások (kivéve a nem melanóma típusú bőrrákot) incidenciája a hozzávetőleg 4 évig tartó követés során hasonló volt az átlag populációban tapasztalhatóhoz.

A pivotális vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos szakasza során melyeknél a követés medián időtartama legfeljebb 3 év volt, a nem melanomás bőrrákot 5 placebóval kezelt, 10 50 mg golimumabbal és 31 100 mg golimumabbal kezelt betegnél diagnosztizáltak, ami alapján a 100 követési betegévre eső incidencia (95%-os CI) 0,36 (0,26; 0,49) a golimumab esetén összesítve és 0,87 (0,28; 2,04) a placebocsoportban.

A pivotális vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos szakasza során, melyeknél a követés medián időtartama legfeljebb 3 év volt, a melanomán, a nem melanoma típusú bőrrákon és lymphomán kívüli malignitást 5 placebóval kezelt, 21 50 mg golimumabbal és 34 100 mg golimumabbal kezelt betegnél diagnosztizáltak, ami alapján a 100 követési betegévre eső incidencia (95%-os CI) 0,48 0,36; 0,62) a golimumab esetén összesítve és 0,87 (0,28; 2,04 a placebocsoportban (lásd 4.4 pont).

Az asthmás betegeknél végzett klinikai vizsgálatokban jelentett esetek
Egy feltáró klinikai vizsgálatban a súlyos, perzisztáló asthmás betegek a 0. héten egy telítő adag (a megállapított terápiás dózis 150%-a) golimumabot kaptak subcutan, amit 52 héten keresztül minden negyedik héten subcutan adott 200 mg, 100 mg vagy 50 mg golimumab követett. A kombinált golimumab terápiás csoportban (n = 230) 8 rosszindulatú daganat fordult elő, míg a placebocsoportban (n = 79) egyet sem jelentettek. Lymphomát 1 betegnél, nem melanomás bőrrákot 2 betegnél, más malignitást 5 betegnél jelentettek. A rosszindulatú daganatok egyik típusánál sem észleltek specifikus halmozódást.

A vizsgálat placebokontrollos részében az összes rosszindulatú daganat 100 követési betegévre eső incidenciája (95%-os CI) 3,19 (1,38; 6,28) volt a golimumab-csoportban. Ebben a vizsgálatban a lymphoma 100 követési betegévre eső incidenciája (95%-os CI) a golimumabbal kezelt betegeknél 0,40 (0,01; 2,20), a nem melanomás bőrráké 0,79 (0,10; 2,86) és az egyéb malignitásoké 1,99 (0,64; 4,63) volt. A placebocsoportban ezen malignitások 100 követési betegévre eső incidenciája (95%-os CI) 0,00 volt (0,00; 2,94). Ennek az eredménynek a jelentősége nem ismert.

Neurológiai események
A pivotális vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos részében, melyek követési idejének medián értéke legfeljebb 3 év volt, a demyelinisatio magasabb incidenciáját figyelték meg a 100 mg golimumabbal kezelt betegek csoportjában, mint az 50 mg golimumabbal kezelt betegek csoportjában (lásd 4.4 pont).

Májenzimszint-emelkedés
Az RA és APs pivotális vizsgálatok kontrollos szakasza alatt a golimumabbal kezelt és a kontroll betegek hasonló hányadánál (a betegek 22,1-27,4%-ánál) jelentkezett az ALAT enyhe emelkedése (a normálérték felső határát több mint 1-szeresen de kevesebb mint 3-szorosan meghaladó emelkedés). Az SA és az nr-axiális SpA vizsgálatban több golimumabbal kezelt betegnél észleltek kismértékű ALAT-emelkedést (26,9%), mint a kontrollcsoportban (10,6%). Az RA és APs pivotális vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos szakasza alatt, melyek követésének mediánja hozzávetőleg 5 év volt, a kismértékű ALAT-emelkedés incidenciája hasonló volt a golimumabbal kezelt betegekés a kontrollok között az RA és az APs vizsgálatokban. A CU pivotális vizsgálatok golimumab indukciós kontrollos szakasza alatt a golimumabbal kezelt és a kontroll betegek hasonló hányadánál (sorrendben a betegek 8,0%-6,9%-ánál) jelentkezett az ALAT enyhe emelkedése (a normálérték felső határát több mint 1-szeresen de kevesebb mint 3-szorosan meghaladó emelkedés). A CU pivotális vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos szakaszai alatt, melyek medián követése hozzávetőleg 2 év volt, a kismértékű ALAT-emelkedést mutató betegek aránya 24,7% volt a golimumabbal kezelt betegek esetében a CU vizsgálat fenntartó szakasza során.

Az RA és az SA pivotális vizsgálatok kontrollos szakasza alatt a normálérték felső határát legalább 5-szörösen meghaladó ALAT-eleváció nem volt gyakori, és több golimumabbal kezelt betegnél fordult elő (0,4%-0,9%), mint kontroll betegnél (0,0%). Az APs populációban ezt a trendet nem észlelték. Az RA, APs és SA pivotális vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos szakasza alatt, melyek követésének mediánja hozzávetőleg 5 év volt, a normálérték felső határát legalább 5-szörösen meghaladó ALAT-eleváció incidenciája hasonlóan alakult a golimumabbal kezelt és a kontroll betegeknél. Ez az emelkedés általában nem járt tünetekkel, az eltérések pedig a golimumab adásának folytatásával vagy abbahagyásával, illetve az egyidejűleg adott gyógyszerek módosításával csökkentek, illetve megszűntek. A nr-axiális SpA vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos szakaszai alatt (legfeljebb 1 év) egyetlen esetet sem jelentettek. A CU pivotális vizsgálatok golimumab indukciós kontrollos szakasza alatt a golimumabbal kezelt és a kontroll betegek hasonló hányadánál (sorrendben a betegek 0,3% és -1,0%-ánál) jelentkezett az ALAT-nak a normálérték felső határát ≥ 5-szörösen meghaladó emelkedése. A CU pivotális vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos szakaszai alatt, melyek medián követése hozzávetőleg 2 év volt, a normálérték felső határát ≥ 5-szörösen meghaladó ALAT-emelkedést mutató betegek aránya 0,8% volt a golimumabbal kezelt betegek esetében a CU vizsgálat fenntartó szakasza során.

Az RA, APs, SA és nr-axiális SpA pivotális vizsgálatok során egy, már fennálló májműködési zavarral élő és más, a megítélést zavaró gyógyszerekkel, valamint golimumabbal kezelt betegnél alakult ki nem fertőzéses eredetű, fatális kimenetelű, sárgasággal járó hepatitis az RA vizsgálatban. A golimumab szerepe, mint a kialakuláshoz hozzájáruló, vagy azt súlyosbító faktor, nem zárható ki.

Az injekció beadása helyén fellépő reakciók
A pivotális vizsgálatok kontrollos szakasza alatt a golimumabbal kezelt betegek 5,4%-ánál, míg a kontroll betegeknek 2,0%-ánál jelentkezett az injekció beadásának helyén reakció. A golimumab-elleni antitestek jelenléte növelheti az injekció beadásának helyén fellépő reakciók kockázatát. Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók többsége enyhe vagy közepesen súlyos volt, leggyakoribb megjelenési formája az injekció beadása helyén kialakuló erythema volt. Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók általánosságban nem tették szükségessé a készítménnyel történő kezelés abbahagyását.

Az RA, APs, SA, nr-axiális SpA és súlyos, perzisztáló asztma esetén végzett kontrollos II.b és/vagy III. fázisú vizsgálatok és CU esetén végzett II./III. fázisú vizsgálatok során egyetlen golimumabbal kezelt betegnél sem alakult ki anaphylaxiás reakció.

Autoimmun antitestek
A pivotális vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos szakasza során az 1 évig tartó követés alatt a golimumabbal kezelt betegek 3,5%-ánál, míg a kontroll betegek 2,3%-ánál jelentkezett újonnan ANA-pozitivitás (1:160-as vagy magasabb titernél). A vizsgálat megkezdésekor anti-dsDNS negatív betegeknél az anti-dsDNS antitestek gyakorisága az 1 éves kontroll vizsgálatkor 1,1% volt.

Gyermekek és serdülők
Colitis ulcerosa
A golimumab biztonságosságát egy 69, 4. és betöltött 18. életév közötti korú, közepesen súlyos vagy súlyos colitis ulcerosában szenvedő beteg bevonásával végzett III. fázisú vizsgálatban értékelték. Az ebben a vizsgálatban megfigyelt mellékhatások összhangban voltak a colitis ulcerosában szenvedő felnőtt betegeknél alkalmazott golimumab ismert biztonságossági profiljával.

Feltételezett mellékhatások bejelentése
A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Egy klinikai vizsgálatban legfeljebb 10 mg/ttkg-ig terjedő egyszeri dózisokat adtak be intravénásan, dózis korlátozó toxicitás nélkül. Túladagolás esetén ajánlott a betegnél figyelni a mellékhatások okozta minden jelet és tünetet, és azonnal megfelelő tüneti kezelést kell kezdeni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszánsok, tumor necrosis faktor alfa (TNF-α) gátlók,
ATC kód: L04AB06

Hatásmechanizmus
A golimumab egy humán monoklonális antitest, amely a humán TNF-α oldékony és transzmembrán bioaktív formájával is nagy affinitású, stabil komplexet képez, amivel megakadályozza a TNF-α saját receptorához való kötődését.

Farmakodinámiás hatások
Kimutatták, hogy a humán TNF golimumabbal történő megkötése az E-szelektin adhéziós molekula, a vaszkuláris sejt adhéziós molekula (VCAM)-1 és az intercelluláris adhéziós molekula (ICAM)-1 TNF-α indukálta sejtfelszíni expresszióját semlegesíti a humán endothelsejteken. *In vitro* a golimumab gátolta a humán endothelsejtek TNF-indukálta interleukin (IL)-6, IL-8 és granulocyta-macrophag kolónia stimuláló faktor (GM-CSF) szekrécióját is.

A placebocsoporthoz képest megfigyelték a C-reaktív protein (CRP) szintjeinek javulását, és a Simponi-kezelés a kiindulási értékhez viszonyítva jelentősen lecsökkentette a szérumban az IL-6, az ICAM-1, a mátrix-metalloproteináz- (MMP) 3 és a vaszkuláris endotheliális növekedési faktor (VEGF) szintjét, a kontrollkezeléshez képest. A TNF-α-szintje csökkent továbbá az RA-ban és az SA-ban, az IL-8 szintje pedig az APs-ben szenvedő betegeknél. Ezek a változások már a Simponi adásának megkezdését követő első vizsgálatnál (a 4. héten) megfigyelhetők voltak, és általában a 24. hétig is fennmaradtak.

Klinikai hatásosság

Felnőttkori rheumatoid arthritis
A Simponi hatásosságát több mint 1500, olyan ≥ 18 éves beteg bevonásával végzett három multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat demonstrálta, amelyekben a résztvevők az Amerikai Rheumatológiai Kollégium (ACR) kritériumai szerint megállapított diagnózis alapján a szűrés előtt már legalább 3 hónapja közepesen súlyos vagy súlyos, aktív RA-ban szenvedtek. A betegeknek legalább 4 duzzadt és 4 nyomásérzékeny ízületük volt. A Simponi-t vagy a placebót minden 4. héten subcutan adták be.

A GO-FORWARD vizsgálatban 444 olyan beteg vett részt, akiknek RA-ja aktív maradt a beállított, heti legalább 15 mg metotrexát ellenére, és korábban nem kezelték őket TNF-elleni szerrel. A betegek random módon kerültek az alábbi csoportokba: placebo + metotrexát, 50 mg Simponi + metotrexát, 100 mg Simponi + metotrexát vagy 100 mg Simponi + placebo. A placebót + metotrexátot kapó betegeket a 24. hét után Simponi 50 mg + metotrexát terápiára állították át. Az 52. héten a betegek bekerültek a vizsgálat meghosszabbításaként folytatódó, hosszútávú, nyílt szakaszába.

A GO-AFTER 445 olyan beteget vizsgált, akiket korábban az anti-TNF szerek, az adalimumab, az etanercept vagy az infliximab valamelyikével vagy többel is kezelték már. Random módon osztották őket a placebo-, az 50 mg- vagy a 100 mg Simponi-csoportba. A vizsgálat alatt a betegek folytathatták az egyidejű DMARD terápiát metotrexáttal, szulfaszalazinnal (SSZ) és/vagy hidroxiklorokinnal (HCQ). A korábbi TNF-elleni kezelés megszakításának megállapított okai a következők voltak: a hatásosság hiánya (58%), intolerancia (13%) és/vagy a biztonságosságon, illetve a hatásosságon kívüli okok (29%, elsősorban anyagi okok).

A GO-BEFORE vizsgálat 637, aktív RA-ban szenvedő, korábban metotrexáttal nem kezelt beteg eredményét értékelte, akik korábban nem részesültek TNF-gátló-kezelésben. A betegeket random módon placebo + MTX, 50 mg Simponi + MTX, 100 mg Simponi + MTX vagy 100 mg Simponi + placebo csoportba osztották be. Az 52. héten a betegek bekerültek a vizsgálat meghosszabbításaként folytatódó, hosszútávú, nyílt szakaszába, melyben az eddig placebo + MTX-kezelést kapott betegek közül azoknál, akiknek legalább egy ízületük érzékeny vagy duzzadt volt, áttértek az 50 mg Simponi + MTX kezelésre.

A GO-FORWARD vizsgálatban a kiegészített elsődleges („co-primary") végpontok a 14. hétre az ACR 20 választ elérő betegek százalékaránya, valamint a 24. hétre az egészségi állapotot értékelő kérdőív (Health Assessment Questionnaire – HAQ) alapján a kiindulási állapothoz viszonyított javulás voltak. A GO-AFTER vizsgálatban az elsődleges végpont a 14. hétre az ACR 20 választ elérő betegek százalékaránya volt. A GO-BEFORE vizsgálatban a kiegészített elsődleges („co-primary") végpontok a 24. hétre az ACR 50 választ elérő betegek százalékaránya, valamint az 52. hétre a van der Heijde által módosított Sharp (vdH-S) pontszám alapján a kiindulási állapothoz viszonyított változás voltak. Az elsődleges végpont(ok) mellett értékelték továbbá a Simponi-kezelésnek az arthritis okozta jelekre és tünetekre, a radiológiai válaszra, a fizikális funkcióra és az egészséggel összefüggő életminőségre gyakorolt hatását.

Általánosságban elmondható, hogy a hatásosságban nem találtak klinikailag számottevő különbséget a metotrexáttal együtt adott 50 mg-os, illetve 100 mg-os adagot tartalmazó Simponi adagolási rendek esetén a GO-FORWARD és a GO-BEFORE vizsgálatban a 104. hétig, valamint a GO-AFTER vizsgálatban a 24. hétig. Mindegyik RA vizsgálatban, a vizsgálati elrendezéstől függően, a vizsgálat hosszú távú kiterjesztése során a vizsgáló orvos megítélésétől függően a betegek az 50 mg-os vagy a 100 mg-os Simponi adagra válthattak.

Jelek és tünetek
Az 50 mg-os Simponi dózissal kapcsolatos legfontosabb, a 14., 24. és 52. héten a GO-FORWARD, GO-AFTER és GO-BEFORE vizsgálatban mért ACR-eredményeket a 3. táblázat tünteti fel, és az alábbiakban kerül ismertetésre. Klinikai választ már a kezdő Simponi adag beadása utáni első kontroll vizsgálatnál (a 4. héten) megfigyeltek.

A GO-FORWARD-ban az 50 mg Simponi + metotrexátra randomizált 89 betegből 48 beteg kapta továbbra is ezt a kezelést a 104. héten. Közülük sorrendben 40, 33 és 24 beteg mutatott ACR 20/50/70 választ a 104. héten. A vizsgálatban bennmaradó és Simponi-val kezelt betegeknél hasonló ACR 20/50/70 válaszarány volt megfigyelhető a 104. héttől a 256. hétig.

A GO-AFTER-ben a Simponi-csoportban a betegek nagyobb arányban érték el az ACR 20 választ, mint a placebocsoportban, függetlenül attól, hogy milyen okból szakítottak meg egy vagy több korábbi anti-TNF-terápiát.

3. táblázat
A GO-FORWARD, a GO-AFTER és a GO-BEFORE kontrollos szakaszának legfontosabb hatásossági eredményei

	GO-FORWARD Aktív RA a MTX ellenére		GO-AFTER Aktív RA, amit korábban egy vagy több anti-TNF-szerrel kezeltek		GO-BEFORE Aktív RA, amit MTX-tal korábban nem kezeltek	
	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n[a]	133	89	150	147	160	159
A kezelésre reagálók aránya, a betegek %-ában						
ACR 20						
14. hét	**33%**	**55%***	**18%**	**35%***	NA	NA
24. hét	28%	60%*	16%	31% p = 0,002	49%	62%
52. hét	NA	NA	NA	NA	52%	60%
ACR 50						
14. hét	10%	35%*	7%	15% p = 0,021	NA	NA
24. hét	14%	37%*	4%	16%*	**29%**	**40%**
52. hét	NA	NA	NA	NA	36%	42%
ACR 70						
14. hét	4%	14% p = 0,008	2%	10% p = 0,005	NA	NA
24. hét	5%	20%*	2%	9% p = 0,009	16%	24%
52. hét	NA	NA	NA	NA	22%	28%

[a] Az n a randomizált betegeket jelzi; az egyes végpontok szempontjából értékelhető betegek tényleges száma az időpontoktól függően változhat.
* $p \leq 0,001$
NA: (nem értelmezhető)

A GO-BEFORE-ban a közepesen súlyos vagy súlyos rheumatoid arthritises betegek elsődleges analízise (az ACR50 válasz összehasonlítása az összesített 50 mg és 100 mg Simponi + MTX-csoportok, valamint az MTX monoterápia esetén) a 24. héten nem volt statisztikailag szignifikáns (p = 0,053). Az 52. héten, a teljes populációban, az 50 mg Simponi + MTX-csoportban az ACR választ elérők százalékaránya általában magasabb volt, de nem különbözött szignifikánsan az MTX monoterápiával elért eredményektől (lásd 3. táblázat). További analíziseket végeztek az említett súlyos, aktív és progresszív rheumatoid arthritisben szenvedő betegpopulációt jellemző alcsoportokban. A teljes populációhoz viszonyítva az említett betegpopulációban, az 50 mg Simponi + MTX-csoportban általában nagyobb hatást mutattak ki, mint az MTX monoterápiás csoportban.

A GO-FORWARD és GO-AFTER vizsgálatokban, mindegyik előre meghatározott időpontban, a 14. és a 24. héten is klinikailag jelentős és statisztikailag szignifikáns válaszok születtek a DAS28-as betegség aktivitási skálán (Disease Activity Scale – DAS) ($p \leq 0,001$). Azoknál a betegeknél, akik azon a Simponi-kezelésen maradtak, amelyre a vizsgálat megkezdésekor randomizálták őket, a DAS28 válasz a 104. hétig mindvégig megtartott volt. A vizsgálatban bennmaradó és Simponi-val kezelt betegeknél a DAS28 válaszok hasonlóak voltak a 104. héttől a 256. hétig.

A GO-BEFORE-ban, az ACR 70 válasz folyamatos 6 hónapos időszakon át történő megmaradásaként definiált, jelentős klinikai választ mértek. Az 52. héten az 50 mg Simponi + MTX-csoportban lévő betegek 15%-a jelentős klinikai választ ért el a placebo + MTX-csoport 7%-ához képest (p = 0,018). A 159, 50 mg Simponi + MTX-csoportba randomizált beteg közül 96 még kezelés alatt állt a 104. héten. Közülük, sorrendben 85, 66 és 53 beteg ért el ACR 20/50/70 választ a 104. héten. A vizsgálatban bennmaradó és Simponi-val kezelt betegeknél hasonló ACR 20/50/70 válaszarány volt megfigyelhető a 104. héttől a 256. hétig.

Radiológiai válasz
A GO-BEFORE-ban a strukturális változás fokának kiértékeléséhez a vdH-S pontszámban a kiindulási értékhez viszonyítva bekövetkezett változást használták, ami egy, a radiológiailag mért ízületi eróziók számát és méretét, továbbá a kéz-/csukló- és lábízületi rés beszűkülésének fokát magába foglaló, strukturális károsodást jelző összetett pontszám. Az 50 mg Simponi adag esetében az 52. héten mért legjelentősebb eredményeket a 4. táblázat tartalmazza.

A Simponi kezelési csoportban, a kontrollcsoporthoz képest, szignifikánsan magasabb volt az új eróziót nem mutató betegek száma, illetve azoké, akiknek a kiindulási értékhez képest mért, összesített vdH-S pontszáma ≤ 0 volt (p = 0,003). Az 52. héten megfigyelt radiológiai eredmények a 104. hétig megtartottak voltak. A vizsgálatban bennmaradó és Simponi-val kezelt betegeknél a radiológiailag kimutatható hatás hasonló volt a 104. héttől a 256. hétig.

4. táblázat
Radiológiailag mért átlag (SD) változások a kiindulási értékhez viszonyítva, összesített vdH-S pontszám az 52. héten a GO-BEFORE teljes betegpopulációjában

	Placebo + MTX	**Simponi 50 mg + MTX**
n [a]	**160**	**159**
Összesített pontszám		
Kiindulási érték	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
A kiindulási értékhez viszonyított változás	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Eróziós pontszám		
Kiindulási érték	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
A kiindulási értékhez viszonyított változás	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
JSN pontszám		
Kiindulási érték	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
A kiindulási értékhez viszonyított változás	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

[a] n jelzi a randomizált betegeket
* p = 0,015
** p = 0,044

Fizikális funkció és az egészségfüggő életminőség
A GO-FORWARD és a GO-AFTER vizsgálatokban a fizikális funkciót és a funkciókiesést a HAQ funkcióvesztési index (DI) alkalmazásával önálló végpontként határozták meg. Ezekben a vizsgálatokban a Simponi-val, a kontrollcsoporthoz képest, a 24. hétre, a HAQ DI a kiindulási állapothoz viszonyítva, klinikailag jelentős és statisztikailag szignifikáns javulást mutatott. Azoknál a betegeknél, akik azon a Simponi-kezelésen maradtak, amelyre a vizsgálat megkezdésekor randomizálták őket, a HAQ funkcióvesztési index-szel mérhető javulás a 104. hétig mindvégig megtartott volt. A vizsgálatban bennmaradó és Simponi-val kezelt betegeknél a HAQ DI javulás hasonló volt a 104. héttől a 256. hétig.

A GO-FORWARD-ban a Simponi-val kezelt betegeknél, a placebót kapókhoz képest az SF-36 fizikális komponens pontszámával mérve az egészségfüggő életminőség klinikailag jelentős és statisztikailag szignifikáns javulását mutatták ki a 24. héten. Azoknál a betegeknél, akik azon a Simponi-kezelésen maradtak, amelyre a vizsgálat megkezdésekor randomizálták őket, az SF-36

fizikális komponens pontszámával mért javulás a 104. hétig mindvégig megtartott volt. A vizsgálatban bennmaradó és Simponi-val kezelt betegeknél az SF-36 fizikális komponens pontszámával mért javulás hasonló volt a 104. héttől a 256. hétig. A GO-FORWARD-ban és a GO-AFTER-ben a fáradékonyság statisztikailag szignifikáns javulását figyelték meg, amit a krónikus betegség kezelése-fáradékonyság skála (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue FACIT-F) funkcionális értékelésével mértek.

Felnőttkori arthritis psoriatica
A Simponi biztonságosságát és hatásosságát a GO-REVEAL multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat értékelte 405, a nem-szteroid gyulladásgátló szerrel (NSAID) vagy DMARD-dal történő kezelés ellenére is aktív APs-ben szenvedő felnőtt betegnél (≥ 3 duzzadt és ≥ 3 nyomásérzékeny ízület). Az ebben a vizsgálatban résztvevő betegeknél az APs diagnózisát legalább 6 hónappal korábban megállapították, és legalább enyhe fokú psoriasisuk volt. Az arthritis psoriatica minden altípusából választottak be beteget, beleértve a rheumás csomók nélküli arthritis polyarticularist (43%), az aszimmetrikus perifériás arthritist (30%), a distalis interphalangealis (DIP) ízületeket érintő arthritist (15%), a perifériás arthritisszel járó spondylitist (11%) és az arthritis mutilanst (1%). Korábbi anti-TNF-kezelés nem volt megengedett. A Simponi-t vagy a placebót 4 hetente subcutan alkalmazták. A betegek random módon placebót, 50 mg Simponi-t vagy 100 mg Simponi-t kaptak. A placebót kapó betegek kezelését a 24. hét után 50 mg Simponi-kezelésre váltották. Az 52. héten a betegek beléptek a vizsgálat nyílt, hosszútávú kiterjesztésébe. A betegek körülbelül 48%-a továbbra is állandó adagban kapott metotrexátot (≤ 25 mg/hét). A vizsgálat kiegészített elsődleges („co-primary") végpontjai a 14. héten ACR 20 választ elérő betegek százalékos aránya, valamint a 24. hétre az APs-hoz igazított vdH-S pontszám alapján a kiindulási állapothoz viszonyított összesített változás volt.

Általánosságban elmondható, hogy az 50 mg, illetve a 100 mg Simponi-t tartalmazó adagolási rend között a hatásosság tekintetében nem figyeltek meg klinikailag jelentős különbségeket a 104. hétig. A vizsgálati elrendezéstől függően a betegek a vizsgálat hosszú távú kiterjesztése során a vizsgáló orvos megítélésétől függően az 50 mg-os vagy a 100 mg-os Simponi adagra válthattak.

Jelek és tünetek
Az 50 mg-os dózissal kapcsolatos legfontosabb 14. és 24. heti eredményeket az 5. táblázat tartalmazza, és az alábbiakban kerülnek ismertetésre.

5. táblázat
A GO-REVEAL legfontosabb hatásossági eredményei

	Placebo	50 mg* Simponi
n[a]	113	146
A kezelésre reagálók aránya, a betegek %-ában		
ACR 20		
14. hét	**9%**	**51%**
24. hét	12%	52%
ACR 50		
14. hét	2%	30%
24. hét	4%	32%
ACR 70		
14. hét	1%	12%
24. hét	1%	19%
PASI[b] 75[c]		
14. hét	3%	40%
24. hét	1%	56%

* $p < 0,05$ minden összehasonlításban;

[a] Az n a randomizált betegeket jelzi; az egyes végpontok szempontjából értékelhető betegek tényleges száma az időpontoktól függően változhat

[b] *Psoriasis kiterjedési és súlyossági index (Psoriasis Area and Severity Index)*

[c] Azon betegek alcsoportja alapján, akiknél a vizsgálat megkezdésekor a testfelszín ≥ 3% érintett volt: a placebocsoportban 79 beteg (69,9%), az 50 mg Simponi-csoportban 109 beteg (74,3%).

A klinikai válaszokat már a Simponi adásának kezdetét követő első kontrollvizsgálatkor (4. hét) megfigyelték. Hasonló ACR 20 válasz elérését figyelték meg a 14. héten a rheumás csomók nélküli arthritis polyarticularis és az aszimmetrikus perifériás arthritis APs-alcsoportba tartozó betegek esetén is. A többi altípusba tartozó betegek száma túl alacsonynak bizonyult az érdemi értékeléshez. A Simponi-val kezelt csoportokban megfigyelt válasz hasonló volt az egyidejűleg metotrexátot kapó, illetve az azt nem kapó betegeknél. A 146, 50 mg Simponi-val kezelt beteg közül 70 a 104. héten még mindig kezelés alatt állt. E 70 beteg közül sorrendben 64, 46 és 31 mutatott ACR 20/50/70 választ. A vizsgálatban bennmaradó és Simponi-val kezelt betegeknél hasonló ACR 20/50/70 válaszarány volt megfigyelhető a 104. héttől a 256. hétig.

A 14. és 24. héten statisztikailag szignifikáns DAS28 válaszokat is észleltek ($p < 0,05$).

A Simponi-val kezelt betegeknél a 24. héten az arthritis psoriaticára jellemző perifériás aktivitást jelző paraméterek javulását (pl. a duzzadt ízületek száma, a fájdalmas/nyomásérzékeny ízületek száma, dactylitis és enthesitis) figyelték meg. A Simponi-kezelés a HAQ DI-vel mért fizikális funkció, valamint az SF-36 fizikális és mentális komponensek összpontszámával mért egészségfüggő életminőség jelentős javulását eredményezte. Azoknál a betegeknél, akik azon a Simponi-kezelésen maradtak, amelyre a vizsgálat megkezdésekor randomizálták őket, a DAS28 és a HAQ DI válasz a 104. hétig mindvégig megtartott volt. A vizsgálatban bennmaradó és Simponi-val kezelt betegeknél a DAS28 és a HAQ DI válaszok hasonlóak voltak a 104. héttől a 256. hétig.

<u>*Radiológiai válasz*</u>
A kéz és a láb strukturális károsodásának radiológiai kiértékeléséhez az APs-hoz igazított vdH-S pontszámban a kiindulási értékhez viszonyított változást használták a kéz distalis interphalangealis (DIP) ízületeinek hozzáadásával.

Az 50 mg Simponi-val történő kezelés, a placebóval összehasonlítva, csökkentette a perifériás ízületi károsodás progressziójának sebességét, amint az a 24. héten kimutatható volt a kiindulási állapothoz képest mért összesített, módosított vdH-S pontszám alapján (átlag ± SD pontszám 0,27 ± 1,3 volt a placebocsoportnál, összehasonlítva a Simponi-csoportnál mérttel -0,16 ± 1,3; $p = 0,011$). A 146 betegből, akiket az 50 mg Simponi- csoportba választottak be, 126 betegnél álltak rendelkezésre az 52. heti radiológiai adatok, akik közül 77%-nál nem mutatkozott progresszió a kiindulási állapothoz képest. A 104. héten 114 betegnél álltak rendelkezésre radiológiai adatok, s közülük 77%-nál nem mutatkozott progresszió a kiindulási állapothoz képest. A vizsgálatban bennmaradó és Simponi-val kezelt betegek között a betegek hasonló arányánál nem mutatkozott progresszió a kiindulási állapothoz képest a 104. héttől a 256. hétig.

<u>*Felnőttkori axiális spondyloarthritis*</u>
Felnőttkori spondylitis ankylopoetica
A Simponi biztonságosságát és hatásosságát a GO-RAISE multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat értékelte 356 felnőtt, aktív spondylitis ankylopoeticában (definíciója: Bath-féle spondylitis ankylopoetica betegség aktivitási index [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index – BASDAI] ≥ 4, valamint a hátfájásra vonatkozó vizuális analóg skála ≥ 4, a 0-10 cm-ig terjedő skálán) szenvedő beteg bevonásával. Az ebbe a vizsgálatba bevont betegek az aktuális vagy korábbi NSAID- vagy DMARD-kezelés ellenére aktív betegségben szenvedtek, és korábban nem részesültek anti-TNF-terápiában. A Simponi-t vagy a placebót 4 hetente subcutan alkalmazták. A betegek random módon placebót, 50 mg Simponi-t vagy 100 mg Simponi-t kaptak, és megengedett volt az egyidejű DMARD-kezelés (MTX, SSZ és/vagy HCQ). Az elsődleges végpont a spondylitis ankylopoeticát értékelő vizsgálati csoport (Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group – ASAS) 20-as válaszát a 14. hétre elérő betegek százalékos aránya volt. A placebokontrollos hatásossági adatokat a 24. hétig gyűjtötték és elemezték.

Az 50 mg-os dózissal kapcsolatos legfontosabb eredményeket a 6. táblázat tartalmazza, és az alábbiakban kerülnek ismertetésre. Általánosságban elmondható, hogy az 50 mg, illetve a 100 mg Simponi-t tartalmazó adagolási rendek között a hatásosság tekintetében nem figyeltek meg klinikailag jelentős különbségeket a 24. hétig. A vizsgálati elrendezéstől függően a betegek a vizsgálat hosszú távú kiterjesztése során a vizsgáló orvos megítélésétől függően az 50 mg-os vagy a 100 mg-os Simponi adagra válthattak.

6. táblázat
A GO-RAISE legfontosabb hatásossági eredményei

	Placebo	50 mg* Simponi
n[a]	78	138
A kezelésre reagálók aránya, a betegek %-ában		
ASAS 20		
14. hét	**22%**	**59%**
24. hét	23%	56%
ASAS 40		
14. hét	15%	45%
24. hét	15%	44%
ASAS 5/6		
14. hét	8%	50%
24. hét	13%	49%

* $p \leq 0,001$ valamennyi összehasonlításban

[a] Az n a randomizált betegeket jelzi; az egyes végpontok szempontjából értékelhető betegek tényleges száma az időpontoktól függően változhat

A vizsgálatban bennmaradó és Simponi-val kezelt betegeknél hasonló ASAS 20 és ASAS 40 válaszarány volt megfigyelhető a 24. héttől a 256. hétig.

A 14. és a 24. héten statisztikailag szignifikáns eredményt észleltek a BASDAI 50, 70 és 90 esetén ($p \leq 0,017$) is. A betegség aktivitásának fő mérőszámainak javulását a kezdő Simponi adag beadását követő első kontroll vizsgálatkor (4. hét) észlelték, és a javulás a 24. hétig megmaradt. A vizsgálatban bennmaradó és Simponi-val kezelt betegeknél a kiindulási BASDAI értékhez képest hasonló arányú változás volt megfigyelhető a 24. héttől a 256. hétig. A betegeknél az ASAS 20 válaszok 14. héten elvégzett felmérésekor a DMARD-ok (metotrexát, szulfaszalazin és/vagy hidroxiklorokin) alkalmazásától, a HLA-B27 antigénstátusztól vagy a CRP kiindulási szintjétől függetlenül tartós javulást tapasztaltak.

A Simponi-kezelés szignifikánsan javította a fizikális funkciót, amit a Bath-féle spondylitis ankylopoetica funkcionális index kiindulási értékétől [Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index BASFI] való eltérés mutatott ki a 14. és 24. héten. Az SF-36 fizikális komponens pontszámával mért, egészséggel összefüggő életminőség is jelentős javulást mutatott a 14. és a 24. héten. A vizsgálatban bennmaradó és Simponi-val kezelt betegeknél a fizikális funkció és az egészséggel összefüggő életminőség javulás hasonló volt a 24. héttől a 256. hétig.

Felnőttkori nem radiológiai axiális spondyloarthritis

GO-AHEAD

A Simponi biztonságosságát és hatásosságát egy multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos (GO-AHEAD) vizsgálat értékelte 197 felnőtt, súlyos, aktív nr-axiális SpA-ban (definíciója: az axiális spondyloarthritis ASAS klasszifikációs kritériumainak megfelelő, de a módosított New York-i AS kritériumoknak nem megfelelő betegek) szenvedő beteg bevonásával. Az ebbe a vizsgálatba bevont betegek az aktuális vagy korábbi NSAID-kezelés ellenére aktív betegségben szenvedtek (definíciója: BASDAI ≥ 4, valamint a hátfájásra vonatkozó vizuális analóg skála (VAS) ≥ 4, a 0-10 cm-ig terjedő skálán), és korábban nem részesültek biológiai szerrel végzett kezelésben, beleértve az TNF-gátló-kezelést is. A betegeket random módon osztották a placebo vagy a 4 hetente

50 mg subcutan Simponi-kezelést kapó csoportba. A 16. héten a betegek a vizsgálat nyílt szakaszába léptek, amely során a 48. hétig minden beteg 4 hetente 50 mg Simponi-t kapott subcutan beadva; a hatásossági értékelést az 52. hétig, a biztonságossági követést pedig a 60. hétig végezték. A vizsgálat nyílt kiterjesztésének kezdetekor (16. hét) Simponi-t kapó betegek hozzávetőlegesen 93%-a maradt a vizsgálat végéig a kezelésen (52. hét). Az elemzéseket „az összes kezelt beteg" (AT, n = 197), illetve a „gyulladás objektív tüneteit mutató betegek" populációján (OSI, n = 158, definíciója: kiinduláskor emelkedett CRP és/vagy MRI-vel kimutatott meglévő sacroileitis) is elvégezték. A placebokontrollos hatásossági adatokat a 16. hétig gyűjtötték és elemezték. Az elsődleges végpont ASAS 20-as választ a 16. hétre elérő betegek százalékos aránya volt. A kulcsfontosságú eredményeket a 7. táblázat mutatja, illetve alább kerülnek leírásra.

7. táblázat
Meghatározó hatásossági eredmények a 16. héten a GO-AHEAD vizsgálatból

Jelek és tünetek javulása				
	Az összes kezelt beteg (AT)		A gyulladás objektív tüneteit mutató betegek populációja (OSI)	
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n[a]	100	97	80	78
A kezelésre reagálók aránya, a betegek %-ában				
ASAS 20	40%	71%**	38%	77%**
ASAS 40	23%	57%**	23%	60%**
ASAS 5/6	23%	54%**	23%	63%**
ASAS Részleges Remisszió	18%	33%*	19%	35%*
ASDAS-C [b] < 1,3	13%	33%*	16%	35%*
BASDAI 50	30%	58%**	29%	59%**
A gyulladás gátlása a sacroiliacalis (SI) ízületekben, MRI-vel mérve				
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n [C]	87	74	69	61
Átlagos változás a SPARCC[d] MRI sacroiliacalis ízületi skálán	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

[a] n a randomizált és kezelt betegek

[b] Spondylitis ankylopoetica betegség C-reaktív protein aktivitási skála (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 a betegek száma a kiindulási érték és a 16. hét MRI adatai alapján

[d] Kanadai Spondylitis Kutatási Konzorcium (SPARCC – Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)

** p < 0,0001 Simponi és a placebo összehasonlítása

* p < 0,05 Simponi és a placebo összehasonlítása

A súlyos, aktív nr-axiális SpA jeleinek és tüneteinek statisztikailag jelentős javulása mutatkozott az 50 mg Simponi-kezelésben részesülő betegeknél a placebóhoz képest a 16. hétig (6. táblázat). Javulást figyeltek meg az első értékeléskor (4. hét), a kezdő Simponi adag alkalmazását követően. Az MRI-vel mért SPARCC-érték az SI ízületek gyulladásának statisztikailag szignifikáns csökkenését mutatta a 16. héten az 50 mg Simponi-kezelésben részesülő betegeknél a placebóhoz képest (6. táblázat). A hátfájásra és éjszakai hátfájásra vonatkozó vizuális analóg skálán (Total Back Pain and Noctural Back Pain VAS) mért fájdalom és a spondylitis ankylopoetica betegség C-reaktív protein aktivitási skálán (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score C-Reactive Protein – ASDAS-C) mért betegségaktivitás is statisztikailag szignifikáns javulást mutatott a 16. héten a kiindulási értékhez képest az 50 mg Simponi-kezelésben részesülő betegeknél a placebóval összehasonlítva (p < 0,0001).

Statisztikailag szignifikáns javulás mutatkozott a Bath-féle spondylitis ankylopoetica metrológiai index-szel (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index – BASMI) mért spinális mobilitásban és a Bath-féle spondylitis ankylopoetica funkcionális index-szel (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index – BASFI) mért fizikális funkciókban az 50 mg Simponi-kezelésben részesülő betegeknél a

placebót kapó betegekhez képest ($p < 0,0001$). A placebót kapó betegekhez képest a Simponi-kezelésben részesülő betegek az egészséggel összefüggő életminőség szignifikánsan nagyobb mértékű javulását tapasztalták az ASQoL, az EQ-5D és az SF-36 fizikális és mentális komponens pontszámaival mérve, illetve a teljesítőképesség szignifikánsan nagyobb mértékű javulását tapasztalták, amelyet az összességben értelmezett munkaképtelenség és aktivitás-képtelenség nagyfokú csökkenésével mértek a WPAI kérdőívvel.

A fent leírt végpontok mindegyikében statisztikailag szignifikáns eredmények mutatkoztak az OSI populációban is a 16. héten.

Mind az AT, mind az OSI populációban az 50 mg Simponi-val kezelt betegeknél a jelek és tünetek, a spinális mobilitás, a fizikális funkció, az életminőség és a produktivitás 16. héten megfigyelt javulása fennmaradt az 52. hétig a vizsgálatban maradóknál.

GO-BACK

A terápia abbahagyásával összehasonlítva a további golimumab-kezelés (teljes vagy csökkentett adagolási gyakoriság) hatásosságát és biztonságosságát értékelték olyan, aktív nr-axiális SpA-ban szenvedő felnőtt (18-45 éves) betegek bevonásával, akiknél tartós remissziót igazoltak havonkénti kezelés esetén 10 hónapig a Simponi-val végzett nyílt elrendezésű (GO-BACK) vizsgálatban. Azokat a bevonási kritériumoknak megfelelő (a 4. hónapra klinikai választ elérő és mind a 7., mind a 10. hónapban inaktív betegség státuszt (ASDAS < 1,3) elérő) betegeket, akik eljutottak a kettős vak megvonási fázisig, randomizálták további havonkénti Simponi-kezelésre (teljes kezelési rend, N = 63), kéthavonkénti Simponi-kezelésre (csökkentett kezelési rend, N = 63) vagy havonkénti placebokezelésre (kezelés megvonás, N = 62) legfeljebb körülbelül 12 hónapig.

Az elsődleges hatásossági végpont azon betegek aránya volt, akiknél nem volt fellángolás. Azoknál a betegeknél, akik fellángolást tapasztaltak, azaz akiknél két, egymást követő felülvizsgálat során megállapított ASDAS abszolút pontszáma mindkét esetben vagy ≥ 2,1 volt vagy a kezelés abbahagyása utáni emelkedés ≥ 1,1 volt a 10. hónaphoz képest (a nyílt elrendezésű szakasz vége), a klinikai válasz jellemzőinek megállapítására újrakezdték a havonkénti Simponi-kezelést egy nyílt elrendezésű újrakezelési szakaszban.

Klinikai válasz a kettős vak kezelés abbahagyása után
A 188, inaktív betegségben szenvedő beteg közül, akik a kettős vak kezelés során legalább egy adagot kaptak, a betegek szignifikánsan nagyobb aránya ($p < 0,001$) nem tapasztalta a betegség fellángolását, amikor a Simponi-kezelést tovább kapta vagy teljes kezelési rend (84,1%) vagy csökkentett kezelési rend (68,3%) szerint, a kezelést abbahagyó betegekhez (33,9%) képest (8. táblázat).

8. táblázat
Azon résztvevők arányának elemzése, akiknél nem alakult ki fellángolás[a]
Teljes elemzési csoport (2. szakasz – Kettős vak)

			Különbség %-ban vs. placebo	
Kezelés	**n/N**	**%**	**becsült (95%-os CI)[b]**	**p-érték[b]**
GLM SC QMT	53/63	84,1	50,2 (34,1; 63,6)	< 0,001
GLM SC Q2MT	43/63	68,3	34,4 (17,0; 49,7)	< 0,001
Placebo	21/62	33,9		

A teljes elemzési csoport magában foglal valamennyi randomizált résztvevőt, akik az 1. szakaszban elérték a betegség inaktivitását és vak vizsgálati kezelés során legalább egy adagot kaptak.

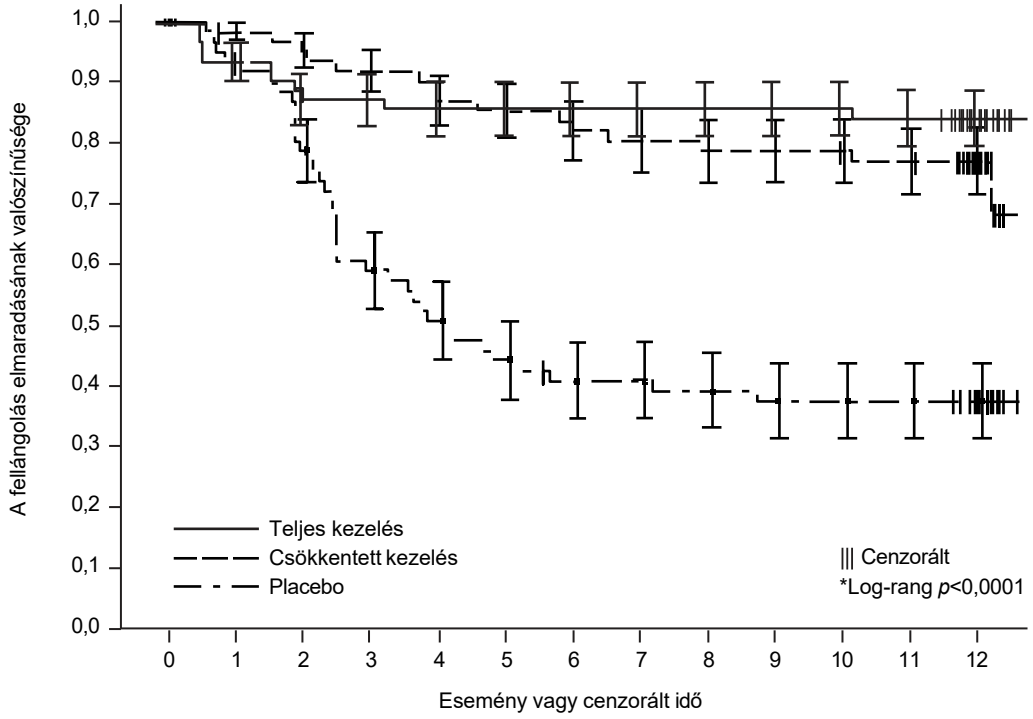
[a] ASDAS-szal meghatározva 2, olyan egymást követő felülvizsgálat során, ahol mindkettő abszolút pontszáma vagy ≥ 2,1 volt vagy a megvonás utáni emelkedés ≥ 1,1 volt a 10. hónaphoz képest (23. vizit).

[b] I-es típusú hiba aránya a kezelések többszörös összehasonlítása során (GLM SC QMT vs. placebo és GLM SC Q2MT vs. placebo), amelyet szekvenciális (step-down) vizsgálati eljárással kontrolláltak. A származtatott érték stratifikált Miettinen és Nurminen módszeren alapult, amelynek stratifikációs tényezője a CRP-szint (> 6 mg/l vagy ≤ 6 mg/l) volt.

Azokat a résztvevőket, akik a 2. szakaszt idő előtt és „fellángolás” előtt abbahagyták, úgy tekintik, hogy náluk előfordult „fellángolás”.
N = Résztevevők összesen; n = résztvevők, akiknél nem fordult elő fellángolás; GLM = golimumab; SC = subcutan, QMT = havonkénti adagolás; Q2MT = minden második havonkénti adagolás.

Az első fellángolásig eltelt időt a kezelés-megvonási csoport és valamelyik Simponi kezelési csoport között az 1. ábra mutatja be (log-rang p < 0,0001 valamennyi összehasonlításnál). A placebocsoportban a fellángolások körülbelül a Simponi-kezelés abbahagyását követő 2 hónap elteltével kezdődtek, a fellángolások többsége a kezelés abbahagyását követő 4 hónapon belül fordult elő (1. ábra).

1. ábra: Első fellángolásig eltelt idő Kaplan–Meier-elemzése



Kockázati csoportba tartozó résztvevők													
GLM QMT	63	59	55	55	54	54	54	54	54	54	54	53	24
GLM Q2MT	63	61	58	56	53	52	50	49	48	48	46	45	19
PBO	62	57	48	36	31	27	24	24	23	22	22	22	10

*A végpontot nem korrigálták sokrétűségre. CRP-szinttel stratifikálva (> 6 mg/l vagy ≤ 6 mg/l). A fellángolás ASDAS-szal határozták meg 2, olyan egymást követő felülvizsgálat során, ahol mindkettő abszolút pontszáma vagy ≥ 2,1 volt vagy a megvonás utáni emelkedés ≥ 1,1 volt a 10. hónaphoz képest (23. vizit). A fellángolást nem mutató résztvevőket a kezelés abbahagyásakor vagy a kettős vak kezelés 13. hónapjában cenzorálták. A 2. szakasz megkezdése jelöli az 1. napot a teljes elemzési csoportra vonatkozó Kaplan-Meier elemzésben.

Klinikai válasz a betegség fellángolása miatti újrakezelésre
A klinikai választ a BASDAI-érték ≥ 2 vagy ≥ 50%-os javulásaként határozták meg a betegség fellángolását értékelő 2, egymást követő BASDAI-érték átlagában. A csökkentett kezelési rend szerinti kezelést kapó betegek vagy akiknél a kezelést leállították, összesen 53 résztvevő közül – akiknél a betegség fellángolása igazolódott – 51 (96,2%) adott klinikai választ a Simponi-ra az újrakezelés első 3 hónapjában, bár kevesebb beteg (71,7%) tudta azt fenntartani mind a 3 hónap során.

Felnőttkori colitis ulcerosa
A Simponi hatásosságát két, felnőtteknél végzett, randomizált, kettős vak, placebokontrollos klinikai vizsgálatban értékelték.

Az indukciós klinikai vizsgálatban (PURSUIT – indukciós fázis) olyan közepesen súlyos vagy súlyos fokú aktív colitis ulcerosában szenvedő betegeket értékeltek (Mayo-pontszám 6-tól 12-ig; endoszkópos részpontszám ≥ 2), akik a hagyományos kezelésekre nem megfelelően reagáltak vagy nem tolerálták ezeket, avagy kortikoszteroidfüggők voltak. A vizsgálat dózismegerősítő részében 761 beteget randomizáltak vagy a 0. héten sc. 400 mg és a 2. héten 200 mg Simponi-t kapó, vagy a

0. héten sc. 200 mg Simponi-t és a 2. héten 100 mg-ot kapó, illetve a 0. és a 2. héten sc. placebót kapó csoportokba. Oralis aminoszalicilátok, kortikoszteroidok és/vagy immunmodulátorok egyidejű alkalmazása stabil dózisokban megengedett volt. Ebben a vizsgálatban a Simponi hatásosságát értékelték a 6. hétig.

A fenntartó klinikai vizsgálat (PURSUIT-Maintenance) eredményei 456 olyan beteg eredményeinek kiértékelésén alapulnak, akik klinikai választ értek el a korábbi, Simponi-val végzett indukciós kezeléssel. A betegeket randomizálták 4 hetente sc. 50 mg Simponi-t, 100 mg Simponi-t vagy placebót kapó csoportba. Oralis aminoszalicilátok és/vagy immunmodulátorok egyidejű alkalmazása stabil dózisokban megengedett volt. A kortikoszteroidok dózisát a fenntartó vizsgálat kezdetekor fokozatosan csökkenteni kellett. Ebben a vizsgálatban a Simponi hatásosságát értékelték az 54. hétig. A fenntartó vizsgálatot az 54. hétig befejező betegek a vizsgálat kiterjesztésében folytatták a kezelést, amelynek hatásosságát a 216. hétig vizsgálták. A vizsgálat kiterjesztésében a hatásosság értékelése a kortikoszteroid-használat változtatásain, az orvos általános értékelésén (PGA, Physician's Global Assessment) a betegség aktivitásáról és a Gyulladásos Bélbetegség Kérdőívvel (IBDQ) mért életminőség javuláson alapult.

9. táblázat
Meghatározó hatásossági eredmények a PURSUIT vizsgálat indukciós és fenntartó fázisában

PURSUIT – indukciós fázis			
	Placebo n= 251	**Simponi 200/100 mg** n= 253	
A betegek százalékos aránya			
Klinikai választ mutató betegek aránya a 6. héten[a]	30%	51%**	
Klinikai remisszióban lévő betegek aránya a 6. héten[b]	6%	18%**	
Nyálkahártya gyógyulást mutató betegek aránya a 6. héten[c]	29%	42%*	
PURSUIT – fenntartó fázis			
	Placebo[d] n= 154	**Simponi 50 mg** n= 151	**Simponi 100 mg** n= 151
A betegek százalékos aránya			
A válasz fennmaradása (klinikai választ mutató betegek az 54. hétig)[e]	31%	47%*	50%**
Tartós remisszió (a betegek klinikai remisszióban vannak mind a 30., mind az 54. héten)[f]	16%	23%[g]	28%*

n= a betegek száma
** $p \leq 0,001$
* $p \leq 0,01$
[a] Definíció szerint a Mayo-pontszám csökkenése a kiindulási értékhez képest ≥ 30%-kal és ≥ 3 ponttal, a rectalis vérzés részpontszám-csökkenéssel (≥ 1) vagy 0 vagy 1 rectalis vérzés részpontszámmal egyidejűleg.
[b] Definíció szerint Mayo-pontszám ≤ 2, egyéni részpontszám > 1 nélkül.
[c] Definíció szerint 0 vagy 1 endoszkópiás Mayo-részpontszám.
[d] Kizárólag Simponi indukció.
[e] A betegeket 4 hetente értékelték colitis ulcerosa aktivitás szempontjából részleges Mayo-pontokkal (a válasz hiányát endoszkópiával igazolták). Ezért az a beteg, akinél a válasz fennmaradt, az 54 hetes időtartam alatt minden értékelésnél folyamatos klinikai választ mutatott.
[f] A tartós remisszió eléréséhez a betegnek remisszióban kellett lennie mind a 30., mind az 54. héten (anélkül, hogy az 54 hét során bármikor jelét mutatta volna a klinikai válasz hiányának).
[g] A 80 kg-nál kisebb testtömegű betegek esetében az 50 mg-os fenntartó kezelést kapó betegek nagyobb hányada mutatott tartós klinikai remissziót a placebót kapó betegekhez képest.

Több Simponi-kezelésben részesült beteg mutatott tartós nyálkahártya gyógyulást (nyálkahártya gyógyulást mutató betegek mind a 30. héten, mind az 54. héten) az 50 mg Simponi-t kapó csoportban (42%, nominális $p < 0,05$) és a 100 mg Simponi-t kapó csoportban (42%, $p < 0,005$) a placebocsoporthoz tartozó betegekhez képest (27%).

A betegek 54%-a (247/456) között, akik a PURSUIT-Maintenance vizsgálat kezdetekor egyidejűleg kortikoszteroid-kezelést is kaptak, nagyobb volt az 54 hét alatt tartós klinikai választ mutató, és az 54. héten egyidejűleg kortikoszteroidot nem kapó betegek aránya az 50 mg-os csoportban (38%, 30/78) és a 100 mg-os csoportban (30%, 25/82) a placebocsoporthoz képest (21%, 18/87). A kortikoszteroidot az 54. hétig elhagyó betegek aránya nagyobb volt az 50 mg-os csoportban (41%, 32/78) és a 100 mg-os csoportban (33%, 27/82) a placebocsoporthoz képest (22%, 19/87). A vizsgálat kiterjesztésébe bekerülő betegek körében a kortikoszteroid-kezelést nem igénylő vizsgálati alanyok aránya általában változatlan volt a 216. hétig.

Azok a betegek, akik a 6. héten nem értek el klinikai választ a PURSUIT-Induction vizsgálatokban, 100 mg Simponi-t kaptak 4 hetente a PURSUIT-Maintenance vizsgálatban. A 14. héten ezeknek a betegeknek a 28%-a ért el a részleges Mayo-pontszámmal meghatározott választ (≥ 3 ponttal csökkent az indukció megkezdéséhez képest). Az 54. héten az ezeknél a betegeknél megfigyelt klinikai eredmények hasonlóak voltak a 6. héten klinikai választ elérő betegeknél jelentett klinikai eredményekhez.

A betegségspecifikus Gyulladásos Bélbetegség Kérdőív (IBDQ) alapján mérve a 6. héten a Simponi jelentősen javította az életminőséget a kiindulási értéktől való eltérés alapján. A Simponi fenntartó kezelést kapó betegek között az IBDQ szerint mérve az életminőség javulása fennmaradt az 54. hétig.

A vizsgálat kiterjesztésének kezdetekor (56. hét) Simponi-t kapó betegek hozzávetőlegesen 63%-a maradt a kezelésen a vizsgálat végéig (a golimumab utolsó alkalmazása a 212. héten).

Gyermekek és serdülők
Gyermekkori colitis ulcerosa
A Simponi biztonságosságát és hatásosságát egy III. fázisú, multicentrikus, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatban (PURSUIT 2) értékelték, amelybe 2. és betöltött 18. életév közötti korú, közepesen súlyos vagy súlyos, aktív colitis ulcerosában szenvedő gyermekeket és serdülőket vontak be, akiknek kiindulási teljes Mayo-pontszáma a legalább 6, de legfeljebb 12 volt, endoszkópos részpontszáma pedig ≥ 2 volt. Nem vehettek részt a vizsgálatban azok a gyermekek, akik a vizsgálat előtt kaptak TNF-α-gátlót. A 69 résztvevő többsége (97,1%) a colitis ulcerosa kezelése során alkalmazott gyógyszereket kapta (kortikoszteroidok, immunmodulátorok, és/vagy 5-ASA); 52,2% kapott kortikoszteroidot, 88,4% pedig szájon át alkalmazott 5-ASA-t. A résztvevők átlagéletkora 13,4 év volt (tartomány: 4. és betöltött 18. év között). A résztvevők 53,6%-a (37) volt lány. Az átlagos testtömeg 52,4 kg volt (tartomány: 16–107 kg). A golimumabbal kezelt teljes betegpopuláció kiindulási betegségjellemzői jól reprezentálták a közepesen súlyos vagy súlyos, aktív colitis ulcerosában szenvedő gyermekek és serdülők csoportját.

Az indukciós fázisban (a 0. héttől a 6. hétig) a gyermekek a 0. és a 2. héten a testtömegük alapján meghatározott dózisú subcutan golimumab injekciót kaptak. A ≥45 kg testtömegű gyermekek a 0. héten 200 mg, a 2. héten pedig 100 mg fix indukciós adagot kaptak subcutan. A 45 kg alatti testtömegű gyermekek testfelszínhez igazított indukciós dózisokat kaptak: 120 mg/m^2 sc. (legfeljebb 200 mg) a 0. héten és 60 mg/m^2 sc. (legfeljebb 100 mg) a 2. héten. A 6. héten értékelték a kezelés hatásosságát és biztonságosságát.

A fenntartó fázisban (a 6. héttől az 54. hétig) a golimumabra klinikai választ mutató gyermekek (akiknek a teljes Mayo-pontszáma a kiindulási értékhez képest ≥ 30%-kal és ≥ 3 ponttal csökkent, és ennek során a rectalis vérzés részpontszáma ≥1 ponttal csökkent a kiinduláshoz képest, vagy pedig a rectalis vérzés részpontszáma 0 vagy 1 volt, az endoszkópiás részpontszámot pedig a helyben meghatározott lelet alapján állapították meg) továbbra is 100 mg sc. golimumabot (a ≥ 45 kg testtömegű gyermekek) vagy 60 mg/m^2 sc. golimumabot (a < 45 kg testtömegű gyermekek) kaptak minden 4. héten, az 50. hétig. Azok a gyermekek, akiknél a 6. héten nem jelentkezett klinikai válasz, kiegészítő dózist kaphattak a 6. és a 10. héten, majd a 14. héten a klinikai válasz értékelése határozta meg, hogy folytatták-e a golimumab-kezelést 4 hetente, egészen az 50. hétig. A fenntartó kezelési fázist elkezdő 41 gyermekből 39 folytatta a kezelést az 54. hétig (az ő esetükben került sor a hatásosság teljes Mayo-pontszám általi meghatározására).

A Mayo-skálán mért klinikai remisszió elsődleges végpontját a következőképp határozták meg: a Mayo-pontszám ≤ 2 és egyetlen egyéni részpontszám sem nagyobb mint 1 (a helyi endoszkópos szakorvos által megadott endoszkópiás Mayo-részpontszám alapján). Összesen 22 gyermeknél (31,9%) figyeltek meg klinikai remissziót a 6. héten. A 6. héten klinikai választ mutató betegek 31,7%-ánál figyeltek meg remissziót az 54. héten.

10. táblázat
Kulcsfontosságú hatásossági kimenetelek a PURSUIT 2 vizsgálat indukciós és fenntartó fázisában

PURSUIT 2 – indukciós fázis	
Elsődleges végpont	**Simponi n = 69**
A Mayo-pontszám alapján klinikai remisszióban lévő alanyok a 6. héten[a]	22 (31,9%)
Fő másodlagos végpontok	
Klinikai választ mutató alanyok aránya a 6. héten[b]	39 (56,5%)
A 6. héten endoszkópos gyógyulást mutató alanyok[c]	28 (40,6%)
PURSUIT 2 – fenntartó fázis	
Fő másodlagos végpontok	**Simponi n = 41**
A Mayo-pontszám alapján klinikai remisszióban lévő alanyok az 54. héten.[a,e]	13 (31,7%)
Az 54. héten endoszkópos gyógyulást mutató alanyok[c]	15 (36,6%)
Azok a Mayo-pontszám alapján az 54. héten klinikai remisszióban lévő alanyok, akik a 6. héten is remissziót mutattak[a,d,e]	12 (54,5%)

n = a betegek száma

[a] Klinikai remisszió definíciója: Mayo-pontszám ≤ 2, egyik egyéni részpontszám sem > 1.

[a] A klinikai válasz definíció szerint a Mayo-pontszám csökkenése a kiindulási értékhez képest ≥ 30%-kal és ≥ 3 ponttal, vagy a rectalis vérzés részpontszám-csökkenéssel (≥ 1) a kiinduláshoz képest, vagy pedig 0 vagy 1 rectalis vérzés részpontszámmal egyidejűleg.

[c] Az endoszkópos gyógyulás definíciója: a helyileg végzett endoszkópia alapján az endoszkópia részpontszáma 0 vagy 1.

[d] A nevező az összes olyan alany száma, aki a 6. héten klinikai remisszióban volt.

[e] Klinikai remisszióban nem levőnek tekintették azokat az alanyokat, akiknek az 54. héten hiányzott az endoszkópiás pontszáma.

Immunogenitás

Az RA, APs és SA III. fázisú vizsgálatok 52 hete alatt, a golimumabbal kezelt betegek 5%-ánál (105/2062) mutattak ki a golimumabbal szembeni antitesteket, és azoknál akiknél vizsgálták, ezeknek az antitesteknek majdnem mindegyike *in vitro* neutralizáló volt. A reumatológiai indikációk kapcsán hasonló arányokat tapasztaltak. Az egyidejű metotrexát-kezelés következtében a betegek kisebb hányadánál alakult ki golimumab-elleni antitest, mint a metotrexát nélkül adott golimumab esetén (sorrendben megközelítőleg 3% [41/1235], illetve 8% [64/827]).

Nr-axiális SpA esetén golimumab-elleni antitesteket mutattak ki a golimumabbal kezelt betegek 7%-ánál (14/193) az 52. hétig.

A II. és III. fázisú CU vizsgálatok 54 hete alatt a golimumabbal kezelt betegek 3%-ánál (26/946) mutattak ki a golimumabbal szembeni antitesteket. Az antitestpozitivitást mutató betegek 68%-ánál (21/31) volt igazolható neutralizáló antitestek jelenléte *in vitro*. Az egyidejű immunmoduláns-kezelés (azatioprin, 6-merkaptopurin és MTX) következtében a betegek kisebb hányadánál alakult ki golimumab-elleni antitest, mint a golimumabot immunmoduláns nélkül kapó betegek esetén (sorrendben 1% [4/308] a 3%-hoz képest [22/638]). A vizsgálat kiterjesztésében bennmaradó és a 228. hétig értékelhető mintával rendelkező betegek közül a golimumabbal kezelt betegek 4%-ánál

(23/604) mutattak ki golimumab-elleni antitesteket. Az antitest-pozitivitást mutató betegek 82%-ánál (18/22) volt *in vitro* igazolható a neutralizáló antitestek jelenléte.

A golimumab-elleni antitestek jelenléte növelheti az injekció beadásának helyén fellépő reakciók kockázatát (lásd 4.8 pont). A golimumab-elleni antitestet termelő betegek kis száma korlátozza a golimumab-antitestek és a klinikai hatásosság és biztonságosság közötti összefüggésre vonatkozó végleges következtetések levonását.

Mivel az immunogenitási elemzések készítmény- és assay-specifikusak, más készítményekre vonatkozó antitest-arányokkal való összehasonlítás nem végezhető.

A gyermekkori colitis ulcerosa III. fázisú vizsgálatában a Simponi-val kezelt betegek 22%-ánál (15/69) mutattak ki a golimumabbal szembeni antitesteket a záró biztonságossági vizitig, gyógyszertoleráns EIA módszer használatával. Az antitesttel rendelkező betegek legtöbbjének alacsony volt a titerértéke. A golimumabbal szembeni antitestek incidenciája hasonló volt a gyermekkori CU, illetve felnőttkori CU esetében. Azoknál a CU-s betegeknél, akiknél golimumab-elleni antitestek termelődtek, általában alacsonyabb volt a golimumab dinamikus egyensúlyi állapotban mért mélyponti szérumkoncentrációja.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás
A golimumabot egészséges egyéneknek vagy RA-ban szenvedő betegeknek, egyszeri adagban a bőr alá adva, a maximális szérumkoncentráció (t_{max}) elérésének medián ideje 2-6 nap közé esett. Egészséges egyéneknek subcutan injekcióban adott 50 mg golimumab maximális szérumkoncentrációja (c_{max}), az átlagot ± a standard deviációt figyelembe véve 3,1 ± 1,4 mikrogramm/ml volt.

Egyszeri, bőr alá történő adást követően 100 mg golimumab felszívódása hasonló volt a felkar, a has és a comb esetében, 51%-os átlagos abszolút biohasznosulással. Mivel a golimumab a subcutan adást követően megközelítőleg dózisarányos farmakokinetikát mutatott, várhatóan egy 50 mg-os és egy 200 mg-os golimumab adag abszolút biohasznosulása is hasonló.

Eloszlás
Egyszeri iv. adagolást követően az átlagos eloszlási térfogat 115 ± 19 ml/ttkg volt.

Elimináció
A golimumab szisztémás clearance-ét 6,9 ± 2,0 ml/nap/ttkg-ra becsülték. A becslések szerint a terminális felezési idő egészséges egyéneknél megközelítőleg 12 ± 3 nap volt, és az RA-ban, APs-ben, SA-ban, vagy CU-ban szenvedő betegeknél is hasonló értékeket figyeltek meg.

Amikor az RA-ban, APs-ben vagy SA-ban szenvedő betegeknek 4 hetente 50 mg golimumabot adtak subcutan, a dinamikus egyensúlyi (steady-state) állapotú szérumkoncentráció a 12. hétre alakult ki. Metotrexát egyidejű alkalmazásával a 4 hetente subcutan adott 50 mg golimumab-kezelés átlagosan (± standard deviáció) kb. 0,6 ± 0,4 mikrogramm/ml-es minimális dinamikus egyensúlyi állapotú szérumkoncentrációt eredményezett a metotrexát-kezelés ellenére aktív RA-ban szenvedő betegeknél, és megközelítőleg 0,5 ± 0,4 mikrgramm/ml-es szérumkoncentrációt az aktív APs-ben, valamint 0,8 ± 0,4 mikrogramm/ml-es szérumkoncentrációt az SA-ban szenvedő betegeknél. Az átlagos mélyponti dinamikus egyensúlyi állapotú szérum golimumab koncentráció az nr-axiális SpA-ban szenvedő betegeknél hasonló volt az SA-ban szenvedő betegeknél megfigyelthez a 4 hetente subcutan adott 50 mg golimumab-kezelés után.

Az RA-ban, APs-ben vagy SA-ban szenvedő, egyidejűleg metotrexátot nem kapó betegeknél a dinamikus egyensúlyi állapotú golimumab-koncentráció 30%-kal lett alacsonyabb, mint a golimumabot metotrexáttal együtt kapó betegeknél. Korlátozott számú, RA-ban szenvedő, 6 hónapon át subcutan golimumabbal kezelt betegnél a metotrexát egyidejű adása kb. 36%-kal csökkentette a golimumab látszólagos clearance-ét. A populációs farmakokinetikai elemzések viszont azt mutatták,

hogy a NSAID-ok, a szájon át szedett kortikoszteroidok vagy szulfaszalazin együttes adása nem befolyásolta a golimumab látszólagos clearance-ét.

CU-ban szenvedő betegeknek a 0. és 2. héten adott, sorrendben 200 mg-os és 100 mg-os golimumab indukciós adag, és az ezt követően 4 hetente subcutan alkalmazott 50 mg-os vagy 100 mg-os golimumab fenntartó adag révén a szérum golimumab koncentrációk körülbelül 14 héttel a terápia elkezdése után elérték a dinamikus egyensúlyi (steady-state) állapotot. A fenntartó kezelés során 4 hetente 50 mg vagy 100 mg subcutan adagolt golimumab révén elért átlagos dinamikus egyensúlyi állapot mélyponti szérumkoncentráció sorrendben körülbelül 0,9 ± 0,5 mikrogramm/ml és 1,8 ± 1,1 mikrogramm/ml volt.

4 hetente 50 mg vagy 100 mg subcutan adagolt golimumabbal kezelt CU-s betegeknél immunmodulátorok egyidejűleg történő alkalmazása nem fejtett ki jelentős hatást a golimumab dinamikus egyensúlyi állapotban mért mélyponti szintjeire.

Azoknál a betegeknél, akiknél golimumab-elleni antitestek termelődtek, általában alacsony volt a golimumab dinamikus egyensúlyi állapotban mért mélyponti szérumkoncentrációja (lásd 5.1 pont).

Gyermekkori colitis ulcerosa
A golimumab farmakokinetikája hasonló volt a colitis ulcerosában szenvedő felnőtteknél, valamint gyermekeknél és serdülőknél. A populációs farmakokinetikai vizsgálat megerősítette, hogy a Simponi javasolt adagolási protokollja gyermekeknél és serdülőknél hasonló vagy kissé magasabb szérum golimumab-expozíciót eredményezett, mint a felnőtteknél, a testtömeg-tartomány egészében.

Linearitás
Egyszeri intravénás adagolást követően a golimumab RA-ban szenvedő betegeknél megközelítőleg dózisarányos farmakokinetikát mutatott a 0,1-10,0 mg/ttkg-os dózistartományban. Egyszeri sc. adagot követően egészséges alanyoknál szintén megközelítőleg dózisarányos farmakokinetikát mutatott az 50 mg-400 mg-os dózistartományban.

A testtömeg hatása a farmakokinetikára
A testtömegnövekedéssel párhuzamosan a golimumab látszólagos clearance-e növekvő tendenciát mutatott (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, reprodukcióra-, és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A golimumabbal kapcsolatban mutagenitási, állatokon végzett fertilitási vagy hosszú távú karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek.

Az egér TNF-α funkcionális aktivitását szelektíven gátló analóg antitest felhasználásával végzett fertilitási és általános reproduktív funkciós vizsgálatban a vemhes egerek száma csökkent. Nem ismert, hogy ez az eredmény a hímekre és/vagy a nőstényekre gyakorolt hatás következménye-e. Ugyanennek az analóg antitestnek az adását követően egereken végzett fejlődéstoxicitási vizsgálatban valamint golimumabot kapó cynomolgus majmok esetén nem találtak anyai- vagy embryotoxicitásra vagy teratogenitásra utaló jelet.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Szorbit (E420);
hisztidin;

hisztidin-hidroklorid-monohidrát;
poliszorbát 80 (E433);
injekcióhoz való víz.

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.
Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.
A Simponi legfeljebb 25 °C-on, egyszeri alkalommal, legfeljebb 30 napig tárolható, a dobozra nyomtatott, eredeti lejárati dátumot meg nem haladó ideig. Az új lejárati időt (a hűtőszekrényből történő kivétel dátumától számított 30. nap) rá kell írni a dobozra.

A szobahőmérsékleten történő tárolást követően a Simponi-t tilos visszatenni a hűtött tárolóhelyre. A Simponi-t meg kell semmisíteni, ha azt a szobahőmérsékleten történő tároláskor megengedett 30 napon belül nem használták fel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Simponi 100 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
1 ml oldat előretöltött fecskendőben (1-es típusú üveg), rögzített tűvel (rozsdamentes acél) és tűvédő kupakkal (latexet tartalmazó gumi). A Simponi 1 darab előretöltött fecskendőt tartalmazó csomagolásban, valamint 3 darab előretöltött fecskendőt (külön-külön dobozban) tartalmazó gyűjtőcsomagolásban kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések, és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A Simponi egy egyszer használatos előretöltött fecskendőben kerül forgalomba. Valamennyi csomagolás használati útmutatót tartalmaz, amely részletesen leírja a fecskendő használatát. Az előretöltött fecskendő alkalmazásával a hűtőszekrényből történő kivételét követően a Simponi befecskendezése előtt 30 percet kell várni, hogy az szobahőmérsékletűre melegedhessen. A fecskendőt nem szabad felrázni.

Az oldat átlátszó-enyhén opaleszkáló, és színtelen-halványsárga színű, és kismennyiségű kicsi, áttetsző vagy fehér színű fehérjerészecskét tartalmazhat. A fehérjét tartalmazó oldatok esetén ez nem szokatlan jelenség. Ne alkalmazza a Simponi-t, ha az oldat elszíneződött, zavaros vagy látható idegen szemcséket tartalmaz.

Az előretöltött fecskendőben lévő Simponi előkészítésére és beadására vonatkozó részletes leírás a betegtájékoztatóban található.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/546/007 1 db előretöltött fecskendő
EU/1/09/546/008 3 db előretöltött fecskendő

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2009. október 1.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2014. június 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (https://www.ema.europa.eu) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Simponi 100 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy 1 ml-es előretöltött injekciós toll 100 mg golimumabot* tartalmaz.

* Humán IgG1κ monoklonális antitest, amelyet murin hibridoma sejtvonallal állítanak elő, rekombináns DNS technológiával.

Ismert hatású segédanyagok
Egy előretöltött injekciós toll 41 mg szorbitot (E420) tartalmaz 100 mg-os adagonként.
Egy előretöltött injekciós toll 0,15 mg poliszorbát 80-at (E433) tartalmaz 100 mg-os adagonként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció) előretöltött injekciós tollban (SmartJect)

Az oldat átlátszó-enyhén opaleszkáló, színtelen-halványsárga színű.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Rheumatoid arthritis (RA)
A Simponi, metotrexáttal (MTX) kombinálva javallott:
- a közepesen súlyos, illetve súlyos aktív rheumatoid arthritis kezelésére felnőtteknél, abban az esetben, ha a betegség lefolyását módosító rheuma-elleni gyógyszerekkel (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARD), beleértve a metotrexátot is, végzett kezelésre adott válasz nem volt megfelelő.
- a súlyos, aktív, progresszív rheumatoid arthritis kezelésére, korábban metotrexáttal nem kezelt felnőtteknél.

A Simponi metotrexáttal kombinációban történő alkalmazásáról bebizonyosodott, hogy röntgenfelvétellel mérhetően csökkenti az ízületi károsodás progressziójának sebességét, és javítja a fizikális funkciót.

A polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis indikációval kapcsolatos információkat lásd az 50 mg-os Simponi alkalmazási előírásában.

Arthritis psoriatica (APs)
A Simponi monoterápiában vagy metotrexáttal kombinálva az aktív és progresszív arthritis psoriatica kezelésére javallott felnőtteknél, ha az előzetesen alkalmazott, a betegség lefolyását módosító rheuma-elleni gyógyszerek (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARD) hatása nem volt megfelelő. Kimutatták, hogy a Simponi csökkenti a perifériás ízületi károsodás progressziójának sebességét, amint az a szimmetrikus polyarticularis altípusban szenvedő betegeknél röntgenfelvétellel mérhető volt (lásd 5.1 pont), és javítja a fizikális funkciót.

Axiális spondyloarthritis
Spondylitis ankylopoetica (SA)
A Simponi olyan súlyos, aktív spondylitis ankylopoeticában szenvedő felnőttek kezelésére javallott, akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos kezelésre.

Nem radiológiai axiális spondyloarthritis (nr-axiális SpA)
A Simponi a gyulladás objektív jeleit mutató – melyet emelkedett C-reaktív protein szint (CRP) és/vagy MRI vizsgálati eredmény igazol – súlyos, aktív, nem radiológiai axiális spondyloarthritis kezelésére javallott felnőtteknél, amennyiben az előzetesen alkalmazott nem-szteroid gyulladásgátló gyógyszerrel (NSAID) történt kezelés hatása nem volt megfelelő, vagy NSAID intolerancia áll fenn.

Colitis ulcerosa (CU)
A Simponi közepesen súlyos, illetve súlyos colitis ulcerosa kezelésére javallott olyan felnőtteknél, akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos kezelésre, beleértve a kortikoszteroidokkal és 6-merkaptopurinnal (6-MP) vagy azatioprinnel (AZA) végzett kezelést is, vagy ezeket a kezeléseket nem tolerálják, illetve ezekkel szemben orvosi kontraindikáció áll fenn.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést csak a rheumatoid arthritis, az arthritis psoriatica, a spondylitis ankylopoetica, a nem radiológiai axiális spondyloarthritis vagy a colitis ulcerosa diagnosztizálásában és kezelésében jártas szakorvos kezdeményezheti és felügyelheti. A Simponi-val kezelt betegeknek egy betegkártyát kell átadni.

Adagolás

Rheumatoid arthritis
Az 50 mg Simponi havi egy alkalommal, a hónapnak ugyanazon a napján kerül beadásra.
A Simponi-t metotrexáttal együtt kell beadni.

Arthritis psoriatica, spondylitis ankylopoetica, nem radiológiai axiális spondyloarthritis
Az 50 mg Simponi havi egy alkalommal, a hónapnak ugyanazon a napján kerül beadásra.

A fenti indikációk mindegyikére vonatkozóan, a rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a klinikai válasz rendszerint a kezelés 12-14. hetén belül (3-4 dózis után) jelentkezik. A kezelés folytatását át kell gondolni azon betegek esetében, akiknél ez idő alatt nem mutatkozik a kezelés hatására javulás.

100 kg-ot meghaladó testtömegű betegek
A fenti indikációk mindegyikére vonatkozóan, azoknál a 100 kg-ot meghaladó testtömegű, RA-ban, APs-ben, SA-ban vagy nr-axiális SpA-ban szenvedő betegeknél, akiknél a 3-4 adag beadását követően nem jelentkezik megfelelő klinikai válasz, mérlegelni lehet a golimumab dózisának havi egyszeri 100 mg-ra történő növelését, számolva azzal, hogy bizonyos súlyos, gyógyszer okozta mellékhatások kialakulásának kockázata nagyobb a 100 mg-os adag, mint az 50 mg-os adag alkalmazása esetén (lásd 4.8 pont). A kezelés folytatását át kell gondolni azon betegek esetében, akiknél további három-négy 100 mg-os adag beadását követően sem mutatkozik a kezelés hatására javulás.

Colitis ulcerosa
80 kg-nál kisebb testtömegű betegek
A Simponi kezdő adagja 200 mg, melyet a 2. héten 100 mg követ. A megfelelően reagáló betegeknél 50 mg-ot kell alkalmazni a 6. héten, majd minden ezt követő 4. héten. A nem megfelelően reagáló betegeknél kedvező hatású lehet, ha továbbra is 100 mg-ot kapnak a 6. héten, majd minden ezt követő 4. héten (lásd 5.1 pont).

80 kg vagy ennél nagyobb testtömegű betegek
A Simponi kezdő adagja 200 mg, melyet a 2. héten 100 mg, majd ezután minden 4. héten 100 mg követ (lásd 5.1 pont).

A fenntartó kezelés során a kortikoszteroidok fokozatosan leépíthetőek a klinikai gyakorlati útmutatóknak megfelelően.

A rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a klinikai válasz rendszerint a kezelés 12-14. hetén belül jelentkezik (4 dózis után). A kezelés folytatását át kell gondolni azon betegek esetében, akiknél ez idő alatt nem mutatkozik a kezelés hatására javulás.

Kihagyott adag
Ha a beteg elfelejti beadni a Simponi-t a tervezett napon, az elfelejtett adagot be kell adni, amint a betegnek eszébe jut. A betegnek el kell mondani, hogy nem alkalmazhat kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

A következő adagot az alábbi útmutatás alapján kell beadni:
- ha a késés kevesebb mint két hét, a beteg adja be magának az elfelejtett adagját, és tartsa magát az eredeti beadási tervhez.
- ha a késés meghaladja a két hetet, a beteg adja be magának az elfelejtett adagját, és az injekció beadásának időpontjához kell igazítani az új beadási tervet.

Különleges betegcsoportok
Idősek (≥ 65 év)
Időseknél dózismódosítás nem szükséges.

Vese- és májkárosodás
A Simponi-t nem vizsgálták ezekben a betegcsoportokban. Adagolásra vonatkozó ajánlás nem adható.

Gyermekek és serdülők
A Simponi biztonságosságát és a hatásosságát 18 évesnél fiatalabb betegek esetében nem igazolták a pJIA-tól és a pCU-tól eltérő indikációkra vonatkozóan. Nincsenek rendelkezésre álló adatok. A Simponi-nak nincs releváns alkalmazása 2 év alatti gyermekeknél pJIA vagy pCU esetén. A Simponi 100 mg előretöltött injekciós toll alkalmazását gyermekek és serdülők körében nem vizsgálták, és alkalmazása ebben a populációban nem javasolt. A pCU-ban szenvedő (2 éves vagy annál idősebb és 15 kg-nál nagyobb testtömegű) betegekre vonatkozóan az adagolásról és az alkalmazásról szóló információkat lásd az 50 mg-os vagy a 100 mg-os előretöltött fecskendő, illetve a 45 mg/0,45 ml-es előretöltött injekciós toll alkalmazási előírásának 4.2 pontjában. A pJIA-ban szenvedő betegekre vonatkozóan az adagolásról és az alkalmazásról szóló információkat lásd az 50 mg-os előretöltött fecskendő, illetve az 50 mg-os vagy a 45 mg/0,45 ml-es előretöltött injekciós toll alkalmazási előírásának 4.2 pontjában.

Az alkalmazás módja
A Simponi subcutan alkalmazandó. A subcutan injekciós technika megfelelő gyakorlását követően a beteg beadhatja magának az injekciót, ha azt a kezelőorvos helyénvalónak tartja, szükség esetén orvosi ellenőrzés mellett. A betegnek meg kell mondani, hogy a csomagolásban található betegtájékoztatóban szereplő részletes használati útmutatónak megfelelően a Simponi teljes mennyiségét adja be. Amennyiben több injekció szükséges, az injekciókat más-más testtájba kell beadni. Az előretöltött injekciós toll egyszer használatos, egyetlen betegnél, és a felhasználás után azonnal ki kell dobni.

A beadásra vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Aktív tuberkulózis (tbc) vagy egyéb súlyos infekció, így pl. szepszis és opportunista fertőzések (lásd 4.4 pont).

Közepesen súlyos vagy súlyos szívelégtelenség (NYHA III/IV. stádium) (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség
A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Infekciók
A betegeknél a golimumab-kezelés megkezdése előtt, a kezelés alatt és a kezelés befejezése után gondosan figyelni kell az infekciókra, beleértve a tuberculosist is. Mivel a golimumab eliminációja akár 5 hónapot is igénybe vehet, az ellenőrzést ebben az időszakban is folytatni kell. Amennyiben a betegnél súlyos infekció vagy szepszis alakul ki, a golimumab-kezelést tilos tovább folytatni (lásd 4.3 pont).

A golimumab nem adható klinikailag jelentős, aktív fertőzésben szenvedő betegeknek. A golimumab alkalmazását alaposan mérlegelni kell olyan betegeknél, akik krónikus fertőzésben szenvednek vagy kórtörténetükben rekurrens fertőzés szerepel. A betegeket szükség szerint fel kell világosítani a fertőzések potenciális rizikófaktorairól, hogy amennyire lehetséges, elkerülhessék azokat.

A TNF-blokkolót kapó betegek fogékonyabbak a súlyos fertőzésekre.
A golimumabbal kezelt betegeknél bakteriális (beleértve a szepszist és a pneumoniát is), mycobacterialis (beleértve a tbc-t is), invazív gomba- és opportunista fertőzéseket, köztük halálos kimenetelűeket is jelentettek. A súlyos fertőzések közül némelyik olyan betegeknél fordult elő, akik egyidejűleg immunszuppresszív kezelésben részesültek, ami az alapbetegségük mellett fertőzésekre hajlamosíthat. Azok a betegek, akiknél a golimumab-kezelés alatt friss infekciót észlelnek, szoros megfigyelést és teljeskörű kivizsgálást igényelnek. Amennyiben egy betegnél új, súlyos infekció vagy szepszis fejlődik ki, a golimumab adását meg kell szakítani, és a fertőzés gyógyulásáig megfelelő antimikróbás vagy gomba-elleni kezelést kell alkalmazni.

Amennyiben a beteg olyan területen tartózkodott vagy olyan területre utazott, ahol az invazív gombafertőzések, mint pl. histoplasmosis, coccidioidomycosis vagy blastomycosis endémiásak, a golimumab-kezelés megkezdése előtt a golimumab-terápia előnyeit és kockázatait alaposan mérlegelni kell. Ha a golimumabbal kezelt, kockázatnak kitett betegeknél súlyos szisztémás megbetegedés jelentkezik, invazív gombás fertőzésre kell gyanakodni. Ha lehetséges, ezeknél a betegeknél az invazív gombás fertőzések kezelésében jártas szakorvossal konzultálva kell felállítani a diagnózist és az empirikus gombaellenes kezelést alkalmazni.

Tuberculosis
A golimumabbal kezelt betegeknél tuberculosisról számoltak be. Meg kell jegyezni, hogy ezeknek a beszámolóknak a többségében a tuberculosis extrapulmonális volt, ami lokális vagy disszeminált betegség formájában jelentkezett.

A golimumab-kezelés megkezdése előtt minden betegnél vizsgálni kell mind az aktív, mind az inaktív („látens”) tuberculosis meglétét. A kivizsgálásnak arra vonatkozó részletes anamnézist is kell tartalmaznia, hogy a beteg személyes kórtörténetében szerepel-e tuberculosis, illetve arra, hogy korábban kerülhetett-e kapcsolatba tuberculosissal, valamint részesült-e korábban és/vagy részesül-e jelenleg immunszuppresszív terápiában. Minden betegnél megfelelő szűrővizsgálatok, mint a tuberculin bőrteszt vagy vérvizsgálat és mellkasröntgen elvégzése szükséges (a helyi ajánlások alkalmazhatók). Javasolt, hogy ezeknek a vizsgálatoknak az elvégzése kerüljön feltüntetésre a betegkártyán. A felírást végző orvosoknak nem szabad elfeledkezniük az álnegatív tuberculin bőrteszt-eredmények lehetséges kockázatáról, különösen a súlyos betegségben szenvedő vagy immunhiányos betegek esetén.

Aktív tuberculosis diagnosztizálása esetén a golimumab-kezelést tilos elkezdeni (lásd 4.3 pont).

Amennyiben látens tuberculosis gyanúja merül fel, a tuberculosis kezelésében jártas szakorvossal kell konzultálni. Az alább leírt esetek mindegyikében igen körültekintően kell mérlegelni a golimumab-terápia előny/kockázat arányát.

Inaktív („látens") tuberculosis diagnosztizálása esetén a golimumab-kezelés megkezdése előtt a látens tuberculosis kezelését a helyi ajánlások alapján a megfelelő tuberculosis elleni terápiával el kell kezdeni.

Azoknál a betegeknél, akiknél a tuberculosisnak egyszerre több vagy jelentős rizikófaktora van jelen, és a látens tuberculosis teszt negatívnak bizonyul, a golimumab-kezelés megkezdése előtt meg kell fontolni az antituberculotikus terápiát. A tuberculosis elleni kezelés alkalmazása azoknál a betegeknél is megfontolandó a golimumab adásának elkezdése előtt, akiknek a korábbi anamnézisében látens vagy aktív tuberculosis szerepel, és akiknél nem igazolható, hogy a megfelelő kezelést teljes egészében megkapták.

A golimumabbal kezelt betegeknél aktív tuberculosisos esetekről számoltak be a látens tuberculosis elleni kezelés ideje alatt és a kezelés befejezését követően. A golimumab-kezelésben részesülő betegeknél szorosan monitorozni kell az aktív tuberculosisra utaló jeleket és tüneteket, beleértve az olyan betegeket is, akiknél a látens tuberculosis teszt negatívnak bizonyult, akik látens tuberculosis elleni kezelést kapnak, vagy akik korábban tuberculosis elleni kezelésben részesültek.

Minden betegnek tudtára kell adni, hogy amennyiben a golimumab-kezelés során vagy a kezelés után tuberculosisra utaló jelek/tünetek (pl. tartós köhögés, sorvadás/fogyás, hőemelkedés) jelentkeznek, orvoshoz kell fordulnia.

A hepatitis B-vírus reaktiválódása
A hepatitis B-vírust (HBV) krónikusan hordozó (azaz surface-antigén pozitív), TNF-antagonistákat, köztük golimumabot kapó betegeknél előfordult a vírus reaktiválódása. Néhány eset halállal végződött.

A betegeknél a golimumab-kezelés megkezdése előtt vizsgálni kell a HBV-fertőzés meglétét. HBV fertőzöttnek bizonyult betegek esetében tanácsos a B vírushepatitis kezelésében gyakorlott szakorvossal konzultálni.

A golimumab-kezelést igénylő, hepatitis B-vírust hordozó betegeknél a kezelés alatt, valamint a kezelés befejezése után több hónapig szorosan monitorozni kell az aktív hepatitis B-vírus fertőzés okozta jelek és tünetek megjelenését. Nem állnak rendelkezésre megfelelő adatok a HBV-hordozó betegeknek a HBV reaktiválódásának megelőzése céljából a TNF-antagonista-kezeléssel egyidejűleg alkalmazott antivirális terápiájával kapcsolatban. Azoknál a betegeknél, akiknél a HBV reaktiválódik, a golimumab-kezelést meg kell szakítani, és a hatékony antivirális terápia mellett megfelelő szupportív kezelést kell kezdeni.

Rosszindulatú daganatok és lymphoproliferatív betegségek
A TNF-gátló-kezelés lehetséges szerepe a rosszindulatú daganatok kialakulásában nem ismert. Jelenlegi ismereteink alapján a TNF-antagonistákkal kezelt betegeknél a lymphomák, leukaemia vagy egyéb malignitások kifejlődésének lehetséges kockázata nem zárható ki. A TNF-gátló kezelés elkezdését gondosan mérlegelni kell azoknál a betegeknél, akiknek kórelőzményében rosszindulatú daganat szerepel, illetve megfontolandó a kezelés folytatása, ha a betegnél malignitás alakult ki.

Gyermek- és serdülőkori rosszindulatú daganatok
Forgalomba hozatalt követően a TNF-antagonistákkal kezelt gyermekeknél, serdülőknél és fiatal felnőtteknél (22 éves korig) olykor halálos kimenetelű rosszindulatú daganatokat jelentettek (a kezelés elkezdése ≤ 18 éves kor). Az esetek hozzávetőleg fele lymphoma volt. A többi eset különféle rosszindulatú daganat volt, beleértve az általában immunszuppresszióval együtt járó, ritka típusú rosszindulatú daganatokat is. A TNF-antagonistákkal kezelt gyermekeknél és serdülőknél nem zárható ki a rosszindulatú daganatok kialakulásának kockázata.

Lymphoma és leukaemia
Az összes TNF-gátlóval (beleértve a golimumabot is) végzett klinikai vizsgálatok kontrollos részei során a TNF-gátlót kapott betegek körében nagyobb számban észleltek lymphomát, mint a kontrollcsoport betegeinél. A Simponi-val RA-ban, APs-ben és SA-ban végzett II.b és III. fázisú klinikai vizsgálatok során a golimumabbal kezelt betegek között a lymphoma incidenciája meghaladta az átlagpopulációban várható értéket. A golimumabbal kezelt betegeknél leukaemiás eseteket jelentettek. A hosszú ideje fennálló, magas aktivitású gyulladásos betegségben szenvedő rheumatoid arthritises betegek esetében a lymphoma, illetve a leukaemia kialakulásának kockázata alapvetően fokozott, ami bonyolítja a kockázat megbecslését.

A forgalomba hozatalt követően ritkán hepatosplenicus T-sejtes lymphomás (HSTCL) eseteket jelentettek egyéb TNF-gátló szerekkel kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont). A T-sejtes lymphoma ezen ritka típusa nagyon agresszív lefolyású és általában halálos kimenetelű. Ezen esetek túlnyomó többsége serdülőkorú és fiatal férfiaknál fordult elő, akik majdnem minden esetben a gyulladásos bélbetegségre egyidejűleg azatioprin (AZA) vagy 6-merkaptopurin (6-MP) kezelést is kaptak. Az AZA vagy 6-MP és a golimumab kombinációjának potenciális kockázata megfontolást igényel. A hepatosplenicus T-sejtes lymphoma kialakulásának kockázata TNF-gátlókkal kezelt betegek esetében nem zárható ki.

Lymphomán kívüli malignitások
Az RA-ban, APs-ben, SA-ban és CU-ban alkalmazott Simponi-val kapcsolatos II.b és III. fázisú klinikai vizsgálatok kontrollos részeiben a nem lymphomás malignitások (a nem melanomás bőrrák kivételével) incidenciája a golimumab- és a kontrollcsoportban hasonló volt.

Vastagbél dysplasia/carcinoma
Nem ismert, hogy a golimumab-kezelés befolyásolja-e a vastagbél dysplasia, vagy carcinoma kialakulásának kockázatát. Minden olyan betegnél, akinél fokozott a vastagbél dysplasia vagy carcinoma kialakulásának kockázata (pl. régóta fennálló colitis ulcerosa, vagy primer sclerotizáló cholangitis), vagy akinek kórtörténetében vastagbél dysplasia, vagy carcinoma szerepel, rendszeres időközönként szűrővizsgálatokat kell végezni a kezelés megkezdése előtt valamint a betegség fennállásának ideje alatt. Ennek a szűrővizsgálatnak tartalmaznia kell a colonoscopiát és a biopsiákat, a helyi ajánlásoknak megfelelően. Azoknál a golimumabbal kezelt betegeknél, akiknél újonnan diagnosztizálnak displasiát, az egyén szempontjából alaposan újra kell gondolni az előnyöket és a kockázatokat és át kell gondolni azt, hogy a terápia folytatható-e.

A golimumab alkalmazását súlyos, perzisztáló asztmában szenvedő betegek körében tanulmányozó feltáró klinikai vizsgálatban a golimumabbal kezelt betegek között több malignitást jelentettek, mint a kontrollcsoportban (lásd 4.8 pont). Ennek az eredménynek a jelentősége nem ismert.

Az infliximabot, egy másik TNF-elleni szer alkalmazását közepesen súlyos, illetve súlyos krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD-ben) értékelő feltáró klinikai vizsgálatban, az infliximabbal kezelt betegek körében több malignitásról számoltak be, mint a kontrollcsoportban, elsősorban a tüdőben, illetve a fej-nyaki régióban. Valamennyi beteg kórtörténetében erős dohányzás szerepelt. Így a TNF-elleni szerek bármelyikének alkalmazása körültekintést igényel COPD-s, valamint a malignitások szempontjából az erős dohányzás miatt magasabb kockázatú betegek esetén.

Bőrrák
Melanomát és Merkel-sejtes carcinomát jelentettek a TNF-gátló szerekkel kezelt betegeknél, beleértve a golimumabot is (lásd 4.8 pont). Időszakos bőrvizsgálat javasolt, különösen a bőrrák kockázati tényezőivel rendelkező betegeknél.

<u>Pangásos szívelégtelenség</u>
A TNF-gátlókkal, köztük a golimumabbal kapcsolatban is a pangásos szívelégtelenség súlyosbodásáról és újonnan kialakuló pangásos szívelégtelenségről számoltak be. Néhány eset halálos kimenetelű volt. Egy másik TNF-antagonistával végzett klinikai vizsgálatban a pangásos szívelégtelenség romlását és a pangásos szívelégtelenség következtében kialakuló mortalitás növekedését figyelték meg. A golimumabot nem vizsgálták pangásos szívelégtelenségben szenvedő

betegek körében. A golimumabot körültekintően kell alkalmazni az enyhe szívelégtelenségben szenvedő betegeknél (NYHA I/II. stádium). A betegeket gondosan monitorozni kell, és a golimumab adását abba kell hagyni azoknál a betegeknél, akiknél a szívelégtelenség új tünetei jelennek meg vagy a tünetek rosszabbodnak (lásd 4.3 pont).

Neurológiai események
A TNF-gátló szerek, köztük a golimumab alkalmazása is esetenként a központi idegrendszeri demyelinisatiós kórképek (beleértve a sclerosis multiplexet és a perifériás demyelinisatiós kórképeket is) klinikai tüneteinek és/vagy radiológiai jeleinek kialakulásával vagy exacerbációjával volt összefüggésben. Már meglévő vagy nemrégiben kezdődött demyelinisatiós kórképben szenvedő betegeknél a golimumab-kezelés elkezdése előtt gondosan mérlegelni kell az anti-TNF-kezelés előnyeit és kockázatait. Amennyiben ezek a kórképek kialakulnak, mérlegelni kell a golimumab-kezelés leállítását (lásd 4.8 pont).

Sebészeti beavatkozások
Csak korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre a golimumab-kezelés biztonságosságával kapcsolatban a sebészeti beavatkozáson, köztük az arthroplasztikán átesett betegek körében. A sebészeti beavatkozás tervezésekor figyelembe kell venni a hosszú felezési időt. A golimumab-kezelés alatt sebészeti beavatkozást igénylő betegnél figyelni kell a fertőzések kialakulására, és meg kell tenni a megfelelő intézkedéseket.

Immunszuppresszió
TNF-antagonista szerek, így a golimumab esetén is fennáll a lehetősége annak, hogy a TNF, a gyulladást közvetítő, illetve a cellularis immunválaszt moduláló szerepe miatt, hatással van a gazdaszervezet fertőzésekkel és malignus betegségekkel szembeni védekezőképességére.

Autoimmun folyamatok
Az anti-TNF-kezelés miatt kialakuló relatív TNFα-hiány autoimmun folyamat beindulását okozhatja. Amennyiben a golimumab-kezelést követően a betegnél lupus-szerű szindrómára utaló tünetek alakulnak ki, és a két szálú DNS-elleni antitestekre pozitív lesz, a golimumab-kezelést abba kell hagyni (lásd 4.8 pont).

Hematológiai reakciók
A TNF-antagonistákat – beleértve a golimumabot is – kapó betegek körében beszámoltak pancytopeniáról, leukopeniáról, neutropeniáról, agranulocytosisról, aplasticus anaemiáról és thrombocytopeniáról. Minden beteget tájékoztatni kell, hogy azonnal forduljon orvoshoz, amennyiben vér dyscrasiára utaló jeleket és tüneteket észlel (pl. tartós láz, bevérzések, vérzés, sápadtság). A golimumab-kezelés leállítását megerősített, jelentős haematológiai eltérést mutató betegeknél meg kell fontolni.

TNF-antagonisták és anakinra egyidejű alkalmazása
Anakinra és egy másik TNF-gátló szer, az etanercept egyidejű alkalmazásakor, klinikai vizsgálatokban, súlyos fertőzéseket és neutropeniát észleltek, a kedvező klinikai hatás további növekedése nélkül. Az emellett a kombináció mellett jelentkező nemkívánatos események természetéből következően hasonló toxicitás várható az anakinra és más TNF-gátló szer együttes adásakor is. A golimumab és az anakinra kombinálása nem ajánlott.

TNF-antagonisták és abatacept egyidejű alkalmazása
Klinikai vizsgálatokban a TNF-gátlók és az abatacept egyidejű alkalmazása a TNF-antagonistákkal végzett monoterápiákhoz képest a fertőzések, köztük a súlyos fertőzések fokozott kockázatával járt, a klinikai előny további növekedése nélkül. A golimumab és az abatacept kombinálása nem ajánlott.

Egyidejű alkalmazás egyéb biológiai terápiákkal
Nem áll rendelkezésre elegendő információ a golimumab és olyan, egyéb biológiai terápiák egyidejű alkalmazására vonatkozóan, melyeket ugyanazoknak a betegségeknek a kezelésére alkalmaznak, mint a golimumabot. A golimumab és ezen biológiai terápiák egyidejű alkalmazása a fertőzés fokozott kockázatának lehetősége és egyéb lehetséges farmakológiai kölcsönhatások miatt nem javasolt.

Váltás biológiai DMARD-ok között
Elővigyázatosság szükséges, és a betegeket folyamatosan monitorozni kell az egyik biológiai terápiáról a másikra való áttérés esetén, mivel az egymást átfedő biológiai aktivitás tovább fokozhatja a mellékhatások, beleértve a fertőzés kockázatát is.

Védőoltások/terápiás alkalmazású fertőző ágensek
A golimumabbal kezelt betegek kaphatnak védőoltásokat, kivéve az élő kórokozót tartalmazó vakcinákat (lásd 4.5 és 4.6 pont). A TNF-gátló kezelésben részesülő betegek élő kórokozót tartalmazó vakcinával történő oltása következtében kialakuló oltási reakcióval kapcsolatosan, illetve az élő kórokozót tartalmazó vakcinákkal másodlagosan átvitt fertőzésekkel kapcsolatosan korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Az élő kórokozót tartalmazó vakcinák alkalmazása klinikailag manifesztálódó fertőzések kialakulásához vezethet, a disszeminált fertőzéseket is beleértve.

A terápiás alkalmazású fertőző ágensek egyéb alkalmazása, mint pl. az élő, gyengített baktériumok (pl. hólyagtumorok esetén alkalmazott intravesicalis BCG-kezelés), klinikailag manifesztálódó fertőzések kialakulásához vezethet, a disszeminált fertőzéseket is beleértve. Terápiás alkalmazású fertőző ágensek alkalmazása golimumab-kezeléssel egyidejűleg nem javasolt.

Allergiás reakciók
A forgalomba hozatalt követő alkalmazás során a golimumab beadása után jelentkező, súlyos szisztémás túlérzékenységi reakciókat jelentettek (az anaphylaxiás reakciót is beleértve). Némely esetben ezek a reakciók a golimumab első beadását követően jelentkeztek. Amennyiben anaphylaxiás reakció vagy más, súlyos allergiás reakció alakul ki, a golimumab adását azonnal be kell fejezni, és megfelelő kezelést kell kezdeni.

Latex-szenzitivitás
Az előretöltött injekciós tollon vagy előretöltött fecskendőn levő tűvédő kupak latexet tartalmazó száraz, természetes gumiból készült, ami a latexre érzékeny egyéneknél allergiás reakciót válthat ki.

Különleges betegcsoportok

Idősek (≥ 65 év)
Az RA-ban, APs-ben, SA-ban és CU-ban végzett III. fázisú vizsgálatokban, a fiatalabb betegekhez képest, a golimumabot kapó 65 éves vagy idősebb betegek körében összességében nem figyeltek meg különbséget a nemkívánatos események, a súlyos nemkívánatos események és a súlyos infekciók tekintetében. Mégis, az idősek kezelését körültekintően kell végezni, kiemelt figyelmet fordítva a fertőzések előfordulására. 45 éves, illetve ennél idősebb betegek nem vettek részt az nr-axiális SpA vizsgálatban.

Vese- és májkárosodás
Vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegek körében nem végeztek specifikus vizsgálatokat a golimumabbal. Májkárosodásban szenvedő betegeknek a golimumabot óvatosan kell adni (lásd 4.2 pont).

Ismert hatású segédanyagok
Szorbit
A Simponi szorbitot (E420) tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes fruktózintoleranciában szenvedő betegeknél az egyidejűleg alkalmazott szorbit (vagy fruktóz) tartalmú készítmények vagy a szorbit (vagy fruktóz) táplálékkal történő bevitelének additív hatását figyelembe kell venni (lásd 2. pont).

Poliszorbát 80
A Simponi 0,15 mg poliszorbát 80-at (E433) tartalmaz előretöltött injekciós tollanként. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak (lásd 2. pont).

Lehetséges gyógyszerelési hibák
A Simponi 50 mg-os és 100 mg-os hatáserősségben került engedélyezésre, subcutan alkalmazásra. Fontos, hogy a megfelelő hatáserősséget a megfelelő adagban alkalmazzák, amint azt az adagolás bekezdés előírja (lásd 4.2 pont). Ügyelni kell arra, hogy a megfelelő hatáserősséget alkalmazzák annak biztosítása érdekében, hogy a beteg se túl kicsi, se túl nagy adagot ne kapjon.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Egyidejű alkalmazás egyéb biológiai terápiákkal
Nem javasolt a golimumab és egyéb, olyan biológiai terápiák – beleértve az anakinrát és az abataceptet is – együttes alkalmazása, melyeket ugyanazoknak a betegségeknek a kezelésére alkalmaznak, mint a golimumabot (lásd 4.4 pont).

Élő kórokozót tartalmazó vakcinák/terápiás alkalmazású fertőző ágensek
A golimumabbal egyidejűleg nem adhatók élő kórokozót tartalmazó vakcinák (lásd 4.4 és 4.6 pont).

Terápiás alkalmazású fertőző ágensek alkalmazása golimumab-kezeléssel egyidejűleg nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Metotrexát
Habár az RA-ban, APs-ben vagy SA-ban szenvedő betegeknél az egyidejű metotrexát-kezelés a golimumab magasabb dinamikus egyensúlyi állapotú mélyponti koncentrációit eredményezte, az adatok nem utalnak arra, hogy akár a golimumab, akár a metotrexát adagjának megváltoztatására lenne szükség (lásd 5.2 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők
Fogamzóképes nőknek a teherbeesés megelőzése érdekében hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk, és azt az utolsó golimumab adag alkalmazásától számítva még legalább 6 hónapig folyamatosan alkalmazniuk kell.

Terhesség
Mérsékelt (hozzávetőlegesen 400) az olyan, golimumab-hatásnak kitett terhességek száma, amelyek esetében az adatgyűjtés prospektív módon történt és ismert kimenetelű élveszületéssel végződtek – beleértve 220 terhességet is, amelyeknél az első trimeszter alatt fordult elő az expozíció. Egy Észak-Európában, 131 terhesség (és 134 csecsemő) bevonásával végzett, populációalapú vizsgálatban az *in utero* Simponi-expozíciót követően 134/6 (4,5%) esetben fordultak elő jelentős veleszületett rendellenességek, míg a szisztémás, nem biológiai terápia esetében 10823/599 (5,5%) eset fordult elő a vizsgálat általános populációjában előforduló 4,6%-hoz képest. A zavaró tényezők hatásainak kiszűrésével készített korrigált esélyhányados a Simponi vs. a nem biológiai terápia esetében 0,79 (95%-os CI 0,35 – 1,81) volt, a Simponi vs. az általános populáció esetében pedig 0,95 (95%-os CI 0,42 – 2,16) volt.

A TNF-gátló hatása miatt a terhesség alatt adott golimumab befolyásolhatja az újszülöttben kialakuló normális immunválaszt. Az állatkísérletek nem utalnak a terhességet, az embrionális/magzati fejlődést, szülést vagy a szülés utáni fejlődést közvetlenül vagy közvetett módon károsan befolyásoló hatásra (lásd 5.3 pont). A rendelkezésre álló klinikai tapasztalatok korlátozottak. A golimumab csak akkor alkalmazható terhesség alatt, ha ez egyértelműen szükséges.

A golimumab átjut a placentán. A terhesség alatt TNF-gátló monoklonális antitesttel kezelt anyák csecsemőinek a szérumában az antitest 6 hónapig kimutatható volt. Következésképp, ezeknél a csecsemőknél nagyobb lehet a fertőzés kockázata. Az *in utero* golimumab-expozíción átesett csecsemőknek az anya terhessége alatt kapott utolsó golimumab injekciójától számított 6 hónapon belül élő kórokozót tartalmazó vakcina beadása nem ajánlott (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Szoptatás
Nem ismeretes, hogy a golimumab kiválasztódik-e az emberi anyatejbe, vagy lenyelés után felszívódik-e szisztémásan. Kimutatták, hogy a golimumab majmoknál átjut az anyatejbe, és mivel a humán immunglobulinok kiválasztódnak az anyatejbe, az anyának a golimumab-kezelés alatt és az utolsó adag alkalmazásától számítva még legalább 6 hónapig nem szabad szoptatnia.

Termékenység
A golimumabbal nem végeztek termékenységet vizsgáló állatkísérleteket. Egy egerekkel végzett fertilitási vizsgálat, melyben az egér TNF-α funkcionális aktivitását szelektíven gátló, analóg antitestet alkalmaztak, nem jelzett a termékenységre gyakorolt jelentős hatást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Simponi kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A Simponi alkalmazása után azonban szédülés jelentkezhet (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása
Az RA-ban, APs-ben, SA-ban, nr-axiális SpA-ban és CU-ban végzett kulcsfontosságú (pivotális) vizsgálatok kontrollos szakasza során a jelentett leggyakoribb, gyógyszer okozta mellékhatás a felső légúti fertőzés volt, ami a golimumabbal kezelt betegeknél 12,6%-os gyakorisággal, míg a kontrollcsoportnál 11,0%-os gyakorisággal jelentkezett. A golimumabbal összefüggésben jelentett legsúlyosabb mellékhatások között szerepelnek a súlyos fertőzések (beleértve a szepszist, a tüdőgyulladást, a tbc-t, az invazív gombás és opportunista fertőzéseket), a demyelinizációs betegségek, a HBV reaktivációja, a pangásos szívelégtelenség, az autoimmun kórképek (lupus-szerű szindróma), a haematológiai reakciók, a súlyos szisztémás túlérzékenység (beleértve az anaphylaxiás reakciót is), a vasculitis, a lymphoma és a leukaemia (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása
Az 1. táblázat a golimumabbal végzett klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követő, világszerte történő alkalmazás kapcsán jelentett mellékhatásokat foglalja össze. A gyógyszermellékhatások a feltüntetett szervrendszerenkénti csoportokon belül az alábbi megegyezés szerinti gyakorisági kategóriáknak megfelelően kerülnek felsorolásra: nagyon gyakori (≥ 1/10); gyakori (≥ 1/100 – < 1/10); nem gyakori (≥ 1/1000 – < 1/100); ritka (≥ 1/10 000 – < 1/1000); nagyon ritka (< 1/10 000), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat
A mellékhatások táblázatos felsorolása

Fertőző betegségek és parazitafertőzések	
Nagyon gyakori:	Felső légúti infekciók (nasopharyngitis, pharyngitis, laryngitis és rhinitis)
Gyakori:	Bakteriális fertőzések (például cellulitis), alsó légúti fertőzés (például pneumonia), vírusfertőzések, (például influenza és herpes), bronchitis, sinusitis, felületes gombafertőzések, abscessus
Nem gyakori:	Szepszis, beleértve a szeptikus sokkot, pyelonephritis
Ritka:	Tuberculosis, opportunista fertőzések (például invazív gombafertőzések [histoplasmosis, coccidioidomycosis, pneumocytosis], bakteriális, atípusos mycobacteriális fertőzés és protozoon fertőzés), hepatitis B reaktiváció, bakteriális arthritis, infektív bursitis

Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok	
Nem gyakori:	Neoplasmák (például bőrrák, squamosus sejtes carcinoma és melanocytás naevus)
Ritka:	Lymphoma, leukaemia, melanoma, Merkel-sejtes carcinoma
Nem ismert:	Hepatosplenicus T-sejtes lymphoma*, Kaposi-sarcoma
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori:	Leukopenia (beleértve a neutropeniát is), anaemia
Nem gyakori:	Thrombocytopenia, pancytopenia
Ritka:	Aplasticus anaemia, agranulocytosis
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori:	Allergiás reakciók (bronchospasmus, hypersensitivitás, urticaria), autoantitest pozitivitás
Ritka:	Súlyos szisztémás túlérzékenységi reakciók (beleértve az anaphylaxiás reakciót is), vasculitis (szisztémás), sarcoidosis
Endokrin betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Pajzsmirigy rendellenesség (például hypothyreosis, hyperthyreosis és golyva)
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Emelkedett vércukorszint, emelkedett lipidszint
Pszichiátriai kórképek	
Gyakori:	Depresszió, álmatlanság
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori:	Szédülés, fejfájás, paraesthesia
Nem gyakori:	Egyensúlyzavarok
Ritka:	Demyelinisatiós kórképek (centrális és perifériás), dysgeusia
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
Nem gyakori:	Látászavarok (például homályos látás és látásélesség csökkenés), conjunctivitis, allergiás szemtünetek (például pruritus és irritáció)
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Nem gyakori:	Arrhythmia, ischaemiás koszorúér betegség
Ritka:	Pangásos szívelégtelenség (újonnan kezdődő, vagy rosszabbodó)
Érbetegségek és tünetek	
Gyakori:	Hypertensio
Nem gyakori:	Thrombosis (például mélyvénás és aorta), kipirulás
Ritka:	Raynaud-jelenség
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Gyakori:	Asthma és a kapcsolódó tünetek (például sípoló légzés és bronchialis hyperactivitás)
Nem gyakori:	Interstitialis tüdőbetegség
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori:	Dyspepsia, gastrointestinalis és abdominalis fájdalom, hányinger, gastrointestinalis gyulladásos megbetegedések (például gastritis és colitis), stomatitis
Nem gyakori:	Constipatio, gastrooesophagealis reflux betegség

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Gyakori:	Az alanin-aminotranszferáz- és az aszpartát-aminotranszferáz-szintek emelkedése
Nem gyakori:	Cholelithiasis, máj rendellenességek
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Gyakori:	Pruritus, kiütés, alopecia, dermatitis
Nem gyakori:	Bullosus bőrreakciók, psoriasis (újonnan kezdődő psoriasis vagy a már fennálló psoriasis rosszabbodása, palmaris/plantaris és pustulás), urticaria
Ritka:	Lichenoid reakciók, a bőr hámlása, vasculitis (cutan)
Nem ismert:	A dermatomyositis tüneteinek súlyosbodása
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Ritka:	Lupus-szerű szindróma
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Ritka:	Húgyhólyag rendellenességek, vese rendellenességek
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Emlő rendellenességek, menstruációs rendellenességek
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Gyakori:	Láz, asthenia, az injekció beadási helyén jelentkező reakciók (például a beadás helyén kialakuló erythema, urticaria, induratio, fájdalom, véraláfutás, viszketés, irritáció és paraesthesia), mellkasi diszkomfortérzés
Ritka:	Elégtelen gyógyulás
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	
Gyakori:	Csonttörések

* Egyéb TNF-gátló szerekkel megfigyelték.

Ebben a pontban a követés medián időtartama (hozzávetőlegesen 4 év) a golimumab valamennyi alkalmazásánál jellemző. Adagfüggő golimumab alkalmazás esetén a követés medián időtartama változó (hozzávetőlegesen 2 év az 50 mg-os adagnál, hozzávetőlegesen 3 év a 100 mg-os adagnál), mivel előfordulhat, hogy a betegeket másik adagolásra állították át.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Infekciók
A pivotális vizsgálatok kontrollos szakasza során a leggyakoribb mellékhatás a felső légúti fertőzés volt, ami a golimumabbal kezelt betegek 12,6%-ánál fordult elő (a 100 betegévre számított incidencia: 60,8; 95%-os CI: 55,0; 67,1), szemben a kontroll betegek 11,0%-ával (a 100 betegévre számított incidencia: 54,5; 95%-os CI: 46,1; 64,0). A vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos részében, melyek követési időtartamának medián értéke hozzávetőleg 4 év volt, a felső légúti fertőzések 100 betegévre számított incidenciája 34,9 esemény volt (95%-os CI: 33,8; 36,0) a golimumabbal kezelt betegek körében.

A pivotális vizsgálatok kontrollos szakasza során infekciók a golimumabbal kezelt betegek 23,0%-ánál fordultak elő (a 100 betegévre számított incidencia: 132,0; 95% CI: 123,3; 141,1), szemben a kontroll betegek 20,2%-ával (a 100 betegévre számított incidencia: 122,3; 95% CI: 109,5; 136,2). A vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos részében, melyek követési időtartamának medián értéke hozzávetőleg 4 év volt, a fertőzések 100 betegévre számított incidenciája 81,1 esemény volt (95%-os CI: 79,5; 82,8) a golimumabbal kezelt betegek körében.

Az RA-ban, APs-ben, SA-ban illetve nr-axiális SpA-ban szenvedő betegek körében végzett vizsgálatok kontrollos szakaszában súlyos fertőzések a golimumabbal kezelt betegek 1,2%-ánál, valamint a kontrollkezelésben részesülő betegek 1,2%-ánál fordultak elő. A súlyos fertőzések 100 követési betegévre számított incidenciája az RA, APs, SA és nr-axiális SpA vizsgálatok kontrollos szakaszában 7,3 volt (95%-os CI: 4,6; 11,1) a 100 mg golimumabbal kezelt csoportnál, 2,9 (95%-os CI: 1,2; 6,0) az 50 mg golimumab-csoportnál és 3,6 (95%-os CI: 1,5; 7,0) a placebocsoportnál. A CU vizsgálatok golimumab indukciós kontrollos szakaszában a súlyos fertőzések a golimumabbal kezelt betegek 0,8%-ánál fordultak elő a kontrollkezelési csoport 1,5%-ához képest. A golimumabbal kezelt betegek körében megfigyelt súlyos fertőzések közé tartoznak a tuberculosis, a bakteriális fertőzések, beleértve a szepszist és a pneumoniát, az invazív gombafertőzések és más opportunista fertőzések. E fertőzések közül néhány halálos kimenetelű volt. A pivotális vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos részében, melyek követési idejének medián értéke legfeljebb 3 év volt, a súlyos fertőzések, köztük az opportunista fertőzések és a tbc magasabb incidenciáját figyelték meg a 100 mg golimumabbal kezelt csoportban, mint az 50 mg golimumabbal kezelt csoportban. A súlyos fertőzések 100 betegévre számított incidenciája 4,1 volt (95%-os CI: 3,6; 4,5) a 100 mg golimumabbal kezelt betegek és 2,5 (95%-os CI: 2,0; 3,1) az 50 mg golimumabbal kezelt betegek körében.

Rosszindulatú daganatok
Lymphoma
A golimumabbal kezelt betegek között a pivotális vizsgálatok során a lymphoma incidenciája magasabbnak bizonyult, mint az az átlagpopulációban várható. Ezeknek a vizsgálatoknak a kontrollos és nem kontrollos részében, melyek követési idejének medián értéke legfeljebb 3 év volt, a lymphoma magasabb incidenciáját figyelték meg a 100 mg golimumabbal kezelt betegeknél, mint az 50 mg golimumabbal kezelt betegeknél. Lymphomát 11 betegnél diagnosztizáltak (egyet az 50 mg golimumabbal kezelt csoportban és 10-et a 100 mg golimumabbal kezelt csoportban), ami alapján a 100 követési betegévre eső incidencia (95%-os CI) 0,03 esemény (0,00; 0,15) és 0,13 esemény (0,06; 0,24) sorrendben a 50 mg-os és az 100 mg-os golimumab-csoportban, és 0,00 esemény (0,00; 0,57) a placebocsoportban. A lymphomák nagy része a GO-AFTER vizsgálatban fordult elő, amelybe korábban TNF-gátló-kezelésben részesült, hosszabb kórlefolyású és kezelésre kevésbé reagáló betegeket választottak be (lásd 4.4 pont).

Lymphomán kívüli malignitások
A pivotális vizsgálatok kontrollos részei és a hozzávetőleg 4 évig tartó követés alatt a nem lymphomás malignitások incidenciája (a nem melanoma típusú bőrrák kivételével) hasonlónak bizonyult a golimumab- és a kontrollcsoportban. A nem lymphomás malignitások (kivéve a nem melanoma típusú bőrrákot) incidenciája a hozzávetőleg 4 évig tartó követés során hasonló volt az átlag populációban tapasztalhatóhoz.

A pivotális vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos szakasza során, melyeknél a követés medián időtartama legfeljebb 3 év volt, a nem melanoma típusú bőrrákot 5 placebóval kezelt, 10 50 mg golimumabbal és 31 100 mg golimumabbal kezelt betegnél diagnosztizáltak, ami alapján a 100 követési betegévre eső incidencia (95%-os CI) 0,36 (0,26; 0,49) a golimumab esetén összesítve és 0,87 (0,28; 2,04) a placebocsoportban.

A pivotális vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos szakasza során, melyeknél a követés medián időtartama legfeljebb 3 év volt, a melanomán, a nem melanomás bőrrákon és lymphomán kívüli malignitást 5 placebóval kezelt, 21 50 mg golimumabbal és 34 100 mg golimumabbal kezelt betegnél diagnosztizáltak, ami alapján a 100 követési betegévre eső incidencia (95%-os CI) 0,48 0,36; 0,62) a golimumab esetén összesítve és 0,87 (0,28; 2,04 a placebocsoportban (lásd 4.4 pont).

Az asthmás betegeknél végzett klinikai vizsgálatokban jelentett esetek
Egy feltáró klinikai vizsgálatban a súlyos, perzisztáló asthmás betegek a 0. héten egy telítő adag (a megállapított terápiás dózis 150%-a) golimumabot kaptak subcutan, amit 52 héten keresztül minden negyedik héten subcutan adott 200 mg, 100 mg vagy 50 mg golimumab követett. A kombinált golimumab terápiás csoportban (n = 230) 8 rosszindulatú daganat fordult elő, míg a placebocsoportban (n = 79) egyet sem jelentettek. Lymphomát 1 betegnél, nem melanomás bőrrákot 2 betegnél, más

malignitást 5 betegnél jelentettek. A rosszindulatú daganatok egyik típusánál sem észleltek specifikus halmozódást.

A vizsgálat placebokontrollos részében az összes rosszindulatú daganat 100 követési betegévre eső incidenciája (95%-os CI) 3,19 (1,38; 6,28) volt a golimumab-csoportban. Ebben a vizsgálatban a lymphoma 100 követési betegévre eső incidenciája (95%-os CI) a golimumabbal kezelt betegeknél 0,40 (0,01; 2,20), a nem melanomás bőrráké 0,79 (0,10; 2,86) és az egyéb malignitásoké 1,99 (0,64; 4,63) volt. A placebocsoportban ezen malignitások 100 követési betegévre eső incidenciája (95%-os CI) 0,00 volt (0,00; 2,94). Ennek az eredménynek a jelentősége nem ismert.

Neurológiai események
A pivotális vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos részében, melyek követési idejének medián értéke legfeljebb 3 év volt, a demyelinisatio magasabb incidenciáját figyelték meg a 100 mg golimumabbal kezelt betegek csoportjában, mint az 50 mg golimumabbal kezelt betegek csoportjában (lásd 4.4 pont).

Májenzimszint-emelkedés
Az RA és APs pivotális vizsgálatok kontrollos szakasza alatt a golimumabbal kezelt és a kontroll betegek hasonló hányadánál (a betegek 22,1-27,4%-ánál) jelentkezett az ALAT enyhe emelkedése (a normálérték felső határát több mint 1-szeresen de kevesebb mint 3-szorosan meghaladó emelkedés). Az SA és az nr-axiális SpA vizsgálatban több golimumabbal kezelt betegnél észleltek kismértékű ALAT-emelkedést (26,9%), mint a kontrollcsoportban (10,6%). Az RA és APs pivotális vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos szakasza alatt, melyek követésének mediánja hozzávetőleg 5 év volt, a kismértékű ALAT-emelkedés incidenciája hasonló volt a golimumabbal kezelt betegek és a kontrollok között az RA és az APs vizsgálatokban. A CU pivotális vizsgálatok golimumab indukciós kontrollos szakasza alatt a golimumabbal kezelt és a kontroll betegek hasonló hányadánál (sorrendben a betegek 8,0%-6,9%-ánál) jelentkezett az ALAT enyhe emelkedése (a normálérték felső határát több mint 1-szeresen de kevesebb mint 3-szorosan meghaladó emelkedés). A CU pivotális vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos szakaszai alatt, melyek medián követése hozzávetőleg 2 év volt, a kismértékű ALAT-emelkedést mutató betegek aránya 24,7% volt a golimumabbal kezelt betegek esetében a CU vizsgálat fenntartó szakasza során.

Az RA és az SA pivotális vizsgálatok kontrollos szakasza alatt a normálérték felső határát legalább 5-szörösen meghaladó ALAT-eleváció nem volt gyakori, és több golimumabbal kezelt betegnél fordult elő (0,4%-0,9%), mint kontroll betegnél (0,0%). Az APs populációban ezt a trendet nem észlelték. Az RA, APs és SA pivotális vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos szakasza alatt, melyek követésének mediánja hozzávetőleg 5 év volt, a normálérték felső határát legalább 5-szörösen meghaladó ALAT-eleváció incidenciája hasonlóan alakult a golimumabbal kezelt és a kontroll betegeknél. Ez az emelkedés általában nem járt tünetekkel, az eltérések pedig a golimumab adásának folytatásával vagy abbahagyásával, illetve az egyidejűleg adott gyógyszerek módosításával csökkentek, illetve megszűntek. A nr-axiális SpA vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos szakaszai alatt (legfeljebb 1 év) egyetlen esetet sem jelentettek. A CU pivotális vizsgálatok golimumab indukciós kontrollos szakasza alatt a golimumabbal kezelt és a kontroll betegek hasonló hányadánál (sorrendben a betegek 0,3% és -1,0%-ánál) jelentkezett az ALAT-nak a normálérték felső határát ≥ 5-szörösen meghaladó emelkedése. A CU pivotális vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos szakaszai alatt, melyek medián követése hozzávetőleg 2 év volt, a normálérték felső határát ≥ 5-szörösen meghaladó ALAT-emelkedést mutató betegek aránya 0,8% volt a golimumabbal kezelt betegek esetében a CU vizsgálat fenntartó szakasza során.

Az RA, APs, SA és nr-axiális SpA pivotális vizsgálatok során egy, már fennálló májműködési zavarral élő és más, a megítélést zavaró gyógyszerekkel, valamint golimumabbal kezelt betegnél alakult ki nem fertőzéses eredetű, fatális kimenetelű, sárgasággal járó hepatitis az RA vizsgálatban. A golimumab szerepe, mint a kialakuláshoz hozzájáruló, vagy azt súlyosbító faktor, nem zárható ki.

Az injekció beadása helyén fellépő reakciók
A pivotális vizsgálatok kontrollos szakasza alatt a golimumabbal kezelt betegek 5,4%-ánál, míg a kontroll betegeknek 2,0%-ánál jelentkezett az injekció beadásának helyén reakció. A golimumab-elleni antitestek jelenléte növelheti az injekció beadásának helyén fellépő reakciók

kockázatát. Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók többsége enyhe vagy közepesen súlyos volt, leggyakoribb megjelenési formája az injekció beadása helyén kialakuló erythema volt. Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók általánosságban nem tették szükségessé a készítménnyel történő kezelés abbahagyását.

Az RA, APs, SA, nr-axiális SpA és súlyos, perzisztáló asztma esetén végzett kontrollos II.b és/vagy III. fázisú vizsgálatok és CU esetén végzett II./III. fázisú vizsgálatok során egyetlen golimumabbal kezelt betegnél sem alakult ki anaphylaxiás reakció.

Autoimmun antitestek
A pivotális vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos szakasza során az 1 évig tartó követés alatt a golimumabbal kezelt betegek 3,5%-ánál, míg a kontroll betegek 2,3%-ánál jelentkezett újonnan ANA-pozitivitás (1:160-as vagy magasabb titernél). A vizsgálat megkezdésekor anti-dsDNS negatív betegeknél az anti-dsDNS antitestek gyakorisága az 1 éves kontroll vizsgálatkor 1,1% volt.

Feltételezett mellékhatások bejelentése
A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Egy klinikai vizsgálatban legfeljebb 10 mg/ttkg-ig terjedő egyszeri dózisokat adtak be intravénásan, dózis korlátozó toxicitás nélkül. Túladagolás esetén ajánlott a betegnél figyelni a mellékhatások okozta minden jelet és tünetet, és azonnal megfelelő tüneti kezelést kell kezdeni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszánsok, tumor necrosis faktor alfa (TNF-α) gátlók,
ATC kód: L04AB06

Hatásmechanizmus
A golimumab egy humán monoklonális antitest, amely a humán TNF-α oldékony és transzmembrán bioaktív formájával is nagy affinitású, stabil komplexet képez, amivel megakadályozza a TNF-α saját receptorához való kötődését.

Farmakodinámiás hatások
Kimutatták, hogy a humán TNF golimumabbal történő megkötése az E-szelektin adhéziós molekula, a vaszkuláris sejt adhéziós molekula (VCAM)-1 és az intercelluláris adhéziós molekula (ICAM)-1 TNF-α indukálta sejtfelszíni expresszióját semlegesíti a humán endothelsejteken. *In vitro* a golimumab gátolta a humán endothelsejtek TNF-indukálta interleukin (IL)-6, IL-8 és granulocyta-macrophag kolónia stimuláló faktor (GM-CSF) szekrécióját is.

A placebocsoporthoz képest megfigyelték a C-reaktív protein (CRP) szintjeinek javulását, és a Simponi-kezelés a kiindulási értékhez viszonyítva jelentősen lecsökkentette a szérumban az IL-6, az ICAM-1, a mátrix-metalloproteináz (MMP)-3 és a vaszkuláris endotheliális növekedési faktor (VEGF) szintjét, a kontrollkezeléshez képest. A TNF-α szintje csökkent továbbá az RA-ban és az SA-ban, az IL-8 szintje pedig az APs-ben szenvedő betegeknél. Ezek a változások már a Simponi adásának megkezdését követő első vizsgálatnál (a 4. héten) megfigyelhetők voltak, és általában a 24. hétig is fennmaradtak.

Klinikai hatásosság

Rheumatoid arthritis
A Simponi hatásosságát több mint 1500, olyan ≥ 18 éves beteg bevonásával végzett három multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat demonstrálta, amelyekben a résztvevők az Amerikai Rheumatológiai Kollégium (ACR) kritériumai szerint megállapított diagnózis alapján a szűrés előtt már legalább 3 hónapja közepesen súlyos vagy súlyos, aktív RA-ban szenvedtek. A betegeknek legalább 4 duzzadt és 4 nyomásérzékeny ízületük volt. A Simponi-t vagy a placebót minden 4. héten subcutan adták be.

A GO-FORWARD vizsgálatban 444 olyan beteg vett részt, akiknek RA-ja aktív maradt a beállított, heti legalább 15 mg metotrexát ellenére, és korábban nem kezelték őket TNF elleni szerrel. A betegek random módon kerültek az alábbi csoportokba: placebo + metotrexát, 50 mg Simponi + metotrexát, 100 mg Simponi + metotrexát vagy 100 mg Simponi + placebo. A placebót + metotrexátot kapó betegeket a 24. hét után Simponi 50 mg + metotrexát terápiára állították át. Az 52. héten a betegek bekerültek a vizsgálat meghosszabbításaként folytatódó, hosszútávú, nyílt szakaszába.

A GO-AFTER 445 olyan beteget vizsgált, akiket korábban az anti-TNF szerek, az adalimumab, az etanercept vagy az infliximab valamelyikével vagy többel is kezelték már. Random módon osztották őket a placebo-, az 50 mg- vagy a 100 mg Simponi-csoportba. A vizsgálat alatt a betegek folytathatták az egyidejű DMARD terápiát metotrexáttal, szulfaszalazinnal (SSZ) és/vagy hidroxiklorokinnal (HCQ). A korábbi TNF-elleni kezelés megszakításának megállapított okai a következők voltak: a hatásosság hiánya (58%), intolerancia (13%) és/vagy a biztonságosságon, illetve a hatásosságon kívüli okok (29%, elsősorban anyagi okok).

A GO-BEFORE vizsgálat 637, aktív RA-ban szenvedő, korábban metotrexáttal nem kezelt beteg eredményét értékelte, akik korábban nem részesültek TNF-gátló kezelésben. A betegeket random módon placebo + MTX, 50 mg Simponi + MTX, 100 mg Simponi + MTX vagy 100 mg Simponi + placebo csoportba osztották be. Az 52. héten a betegek bekerültek a vizsgálat meghosszabbításaként folytatódó, hosszútávú, nyílt szakaszába, melyben az eddig placebo + MTX-kezelést kapott betegek közül azoknál, akiknek legalább egy ízületük érzékeny vagy duzzadt volt, áttértek az 50 mg Simponi + MTX kezelésre.

A GO-FORWARD vizsgálatban a kiegészített elsődleges („co-primary") végpontok a 14. hétre az ACR 20 választ elérő betegek százalékaránya, valamint a 24. hétre az egészségi állapotot értékelő kérdőív (Health Assessment Questionnaire – HAQ) alapján a kiindulási állapothoz viszonyított javulás voltak. A GO-AFTER vizsgálatban az elsődleges végpont a 14. hétre az ACR 20 választ elérő betegek százalékaránya volt. A GO-BEFORE vizsgálatban a kiegészített elsődleges („co-primary") végpontok a 24. hétre az ACR 50 választ elérő betegek százalékaránya, valamint az 52. hétre a van der Heijde által módosított Sharp (vdH-S) pontszám alapján a kiindulási állapothoz viszonyított változás voltak. Az elsődleges végpont(ok) mellett értékelték továbbá a Simponi-kezelésnek az arthritis okozta jelekre és tünetekre, a radiológiai válaszra, a fizikális funkcióra és az egészséggel összefüggő életminőségre gyakorolt hatását.

Általánosságban elmondható, hogy a hatásosságban nem találtak klinikailag számottevő különbséget a metotrexáttal együtt adott 50 mg-os, illetve 100 mg-os adagot tartalmazó Simponi adagolási rendek esetén a GO-FORWARD és a GO-BEFORE vizsgálatban a 104. hétig, valamint a GO-AFTER vizsgálatban a 24. hétig. Mindegyik RA vizsgálatban, a vizsgálati elrendezéstől függően, a vizsgálat hosszú távú kiterjesztése során a vizsgáló orvos megítélésétől függően a betegek az 50 mg-os vagy a 100 mg-os Simponi adagra válthattak.

Jelek és tünetek
Az 50 mg-os Simponi dózissal kapcsolatos legfontosabb, a 14., 24. és 52. héten a GO-FORWARD, GO-AFTER és GO-BEFORE vizsgálatban mért ACR-eredményeket a 2. táblázat tünteti fel, és az alábbiakban kerül ismertetésre. Klinikai választ már a kezdő Simponi adag beadása utáni első kontroll vizsgálatnál (a 4. héten) megfigyeltek.

A GO-FORWARD-ban az 50 mg Simponi + metotrexátra randomizált 89 betegből 48 beteg kapta továbbra is ezt a kezelést a 104. héten. Közülük sorrendben 40, 33 és 24 beteg mutatott ACR 20/50/70 választ a 104. héten. A vizsgálatban bennmaradó és Simponi-val kezelt betegeknél hasonló ACR 20/50/70 válaszarány volt megfigyelhető a 104. héttől a 256. hétig.

A GO-AFTER-ben a Simponi-csoportban a betegek nagyobb arányban érték el az ACR 20 választ, mint a placebocsoportban, függetlenül attól, hogy milyen okból szakítottak meg egy vagy több korábbi anti-TNF-terápiát.

2. táblázat
A GO-FORWARD, a GO-AFTER és a GO-BEFORE kontrollos szakaszának legfontosabb hatásossági eredményei

	GO-FORWARD Aktív RA a MTX ellenére		GO-AFTER Aktív RA, amit korábban egy vagy több anti-TNF-szerrel kezeltek		GO-BEFORE Aktív RA, amit MTX-tal korábban nem kezeltek	
	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n[a]	133	89	150	147	160	159
A kezelésre reagálók aránya, a betegek %-ában						
ACR 20						
14. hét	**33%**	**55%***	**18%**	**35%***	NA	NA
24. hét	28%	60%*	16%	31% p = 0,002	49%	62%
52. hét	NA	NA	NA	NA	52%	60%
ACR 50						
14. hét	10%	35%*	7%	15% p = 0,021	NA	NA
24. hét	14%	37%*	4%	16%*	**29%**	**40%**
52. hét	NA	NA	NA	NA	36%	42%
ACR 70						
14. hét	4%	14% p = 0,008	2%	10% p = 0,005	NA	NA
24. hét	5%	20%*	2%	9% p = 0,009	16%	24%
52. hét	NA	NA	NA	NA	22%	28%

[a] Az n a randomizált betegeket jelzi; az egyes végpontok szempontjából értékelhető betegek tényleges száma az időpontoktól függően változhat.
* $p \leq 0,001$
NA: Nem értelmezhető

A GO-BEFORE-ban a közepesen súlyos vagy súlyos rheumatoid arthritises betegek elsődleges analízise (az ACR50 válasz összehasonlítása az összesített 50 mg és 100 mg Simponi + MTX-csoportok, valamint az MTX monoterápia esetén) a 24. héten nem volt statisztikailag szignifikáns (p = 0,053). Az 52. héten, a teljes populációban, az 50 mg Simponi + MTX-csoportban az ACR választ elérők százalékaránya általában magasabb volt, de nem különbözött szignifikánsan az MTX monoterápiával elért eredményektől (lásd 2. táblázat). További analíziseket végeztek az említett súlyos, aktív és progresszív rheumatoid arthritisben szenvedő betegpopulációt jellemző alcsoportokban. A teljes populációhoz viszonyítva az említett betegpopulációban, az 50 mg Simponi + MTX-csoportban általában nagyobb hatást mutattak ki, mint az MTX monoterápiás csoportban.

A GO-FORWARD és GO-AFTER vizsgálatokban, mindegyik előre meghatározott időpontban, a 14. és a 24. héten is klinikailag jelentős és statisztikailag szignifikáns válaszok születtek a DAS28-as betegség aktivitási skálán (Disease Activity Scale – DAS) ($p \leq 0,001$). Azoknál a betegeknél, akik azon a Simponi-kezelésen maradtak, amelyre a vizsgálat megkezdésekor randomizálták őket, a DAS28 válasz a 104. hétig mindvégig megtartott volt. A vizsgálatban bennmaradó és Simponi-val kezelt betegeknél a DAS28 válaszok hasonlóak voltak a 104. héttől a 256. hétig.

A GO-BEFORE-ban, az ACR 70 válasz folyamatos 6 hónapos időszakon át történő megmaradásaként definiált, jelentős klinikai választ mértek. Az 52. héten az 50 mg Simponi + MTX-csoportban lévő betegek 15%-a jelentős klinikai választ ért el a placebo + MTX-csoport 7%-ához képest (p = 0,018). A 159, 50 mg Simponi + MTX-csoportba randomizált beteg közül 96 még kezelés alatt állt a 104. héten. Közülük sorrendben 85, 66 és 53 beteg ért el ACR 20/50/70 választ a 104. héten. A vizsgálatban bennmaradó és Simponi-val kezelt betegeknél hasonló ACR 20/50/70 válaszarány volt megfigyelhető a 104. héttől a 256. hétig.

Radiológiai válasz
A GO-BEFORE-ban a strukturális változás fokának kiértékeléséhez a vdH-S pontszámban a kiindulási értékhez viszonyítva bekövetkezett változást használták, ami egy, a radiológiailag mért ízületi eróziók számát és méretét, továbbá a kéz-/csukló- és lábízületi rés beszűkülésének fokát magába foglaló, strukturális károsodást jelző összetett pontszám. Az 50 mg Simponi adag esetében az 52. héten mért legjelentősebb eredményeket a 3. táblázat tartalmazza.

A Simponi kezelési csoportban, a kontrollcsoporthoz képest, szignifikánsan magasabb volt az új eróziót nem mutató betegek száma, illetve azoké, akiknek a kiindulási értékhez képest mért, összesített vdH-S pontszáma ≤ 0 volt (p = 0,003). Az 52. héten megfigyelt radiológiai eredmények a 104. hétig megtartottak voltak. A vizsgálatban bennmaradó és Simponi-val kezelt betegeknél a radiológiailag kimutatható hatás hasonló volt a 104. héttől a 256. hétig.

3. táblázat
Radiológiailag mért átlag (SD) változások a kiindulási értékhez viszonyítva, összesített vdH-S pontszám az 52. héten a GO-BEFORE teljes betegpopulációjában

	Placebo + MTX	**Simponi 50 mg + MTX**
n[a]	**160**	**159**
Összesített pontszám		
Kiindulási érték	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
A kiindulási értékhez viszonyított változás	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Eróziós pontszám		
Kiindulási érték	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
A kiindulási értékhez viszonyított változás	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
JSN pontszám		
Kiindulási érték	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
A kiindulási értékhez viszonyított változás	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

[a] n jelzi a randomizált betegeket
* p = 0,015
** p = 0,044

Fizikális funkció és az egészséggel összefüggő életminőség
A GO-FORWARD és a GO-AFTER vizsgálatokban a fizikális funkciót és a funkciókiesést a HAQ funkcióvesztési index (DI) alkalmazásával önálló végpontként határozták meg. Ezekben a vizsgálatokban a Simponi-val, a kontrollcsoporthoz képest, a 24. hétre, a HAQ DI a kiindulási állapothoz viszonyítva, klinikailag jelentős és statisztikailag szignifikáns javulást mutatott. Azoknál a betegeknél, akik azon a Simponi-kezelésen maradtak, amelyre a vizsgálat megkezdésekor randomizálták őket, a HAQ funkcióvesztési indexszel mérhető javulás a 104. hétig mindvégig megtartott volt. A vizsgálatban bennmaradó és Simponi-val kezelt betegeknél a HAQ DI javulás hasonló volt a 104. héttől a 256. hétig.

A GO-FORWARD-ban a Simponi-val kezelt betegeknél, a placebót kapókhoz képest az SF-36 fizikális komponens pontszámával mérve az egészségfüggő életminőség klinikailag jelentős és statisztikailag szignifikáns javulását mutatták ki a 24. héten. Azoknál a betegeknél, akik azon a Simponi-kezelésen maradtak, amelyre a vizsgálat megkezdésekor randomizálták őket, az SF-36

fizikális komponens pontszámával mért javulás a 104. hétig mindvégig megtartott volt. A vizsgálatban bennmaradó és Simponi-val kezelt betegeknél az SF-36 fizikális komponens pontszámával mért javulás hasonló volt a 104. héttől a 256. hétig. A GO-FORWARD-ban és a GO-AFTER-ben a fáradékonyság statisztikailag szignifikáns javulását figyelték meg, amit a krónikus betegség kezelése-fáradékonyság skála (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue FACIT-F) funkcionális értékelésével mértek.

Arthritis psoriatica
A Simponi biztonságosságát és hatásosságát a GO-REVEAL multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat értékelte 405, a nem-szteroid gyulladásgátló szerrel (NSAID) vagy DMARD-dal történő kezelés ellenére is aktív APs-ben szenvedő felnőtt betegnél (≥ 3 duzzadt és ≥ 3 nyomásérzékeny ízület). Az ebben a vizsgálatban résztvevő betegeknél az APs diagnózisát legalább 6 hónappal korábban megállapították, és legalább enyhe fokú psoriasisuk volt. Az arthritis psoriatica minden altípusából választottak be beteget, beleértve a rheumás csomók nélküli arthritis polyarticularist (43%), az aszimmetrikus perifériás arthritist (30%), a distalis interphalangealis (DIP) ízületeket érintő arthritist (15%), a perifériás arthritisszel járó spondylitist (11%) és az arthritis mutilanst (1%). Korábbi anti-TNF-kezelés nem volt megengedett. A Simponi-t vagy a placebót 4 hetente subcutan alkalmazták. A betegek random módon placebót, 50 mg Simponi-t vagy 100 mg Simponi-t kaptak. A placebót kapó betegek kezelését a 24. hét után 50 mg Simponi-kezelésre váltották. Az 52. héten a betegek beléptek a vizsgálat nyílt, hosszútávú kiterjesztésébe. A betegek körülbelül 48%-a továbbra is állandó adagban kapott metotrexátot (≤ 25 mg/hét). A vizsgálat kiegészített elsődleges („co-primary") végpontjai a 14. héten ACR 20 választ elérő betegek százalékos aránya, valamint a 24. hétre az APs-hoz igazított vdH-S pontszám alapján a kiindulási állapothoz viszonyított összesített változás volt.

Általánosságban elmondható, hogy az 50 mg, illetve a 100 mg Simponi-t tartalmazó adagolási rend között a hatásosság tekintetében nem figyeltek meg klinikailag jelentős különbségeket a 104. hétig. A vizsgálati elrendezéstől függően a betegek a vizsgálat hosszú távú kiterjesztése során a vizsgáló orvos megítélésétől függően az 50 mg-os vagy a 100 mg-os Simponi adagra válthattak.

Jelek és tünetek
Az 50 mg-os dózissal kapcsolatos legfontosabb 14. és 24. heti eredményeket a 4. táblázat tartalmazza, és az alábbiakban kerülnek ismertetésre.

4. táblázat
A GO-REVEAL legfontosabb hatásossági eredményei

	Placebo	Simponi 50 mg*
n[a]	113	146
A kezelésre reagálók aránya, a betegek %-ában		
ACR 20		
14. hét	**9%**	**51%**
24. hét	12%	52%
ACR 50		
14. hét	2%	30%
24. hét	4%	32%
ACR 70		
14. hét	1%	12%
24. hét	1%	19%
PASI[b] 75[c]		
14. hét	3%	40%
24. hét	1%	56%

* $p < 0,05$ minden összehasonlításban;

[a] Az n a randomizált betegeket jelzi; az egyes végpontok szempontjából értékelhető betegek tényleges száma az időpontoktól függően változhat

[b] *Psoriasis kiterjedési és súlyossági index (Psoriasis Area and Severity Index)*

[c] Azon betegek alcsoportja alapján, akiknél a vizsgálat megkezdésekor a testfelszín ≥ 3% érintett volt: a placebocsoportban 79 beteg (69,9%), az 50 mg Simponi-csoportban 109 beteg (74,3%).

Klinikai választ már a kezdő Simponi adag beadása utáni első kontroll vizsgálatnál (a 4. héten) megfigyeltek. Hasonló ACR 20 válasz elérését figyelték meg a 14. héten a rheumás csomók nélküli arthritis polyarticularis és az aszimmetrikus perifériás arthritis APs-alcsoportba tartozó betegek esetén is. A többi altípusba tartozó betegek száma túl alacsonynak bizonyult az érdemi értékeléshez. A Simponi-val kezelt csoportokban megfigyelt válasz hasonló volt az egyidejűleg metotrexátot kapó, illetve az azt nem kapó betegeknél. A 146, 50 mg Simponi-val kezelt beteg közül 70 a 104. héten még mindig kezelés alatt állt. E 70 beteg közül sorrendben 64, 46 és 31 mutatott ACR 20/50/70 választ. A vizsgálatban bennmaradó és Simponi-val kezelt betegeknél hasonló ACR 20/50/70 válaszarány volt megfigyelhető a 104. héttől a 256. hétig.

A 14. és 24. héten statisztikailag szignifikáns DAS28 válaszokat is észleltek ($p < 0,05$).

A Simponi-val kezelt betegeknél a 24. héten az arthritis psoriaticára jellemző perifériás aktivitást jelző paraméterek javulását (pl. a duzzadt ízületek száma, a fájdalmas/nyomásérzékeny ízületek száma, dactylitis és enthesitis) figyelték meg. A Simponi-kezelés a HAQ DI-vel mért fizikális funkció, valamint az SF-36 fizikális és mentális komponensek összpontszámával mért egészségfüggő életminőség jelentős javulását eredményezte. Azoknál a betegeknél, akik azon a Simponi-kezelésen maradtak, amelyre a vizsgálat megkezdésekor randomizálták őket, a DAS28 és a HAQ DI válasz a 104. hétig mindvégig megtartott volt. A vizsgálatban bennmaradó és Simponi-val kezelt betegeknél a DAS28 és a HAQ DI válaszok hasonlóak voltak a 104. héttől a 256. hétig.

<u>*Radiológiai válasz*</u>
A kéz és a láb strukturális károsodásának radiológiai kiértékeléséhez az APs-hoz igazított vdH-S pontszámban a kiindulási értékhez viszonyított változást használták a kéz distalis interphalangealis (DIP) ízületeinek hozzáadásával.

Az 50 mg Simponi-val történő kezelés, a placebóval összehasonlítva, csökkentette a perifériás ízületi károsodás progressziójának sebességét, amint az a 24. héten kimutatható volt a kiindulási állapothoz képest mért összesített, módosított vdH-S pontszám alapján (átlag ± SD pontszám 0,27 ± 1,3 volt a placebocsoportnál, összehasonlítva a Simponi-csoportnál mérttel -0,16 ± 1,3; $p = 0,011$). A 146 betegből, akiket az 50 mg Simponi csoportba választottak be, 126 betegnél álltak rendelkezésre az 52. heti radiológiai adatok, akik közül 77%-nál nem mutatkozott progresszió a kiindulási állapothoz képest. A 104. héten 114 betegnél álltak rendelkezésre radiológiai adatok, s közülük 77%-nál nem mutatkozott progresszió a kiindulási állapothoz képest. A vizsgálatban bennmaradó és Simponi-val kezelt betegek között a betegek hasonló arányánál nem mutatkozott progresszió a kiindulási állapothoz képest a 104. héttől a 256. hétig.

Axiális spondyloarthritis
Spondylitis ankylopoetica
A Simponi biztonságosságát és hatásosságát a GO-RAISE multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat értékelte 356 felnőtt, aktív spondylitis ankylopoeticában (definíciója: Bath-féle spondylitis ankylopoetica betegség aktivitási index [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index – BASDAI] ≥ 4, valamint a hátfájásra vonatkozó vizuális analóg skála ≥ 4, a 0-10 cm-ig terjedő skálán) szenvedő beteg bevonásával. Az ebbe a vizsgálatba bevont betegek az aktuális vagy korábbi NSAID- vagy DMARD-kezelés ellenére aktív betegségben szenvedtek, és korábban nem részesültek anti-TNF-terápiában. A Simponi-t vagy a placebót 4 hetente subcutan alkalmazták. A betegek random módon placebót, 50 mg Simponi-t vagy 100 mg Simponi-t kaptak, és megengedett volt az egyidejű DMARD-kezelés (MTX, SSZ és/vagy HCQ). Az elsődleges végpont a spondylitis ankylopoeticát értékelő vizsgálati csoport (Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group – ASAS) 20-as válaszát a 14. hétre elérő betegek százalékos aránya volt. A placebokontrollos hatásossági adatokat a 24. hétig gyűjtötték és elemezték.

Az 50 mg-os dózissal kapcsolatos legfontosabb eredményeket az 5. táblázat tartalmazza, és az alábbiakban kerülnek ismertetésre. Általánosságban elmondható, hogy az 50 mg, illetve a 100 mg Simponi-t tartalmazó adagolási rend között a hatásosság tekintetében nem figyeltek meg klinikailag jelentős különbségeket a 24. hétig. A vizsgálati elrendezéstől függően a betegek a vizsgálat hosszú távú kiterjesztése során a vizsgáló orvos megítélésétől függően az 50 mg-os vagy a 100 mg-os Simponi adagra válthattak.

5. táblázat
A GO-RAISE legfontosabb hatásossági eredményei

	Placebo	Simponi 50 mg*
n[a]	78	138
A kezelésre reagálók aránya, a betegek %-ában		
ASAS 20		
14. hét	**22%**	**59%**
24. hét	23%	56%
ASAS 40		
14. hét	15%	45%
24. hét	15%	44%
ASAS 5/6		
14. hét	8%	50%
24. hét	13%	49%

* $p \leq 0,001$ valamennyi összehasonlításban

[a] Az n a randomizált betegeket jelzi; az egyes végpontok szempontjából értékelhető betegek tényleges száma az időpontoktól függően változhat

A vizsgálatban bennmaradó és Simponi-val kezelt betegeknél hasonló ASAS 20 és ASAS 40 válaszarány volt megfigyelhető a 24. héttől a 256. hétig.

A 14. és a 24. héten statisztikailag szignifikáns eredményt észleltek a BASDAI 50, 70 és 90 esetén ($p \leq 0,017$) is. A betegség aktivitásának fő mérőszámainak javulását a kezdő Simponi adag beadását követő első kontroll vizsgálatkor (4. hét) észlelték, és a javulás a 24. hétig megmaradt. A vizsgálatban bennmaradó és Simponi-val kezelt betegeknél a kiindulási BASDAI értékhez képest hasonló arányú változás volt megfigyelhető a 24. héttől a 256. hétig. A betegeknél az ASAS 20 válaszok 14. héten elvégzett felmérésekor a DMARD-ok (metotrexát, szulfaszalazin és/vagy hidroxiklorokin) alkalmazásától, a HLA-B27 antigénstátusztól vagy a CRP kiindulási szintjétől függetlenül tartós javulást tapasztaltak.

A Simponi-kezelés szignifikánsan javította a fizikális funkciót, amit a Bath-féle spondylitis ankylopoetica funkcionális index kiindulási értékétől [Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index BASFI] való eltérés mutatott ki a 14. és 24. héten. Az SF-36 fizikális komponens pontszámával mért, egészséggel összefüggő életminőség is jelentős javulást mutatott a 14. és a 24. héten. A vizsgálatban bennmaradó és Simponi-val kezelt betegeknél a fizikális funkció és az egészséggel összefüggő életminőség javulás hasonló volt a 24. héttől a 256. hétig.

Nem radiológiai axiális spondyloarthritis

GO-AHEAD

A Simponi biztonságosságát és hatásosságát egy multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos (GO-AHEAD) vizsgálat értékelte 197 felnőtt, súlyos, aktív nr-axiális SpA-ban (definíciója: az axiális spondyloarthritis ASAS klasszifikációs kritériumainak megfelelő, de a módosított New York-i AS kritériumoknak nem megfelelő betegek) szenvedő beteg bevonásával. Az ebbe a vizsgálatba bevont betegek az aktuális vagy korábbi NSAID-kezelés ellenére aktív betegségben szenvedtek (definíciója: BASDAI ≥ 4, valamint a hátfájásra vonatkozó vizuális analóg skála (VAS) ≥ 4, a 0-10 cm-ig terjedő skálán), és korábban nem részesültek biológiai szerrel végzett kezelésben,

beleértve az TNF-gátló kezelést is. A betegeket random módon osztották a placebo vagy a 4 hetente 50 mg subcutan Simponi-kezelést kapó csoportba. A 16. héten a betegek a vizsgálat nyílt szakaszába léptek, amely során a 48. hétig minden beteg 4 hetente 50 mg Simponi-t kapott subcutan beadva; a hatásossági értékelést az 52. hétig, a biztonságossági követést pedig a 60. hétig végezték. A vizsgálat nyílt kiterjesztésének kezdetekor (16. hét) Simponi-t kapó betegek hozzávetőlegesen 93%-a maradt a vizsgálat végéig a kezelésen (52. hét). Az elemzéseket „az összes kezelt beteg" (AT, n = 197), illetve a „gyulladás objektív tüneteit mutató betegek" populációján (OSI, n = 158, definíciója: kiinduláskor emelkedett CRP és/vagy MRI-vel kimutatott meglévő sacroileitis) is elvégezték. A placebokontrollos hatásossági adatokat a 16. hétig gyűjtötték és elemezték. Az elsődleges végpont ASAS 20-as választ a 16. hétre elérő betegek százalékos aránya volt. A kulcsfontosságú eredményeket a 6. táblázat mutatja, illetve alább kerülnek leírásra.

6. táblázat
Meghatározó hatásossági eredmények a 16. héten a GO-AHEAD vizsgálatból

Jelek és tünetek javulása				
	Az összes kezelt beteg (AT)		A gyulladás objektív tüneteit mutató betegek populációja (OSI)	
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n[a]	100	97	80	78
A kezelésre reagálók aránya, a betegek %-ában				
ASAS 20	40%	71%**	38%	77%**
ASAS 40	23%	57%**	23%	60%**
ASAS 5/6	23%	54%**	23%	63%**
ASAS Részleges Remisszió	18%	33%*	19%	35%*
ASDAS-C[b] < 1,3	13%	33%*	16%	35%*
BASDAI 50	30%	58%**	29%	59%**
A gyulladás gátlása a sacroiliacalis (SI) ízületekben, MRI-vel mérve				
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n[c]	87	74	69	61
Átlagos változás a SPARCC[d] MRI sacroiliacalis ízületi skálán	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

[a] n a randomizált és kezelt betegek

[b] Spondylitis ankylopoetica betegség C-reaktív protein aktivitási skála (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 a betegek száma a kiindulási érték és a 16. hét MRI adatai alapján

[d] Kanadai Spondylitis Kutatási Konzorcium (SPARCC – Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)

** p < 0,0001 Simponi és a placebo összehasonlítása

* p < 0,05 Simponi és a placebo összehasonlítása

A súlyos, aktív nr-axiális SpA jeleinek és tüneteinek statisztikailag jelentős javulása mutatkozott az 50 mg Simponi-kezelésben részesülő betegeknél a placebóhoz képest a 16. hétig (6. táblázat). Javulást figyeltek meg az első értékeléskor (4. hét), a kezdő Simponi adag alkalmazását követően. Az MRI-vel mért SPARCC-érték az SI ízületek gyulladásának statisztikailag szignifikáns csökkenését mutatta a 16. héten az 50 mg Simponi-kezelésben részesülő betegeknél a placebóhoz képest (6. táblázat). A hátfájásra és éjszakai hátfájásra vonatkozó vizuális analóg skálán (Total Back Pain and Noctural Back Pain VAS) mért fájdalom és a spondylitis ankylopoetica betegség C-reaktív protein aktivitási skálán (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score C-Reactive Protein – ASDAS-C) mért betegségaktivitás is statisztikailag szignifikáns javulást mutatott a 16. héten a kiindulási értékhez képest az 50 mg Simponi-kezelésben részesülő betegeknél a placebóval összehasonlítva (p < 0,0001).

Statisztikailag szignifikáns javulás mutatkozott a Bath-féle spondylitis ankylopoetica metrológiai indexszel (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index – BASMI) mért spinális mobilitásban és a Bath-féle spondylitis ankylopoetica funkcionális index-szel (Bath Ankylosing Spondylitis Functional

Index – BASFI) mért fizikális funkciókban az 50 mg Simponi-kezelésben részesülő betegeknél, a placebót kapó betegekhez képest ($p < 0,0001$). A placebót kapó betegekhez képest a Simponi-kezelésben részesülő betegek az egészséggel összefüggő életminőség szignifikánsan nagyobb mértékű javulását tapasztalták az ASQoL, az EQ-5D és az SF-36 fizikális és mentális komponens pontszámaival mérve, illetve a teljesítőképesség szignifikánsan nagyobb mértékű javulását tapasztalták, amelyet az összességben értelmezett munkaképtelenség és aktivitás-képtelenség nagyfokú csökkenésével mértek a WPAI kérdőívvel.

A fent leírt végpontok mindegyikében statisztikailag szignifikáns eredmények mutatkoztak az OSI populációban is a 16. héten.

Mind az AT, mind az OSI populációban az 50 mg Simponi-val kezelt betegeknél a jelek és tünetek, a spinális mobilitás, a fizikális funkció, az életminőség és a produktivitás 16. héten megfigyelt javulása fennmaradt az 52. hétig a vizsgálatban maradóknál.

GO-BACK

A terápia abbahagyásával összehasonlítva a további golimumab-kezelés (teljes vagy csökkentett adagolási gyakoriság) hatásosságát és biztonságosságát értékelték olyan, aktív nr-axiális SpA-ban szenvedő felnőtt (18–45 éves) betegek bevonásával, akiknél tartós remissziót igazoltak havonkénti kezelés esetén 10 hónapig a Simponi-val végzett nyílt elrendezésű (GO-BACK) vizsgálatban. Azokat a bevonási kritériumoknak megfelelő (a 4. hónapra klinikai választ elérő és mind a 7., mind a 10. hónapban inaktív betegség státuszt (ASDAS < 1,3) elérő) betegeket, akik eljutottak a kettős vak megvonási fázisig, randomizálták további havonkénti Simponi-kezelésre (teljes kezelési rend, N = 63), kéthavonkénti Simponi-kezelésre (csökkentett kezelési rend, N = 63) vagy havonkénti placebokezelésre (kezelés megvonás, N = 62) legfeljebb körülbelül 12 hónapig.

Az elsődleges hatásossági végpont azon betegek aránya volt, akiknél nem volt fellángolás. Azoknál a betegeknél, akik fellángolást tapasztaltak, azaz akiknél két, egymást követő felülvizsgálat során megállapított ASDAS abszolút pontszáma mindkét esetben vagy ≥ 2,1 volt vagy a kezelés abbahagyása utáni emelkedés ≥ 1,1 volt a 10. hónaphoz képest (a nyílt elrendezésű szakasz vége), a klinikai válasz jellemzőinek megállapítására újrakezdték a havonkénti Simponi-kezelést egy nyílt elrendezésű újrakezelési szakaszban.

Klinikai válasz a kettős vak kezelés abbahagyása után
A 188, inaktív betegségben szenvedő beteg közül, akik a kettős vak kezelés során legalább egy adagot kaptak, a betegek szignifikánsan nagyobb aránya ($p < 0,001$) nem tapasztalta a betegség fellángolását, amikor a Simponi-kezelést tovább kapta vagy teljes kezelési rend (84,1%) vagy csökkentett kezelési rend (68,3%) szerint, a kezelést abbahagyó betegekhez (33,9%) képest (7. táblázat).

7. táblázat
Azon résztvevők arányának elemzése, akiknél nem alakult ki fellángolás[a]
Teljes elemzési csoport (2. szakasz – Kettős vak)

			Különbség %-ban vs. placebo	
Kezelés	**n/N**	**%**	**becsült (95%-os CI)[b]**	**p-érték[b]**
GLM SC QMT	53/63	84,1	50,2 (34,1; 63,6)	< 0,001
GLM SC Q2MT	43/63	68,3	34,4 (17,0; 49,7)	< 0,001
Placebo	21/62	33,9		

A teljes elemzési csoport magában foglal valamennyi randomizált résztvevőt, akik az 1. szakaszban elérték a betegség inaktivitását és vak vizsgálati kezelés során legalább egy adagot kaptak.

[a] ASDAS-szal meghatározva 2, olyan egymást követő felülvizsgálat során, ahol mindkettő abszolút pontszáma vagy ≥ 2,1 volt vagy a megvonás utáni emelkedés ≥ 1,1 volt a 10. hónaphoz képest (23. vizit).

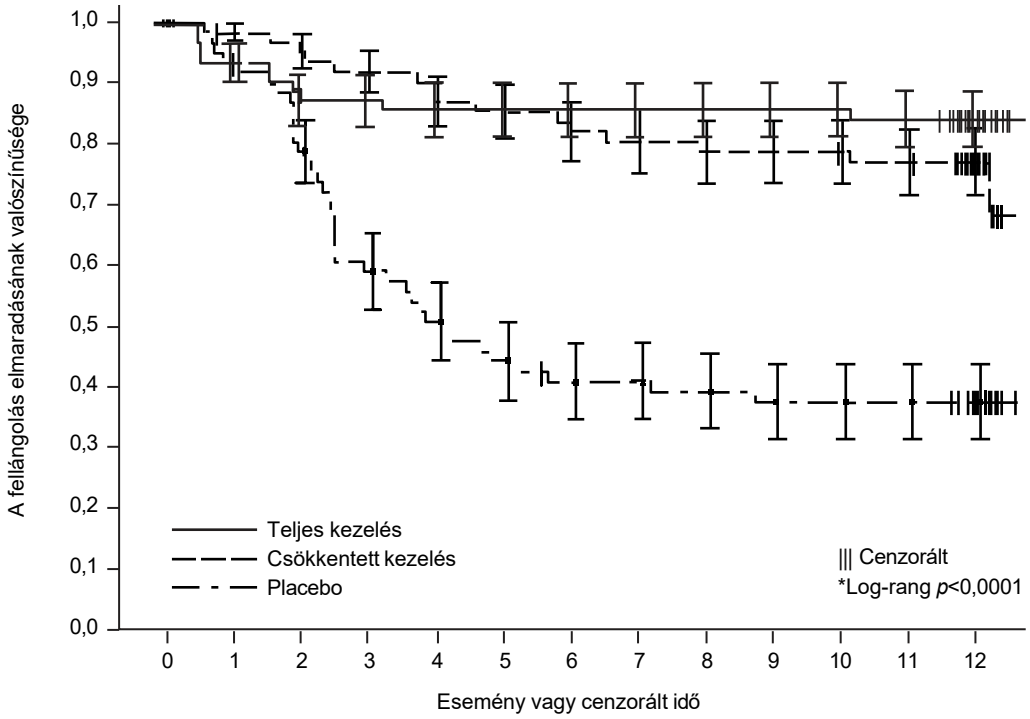
[b] I-es típusú hiba aránya a kezelések többszörös összehasonlítása során (GLM SC QMT vs. placebo és GLM SC Q2MT vs. placebo), amelyet szekvenciális (step-down) vizsgálati eljárással kontrolláltak. A származtatott érték stratifikált Miettinen és Nurminen módszeren alapult, amelynek stratifikációs tényezője a CRP-szint (> 6 mg/l vagy ≤ 6 mg/l) volt.

Azokat a résztvevőket, akik a 2. szakaszt idő előtt és „fellángolás” előtt abbahagyták, úgy tekintik, hogy náluk előfordult „fellángolás”.

N = Résztevevők összesen; n = résztvevők, akiknél nem fordult elő fellángolás; GLM = golimumab; SC = subcutan, QMT = havonkénti adagolás; Q2MT = minden második havonkénti adagolás.

Az első fellángolásig eltelt időt a kezelés-megvonási csoport és valamelyik Simponi kezelési csoport között az 1. ábra mutatja be (log-rang p < 0,0001 valamennyi összehasonlításnál). A placebocsoportban a fellángolások körülbelül a Simponi-kezelés abbahagyását követő 2 hónap elteltével kezdődtek, a fellángolások többsége a kezelés abbahagyását követő 4 hónapon belül fordult elő (1. ábra).

1. ábra: Első fellángolásig eltelt idő Kaplan–Meier-elemzése



Kockázati csoportba tartozó résztvevők	(hónap)												
GLM QMT	63	59	55	55	54	54	54	54	54	54	54	53	24
GLM Q2MT	63	61	58	56	53	52	50	49	48	48	46	45	19
PBO	62	57	48	36	31	27	24	24	23	22	22	22	10

*A végpontot nem korrigálták sokrétűségre. CRP-szinttel stratifikálva (> 6 mg/l vagy ≤ 6 mg/l). A fellángolás ASDAS-szal határozták meg 2, olyan egymást követő felülvizsgálat során, ahol mindkettő abszolút pontszáma vagy ≥ 2,1 volt vagy a megvonás utáni emelkedés ≥ 1,1 volt a 10. hónaphoz képest (23. vizit). A fellángolást nem mutató résztvevőket a kezelés abbahagyásakor vagy a kettős vak kezelés 13. hónapjában cenzorálták. A 2. szakasz megkezdése jelöli az 1. napot a teljes elemzési csoportra vonatkozó Kaplan-Meier elemzésben.

Klinikai válasz a betegség fellángolása miatti újrakezelésre
A klinikai választ a BASDAI-érték ≥ 2 vagy ≥ 50%-os javulásaként határozták meg a betegség fellángolását értékelő 2, egymást követő BASDAI-érték átlagában. A csökkentett kezelési rend szerinti kezelést kapó betegek vagy akiknél a kezelést leállították, összesen 53 résztvevő közül – akiknél a betegség fellángolása igazolódott – 51 (96,2%) adott klinikai választ a Simponi-ra az újrakezelés első 3 hónapjában, bár kevesebb beteg (71,7%) tudta azt fenntartani mind a 3 hónap során.

Colitis ulcerosa
A Simponi hatásosságát két, felnőtteknél végzett, randomizált, kettős vak, placebokontrollos klinikai vizsgálatban értékelték.

Az indukciós klinikai vizsgálatban (PURSUIT – indukciós fázis) olyan közepesen súlyos vagy súlyos fokú, aktív colitis ulcerosában szenvedő betegeket értékeltek (Mayo-pontszám 6-tól 12-ig; endoszkópos részpontszám ≥ 2), akik a hagyományos kezelésekre nem megfelelően reagáltak vagy nem tolerálták ezeket, avagy kortikoszteroidfüggők voltak. A vizsgálat dózismegerősítő részében 761 beteget randomizáltak vagy a 0. héten sc. 400 mg és a 2. héten 200 mg Simponi-t kapó, vagy a 0. héten sc. 200 mg Simponi-t és a 2. héten 100 mg-ot kapó, illetve a 0. és a 2. héten sc. placebót kapó csoportokba. Oralis aminoszalicilátok, kortikoszteroidok és/vagy immunmodulátorok egyidejű alkalmazása stabil dózisokban megengedett volt. Ebben a vizsgálatban a Simponi hatásosságát értékelték a 6. hétig.

A fenntartó klinikai vizsgálat (PURSUIT-Maintenance) eredményei 456 olyan beteg eredményeinek kiértékelésén alapulnak, akik klinikai választ értek el a korábbi, Simponi-val végzett indukciós kezeléssel. A betegeket randomizálták 4 hetente sc. 50 mg Simponi-t, 100 mg Simponi-t vagy placebót kapó csoportba. Oralis aminoszalicilátok és/vagy immunmodulátorok egyidejű alkalmazása stabil dózisokban megengedett volt. A kortikoszteroidok dózisát a fenntartó vizsgálat kezdetekor fokozatosan csökkenteni kellett. Ebben a vizsgálatban a Simponi hatásosságát értékelték az 54. hétig. A fenntartó vizsgálatot az 54. hétig befejező betegek a vizsgálat kiterjesztésében folytatták a kezelést, amelynek hatásosságát a 216. hétig vizsgálták. A vizsgálat kiterjesztésében a hatásosság értékelése a kortikoszteroid-használat változtatásain, az orvos általános értékelésén (PGA, Physician's Global Assessment) a betegség aktivitásáról, és a Gyulladásos Bélbetegség Kérdőívvel (IBDQ) mért életminőség javuláson alapult.

8. táblázat
Meghatározó hatásossági eredmények a PURSUIT vizsgálat indukciós és fenntartó fázisában

PURSUIT – indukciós fázis			
	Placebo n = 251	**Simponi 200/100 mg** n = 253	
A betegek százalékos aránya			
Klinikai választ mutató betegek aránya a 6. héten[a]	30%	51%**	
Klinikai remisszióban lévő betegek aránya a 6. héten[b]	6%	18%**	
Nyálkahártya gyógyulást mutató betegek aránya a 6. héten[c]	29%	42%*	
PURSUIT – fenntartó fázis			
	Placebo[d] n = 154	**Simponi 50 mg** n = 151	**Simponi 100 mg** n = 151
A betegek százalékos aránya			
A válasz fennmaradása (klinikai választ mutató betegek az 54. hétig)[e]	31%	47%*	50%**
Tartós remisszió (a betegek klinikai remisszióban vannak mind a 30., mind az 54. héten)[f]	16%	23%[g]	28%*

n = a betegek száma
** $p \leq 0,001$
* $p \leq 0,01$
[a] Definíció szerint a Mayo-pontszám csökkenése a kiindulási értékhez képest ≥ 30%-kal és ≥ 3 ponttal, a rectalis vérzés részpontszám-csökkenéssel (≥ 1) vagy 0 vagy 1 rectalis vérzés részpontszámmal egyidejűleg.
[b] Definíció szerint Mayo-pontszám ≤ 2, egyéni részpontszám > 1 nélkül.
[c] Definíció szerint 0 vagy 1 endoszkópiás Mayo-részpontszám.
[d] Kizárólag Simponi indukció.
[e] A betegeket 4 hetente értékelték colitis ulcerosa aktivitás szempontjából részleges Mayo-pontokkal (a válasz hiányát endoszkópiával igazolták). Ezért az a beteg, akinél a válasz fennmaradt, az 54 hetes időtartam alatt minden értékelésnél folyamatos klinikai választ mutatott.
[f] A tartós remisszió eléréséhez a betegnek remisszióban kellett lennie mind a 30., mind az 54. héten (anélkül, hogy az 54 hét során bármikor jelét mutatta volna a klinikai válasz hiányának).
[g] A 80 kg-nál kisebb testtömegű betegek esetében az 50 mg-os fenntartó kezelést kapó betegek nagyobb hányada mutatott tartós klinikai remissziót a placebót kapó betegekhez képest.

Több Simponi-kezelésben részesült beteg mutatott tartós nyálkahártya gyógyulást (nyálkahártya gyógyulást mutató betegek mind a 30. héten, mind az 54. héten) az 50 mg Simponi-t kapó csoportban (42%, nominális $p < 0,05$) és a 100 mg Simponi-t kapó csoportban (42%, $p < 0,005$) a placebocsoporthoz tartozó betegekhez képest (27%).

A betegek 54%-a (247/456) között, akik a PURSUIT-Maintenance vizsgálat kezdetekor egyidejűleg kortikoszteroid-kezelést is kaptak, nagyobb volt az 54 hét alatt tartós klinikai választ mutató, és az 54. héten egyidejűleg kortikoszteroidot nem kapó betegek aránya az 50 mg-os csoportban (38%, 30/78) és a 100 mg-os csoportban (30%, 25/82) a placebocsoporthoz képest (21%, 18/87). A kortikoszteroidot az 54. hétig elhagyó betegek aránya nagyobb volt az 50 mg-os csoportban (41%, 32/78) és a 100 mg-os csoportban (33%, 27/82) a placebocsoporthoz képest (22%, 19/87). A vizsgálat kiterjesztésébe bekerülő betegek körében a kortikoszteroid-kezelést nem igénylő vizsgálati alanyok aránya általában változatlan volt a 216. hétig.

Azok a betegek, akik a 6. héten nem értek el klinikai választ a PURSUIT-Induction vizsgálatokban, 100 mg Simponi-t kaptak 4 hetente a PURSUIT-Maintenance vizsgálatban. A 14. héten ezeknek a betegeknek a 28%-a ért el a részleges Mayo-pontszámmal meghatározott választ (≥ 3 ponttal csökkent az indukció megkezdéséhez képest). Az 54. héten az ezeknél a betegeknél megfigyelt klinikai eredmények hasonlóak voltak a 6. héten klinikai választ elérő betegeknél jelentett klinikai eredményekhez.

A betegségspecifikus Gyulladásos Bélbetegség Kérdőív (IBDQ) alapján mérve a 6. héten a Simponi jelentősen javította az életminőséget a kiindulási értéktől való eltérés alapján. A Simponi fenntartó kezelést kapó betegek között az IBDQ szerint mérve az életminőség javulása fennmaradt az 54. hétig.

A vizsgálat kiterjesztésének kezdetekor (56. hét) Simponi-t kapó betegek hozzávetőlegesen 63%-a maradt a kezelésen a vizsgálat végéig (a golimumab utolsó alkalmazása a 212. héten).

Immunogenitás
Az RA, APs és SA III. fázisú vizsgálatok 52 hete alatt, a golimumabbal kezelt betegek 5%-ánál (105/2062) mutattak ki a golimumabbal szembeni antitesteket, és azoknál akiknél vizsgálták, ezeknek az antitesteknek majdnem mindegyike *in vitro* neutralizáló volt. A reumatológiai indikációk kapcsán hasonló arányokat tapasztaltak. Az egyidejű metotrexát-kezelés következtében a betegek kisebb hányadánál alakult ki golimumab-elleni antitest, mint a metotrexát nélkül adott golimumab esetén (sorrendben megközelítőleg 3% [41/1235], illetve 8% [64/827]).

Nr-axiális SpA esetén golimumab elleni antitesteket mutattak ki EIA módszerrel a golimumabbal kezelt betegek 7%-ánál (14/193) az 52. hétig.

A II. és III. fázisú CU vizsgálatok 54 hete alatt a golimumabbal kezelt betegek 3%-ánál (26/946) mutattak ki a golimumabbal szembeni antitesteket. Az antitestpozitivitást mutató betegek 68%-ánál (21/31) volt igazolható neutralizáló antitestek jelenléte *in vitro*. Az egyidejű immunmoduláns-kezelés (azatioprin, 6-merkaptopurin és MTX) következtében a betegek kisebb hányadánál alakult ki

golimumab-elleni antitest, mint a golimumabot immunmoduláns nélkül kapó betegek esetén (sorrendben 1% [4/308] a 3%-hoz képest [22/638]). A vizsgálat kiterjesztésében bennmaradó és a 228. hétig értékelhető mintával rendelkező betegek közül a golimumabbal kezelt betegek 4%-ánál (23/604) mutattak ki golimumab elleni antitesteket. Az antitest-pozitivitást mutató betegek 82%-ánál (18/22) volt *in vitro* igazolható a neutralizáló antitestek jelenléte.

A golimumab elleni antitestek jelenléte növelheti az injekció beadásának helyén fellépő reakciók kockázatát (lásd 4.8 pont). A golimumab elleni antitestet termelő betegek kis száma korlátozza a golimumab-antitestek és a klinikai hatásosság és biztonságosság közötti összefüggésre vonatkozó végleges következtetések levonását.

Mivel az immunogenitási elemzések készítmény- és assay-specifikusak, más készítményekre vonatkozó antitest-arányokkal való összehasonlítás nem végezhető.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás
A golimumabot egészséges egyéneknek vagy RA-ban szenvedő betegeknek, egyszeri adagban a bőr alá adva, a maximális szérumkoncentráció (t_{max}) elérésének medián ideje 2-6 nap közé esett. Egészséges egyéneknek subcutan injekcióban adott 50 mg golimumab maximális szérumkoncentrációja (c_{max}), az átlagot ± a standard deviációt figyelembe véve 3,1 ± 1,4 mikrogramm/ml volt.

Egyszeri, bőr alá történő adást követően 100 mg golimumab felszívódása hasonló volt a felkar, a has és a comb esetében, 51%-os átlagos abszolút biohasznosulással. Mivel a golimumab a subcutan adást követően megközelítőleg dózisarányos farmakokinetikát mutatott, várhatóan egy 50 mg-os és egy 200 mg-os golimumab adag abszolút biohasznosulása is hasonló.

Eloszlás
Egyszeri iv. adagolást követően az átlagos eloszlási térfogat 115 ± 19 ml/ttkg volt.

Elimináció
A golimumab szisztémás clearance-ét 6,9 ± 2,0 ml/nap/ttkg-ra becsülték. A becslések szerint a terminális felezési idő egészséges egyéneknél megközelítőleg 12 ± 3 nap volt, és az RA-ban, APs-ben, SA-ban, vagy CU-ban szenvedő betegeknél is hasonló értékeket figyeltek meg.

Amikor az RA-ban, APs-ben vagy SA-ban szenvedő betegeknek 4 hetente 50 mg golimumabot adtak subcutan, a dinamikus egyensúlyi (steady-state) állapotú szérumkoncentráció a 12. hétre alakult ki. Metotrexát egyidejű alkalmazásával a 4 hetente subcutan adott 50 mg golimumab-kezelés átlagosan (± standard deviáció) kb. 0,6 ± 0,4 mikrogramm/ml-es minimális dinamikus egyensúlyi állapotú szérumkoncentrációt eredményezett a metotrexát-kezelés ellenére aktív RA-ban szenvedő betegeknél, és megközelítőleg 0,5 ± 0,4 mikrogramm/ml-es szérumkoncentrációt az aktív APs-ben, valamint 0,8 ± 0,4 mikrogramm/ml-es szérumkoncentrációt az SA-ban szenvedő betegeknél. Az átlagos mélyponti dinamikus egyensúlyi állapotú szérum golimumab koncentráció az nr-axiális SpA-ban szenvedő betegeknél hasonló volt az SA-ban szenvedő betegeknél megfigyelthez a 4 hetente subcutan adott 50 mg golimumab-kezelés után.

Az RA-ban, APs-ben vagy SA-ban szenvedő, egyidejűleg metotrexátot nem kapó betegeknél a dinamikus egyensúlyi állapotú golimumab-koncentráció 30%-kal lett alacsonyabb, mint a golimumabot metotrexáttal együtt kapó betegeknél. Korlátozott számú, RA-ban szenvedő, 6 hónapon át subcutan golimumabbal kezelt betegnél a metotrexát egyidejű adása kb. 36%-kal csökkentette a golimumab látszólagos clearance-ét. A populációs farmakokinetikai elemzések viszont azt mutatták, hogy a NSAID-ok, a szájon át szedett kortikoszteroidok vagy szulfaszalazin együttes adása nem befolyásolta a golimumab látszólagos clearance-ét.

CU-ban szenvedő betegeknek a 0. és 2. héten adott, sorrendben 200 mg-os és 100 mg-os golimumab indukciós adag, és az ezt követően 4 hetente subcutan alkalmazott 50 mg-os vagy 100 mg-os

golimumab fenntartó adag révén a szérum golimumab koncentrációk körülbelül 14 héttel a terápia elkezdése után elérték a dinamikus egyensúlyi (steady-state) állapotot. A fenntartó kezelés során 4 hetente 50 mg vagy 100 mg subcutan adagolt golimumab révén elért átlagos dinamikus egyensúlyi állapot mélyponti szérumkoncentráció sorrendben körülbelül 0,9 ± 0,5 mikrogramm/ml és 1,8 ± 1,1 mikrogramm/ml volt.

4 hetente 50 mg vagy 100 mg subcutan adagolt golimumabbal kezelt CU-s betegeknél immunmodulátorok egyidejűleg történő alkalmazása nem fejtett ki jelentős hatást a golimumab dinamikus egyensúlyi állapotban mért mélypont szintjeire.

Azoknál a betegeknél, akiknél golimumab-elleni antitestek termelődtek, általában alacsony volt a golimumab dinamikus egyensúlyi állapotban mért mélyponti szérumkoncentrációja (lásd 5.1 pont).

Linearitás
Egyszeri intravénás adagolást követően a golimumab RA-ban szenvedő betegeknél megközelítőleg dózisarányos farmakokinetikát mutatott a 0,1-10,0 mg/ttkg-os dózistartományban. Egyszeri sc. adagot követően egészséges alanyoknál szintén megközelítőleg dózisarányos farmakokinetikát mutatott az 50 mg–400 mg-os dózistartományban.

A testtömeg hatása a farmakokinetikára
A testtömegnövekedéssel párhuzamosan a golimumab látszólagos clearance-e növekvő tendenciát mutatott (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, reprodukcióra-, és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A golimumabbal kapcsolatban mutagenitási, állatokon végzett fertilitási vagy hosszú távú karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek.

Az egér TNF-α funkcionális aktivitását szelektíven gátló analóg antitest felhasználásával végzett fertilitási és általános reproduktív funkciós vizsgálatban a vemhes egerek száma csökkent. Nem ismert, hogy ez az eredmény a hímekre és/vagy a nőstényekre gyakorolt hatás következménye-e. Ugyanennek az analóg antitestnek az adását követően egereken végzett fejlődéstoxicitási vizsgálatban valamint golimumabot kapó cynomolgus majmok esetén nem találtak anyai- vagy embryotoxicitásra vagy teratogenitásra utaló jelet.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Szorbit (E420);
hisztidin;
hisztidin-hidroklorid-monohidrát;
poliszorbát 80 (E433);
injekcióhoz való víz.

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.
Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tollat tartsa a dobozában.
A Simponi legfeljebb 25 °C-on, egyszeri alkalommal, legfeljebb 30 napig tárolható, a dobozra nyomtatott, eredeti lejárati dátumot meg nem haladó ideig. Az új lejárati időt (a hűtőszekrényből történő kivétel dátumától számított 30. nap) rá kell írni a dobozra.

A szobahőmérsékleten történő tárolást követően a Simponi-t tilos visszatenni a hűtött tárolóhelyre. A Simponi-t meg kell semmisíteni, ha azt a szobahőmérsékleten történő tároláskor megengedett 30 napon belül nem használták fel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Simponi 100 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
1 ml oldat előretöltött injekciós tollba szerelt előretöltött fecskendőben (1-es típusú üveg), rögzített tűvel (rozsdamentes acél) és tűvédő kupakkal (latexet tartalmazó gumi). A Simponi 1 darab előretöltött injekciós tollat tartalmazó csomagolásban, valamint 3 darab előretöltött injekciós tollat (külön-külön dobozban) tartalmazó gyűjtőcsomagolásban kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A Simponi egy egyszer használatos, „SmartJect” elnevezésű előretöltött injekciós tollban kerül forgalomba. Valamennyi csomagolás használati útmutatót tartalmaz, amely részletesen leírja az injekciós toll használatát. Az előretöltött injekciós toll alkalmazásával a hűtőszekrényből történő kivételét követően a Simponi befecskendezése előtt 30 percet kell várni, hogy az szobahőmérsékletűre melegedhessen. Az injekciós tollat nem szabad felrázni.

Az oldat átlátszó-enyhén opaleszkáló, és színtelen-halványsárga színű, és kismennyiségű kicsi, áttetsző vagy fehér színű fehérjerészecskét tartalmazhat. A fehérjét tartalmazó oldatok esetén ez nem szokatlan jelenség. Ne alkalmazza a Simponi-t, ha az oldat elszíneződött, zavaros vagy látható idegen szemcséket tartalmaz.

Az előretöltött injekciós tollban lévő Simponi előkészítésére és beadására vonatkozó részletes leírás a betegtájékoztatóban található.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/546/005 1 db előretöltött injekciós toll
EU/1/09/546/006 3 db előretöltött injekciós toll

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2009. október 1.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2014. június 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (https://www.ema.europa.eu) található.

II. MELLÉKLET

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

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

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy
Co. Cork
Írország

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztosági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:
- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

Az oktató programot egy betegkártya alkotja, amelyet a betegnek magánál kell tartania. A kártya kettős célja, hogy emlékeztessen a specifikus vizsgálatok időpontjainak és eredményeinek feljegyzésére, valamint, hogy segítse a beteget kezelő egészségügyi szakember(ek) tájékoztatását a készítménnyel folyamatban levő kezeléssel kapcsolatban.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

GYERMEKEKNÉL ALKALMAZANDÓ ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLLAT TARTALMAZÓ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Simponi 45 mg/0,45 ml oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
golimumab
< 40 kg testtömegű gyermekeknek és serdülőknek

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy 0,45 ml-es előretöltött injekciós toll 45 mg golimumabot tartalmaz.
1 ml 100 mg golimumabot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: szorbit (E420), hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80 (E433), injekcióhoz való víz. Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció előretöltött injekciós tollban (VarioJect)
1 db előretöltött injekciós toll

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Ne rázza fel!
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Bőr alá történő beadásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A tűvédő kupak latexgumit tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót!
Alkalmazás előtt az előretöltött injekciós tollat a dobozból kivéve 30 percig tartsa szobahőmérsékleten.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Felhasználható/EXP, szobahőmérsékleten tárolva_____

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tollat tartsa a dobozában.
Szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-on) tárolható egyszeri alkalommal, legfeljebb 30 napig, az eredeti lejárati dátumot meg nem haladó ideig.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/546/009

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Simponi 45 mg/0,45 ml

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A DOBOZ BELSEJE

Mielőtt elkezdi alkalmazni a Simponi-t:

- Kérjük, olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.
- Ne rázza fel a készítményt.
- Ellenőrizze a lejárati időt és a biztonsági zárómatricát.
- Várjon 30 percet, hogy a készítmény szobahőmérsékletűre melegedhessen.

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Simponi 45 mg/0,45 ml injekció
golimumab
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,45 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLLAT TARTALMAZÓ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Simponi 50 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
golimumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy 0,5 ml-es előretöltött injekciós toll 50 mg golimumabot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: szorbit (E420), hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80 (E433), injekcióhoz való víz. Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció előretöltött injekciós tollban (SmartJect)
1 db előretöltött injekciós toll

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Ne rázza fel!
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Bőr alá történő beadásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A tűvédő kupak latexgumit tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót!
Alkalmazás előtt az előretöltött injekciós tollat a dobozból kivéve 30 percig tartsa szobahőmérsékleten.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP
Felhasználható/EXP, szobahőmérsékleten tárolva_____

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tollat tartsa a dobozában.
Szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-on) tárolható egyszeri alkalommal, legfeljebb 30 napig, az eredeti lejárati dátumot meg nem haladó ideig.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/546/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Simponi 50 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A DOBOZ BELSEJE

Mielőtt elkezdi alkalmazni a Simponi-t:

- Kérjük, olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.
- Ne rázza fel a készítményt.
- Ellenőrizze a lejárati időt és a biztonsági zárómatricát.
- Várjon 30 percet, hogy a készítmény szobahőmérsékletűre melegedhessen.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

1 ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLLAT TARTALMAZÓ DOBOZ, MINT KÖZBÜLSŐ CSOMAGOLÁS / GYŰJTŐCSOMAGOLÁS RÉSZEKÉNT (BLUE BOX NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Simponi 50 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
golimumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy 0,5 ml-es előretöltött injekciós toll 50 mg golimumabot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: szorbit (E420), hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80 (E433), injekcióhoz való víz. Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció előretöltött injekciós tollban (SmartJect)
1 db előretöltött injekciós toll
A gyűjtőcsomagolás része, külön nem értékesíthető.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Ne rázza fel!
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Bőr alá történő beadásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A tűvédő kupak latexgumit tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót!
Alkalmazás előtt az előretöltött injekciós tollat a dobozból kivéve 30 percig tartsa szobahőmérsékleten.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP
Felhasználható/EXP, szobahőmérsékleten tárolva_____

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tollat tartsa a dobozában.
Szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-on) tárolható egyszeri alkalommal, legfeljebb 30 napig, az eredeti lejárati dátumot meg nem haladó ideig.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/546/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Simponi 50 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A DOBOZ BELSEJE

Mielőtt elkezdi alkalmazni a Simponi-t:

- Kérjük, olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.
- Ne rázza fel a készítményt.
- Ellenőrizze a lejárati időt és a biztonsági zárómatricát.
- Várjon 30 percet, hogy a készítmény szobahőmérsékletűre melegedhessen.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A 3 DOBOZT TARTALMAZÓ GYŰJTŐCSOMAGOLÁS DOBOZA (BLUE BOX-SZAL EGYÜTT)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Simponi 50 mg
oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
golimumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy 0,5 ml-es előretöltött injekciós toll 50 mg golimumabot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: szorbit (E420), hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80 (E433), injekcióhoz való víz. Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció előretöltött injekciós tollban (SmartJect)
Gyűjtőcsomagolás: 3 (3 doboz 1 darabos) előretöltött injekciós tollat tartalmaz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Ne rázza fel!
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Bőr alá történő beadásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A tűvédő kupak latexgumit tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót!
Alkalmazás előtt az előretöltött injekciós tollat a dobozból kivéve 30 percig tartsa szobahőmérsékleten.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tollat tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/546/002 (3 doboz, melynek mindegyike 1-1 db előretöltött injekciós tollat tartalmaz)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Simponi 50 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Simponi 50 mg oldatos injekció
golimumab
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐT TARTALMAZÓ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Simponi 50 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
golimumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg golimumabot tartalmaz 0,5 ml-es előretöltött fecskendőnként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: szorbit (E420), hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80 (E433), injekcióhoz való víz. Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben
1 db előretöltött fecskendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Ne rázza fel!
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Bőr alá történő beadásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A tűvédő kupak latexgumit tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót!
Alkalmazás előtt az előretöltött fecskendőt a dobozból kivéve 30 percig tartsa szobahőmérsékleten.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP
Felhasználható/EXP, szobahőmérsékleten tárolva_____

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.
Szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-on) tárolható egyszeri alkalommal, legfeljebb 30 napig, az eredeti lejárati dátumot meg nem haladó ideig.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/546/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Simponi 50 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A DOBOZ BELSEJE

Mielőtt elkezdi alkalmazni a Simponi-t:

- Kérjük, olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.
- Ne rázza fel a készítményt.
- Ellenőrizze a lejárati időt és a biztonsági zárómatricát.
- Várjon 30 percet, hogy a készítmény szobahőmérsékletűre melegedhessen.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

1 ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐT TARTALMAZÓ DOBOZ, MINT KÖZBÜLSŐ CSOMAGOLÁS / GYŰJTŐCSOMAGOLÁS RÉSZEKÉNT (BLUE BOX NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Simponi 50 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
golimumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg golimumabot tartalmaz 0,5 ml-es előretöltött fecskendőnként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: szorbit (E420), hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80 (E433), injekcióhoz való víz. Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben
1 db előretöltött fecskendő
A gyűjtőcsomagolás része, külön nem értékesíthető.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Ne rázza fel!
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Bőr alá történő beadásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A tűvédő kupak latexgumit tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót!
Alkalmazás előtt az előretöltött fecskendőt a dobozból kivéve 30 percig tartsa szobahőmérsékleten.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP
Felhasználható/EXP, szobahőmérsékleten tárolva_____

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.
Szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-on) tárolható egyszeri alkalommal, legfeljebb 30 napig, az eredeti lejárati dátumot meg nem haladó ideig.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/546/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Simponi 50 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A DOBOZ BELSEJE

Mielőtt elkezdi alkalmazni a Simponi-t:

- Kérjük, olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.
- Ne rázza fel a készítményt.
- Ellenőrizze a lejárati időt és a biztonsági zárómatricát.
- Várjon 30 percet, hogy a készítmény szobahőmérsékletűre melegedhessen.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A 3 DOBOZT TARTALMAZÓ GYŰJTŐCSOMAGOLÁS DOBOZA (BLUE BOX-SZAL EGYÜTT)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Simponi 50 mg
oldatos injekció előretöltött fecskendőben
golimumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg golimumabot tartalmaz 0,5 ml-es előretöltött fecskendőnként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: szorbit (E420), hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80 (E433), injekcióhoz való víz. Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Gyűjtőcsomagolás: 3 (3 doboz 1 darabos) előretöltött fecskendőt tartalmaz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Ne rázza fel!
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Bőr alá történő beadásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A tűvédő kupak latexgumit tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót!
Alkalmazás előtt az előretöltött fecskendőt a dobozból kivéve 30 percig tartsa szobahőmérsékleten.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/546/004 (3 doboz, melynek mindegyike 1-1 db előretöltött fecskendőt tartalmaz)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Simponi 50 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Simponi 50 mg
injekció
golimumab
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLLAT TARTALMAZÓ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Simponi 100 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
golimumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy 1 ml-es előretöltött injekciós toll 100 mg golimumabot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: szorbit (E420), hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80 (E433), injekcióhoz való víz. Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció előretöltött injekciós tollban (SmartJect)
1 db előretöltött injekciós toll

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Ne rázza fel!
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Bőr alá történő beadásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A tűvédő kupak latexgumit tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót!
Alkalmazás előtt az előretöltött injekciós tollat a dobozból kivéve 30 percig tartsa szobahőmérsékleten.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP
Felhasználható/EXP, szobahőmérsékleten tárolva_____

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tollat tartsa a dobozában.
Szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-on) tárolható egyszeri alkalommal, legfeljebb 30 napig, az eredeti lejárati dátumot meg nem haladó ideig.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/546/005

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Simponi 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A DOBOZ BELSEJE

Mielőtt elkezdi alkalmazni a Simponi-t:

- Kérjük, olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.
- Ne rázza fel a készítményt.
- Ellenőrizze a lejárati időt és a biztonsági zárómatricát.
- Várjon 30 percet, hogy a készítmény szobahőmérsékletűre melegedhessen.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

1 ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLLAT TARTALMAZÓ DOBOZ, MINT KÖZBÜLSŐ CSOMAGOLÁS / GYŰJTŐCSOMAGOLÁS RÉSZEKÉNT (BLUE BOX NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Simponi 100 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
golimumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy 1 ml-es előretöltött injekciós toll 100 mg golimumabot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: szorbit (E420), hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80 (E433), injekcióhoz való víz. Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció előretöltött injekciós tollban (SmartJect)
1 db előretöltött injekciós toll
A gyűjtőcsomagolás része, külön nem értékesíthető.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Ne rázza fel!
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Bőr alá történő beadásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A tűvédő kupak latexgumit tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót!
Alkalmazás előtt az előretöltött injekciós tollat a dobozból kivéve 30 percig tartsa szobahőmérsékleten.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP
Felhasználható/EXP, szobahőmérsékleten tárolva_____

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tollat tartsa a dobozában.
Szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-on) tárolható egyszeri alkalommal, legfeljebb 30 napig, az eredeti lejárati dátumot meg nem haladó ideig.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/546/006

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Simponi 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A DOBOZ BELSEJE

Mielőtt elkezdi alkalmazni a Simponi-t:

- Kérjük, olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.
- Ne rázza fel a készítményt.
- Ellenőrizze a lejárati időt és a biztonsági zárómatricát.
- Várjon 30 percet, hogy a készítmény szobahőmérsékletűre melegedhessen.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A 3 DOBOZT TARTALMAZÓ GYŰJTŐCSOMAGOLÁS DOBOZA (BLUE BOX-SZAL EGYÜTT)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Simponi 100 mg
oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
golimumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy 1 ml-es előretöltött injekciós toll 100 mg golimumabot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: szorbit (E420), hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80 (E433), injekcióhoz való víz. Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció előretöltött injekciós tollban (SmartJect)
Gyűjtőcsomagolás: 3 (3 doboz 1 darabos) előretöltött injekciós tollat tartalmaz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Ne rázza fel!
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Bőr alá történő beadásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A tűvédő kupak latexgumit tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót!
Alkalmazás előtt az előretöltött injekciós tollat a dobozból kivéve 30 percig tartsa szobahőmérsékleten.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tollat tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/546/006 (3 doboz, melynek mindegyike 1-1 db előretöltött injekciós tollat tartalmaz)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Simponi 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Simponi 100 mg oldatos injekció
golimumab
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐT TARTALMAZÓ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Simponi 100 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
golimumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy 1 ml-es előretöltött fecskendő 100 mg golimumabot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: szorbit (E420), hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80 (E433), injekcióhoz való víz. Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben
1 db előretöltött fecskendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Ne rázza fel!
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Bőr alá történő beadásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A tűvédő kupak latexgumit tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót!
Alkalmazás előtt az előretöltött fecskendőt a dobozból kivéve 30 percig tartsa szobahőmérsékleten.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP
Felhasználható/EXP, szobahőmérsékleten tárolva_____

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.
Szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-on) tárolható egyszeri alkalommal, legfeljebb 30 napig, az eredeti lejárati dátumot meg nem haladó ideig.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/546/007

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Simponi 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A DOBOZ BELSEJE

Mielőtt elkezdi alkalmazni a Simponi-t:

- Kérjük, olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.
- Ne rázza fel a készítményt.
- Ellenőrizze a lejárati időt és a biztonsági zárómatricát.
- Várjon 30 percet, hogy a készítmény szobahőmérsékletűre melegedhessen.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

1 ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐT TARTALMAZÓ DOBOZ, MINT KÖZBÜLSŐ CSOMAGOLÁS / GYŰJTŐCSOMAGOLÁS RÉSZEKÉNT (BLUE BOX NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Simponi 100 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
golimumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy 1 ml-es előretöltött fecskendő 100 mg golimumabot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: szorbit (E420), hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80 (E433), injekcióhoz való víz. Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben
1 db előretöltött fecskendő
A gyűjtőcsomagolás része, külön nem értékesíthető.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Ne rázza fel!
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Bőr alá történő beadásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A tűvédő kupak latexgumit tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót!
Alkalmazás előtt az előretöltött fecskendőt a dobozból kivéve 30 percig tartsa szobahőmérsékleten.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP
Felhasználható/EXP, szobahőmérsékleten tárolva_____

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.
Szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-on) tárolható egyszeri alkalommal, legfeljebb 30 napig, az eredeti lejárati dátumot meg nem haladó ideig.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/546/008

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Simponi 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A DOBOZ BELSEJE

Mielőtt elkezdi alkalmazni a Simponi-t:

- Kérjük, olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.
- Ne rázza fel a készítményt.
- Ellenőrizze a lejárati időt és a biztonsági zárómatricát.
- Várjon 30 percet, hogy a készítmény szobahőmérsékletűre melegedhessen.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A 3 DOBOZT TARTALMAZÓ GYŰJTŐCSOMAGOLÁS DOBOZA (BLUE BOX-SZAL EGYÜTT)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Simponi 100 mg
oldatos injekció előretöltött fecskendőben
golimumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy 1 ml-es előretöltött fecskendő 100 mg golimumabot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: szorbit (E420), hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80 (E433), injekcióhoz való víz. Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Gyűjtőcsomagolás: 3 (3 doboz 1 darabos) előretöltött fecskendőt tartalmaz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Ne rázza fel!
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Bőr alá történő beadásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A tűvédő kupak latexgumit tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót!
Alkalmazás előtt az előretöltött fecskendőt a dobozból kivéve 30 percig tartsa szobahőmérsékleten.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/546/008 (3 doboz, melynek mindegyike 1-1 db előretöltött fecskendőt tartalmaz)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Simponi 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Simponi 100 mg
injekció
golimumab
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Simponi betegkártya

A betegkártya fontos biztonsági információkat tartalmaz, amelyekkel tisztában kell lennie a Simponi-kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt.

Mutassa meg a kártyát valamennyi orvosnak, aki kezeli Önt.

1. Fertőzések

A Simponi-kezelés alatt könnyebben kaphat fertőzést. A fertőzések gyorsabb lefolyásúak és súlyosabbak lehetnek. Emellett néhány korábbi fertőzés újból megjelenhet.

1.1. A Simponi-kezelés előtt:

- Mondja el kezelőorvosának, ha fertőzése van. Tilos Simponi-kezelést kapnia, amennyiben tuberkulózisa (tbc-je) vagy bármilyen más súlyos fertőzése van.
- Szűrővizsgálatokat kell végezni Önnél, hogy nincs-e tbc-je. Nagyon fontos, hogy mondja el kezelőorvosának, ha valaha tbc-je volt, vagy közeli kapcsolatba került valakivel, akinek tbc-je volt. Kérje meg kezelőorvosát, hogy az alábbiakban rögzítse a legutóbbi tbc-szűrés(ek) típusát és dátumát:

  Vizsgálat _____ Vizsgálat _____
  Dátum _____ Dátum _____
  Eredmény_____ Eredmény_____
- Mondja el kezelőorvosának, ha tudomása vagy gyanúja szerint Ön hepatitisz B-vírus hordozó.

1.2. A Simponi-kezelés alatt és után:

- Azonnal forduljon orvoshoz, ha fertőzés tünetei jelentkeznek Önnél, például láz, fáradékonyság, (tartós) köhögés, nehézlégzés vagy influenzaszerű tünetek, fogyás, éjszakai izzadás, hasmenés, sebek, fogászati problémák, valamint vizeléskor jelentkező égő érzés.

2. Terhesség és védőoltások

Abban az esetben, ha Ön a terhessége alatt Simponi-t kapott, fontos hogy tájékoztassa erről csecsemője kezelőorvosát, mielőtt a csecsemő bármilyen védőoltást kap. A terhessége alatt alkalmazott utolsó Simponi adagot követő 6 hónapon belül csecsemője nem kaphat úgynevezett élő kórokozót tartalmazó védőoltást, például (a tuberkulózis [tbc] megelőzésére alkalmazott) BCG-t.

3. A Simponi-kezelés időpontjai

Az első injekció beadása:_____

A következő injekciók beadása: _____
_____

Fontos, hogy Ön és kezelőorvosa feljegyezze az Ön gyógyszerének nevét és a gyártási tétel számát.

4. Egyéb információk

A beteg neve: _____
Az orvos neve: _____
Az orvos telefonszáma: _____

- Kérjük, győződjön meg róla, hogy ha bármilyen orvosi vizsgálatra megy, legyen Önnél egy lista, amin az Ön által szedett összes gyógyszer fel van sorolva.

- Tartsa magánál ezt a kártyát a Simponi-kezelés befejezése után még 6 hónapig, mivel az utolsó adag Simponi beadását követően sokáig jelentkezhetnek még mellékhatások.

- A gyógyszer alkalmazásának megkezdése előtt gondosan olvassa el a Simponi betegtájékoztatóját.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Simponi 45 mg/0,45 ml oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők részére
golimumab

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.
- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

Kezelőorvosa egy úgynevezett betegkártyát is fog adni Önnek, ami olyan fontos információkat tartalmaz a biztonságos alkalmazással kapcsolatban, amelyekkel tisztában kell lennie a Simponi-kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Simponi és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Simponi alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Simponi-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Simponi-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Simponi és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Simponi hatóanyaga a golimumab.

A Simponi a „TNF-gátlóknak” nevezett gyógyszercsoportba tartozik. 2 éves vagy annál idősebb **gyermekeknél** a poliartikuláris juvenilis idiopátiás artrítisz (gyermekkori ismeretlen eredetű sokízületi gyulladás), valamint 2 éves vagy annál idősebb és 15 kg-nál nagyobb testtömegű **gyermekeknél** a gyermekkori fekélyes vastagbélgyulladás (kolitisz ulceróza) kezelésére alkalmazzák.

A Simponi a „tumor nekrózis faktor alfa” (TNF-α) nevű fehérje működésének gátlásával hat. A fehérje részt vesz a szervezet gyulladásos folyamataiban, gátlása csökkentheti a szervezetben kialakuló gyulladásokat.

Poliartikuláris juvenilis idiopátiás artrítisz
A poliartikuláris juvenilis idiopátiás artrítisz (gyermekkori ismeretlen eredetű sokízületi gyulladás) az ízületek fájdalmával és duzzanatával járó gyulladásos betegség gyermekeknél és serdülőknél. Ha Ön poliartikuláris juvenilis idiopátiás artrítiszben szenved, először másfajta gyógyszereket fog kapni. Amennyiben nem reagál kielégítően ezekre a gyógyszerekre, metotrexáttal kombinált Simponi-t fog kapni a betegség kezelésére.

Gyermekkori kolitisz ulceróza
A kolitisz ulceróza egy gyulladásos bélbetegség. Ha Ön kolitisz ulcerózában szenved, először más gyógyszereket fog kapni. Amennyiben nem reagál kielégítően ezekre a gyógyszerekre, betegsége kezelésére írhatnak fel Önnek Simponi-t.

2. Tudnivalók a Simponi alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Simponi-t
- ha allergiás (túlérzékeny) a golimumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha tuberkulózisban (gümőkór, tbc) vagy más, súlyos fertőző betegségben szenved.
- ha közepesen súlyos vagy súlyos szívelégtelenségben szenved.

Amennyiben nem biztos benne, hogy a fentiek valamelyike igaz-e Önre, a Simponi alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Figyelmeztetések és óvintézkedések
A Simponi alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Fertőzések
Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnél fertőzésre utaló tünetek lépnek fel a Simponi-kezelés alatt vagy azt követően. Fertőzésre utaló tünetek a láz, a köhögés, a nehézlégzés, az influenza-szerű tünetek, a hasmenés, a sebek, a fogászati problémák vagy a vizelés közben jelentkező égő érzés.
- A Simponi-kezelés alatt Ön könnyebben kaphat fertőzéseket.
- A fertőzések gyorsabb lefolyásúak és súlyosabbak lehetnek. Emellett néhány korábbi fertőzés újra megjelenhet.

Tuberkulózis (tbc)
Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, ha a kezelés alatt vagy azt követően Önnél a tbc tünetei jelentkeznek. A tbc tünetei közé tartozik a tartósan fennálló köhögés, a fogyás, a fáradékonyság, a láz vagy az éjszakai izzadás.
- A Simponi-val kezeltek között, ritkán még tbc-elleni gyógyszerekkel kezelt betegek között is tbc-s esetek megjelenését jelentették. Kezelőorvosa ki fogja Önt vizsgálni, hogy van-e tbc-je. A vizsgálatokat kezelőorvosa feljegyzi a betegkártyára.
- Nagyon fontos, hogy közölje kezelőorvosával, ha valaha tbc-ben szenvedett, vagy közeli kapcsolatba került valakivel, aki tbc-ben szenved(ett).
- Amennyiben kezelőorvosa úgy gondolja, hogy Önnél fennáll a tbc kockázata, a Simponi-kezelés megkezdése előtt tbc-elleni gyógyszereket kaphat.

Hepatitisz B-vírus (HBV)
- Tájékoztassa kezelőorvosát a Simponi-kezelés megkezdése előtt, ha Ön a májgyulladást okozó B-típusú vírus hordozója, illetve korábban B-típusú vírus okozta májgyulladása volt!
- Közölje kezelőorvosával, ha úgy véli, veszélyezteti Önt az, hogy elkapja a májgyulladást okozó B-típusú vírust!
- Kezelőorvosának vizsgálnia kell, hogy Ön fertőzött-e HBV-vel.
- A TNF-gátló-kezelés (beleértve a Simponi-t is) a HBV ismételt aktiválódását eredményezheti a vírust hordozó betegekben, ami néhány esetben életveszélyes is lehet.

Invazív gombafertőzések
Amennyiben olyan területen élt vagy járt, ahol a tüdőt vagy a szervezet egyéb részeit érintő, bizonyos gombafélék által okozott fertőzések (hisztoplazmózis, kokcidioidomikózis vagy blasztomikózis) gyakoriak, haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát. Kérdezze meg kezelőorvosát, ha nem biztos benne, hogy azon területen, ahol élt vagy járt, gyakoriak-e ezek a fertőzések.

Rosszindulatú daganat és limfóma
A Simponi alkalmazása előtt tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnél valaha limfómát (a vérképzőszervi rosszindulatú daganatok egyik típusa) vagy bármilyen más rosszindulatú daganatot diagnosztizáltak.

- A Simponi vagy más TNF-gátlók alkalmazásakor megnőhet a limfóma vagy más rosszindulatú daganat kialakulásának kockázata.
- Az olyan súlyos reumatoid artritiszben vagy más gyulladásos betegségben szenvedő betegeknél, akiknek a betegsége már régóta tart, az átlagosnál nagyobb lehet a limfóma kialakulásának kockázata.
- TNF-gátló-kezelésben részesült gyermekek és serdülők között előfordultak rosszindulatú daganatos esetek, köztük ritka típusúak is, melyek némelyike halállal végződött.
- Ritka esetekben egy speciális és súlyos típusú limfóma, az úgynevezett hepatoszplenikus T-sejtes limfóma volt megfigyelhető egyéb típusú TNF-gátlókat szedő betegeknél. Ezen betegek többsége serdülőkorú illetve fiatal felnőtt férfi volt. E ráktípus általában halállal végződött. Majdnem minden ilyen esetben a betegek egyidejűleg azatioprin vagy 6-merkaptopurin nevű gyógyszert is szedtek. Szóljon kezelőorvosának, amennyiben Ön azatioprint vagy 6-merkaptopurint szed a Simponi-kezelés alatt.
- Súlyos, tartós asztmában vagy krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD) szenvedő betegeknél, illetve erős dohányosoknál a rosszindulatú daganat kialakulásának kockázata nagyobb lehet Simponi-kezelés esetén. Amennyiben Ön súlyos, tartós asztmában, illetve COPD-ben szenved, vagy erős dohányos, meg kell beszélnie kezelőorvosával, hogy a TNF-gátló-kezelés megfelelő-e az Ön számára.
- Néhány golimumabbal kezelt betegnél a bőrrák bizonyos fajtái alakultak ki. Ha a bőr kinézetét illetően bármilyen változás lép fel vagy bőrkinövést tapasztal a terápia alatt vagy után, tájékoztassa kezelőorvosát.

<u>Szívelégtelenség</u>
Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnél a szívelégtelenség új tünetei jelentkeznek, vagy a tünetei rosszabbodnak. A szívelégtelenség tünetei közé tartozik a nehézlégzés vagy a lábdagadás.
- Újonnan kialakuló vértolulásos (pangásos) szívelégtelenségről, illetve annak rosszabbodásáról is beszámoltak a Simponi-t is tartalmazó TNF-gátló-kezelés kapcsán. Ezek közül a betegek közül néhányan meghaltak.
- Amennyiben Ön enyhe fokú szívelégtelenségben szenved, és Simponi-kezelésben részesül, kezelőorvosának szorosan követnie kell az Ön állapotát.

<u>Idegrendszeri betegségek</u>
Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha Önnél valaha demielinizációs kórképet (így pl. szklerózis multiplexet) diagnosztizáltak, vagy annak tüneteit észlelte. A tünetek közé tartozhat a látászavar, a karok vagy lábak gyengesége, valamint bármely testrészének zsibbadása vagy bizsergése. Kezelőorvosa eldönti, hogy kaphat-e Simponi-t.

<u>Műtétek vagy fogászati beavatkozások</u>
- Beszélje meg kezelőorvosával, ha bármilyen műtét vagy fogászati beavatkozás előtt áll.
- A beavatkozást végző sebészt vagy fogorvost tájékoztassa arról, hogy Simponi-kezelés alatt áll, és mutassa meg a betegkártyát.

<u>Autoimmun betegség</u>
Mondja el kezelőorvosának, ha Önnél a lupusznak nevezett betegség tünetei jelentkeznek. A tünetek közé tartozik a tartós kiütés, a láz, az ízületi fájdalmak és a fáradékonyság.
- A TNF-gátlóval kezelt személyeknél ritkán lupusz alakult ki.

<u>Vérképzőszervi betegség</u>
Egyes betegeknél nem termelődik elegendő abból a vérsejtből, amelyik segíti a szervezetet a fertőzések leküzdésében, vagy amelyik segít elállítani a vérzést. Amennyiben láza nem akar múlni, nagyon könnyen alakul ki Önnél véraláfutás vagy vérzés, vagy nagyon sápadtnak néz ki, azonnal hívja kezelőorvosát. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy leállítja a kezelést.

Amennyiben nem biztos benne, hogy a fentiek bármelyike igaz-e Önre, a Simponi-kezelés megkezdése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Védőoltások
Tájékoztassa kezelőorvosát, ha védőoltást kapott, vagy Önnek védőoltás adása esedékes.
- A Simponi-kezelés alatt bizonyos (élő kórokozókat tartalmazó) oltóanyagokat nem kaphat.
- Bizonyos védőoltások fertőzéseket okozhatnak. Ha Ön a terhessége alatt Simponi-t kapott, akkor a terhessége alatt kapott utolsó adagot követő legfeljebb körülbelül 6 hónapon keresztül csecsemőjénél nagyobb az ilyen jellegű fertőzés kialakulásának kockázata. Fontos, hogy tájékoztassa csecsemője orvosait és más egészségügyi szakembereket arról, hogy a terhessége alatt Ön Simponi-t kapott, hogy eldönthessék, csecsemője mikor kaphat bármilyen védőoltást.

Gyermeke védőoltásaival kapcsolatban forduljon gyermeke kezelőorvosához. Ha lehetséges, a Simponi-kezelés megkezdése előtt gyermeke minden esedékes védőoltást kapjon meg.

Terápiás alkalmazású fertőző ágensek
Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön mostanában kapott, vagy elő van jegyezve terápiás alkalmazású fertőző ágenssel történő kezelésre (mint pl. a hólyagrák kezelésére alkalmazott hólyagtöltés BCG-vel).

Allergiás reakciók
Haladéktalanul közölje kezelőorvosával, amennyiben Simponi-kezelését követően allergiás reakciók tünetei lépnek fel Önnél. Az allergiás reakciók közé tartozhat az arc, az ajkak, a szájüreg, a torok duzzanata, mely nyelési vagy légzési nehézséget okozhat, a bőrkiütés, a csalánkiütés, a kéz-, láb- vagy bokaduzzanat.
- E reakciók némelyike súlyos, illetve ritkán életveszélyes is lehet.
- E reakciók némelyike a Simponi első adagja után lépett fel.

Gyermekek
A Simponi alkalmazása nem ajánlott poliartikuláris juvenilis idiopátiás artrítiszben vagy gyermekkori kolitisz ulcerózában szenvedő, 2 évesnél fiatalabb gyermekeknél, mivel a gyógyszert ezekben a csoportokban nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a Simponi
- Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a poliartikuláris juvenilis idiopátiás artrítisz kezelésére használt egyéb gyógyszereit is.
- Ne alkalmazza a Simponi-t anakinra vagy abatacept hatóanyagú gyógyszerekkel együtt. Ezeket a gyógyszereket reumás betegségek kezelésére használják.
- Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, amennyiben bármilyen más, az immunrendszert befolyásoló gyógyszert szed.
- Bizonyos (élő kórokozót tartalmazó) védőoltásokat Simponi-kezelés alatt nem kaphat!

Amennyiben nem biztos benne, hogy a fentiek bármelyike igaz-e Önre, a Simponi-kezelés megkezdése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Terhesség és szoptatás
Mielőtt elkezdi alkalmazni a Simponi-t, beszélje meg kezelőorvosával, ha:
- Ön terhes vagy a Simponi-kezelés ideje alatt szeretne teherbe esni. Korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre a gyógyszer terhes nőkre kifejtett hatásáról. Ha Simponi-kezelésben részesül, a kezelés alatt és az utolsó Simponi-injekció alkalmazását követően legalább 6 hónapig megfelelő fogamzásgátló módszerrel kell védekeznie a teherbeesés ellen. A Simponi csak akkor alkalmazható terhesség alatt, ha erre egyértelműen szüksége van.
- Az utolsó Simponi-kezelés után legalább 6 hónapnak kell eltelnie a szoptatás megkezdése előtt. Amennyiben Simponi-t fog kapni, abba kell hagynia a szoptatást.
- Ha Ön terhessége alatt Simponi-t kapott, akkor a csecsemője nagyobb fertőzésveszélynek lehet kitéve. Fontos, hogy tájékoztassa csecsemője orvosait és más egészségügyi szakembereket az Ön Simponi-kezeléséről, mielőtt gyermeke bármilyen védőoltást kap (további információért lásd Védőoltások).

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
A Simponi minimális mértékben befolyásolja a kerékpározáshoz, a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A Simponi beadását követően azonban szédülés jelentkezhet. Amennyiben ez bekövetkezik, ne kerékpározzon, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket.

A Simponi latexet, szorbitot és poliszorbátot tartalmaz
Latex-érzékenység
Az előretöltött injekciós toll egyik része, a tűvédő kupak latexet tartalmaz. Mivel a latex súlyos allergiás reakciót okozhat, ha Ön vagy ápolója allergiás a latexre, beszéljen kezelőorvosával a Simponi alkalmazása előtt.

Szorbit-intolerancia
A gyógyszer 18,5 mg szorbitot (E420) tartalmaz előretöltött injekciós tollanként. A gyógyszer 0,05 ml-enként 2,05 mg szorbitot (E420) tartalmaz.

Poliszorbát 80
Ez a gyógyszer 0,068 mg poliszorbát 80-at (E433) tartalmaz előretöltött injekciós tollanként. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak. Amennyiben Ön allergiás, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

3. Hogyan kell alkalmazni a Simponi-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyi Simponi-t kell beadni?
Poliartikuláris juvenilis idiopátiás artrítisz 2 éves vagy annál idősebb gyermekeknél és serdülőknél:
- *40 kg-nál kisebb* testtömegű gyermekek és serdülők:
  A Simponi ajánlott adagja a 40 kg-nál alacsonyabb testtömegű gyermekeknél és serdülőknél függ a testtömegtől és a testmagasságtól. Az adagot a kezelőorvosa határozza meg. Az adagot havi egy alkalommal, minden hónapban ugyanazon a napon kell beadni.

- *Legalább 40 kg* testtömegű gyermekek és serdülők:
  A legalább 40 kg testtömegű gyermekek és serdülők részére rendelkezésre áll a fix dózisú 50 mg-os előretöltött injekciós toll vagy előretöltött injekciós fecskendő. Az 50 mg-os adagra vonatkozóan lásd a Simponi 50 mg előretöltött injekciós toll vagy előretöltött injekciós fecskendő betegtájékoztatójában a 3. pontot, „Hogyan kell alkalmazni a Simponi-t?”.

- A negyedik adag beadása előtt beszéljen kezelőorvosával. Kezelőorvosa eldönti majd, hogy folytatnia kell-e a Simponi-kezelést.

Gyermekkori kolitisz ulceróza 2 éves vagy annál idősebb, legalább 15 kg testtömegű gyermekeknél és serdülőknél:
- *Legalább* 15 kg testtömegű gyermekek és serdülők:
- A Simponi javasolt adagja 2 éves vagy annál idősebb, legalább 15 kg testtömegű gyermekeknél és serdülőknél a beteg testtömegétől függ. Kezelőorvosa fogja meghatározni a megfelelő adagot.
- Legalább 15 kg testtömegű gyermekeknél és serdülőknél a kolitisz ulceróza kezelésére 50 mg-os vagy 100 mg-os előretöltött fecskendő érhető el. Az 50 mg-os adagra vonatkozóan lásd a Simponi 50 mg előretöltött fecskendőben készítmény betegtájékoztatójában a 3. pontot, „Hogyan kell alkalmazni a Simponi-t?”. A 100 mg-os adagra vonatkozóan lásd a Simponi

100 mg előretöltött fecskendőben készítmény betegtájékoztatójában a 3. pontot, „Hogyan kell alkalmazni a Simponi-t?”.

Hogyan kell beadni a Simponi-t?
- A Simponi-t a bőr alá kell befecskendezni (szubkután beadás).
- Kezdetben kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adhatja be a Simponi-t. Azonban Ön és kezelőorvosa ezt követően eldönthetik, hogy beadhatja-e saját magának vagy gyermekének a Simponi-t. Ebben az esetben oktatásban részesül, hogy hogyan adja be a Simponi injekciót.

Beszéljen kezelőorvosával, amennyiben bármilyen kérdése merül fel az öninjekciózással kapcsolatban. A részletes használati útmutató a betegtájékoztató végén található.

Ha az előírtnál több Simponi-t alkalmazott
Ha több Simponi-t adott be, vagy többet kapott, mint amennyi szükséges (egy alkalommal túl sokat adott be, vagy túl gyakran adta be), azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Mindig vigye magával a gyógyszer dobozát, még akkor is, ha üres, illetve ezt a betegtájékoztatót is.

Ha elfelejtette alkalmazni a Simponi-t
Ha a tervezett napon elfelejti beadni a Simponi-t, adja be a kihagyott adagot, amint eszébe jut.

Ne alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Mikor adja be a következő adagot:
- Ha kevesebb mint 2 hetet késett, adja be a kihagyott adagot, amint eszébe jut, és tartsa magát az eredeti beadási időpontokhoz.
- Ha a késés meghaladja a 2 hetet, adja be a kihagyott adagot, amint eszébe jut, és kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, hogy mikor adja be a következő adagot.

Ha nem biztos benne, hogy mit kell tennie, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha idő előtt abbahagyja a Simponi alkalmazását
Amennyiben azon gondolkodik, hogy abbahagyja a Simponi alkalmazását, először beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Néhány betegnél a mellékhatások súlyosak lehetnek, és kezelést igényelhetnek. A mellékhatások akár hónapokkal az utolsó injekció beadását követően is jelentkezhetnek.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbiak közül a Simponi bármelyik súlyos mellékhatását észleli:
- **allergiás reakciók, melyek súlyosak vagy ritkán életveszélyesek lehetnek (ritka).** Az allergiás reakció tünetei lehetnek pl. az arc, az ajkak, a száj vagy a torok feldagadása, amely nyelési nehézséget vagy nehézlégzést okozhat, bőrkiütés, csalánkiütés, a kezek, a lábak vagy a bokák feldagadása. Ezen reakciók közül néhány a Simponi első adása után jelentkezett.
- **súlyos fertőzések (beleértve a tbc-t, a bakteriális fertőzéseket, köztük súlyos vérmérgezést és a tüdőgyulladást, súlyos gombafertőzéseket és egyéb lehetséges fertőzéseket is) (gyakori).** Fertőzésre utaló tünetek lehetnek a láz, a fáradékonyság, a (tartós) köhögés, a nehézlégzés, az influenza-szerű tünetek, a fogyás, az éjszakai izzadás, a hasmenés, a sebek, a fogászati problémák és a vizelés közben jelentkező égő érzés.

- **hepatitisz B-vírus újbóli aktiválódása, ha Ön vírushordozó, illetve ha korábban B-típusú vírus okozta májgyulladása volt (ritka).** A tünetek lehetnek a bőr és a szem sárgás elszíneződése, sötétbarna színű vizelet, jobboldali hasi fájdalom, láz, hányinger, hányás és kifejezett fáradtságérzés.
- **idegrendszeri betegségek, például a szklerózis multiplex (ritka).** Az idegrendszeri betegségek tünetei lehetnek pl. látászavar, a karok vagy lábak gyengesége, bármely testrészen jelentkező zsibbadás vagy bizsergésérzés.
- **nyirokcsomók rosszindulatú daganata (limfóma) (ritka).** A limfóma tünetei lehetnek pl. a nyirokcsomók duzzanata, fogyás vagy láz.
- **szívelégtelenség (ritka).** A szívelégtelenség tünetei lehetnek pl. a nehézlégzés vagy a lábdagadás.
- **az alábbi elnevezésű immunrendszeri betegségek jelei:**
  - **lupusz (ritka).** A tünetek lehetnek pl. az ízületi fájdalom, az orcán vagy a karon megjelenő kiütések, amelyek érzékenyek a napfényre.
  - **szarkoidózis (ritka).** A tünetek lehetnek pl. a tartós köhögés, a légszomj, a mellkasi fájdalom, a láz, a nyirokmirigyek duzzanata, a fogyás, a bőrkiütések és a homályos látás.
- **a kis vérerek duzzanata (érgyulladás) (ritka).** A tünetek lehetnek: láz, fejfájás, fogyás, éjszakai izzadás, bőrkiütés és idegrendszeri problémák mint például zsibbadás vagy bizsergés.
- **bőrrák (nem gyakori).** A bőrrák tünetei lehetnek pl. a bőr küllemének megváltozása vagy bőrkinövések.
- **vérképzőszervi betegség (gyakori).** A vérképzőszervi betegség tünetei lehetnek pl. a tartós láz, a nagyon könnyen kialakuló véraláfutás vagy vérzés vagy a nagyfokú sápadtság.
- **a vér rosszindulatú daganata (leukémia) (ritka).** A leukémia tünetei lehetnek: láz, fáradtság, gyakori fertőzések, könnyen kialakuló bőrbevérzés és az éjszakai izzadás.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a fenti tünetek közül bármelyiket észleli.

A Simponi-val kapcsolatban a következő, további mellékhatásokat figyelték meg:
Nagyon gyakori mellékhatások (10-ből több mint 1 beteget érinthet):
- felső légúti fertőzések, torokfájás vagy rekedtség, orrfolyás

Gyakori mellékhatások (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):
- kóros májfunkciós eredmények (a májenzimek szintjének megemelkedése) az orvos által elvégzett vérvizsgálatban
- szédülés
- fejfájás
- zsibbadás vagy bizsergés érzés
- felületi gombafertőzés
- tályog
- baktérium okozta fertőzés (mint pl. a laza kötőszövet gyulladása)
- alacsony vörösvértestszám
- alacsony fehérvérsejtszám
- lupuszt kimutató pozitív vérvizsgálati eredmény
- allergiás reakciók
- emésztési zavar
- hasfájás
- hányinger
- influenza
- hörghurut
- orrmelléküreg-fertőzés
- ajakherpesz
- magas vérnyomás
- láz
- asztma, légszomj, sípoló légzés

- gyomor- és bélrendellenességek, beleértve a gyomor nyálkahártyájának gyulladását és a vastagbélgyulladást, mely lázzal járhat
- fájdalom és fekélyek a szájüregben
- az injekció beadási helyén fellépő reakciók (beleértve a bőrpírt, a bőr megkeményedését, a fájdalmat, a véraláfutást, a viszketést, a bizsergést és az irritációt)
- hajhullás
- bőrkiütés vagy -viszketés
- alvászavar
- depresszió
- gyengeségérzés
- csonttörések
- kellemetlen érzés a mellkasban

Nem gyakori mellékhatások (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):
- vesefertőzés
- rosszindulatú daganatok, beleértve a bőrrákot és a nem daganatos eredetű bőrkinövéseket vagy csomókat, beleértve az anyajegyeket
- hólyagos bőrkiütések
- testszerte jelentkező súlyos fertőzés (vérmérgezés vagy szepszis), amely néha alacsony vérnyomással jár (szeptikus sokk)
- pikkelysömör (beleértve a tenyereket és talpakat érintő és/vagy a hólyagos bőrelváltozásokkal járót is)
- alacsony vérlemezkeszám
- alacsony vérlemezke, vörös- és fehérvérsejtszám együttes előfordulása
- pajzsmirigy rendellenességek
- emelkedett vércukorszint
- emelkedett koleszterinszint a vérben
- egyensúlyzavarok
- látászavarok
- gyulladt szem (kötőhártya-gyulladás)
- allergiás szemtünetek
- szívritmuszavar érzése
- a szív ereinek szűkülete
- vérrögök
- kipirulás
- székrekedés
- a tüdő krónikus gyulladásos állapota
- gyomorsav visszafolyás (reflux)
- epekövek
- májrendellenességek
- emlő-rendellenességek
- menstruációs rendellenességek

Ritka mellékhatások (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):
- a csontvelő vérsejttermelésének elégtelensége
- súlyosan csökkent fehérvérsejtszám
- az ízületek vagy az ízületeket körülvevő szövetek fertőzése
- késleltetett gyógyulás
- a belső szervekben lévő vérerek gyulladása
- fehérvérűség (leukémia)
- melanóma (a bőrrák egy típusa)
- Merkel-sejtes karcinóma (a bőrrák egy típusa)
- lichenoid reakciók (viszkető vöröseslila bőrkiütések és/vagy fonalszerű fehéresszürke vonalak a nyálkahártyákon)

- a bőr pikkelyes hámlása
- immunrendszeri betegségek, melyek érinthetik a tüdőt, a bőrt és a nyirokcsomókat (leggyakrabban szarkoidózisként jelentkeznek)
- a kéz és láb ujjainak elszíneződése és fájdalma
- ízérzészavarok
- húgyhólyag-rendellenességek
- vese-rendellenességek
- a bőrben lévő vérerek gyulladása, ami bőrkiütést eredményez

Nem ismert gyakorisággal jelentkező mellékhatások:
- a vérrák egy, főleg fiatalokat érintő, ritka típusa (hepatoszplenikus T-sejtes limfóma)
- Kaposi-szarkóma, a 8-as típusú humán herpeszvírus fertőzéssel járó ritka daganatos megbetegedés. A Kaposi-szarkóma leggyakrabban a bőrön jelenik meg lila elváltozások formájában.
- a dermatomiozitisz nevű betegség (bőrkiütéssel kísért izomgyengeség) súlyosbodása

Mellékhatások bejelentése
Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Simponi-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!
- A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tollat tartsa a dobozában.
- Ez a gyógyszer hűtőszekrényen kívül is tárolható legfeljebb 25 °C-on, egyszeri alkalommal, legfeljebb 30 napig, a dobozon szereplő eredeti lejárati dátumot meg nem haladó ideig. Írja rá az új lejárati időt a dobozra, megadva az évet/hónapot/napot (ez a hűtőszekrényből történő kivételtől számított 30. nap). Ha a gyógyszer szobahőmérsékletűre melegedett, ne tegye újra vissza a hűtőszekrénybe. Dobja ki ezt a gyógyszert, ha az új lejárati időn belül vagy a dobozra nyomtatott lejárati időn belül (amelyik előbb van) nem használta fel.
- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha az oldat nem színtelen-halványsárga színű, ha zavaros vagy látható idegen szemcséket tartalmaz.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Simponi?
A készítmény hatóanyaga a golimumab. Egy 0,45 ml-es előretöltött injekciós toll 45 mg golimumabot tartalmaz. 1 ml tartalma 100 mg golimumab.

Egyéb összetevők: szorbit (E420), hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80 (E433) és injekcióhoz való víz. A szorbitra (E420) és a poliszorbát 80-ra (E433) vonatkozó további információkat lásd a 2. pontban.

Milyen a Simponi külleme és mit tartalmaz a csomagolás?
A Simponi egy egyszer használatos előretöltött injekciós tollba töltött oldatos injekció formájában (VarioJect) kerül forgalomba. A Simponi 1 darab előretöltött injekciós tollat tartalmazó csomagolásban kapható.

Az oldat átlátszó-enyhén opaleszkáló (gyöngyházfényű), színtelen-halványsárga színű, és néhány kisméretű, áttetsző vagy fehér színű fehérjerészecskét tartalmazhat. Ne alkalmazza a Simponi-t, ha az oldat elszíneződött, zavaros vagy látható idegen szemcséket tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

Gyártó
Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Hollandia

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

België/Belgique/Belgien
Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: 0800 93 377
info_belux@its.jnj.com

България
„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika
Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark
Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

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

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg
Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: 800 29 504
info_belux@its.jnj.com

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Tel: 0800 242 42 42
info_nl@its.jnj.com

Norge
Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (https://www.ema.europa.eu) található.

Használati útmutató
Simponi 45 mg/0,45 ml
oldatos injekció előretöltött injekciós tollban, VarioJect
Gyermekgyógyászati alkalmazásra

EGYSZERI HASZNÁLATRA

Az Ön adagja
Jegyezze fel adagját a fenti vonalra.
Forduljon kezelőorvosához, ha az adaggal kapcsolatban kérdése van.

Fontos
Ha kezelőorvosa úgy dönt, hogy Ön vagy egy gondozó is beadhatja az injekciókat az Ön otthonában, meg kell tanulnia a Simponi helyes előkészítésének és beadásának módját.

Kérjük, a Simponi előretöltött injekciós toll alkalmazása előtt, és minden alkalommal, amikor új előretöltött injekciós tollat kap, olvassa el ezt a Használati útmutatót. Erre azért van szükség, mert előfordulhat, hogy új információkat tartalmaz.

Kérjük, az injekció beadása előtt olvassa el alaposan a Betegtájékoztatót (Információk a felhasználó számára) is. Egészségi állapotával vagy a kezelésével kapcsolatban forduljon kezelőorvosához – ezt nem helyettesíti ez a használati útmutató.

Ha nem tanulta meg az injekció beadását, vagy kérdése van, forduljon kezelőorvosához, a gondozását végző egészségügyi szakemberhez vagy gyógyszerészéhez.

Tárolás
Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-on) tárolható egyszeri alkalommal, legfeljebb 30 napig, az eredeti lejárati dátumot meg nem haladó ideig. Írja rá az új lejárati időt a doboz hátsó oldalára, megadva az évet/hónapot/napot (ez a hűtőszekrényből történő kivételtől számított 30. nap). Ha a gyógyszer szobahőmérsékletűre melegedett, ne tegye újra vissza a hűtőszekrénybe.

A Simponi előretöltött injekciós toll és valamennyi gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Áttekintés
Az előretöltött injekciós toll egy **kézi működtetésű** injekciós toll, amelyen be lehet állítani egy meghatározott, előírt adagot. Egy előretöltött injekciós tollból (10 mg – 45 mg golimumabnak megfelelő) 0,1 ml – 0,45 ml nyerhető ki, 0,05 ml-es léptékekkel.

Az előretöltött injekciós toll alkalmazása előtt fontos tudnia, hogyan kell:
- A légbuborékokat eltávolítani
- Beállítani az előírt adagot
- **Kézzel benyomni a dugattyút** – egy fecskendőhöz hasonlóan – az injekció beadásához.

Az előretöltött injekciós toll csak egyszer használható. Használat után az előretöltött injekciós tollat ki kell dobni.

Ne használja fel az előretöltött injekciós tollban maradt gyógyszert.

Ne használja az előretöltött injekciós tollat mással közösen.

Ne rázza fel.

Segíthetünk?
Ha bármilyen kérdése van, forduljon kezelőorvosához, a gondozását végző egészségügyi szakemberhez vagy gyógyszerészéhez. További segítségért fordulhat a betegtájékoztatóban található elérhetőségeken keresztül a helyi képviselethez.

Készüljön fel

Ellenőrizze a dobozt
Ellenőrizze a doboz hátsó oldalára nyomtatott vagy írt **lejárati időt (Felhasználható/EXP)**.
Nem szabad felhasználni a lejárati idő után.
Ne adja be, ha sérültek a dobozon található perforációk. Kérjen kezelőorvosától vagy gyógyszerészétől egy új előretöltött injekciós tollat.

Vegye ki az előretöltött injekciós tollat a dobozból
Az előretöltött injekciós tollat tartsa **szobahőmérsékleten legalább 30 percig,** gyermekektől elzárva.
Nem szabad egyéb módon melegíteni.

Az alábbiakra lesz szüksége:
- **1 alkoholos törlőkendő**
- **1 vattacsomó vagy gézlap**
- **1 sebtapasz**
- **1 éles eszközök gyűjtésére szolgáló tartály** (Lásd 3. lépés)

Így néz ki az előretöltött injekciós toll

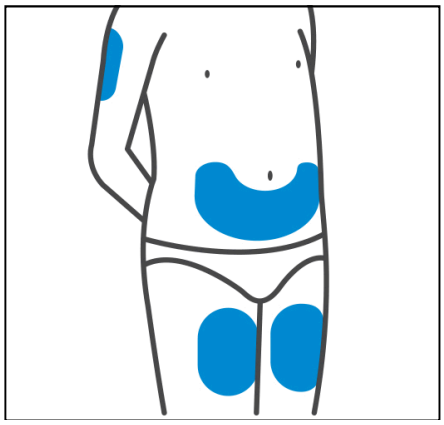
FONTOS:

Ne nyomja meg az injekció beadása előtt a narancsszínű tűvédőt, mert ezáltal lezáródik, és Ön nem kapja meg az adagot.

Ne emelje el az előretöltött injekciós tollat a bőrtől az injekció beadása alatt, mert ezáltal a narancsszínű tűvédő lezáródik, és Ön nem kapja meg a teljes adagot.

*FULLADÁSVESZÉLY! Gyermekektől elzárva tartandó!

1. Készüljön fel az injekció beadására



Válassza ki a beadás helyét

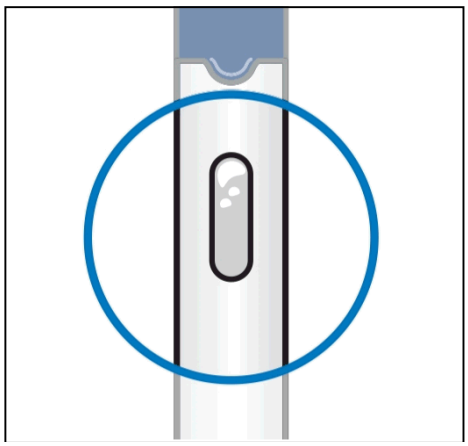
Válasszon az alábbi testtájak közül az injekció beadásához:

- **A combközép elülső része** (ajánlott)
- Alhas
  Ne alkalmazza a köldök körüli 5 cm-es területen.
- A felkar külső része (ha gondozó adja be az injekciót)

Az injekciókat a kiválasztott testtájon mindig másik helyre adja be.

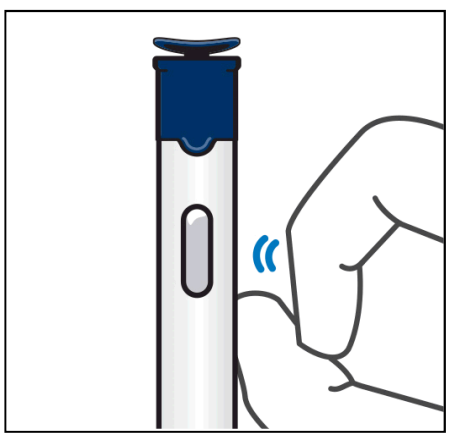
Ne adja be az injekciót érzékeny, bevérzett, piros, hámló, kemény vagy heges bőrbe.

Tisztítsa meg az injekció beadásának helyét
Szappannal és meleg vízzel mosson kezet.
Törölje át az injekció beadási helyét alkoholos törlővel, és hagyja megszáradni.
Ne érintse meg, ne legyezze, vagy ne fújja a letisztított bőrfelületet.

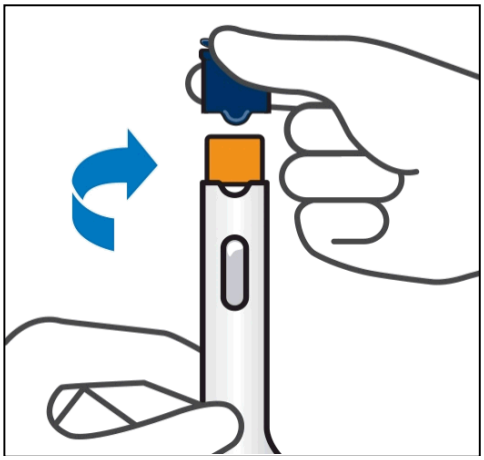


Ellenőrizze a folyadékot
Vegye ki az előretöltött injekciós tollat a dobozból.
Az ellenőrző ablakon keresztül ellenőrizze a folyadékot. Tisztának vagy kissé opaleszkálónak (gyöngyházfényűnek) és színtelennek vagy világossárgának kell lennie. Kis mennyiségben tartalmazhat apró áttetsző vagy fehér színű fehérjeszemcséket, és egy vagy több légbuborék is lehet benne. Ez normális jelenség.

Ne adja be az injekciót, ha a folyadék elszíneződött, zavaros vagy nagyobb szemcséket tartalmaz. Ha bizonytalan, kérjen kezelőorvosától vagy gyógyszerészétől új előretöltött injekciós tollat.



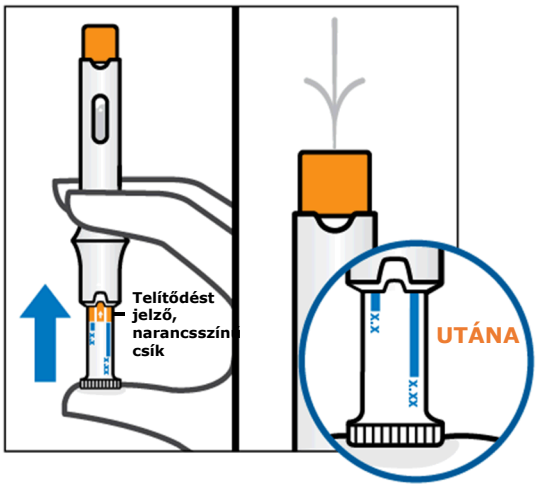
Ütögetéssel juttassa a felszínre a légbuborékokat
Tartsa az előretöltött injekciós tollat állítva, a kék kupakkal felfelé.
Óvatosan ütögesse meg az előretöltött injekciós tollat az ujjával az ellenőrző ablak közelében. A folyadékban előforduló légbuborékok ezáltal felszállnak.



Távolítsa el a kupakot
Tartsa az előretöltött injekciós tollat állítva, majd csavarja el, és húzza le a kupakot.

FONTOS: **Ne** nyomja meg az injekció beadása előtt a narancsszínű tűvédőt, mert ezáltal lezáródik, és Ön nem kapja meg az adagot.

A védőkupak levétele után 5 percen belül adja be az injekciót.
Ne tegye vissza a védőkupakot, mert ez károsíthatja a rejtett tűt.
Ne használja fel az előretöltött injekciós tollat, ha az a kupak levétele után leesett.
Kérjen kezelőorvosától vagy gyógyszerészétől új előretöltött injekciós tollat.

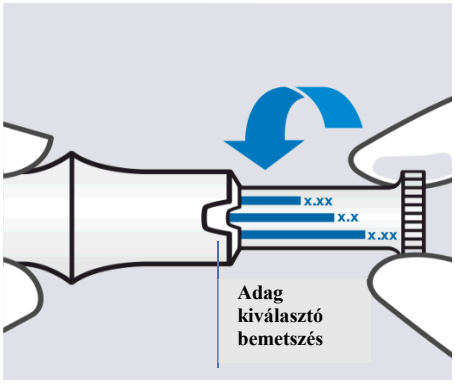


Távolítsa el a légbuborékokat*
Tartsa állítva az előretöltött injekciós tollat.
Óvatosan tolja felfelé hüvelykujjával a dugattyút ütközésig. Folyadék fog kispriccelni, ami normális jelenség.

A telítődést jelző, narancsszínű csík el fog tűnni.

**A légbuborékok eltávolításával biztosítható a helyes adag beadása.*
A légbuborékok eltávolítása után láthatóvá válhat egy vonal az ellenőrző ablakban. Ez normális jelenség.

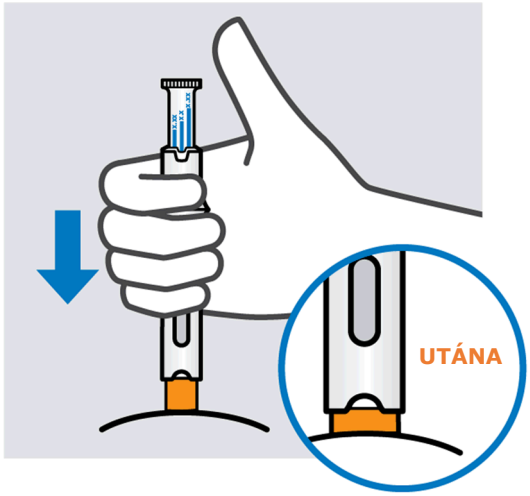
2. Az előretöltött injekciós toll segítségével adja be a Simponi-t



Állítsa be az előírt adagot
Fordítsa el a dugattyút, amíg az előírt adag egy vonalba nem kerül az adag kiválasztó bemetszéssel. Ekkor az előretöltött injekciós toll használatra kész.

Kiválasztható adagok:

0,1 ml
0,15 ml
0,2 ml
0,25 ml
0,3 ml
0,35 ml
0,4 ml
0,45 ml

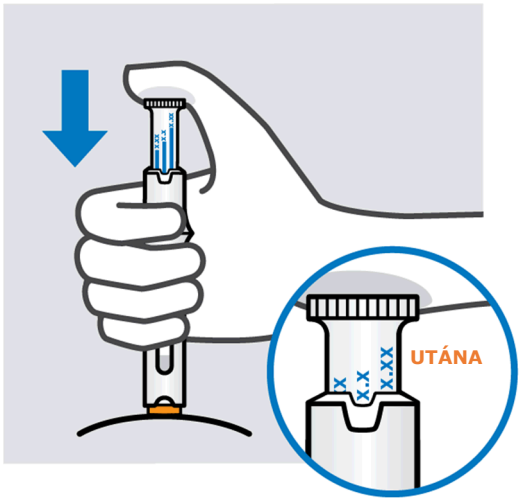


Szúrja be a tűt, és ne mozdítsa el.

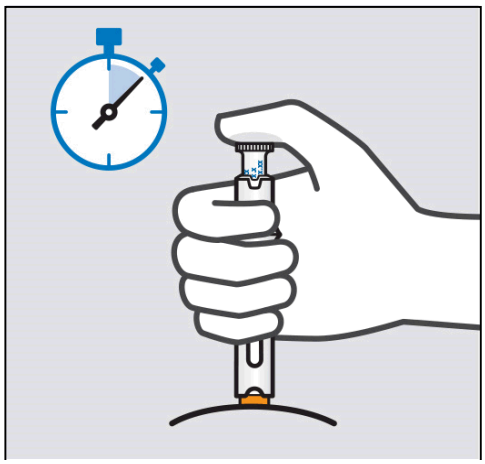
FONTOS: **Ne** vegye el az előretöltött injekciós tollat a bőrtől az injekció beadása alatt, mert ezáltal a narancsszínű tűvédő lezáródik, és Ön nem kapja meg a teljes adagot.

Ne nyomja be a dugattyút a tű beszúrása közben.

Szorítsa a toll elejét a bőrhöz, és tartsa ott, hogy a narancsszínű tűvédő ütközésig be tudjon nyomódni. A narancsszínű tűvédőből ezután is ki fog látszani egy kis rész.



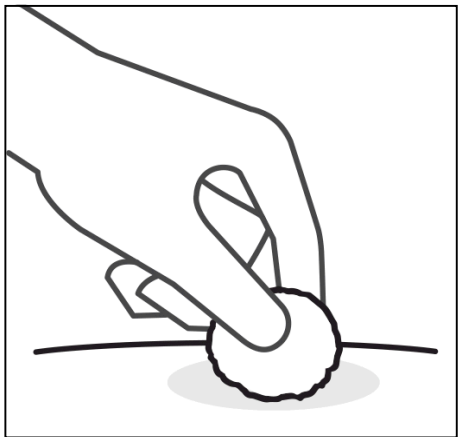
Adja be a Simponi-t
Az előretöltött injekciós tollat tartsa folyamatosan a bőrhöz szorítva.
Finoman, ütközésig nyomja be a dugattyút.
Ha kis adag van beállítva, a dugattyú csak kissé fog benyomódni.
A beadott adagot ellenőrizheti az adagválasztó bemetszésen.
Még ne emelje fel az előretöltött injekciós tollat.



Folyamatosan tartsa a bőrhöz nyomva az előretöltött injekciós tollat, majd vegye el azt
Folyamatosan tartsa a bőrhöz nyomva az előretöltött injekciós tollat körülbelül 5 másodpercig.
Kis mennyiségű gyógyszer látható lehet az ellenőrző ablakban.
Vegye el a bőrtől az előretöltött injekciós tollat.
A narancsszínű tűvédő előemelkedik, és lezár.

3. Az injekció beadása után

Dobja ki az előretöltött injekciós tollat
Használat után azonnal tegye az előretöltött injekciós tollat az éles eszközök gyűjtésére szolgáló tartályba.
Ügyeljen arra, hogy kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember utasításainak megfelelően dobja ki a tartályt, amikor az megtelik.



Ellenőrizze az injekció beadásának helyét
Lehet kis mennyiségű vér vagy folyadék az injekció beadásának helyén.
A vérzés elállásáig nyomjon egy vattacsomót vagy gézlapot a bőrhöz.
Ne dörzsölje az injekció beadásának helyét.
Ha szükséges, egy kisebb sebtapasszal ragassza le az injekció beadásának helyét. Ezzel befejeződött az injekció beadása.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Simponi 50 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
golimumab

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.
- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

Kezelőorvosa egy úgynevezett betegkártyát is fog adni Önnek, ami olyan fontos információkat tartalmaz a biztonságos alkalmazással kapcsolatban, amelyekkel tisztában kell lennie a Simponi-kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Simponi és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Simponi alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Simponi-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Simponi-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Simponi és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Simponi hatóanyaga a golimumab.

A Simponi a „TNF-gátlóknak” nevezett gyógyszercsoportba tartozik. **Felnőtteknél** az alábbi gyulladásos betegségek kezelésében alkalmazzák:
- Reumatoid artritisz (reumás ízületi gyulladás)
- Artritisz pszoriatika (pikkelysömörrel járó ízületi gyulladás)
- Axiális spondiloartritisz, beleértve a spondilitisz ankilopoetikát (a csigolyák összecsontosodásával járó kisízületi gyulladás) és a nem radiológiai axiális spondiloartritiszt (gerincízületi gyulladás) is
- Kolitisz ulceróza (fekélyes vastagbélgyulladás)

A Simponi-t a 2 éves vagy annál idősebb **gyermekeknél** a poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritisz (gyermekkori ismeretlen eredetű sokízületi gyulladás) kezelésére alkalmazzák.

A Simponi a „tumor nekrózis faktor alfa” (TNF-α) nevű fehérje működésének gátlásával hat. A fehérje részt vesz a szervezet gyulladásos folyamataiban, gátlása csökkentheti a szervezetben kialakuló gyulladásokat.

Reumatoid artritisz
A reumatoid artritisz az ízületek gyulladásos betegsége. Ha aktív reumatoid artritiszben szenved, először más gyógyszereket fog kapni. Amennyiben nem reagál kielégítően ezekre a gyógyszerekre, rendelhetnek Önnek Simponi-t, amit egy másik gyógyszerrel, a metotrexáttal kombinálva fog kapni, hogy:
- javuljanak a betegsége okozta jelek és tünetek,
- lelassuljon csontjainak és ízületeinek károsodása,

- javuljon a mozgáskészsége.

Artrítisz pszoriatika
Az artrítisz pszoriatika az ízületek gyulladásos betegsége, amelyet rendszerint a bőr gyulladásos betegsége, a pikkelysömör kísér. Ha aktív artrítisz pszoriatikában szenved, először más gyógyszereket fog kapni. Amennyiben nem reagál kielégítően ezekre a gyógyszerekre, rendelhetnek Önnek Simponi-t, hogy:
- javuljanak a betegsége okozta jelek és tünetek,
- lelassuljon csontjainak és ízületeinek károsodása,
- javuljon a mozgáskészsége.

Spondilítisz ankilopoetika és nem radiológiai axiális spondiloartrítisz
A spondilítisz ankilopoetika és a nem radiológiai axiális spondiloartrítisz a gerinc gyulladásos betegsége. Ha spondilítisz ankilopoetikában vagy nem radiológiai axiális spondiloartrítiszben szenved, először más gyógyszereket fog kapni. Amennyiben nem reagál kielégítően ezekre a gyógyszerekre, rendelhetnek Önnek Simponi-t, hogy:
- javuljanak a betegsége okozta jelek és tünetek,
- javuljon a mozgáskészsége.

Kolitisz ulceróza
A kolitisz ulceróza egy gyulladásos bélbetegség. Ha Ön kolitisz ulcerózában szenved, először más gyógyszereket fog kapni. Amennyiben nem reagál kielégítően ezekre a gyógyszerekre, betegsége kezelésére írhatnak fel Önnek Simponi-t.

Poliartikuláris juvenilis idiopátiás artrítisz
A poliartikuláris juvenilis idiopátiás artrítisz (gyermekkori ismeretlen eredetű sokízületi gyulladás) az ízületek fájdalmával és duzzanatával járó gyulladásos betegség gyermekeknél és serdülőknél. Ha Ön poliartikuláris juvenilis idiopátiás artrítiszben szenved, először másfajta gyógyszereket fog kapni. Amennyiben nem reagál kielégítően ezekre a gyógyszerekre, metotrexáttal kombinált Simponi-t fog kapni a betegség kezelésére.

2. Tudnivalók a Simponi alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Simponi-t
- ha allergiás (túlérzékeny) a golimumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha tuberkulózisban (gümőkór, tbc) vagy más, súlyos fertőző betegségben szenved.
- ha közepesen súlyos vagy súlyos szívelégtelenségben szenved.

Amennyiben nem biztos benne, hogy a fentiek valamelyike igaz-e Önre, a Simponi alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Figyelmeztetések és óvintézkedések
A Simponi alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

<u>Fertőzések</u>
Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnél fertőzésre utaló tünetek lépnek fel a Simponi-kezelés alatt vagy azt követően. Fertőzésre utaló tünetek a láz, a köhögés, a nehézlégzés, az influenza-szerű tünetek, a hasmenés, a sebek, a fogászati problémák vagy a vizelés közben jelentkező égő érzés.
- A Simponi-kezelés alatt Ön könnyebben kaphat fertőzéseket.
- A fertőzések gyorsabb lefolyásúak és súlyosabbak lehetnek. Emellett néhány korábbi fertőzés újra megjelenhet.

Tuberkulózis (tbc)
Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, ha a kezelés alatt vagy azt követően Önnél a tbc tünetei jelentkeznek. A tbc tünetei közé tartozik a tartósan fennálló köhögés, a fogyás, a fáradékonyság, a láz vagy az éjszakai izzadás.

- A Simponi-val kezeltek között, ritkán még tbc-elleni gyógyszerekkel kezelt betegek között is tbc-s esetek megjelenését jelentették. Kezelőorvosa ki fogja Önt vizsgálni, hogy van-e tbc-je. A vizsgálatokat kezelőorvosa feljegyzi a betegkártyára.
- Nagyon fontos, hogy közölje kezelőorvosával, ha valaha tbc-ben szenvedett, vagy közeli kapcsolatba került valakivel, aki tbc-ben szenved(ett).
- Amennyiben kezelőorvosa úgy gondolja, hogy Önnél fennáll a tbc kockázata, a Simponi-kezelés megkezdése előtt tbc-elleni gyógyszereket kaphat.

Hepatitisz B-vírus (HBV)

- Tájékoztassa kezelőorvosát a Simponi-kezelés megkezdése előtt, ha Ön a májgyulladást okozó B-típusú vírus hordozója, illetve korábban B-típusú vírus okozta májgyulladása volt!
- Közölje kezelőorvosával, ha úgy véli, veszélyezteti Önt az, hogy elkapja a májgyulladást okozó B-típusú vírust!
- Kezelőorvosának vizsgálnia kell, hogy Ön fertőzött-e HBV-vel.
- A TNF-gátló-kezelés (beleértve a Simponi-t is) a HBV ismételt aktiválódását eredményezheti a vírust hordozó betegekben, ami néhány esetben életveszélyes is lehet.

Invazív gombafertőzések
Amennyiben olyan területen élt vagy járt, ahol a tüdőt vagy a szervezet egyéb részeit érintő, bizonyos gombafélék által okozott fertőzések (hisztoplazmózis, kokcidioidomikózis vagy blasztomikózis) gyakoriak, haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát. Kérdezze meg kezelőorvosát, ha nem biztos benne, hogy azon területen, ahol élt vagy járt, gyakoriak-e ezek a fertőzések.

<u>Rosszindulatú daganat és limfóma</u>
A Simponi alkalmazása előtt tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnél valaha limfómát (a vérképzőszervi rosszindulatú daganatok egyik típusa) vagy bármilyen más rosszindulatú daganatot diagnosztizáltak.

- A Simponi vagy más TNF-gátlók alkalmazásakor megnőhet a limfóma vagy más rosszindulatú daganat kialakulásának kockázata.
- Az olyan súlyos reumatoid artrítiszben vagy más gyulladásos betegségben szenvedő betegeknél, akiknek a betegsége már régóta tart, az átlagosnál nagyobb lehet a limfóma kialakulásának kockázata.
- TNF-gátló-kezelésben részesült gyermekek és serdülők között előfordultak rosszindulatú daganatos esetek, köztük ritka típusúak is, melyek némelyike halállal végződött.
- Ritka esetekben egy speciális és súlyos típusú limfóma, az úgynevezett hepatoszplenikus T-sejtes limfóma volt megfigyelhető egyéb típusú TNF-gátlókat szedő betegeknél. Ezen betegek többsége serdülőkorú illetve fiatal felnőtt férfi volt. E ráktípus általában halállal végződött. Majdnem minden ilyen esetben a betegek egyidejűleg azatioprin vagy 6-merkaptopurin nevű gyógyszert is szedtek. Szóljon kezelőorvosának, amennyiben Ön azatioprint vagy 6-merkaptopurint szed a Simponi-kezelés alatt.
- Súlyos, tartós asztmában vagy krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD) szenvedő betegeknél, illetve erős dohányosoknál a rosszindulatú daganat kialakulásának kockázata nagyobb lehet Simponi-kezelés esetén. Amennyiben Ön súlyos, tartós asztmában, illetve COPD-ben szenved, vagy erős dohányos, meg kell beszélnie kezelőorvosával, hogy a TNF-gátló-kezelés megfelelő-e az Ön számára.
- Néhány golimumabbal kezelt betegnél a bőrrák bizonyos fajtái alakultak ki. Ha a bőr kinézetét illetően bármilyen változás lép fel vagy bőrkinövést tapasztal a terápia alatt vagy után, tájékoztassa kezelőorvosát.

Szívelégtelenség
Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnél a szívelégtelenség új tünetei jelentkeznek, vagy a tünetei rosszabbodnak. A szívelégtelenség tünetei közé tartozik a nehézlégzés vagy a lábdagadás.
- Újonnan kialakuló vértolulásos (pangásos) szívelégtelenségről, illetve annak rosszabbodásáról is beszámoltak a Simponi-t is tartalmazó TNF-gátló-kezelés kapcsán. Ezek közül a betegek közül néhányan meghaltak.
- Amennyiben Ön enyhe fokú szívelégtelenségben szenved, és Simponi-kezelésben részesül, kezelőorvosának szorosan követnie kell az Ön állapotát.

Idegrendszeri betegségek
Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha Önnél valaha demielinizációs kórképet (így pl. szklerózis multiplexet) diagnosztizáltak, vagy annak tüneteit észlelte. A tünetek közé tartozhat a látászavar, a karok vagy lábak gyengesége, valamint bármely testrészének zsibbadása vagy bizsergése. Kezelőorvosa eldönti, hogy kaphat-e Simponi-t.

Műtétek vagy fogászati beavatkozások
- Beszélje meg kezelőorvosával, ha bármilyen műtét vagy fogászati beavatkozás előtt áll.
- A beavatkozást végző sebészt vagy fogorvost tájékoztassa arról, hogy Simponi-kezelés alatt áll, és mutassa meg a betegkártyát.

Autoimmun betegség
Mondja el kezelőorvosának, ha Önnél a lupusznak nevezett betegség tünetei jelentkeznek. A tünetek közé tartozik a tartós kiütés, a láz, az ízületi fájdalmak és a fáradékonyság.
- A TNF-gátlóval kezelt személyeknél ritkán lupusz alakult ki.

Vérképzőszervi betegség
Egyes betegeknél nem termelődik elegendő abból a vérsejtből, amelyik segíti a szervezetet a fertőzések leküzdésében, vagy amelyik segít elállítani a vérzést. Amennyiben láza nem akar múlni, nagyon könnyen alakul ki Önnél véraláfutás vagy vérzés, vagy nagyon sápadtnak néz ki, azonnal hívja kezelőorvosát. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy leállítja a kezelést.

Amennyiben nem biztos benne, hogy a fentiek bármelyike igaz-e Önre, a Simponi-kezelés megkezdése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Védőoltások
Tájékoztassa kezelőorvosát, ha védőoltást kapott, vagy Önnek védőoltás adása esedékes.
- A Simponi-kezelés alatt bizonyos (élő kórokozókat tartalmazó) oltóanyagokat nem kaphat.
- Bizonyos védőoltások fertőzéseket okozhatnak. Ha Ön a terhessége alatt Simponi-t kapott, akkor a terhessége alatt kapott utolsó adagot követő legfeljebb körülbelül 6 hónapon keresztül csecsemőjénél nagyobb az ilyen jellegű fertőzés kialakulásának kockázata. Fontos, hogy tájékoztassa csecsemője orvosait és más egészségügyi szakembereket arról, hogy a terhessége alatt Ön Simponi-t kapott, hogy eldönthessék, csecsemője mikor kaphat bármilyen védőoltást.

Gyermeke védőoltásaival kapcsolatban forduljon gyermeke kezelőorvosához. Ha lehetséges, a Simponi-kezelés megkezdése előtt gyermeke minden esedékes védőoltást kapjon meg.

Terápiás alkalmazású fertőző ágensek
Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön mostanában kapott, vagy elő van jegyezve terápiás alkalmazású fertőző ágenssel történő kezelésre (mint pl. a hólyagrák kezelésére alkalmazott hólyagtöltés BCG-vel).

Allergiás reakciók
Haladéktalanul közölje kezelőorvosával, amennyiben Simponi-kezelését követően allergiás reakciók tünetei lépnek fel Önnél. Az allergiás reakciók közé tartozhat az arc, az ajkak, a szájüreg, a torok duzzanata, mely nyelési vagy légzési nehézséget okozhat, a bőrkiütés, a csalánkiütés, a kéz-, láb- vagy bokaduzzanat.
- E reakciók némelyike súlyos, illetve ritkán életveszélyes is lehet.
- E reakciók némelyike a Simponi első adagja után lépett fel.

Gyermekek
A Simponi alkalmazása nem ajánlott poliartikuláris juvenilis idiopátiás artrítiszben szenvedő, 2 évesnél fiatalabb gyermekeknél, mivel a gyógyszert ebben a csoportban nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a Simponi
- Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a reumatoid artrítisz, poliartikuláris juvenilis idiopátiás artrítisz, artrítisz pszoriatika, spondilítisz ankilopoetika, nem radiológiai axiális spondiloartrítisz vagy kolitisz ulceróza kezelésére használt egyéb gyógyszereit is.
- Ne alkalmazza a Simponi-t anakinra vagy abatacept hatóanyagú gyógyszerekkel együtt. Ezeket a gyógyszereket reumás betegségek kezelésére használják.
- Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, amennyiben bármilyen más, az immunrendszert befolyásoló gyógyszert szed.
- Bizonyos (élő kórokozót tartalmazó) védőoltásokat Simponi-kezelés alatt nem kaphat!

Amennyiben nem biztos benne, hogy a fentiek bármelyike igaz-e Önre, a Simponi-kezelés megkezdése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Terhesség és szoptatás
Mielőtt elkezdi alkalmazni a Simponi-t, beszélje meg kezelőorvosával, ha:
- Ön terhes vagy a Simponi-kezelés ideje alatt szeretne teherbe esni. Korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre a gyógyszer terhes nőkre kifejtett hatásáról. Ha Simponi-kezelésben részesül, a kezelés alatt és az utolsó Simponi-injekció alkalmazását követően legalább 6 hónapig megfelelő fogamzásgátló módszerrel kell védekeznie a teherbeesés ellen. A Simponi csak akkor alkalmazható terhesség alatt, ha erre egyértelműen szüksége van.
- Az utolsó Simponi-kezelés után legalább 6 hónapnak kell eltelnie a szoptatás megkezdése előtt. Amennyiben Simponi-t fog kapni, abba kell hagynia a szoptatást.
- Ha Ön terhessége alatt Simponi-t kapott, akkor a csecsemője nagyobb fertőzésveszélynek lehet kitéve. Fontos, hogy tájékoztassa csecsemője orvosait és más egészségügyi szakembereket az Ön Simponi-kezeléséről, mielőtt gyermeke bármilyen védőoltást kap (további információért lásd Védőoltások).

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
A Simponi minimális mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A Simponi beadását követően azonban szédülés jelentkezhet. Amennyiben ez bekövetkezik, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket.

A Simponi latexet, szorbitot és poliszorbátot tartalmaz
<u>Latex-érzékenység</u>
Az előretöltött injekciós toll egyik része, a tűvédő kupak latexet tartalmaz. Mivel a latex súlyos allergiás reakciót okozhat, ha Ön vagy ápolója allergiás a latexre, beszéljen kezelőorvosával a Simponi alkalmazása előtt.

<u>Szorbit-intolerancia</u>
A gyógyszer 20,5 mg szorbitot (E420) tartalmaz, előretöltött injekciós tollanként.

<u>Poliszorbát 80</u>
A gyógyszer 0,075 mg poliszorbát 80-at (E433) tartalmaz előretöltött injekciós tollanként. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak. Amennyiben Ön allergiás, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

3. Hogyan kell alkalmazni a Simponi-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyi Simponi-t kell beadni?
Reumatoid artritisz, artritisz pszoriatika és axiális spondiloartritisz, beleértve a spondilitisz ankilopoetikát és a nem radiológiai axiális spondiloartritiszt is:

- Az ajánlott adag 50 mg (1 előretöltött injekciós toll tartalma) havi egy alkalommal, minden hónapban ugyanazon a napon.
- A negyedik adag beadása előtt beszéljen kezelőorvosával. Kezelőorvosa eldönti majd, hogy folytatnia kell-e a Simponi-kezelést.
    - Amennyiben testtömege meghaladja a 100 kg-ot, az adag 100 mg-ra emelhető (2 előretöltött injekciós toll tartalma) havi egy alkalommal, minden hónapban ugyanazon a napon.

Poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritisz 2 éves vagy annál idősebb gyermekeknél:

- A legalább 40 kg testtömegű betegek részére az ajánlott adag 50 mg havi egy alkalommal, minden hónapban ugyanazon a napon. A 40 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegek részére rendelkezésre áll a 45 mg/0,45 ml előretöltött injekciós toll. Kezelőorvosa fogja meghatározni a megfelelő adagot.
- Beszéljen kezelőorvosával, mielőtt megkapja a negyedik adagot. A kezelőorvos fogja eldönteni, hogy szükség van-e a Simponi-kezelés folytatására.

Kolitisz ulceróza

- Az alábbi táblázat mutatja, hogy Önnek általában hogyan kell majd ezt a gyógyszert alkalmaznia.

Kezdő kezelés	200 mg-os kezdő adag (4 db előretöltött injekciós toll tartalma), ezt követően 100 mg (2 db előretöltött injekciós toll tartalma) 2 héttel később.
Fenntartó kezelés	• A 80 kg-nál kisebb testtömegű betegeknek 50 mg (1 db előretöltött injekciós toll tartalma) az utolsó kezelés után 4 héttel, s ezt követően minden 4. héten. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy 100 mg-ot ír fel Önnek (2 db előretöltött injekciós toll tartalma), attól függően, hogy a Simponi mennyire hatásos az Ön esetében. • A 80 kg vagy ennél nagyobb testtömegű betegeknek 100 mg (2 db előretöltött injekciós toll tartalma) az utolsó kezelés után 4 héttel, s ezt követően minden 4. héten.

Hogyan kell beadni a Simponi-t?

- A Simponi-t a bőr alá kell befecskendezni (szubkután beadás).
- Kezdetben kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adhatja be a Simponi-t. Mindazonáltal Ön és kezelőorvosa ezt követően eldönthetik, hogy beadhatja-e saját magának a Simponi-t. Ebben az esetben oktatásban részesül, hogy hogyan adja be magának a Simponi injekciót.

Beszéljen kezelőorvosával, amennyiben bármilyen kérdése merül fel az öninjekciózással kapcsolatban. A részletes használati útmutató a betegtájékoztató végén található.

Ha az előírtnál több Simponi-t alkalmazott
Ha több Simponi-t adott be, vagy többet kapott, mint amennyi szükséges (egy alkalommal túl sokat adott be, vagy túl gyakran adta be), azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Mindig vigye magával a gyógyszer dobozát, még akkor is, ha üres, illetve ezt a betegtájékoztatót is.

Ha elfelejtette alkalmazni a Simponi-t
Ha a tervezett napon elfelejti beadni a Simponi-t, adja be a kihagyott adagot, amint eszébe jut.

Ne alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Mikor adja be a következő adagot:
- Ha kevesebb mint 2 hetet késett, adja be a kihagyott adagot, amint eszébe jut, és tartsa magát az eredeti beadási időpontokhoz.
- Ha a késés meghaladja a 2 hetet, adja be a kihagyott adagot, amint eszébe jut, és kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, hogy mikor adja be a következő adagot.

Ha nem biztos benne, hogy mit kell tennie, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha idő előtt abbahagyja a Simponi alkalmazását
Amennyiben azon gondolkodik, hogy abbahagyja a Simponi alkalmazását, először beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Néhány betegnél a mellékhatások súlyosak lehetnek, és kezelést igényelhetnek. Bizonyos mellékhatások előfordulásának veszélye a 100 mg-os adag esetében nagyobb, mint az 50 mg-os adag esetén. A mellékhatások akár hónapokkal az utolsó injekció beadását követően is jelentkezhetnek.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbiak közül a Simponi bármelyik súlyos mellékhatását észleli:
- **allergiás reakciók, melyek súlyosak vagy ritkán életveszélyesek lehetnek (ritka).** Az allergiás reakció tünetei lehetnek pl. az arc, az ajkak, a száj vagy a torok feldagadása, amely nyelési nehézséget vagy nehézlégzést okozhat, bőrkiütés, csalánkiütés, a kezek, a lábak vagy a bokák feldagadása. Ezen reakciók közül néhány a Simponi első adása után jelentkezett.
- **súlyos fertőzések (beleértve a tbc-t, a bakteriális fertőzéseket, köztük súlyos vérmérgezést és a tüdőgyulladást, súlyos gombafertőzéseket és egyéb lehetséges fertőzéseket is) (gyakori).** Fertőzésre utaló tünetek lehetnek a láz, a fáradékonyság, a (tartós) köhögés, a nehézlégzés, az influenza-szerű tünetek, a fogyás, az éjszakai izzadás, a hasmenés, a sebek, a fogászati problémák és a vizelés közben jelentkező égő érzés.
- **hepatitisz B-vírus újbóli aktiválódása, ha Ön vírushordozó, illetve ha korábban B-típusú vírus okozta májgyulladása volt (ritka).** A tünetek lehetnek a bőr és a szem sárgás elszíneződése, sötétbarna színű vizelet, jobboldali hasi fájdalom, láz, hányinger, hányás és kifejezett fáradtságérzés.
- **idegrendszeri betegségek, például a szklerózis multiplex (ritka).** Az idegrendszeri betegségek tünetei lehetnek pl. látászavar, a karok vagy lábak gyengesége, bármely testrészen jelentkező zsibbadás vagy bizsergésérzés.
- **nyirokcsomók rosszindulatú daganata (limfóma) (ritka).** A limfóma tünetei lehetnek pl. a nyirokcsomók duzzanata, fogyás vagy láz.
- **szívelégtelenség (ritka).** A szívelégtelenség tünetei lehetnek pl. a nehézlégzés vagy a lábdagadás.
- **az alábbi elnevezésű immunrendszeri betegségek jelei:**
  - **lupusz (ritka).** A tünetek lehetnek pl. az ízületi fájdalom, az orcán vagy a karon megjelenő kiütések, amelyek érzékenyek a napfényre.
  - **szarkoidózis (ritka).** A tünetek lehetnek pl. a tartós köhögés, a légszomj, a mellkasi fájdalom, a láz, a nyirokmirigyek duzzanata, a fogyás, a bőrkiütések és a homályos látás.

- **a kis vérerek duzzanata (érgyulladás) (ritka).** A tünetek lehetnek: láz, fejfájás, fogyás, éjszakai izzadás, bőrkiütés és idegrendszeri problémák mint például zsibbadás vagy bizsergés.
- **bőrrák (nem gyakori).** A bőrrák tünetei lehetnek pl. a bőr küllemének megváltozása vagy bőrkinövések.
- **vérképzőszervi betegség (gyakori).** A vérképzőszervi betegség tünetei lehetnek pl. a tartós láz, a nagyon könnyen kialakuló véraláfutás vagy vérzés vagy a nagyfokú sápadtság.
- **a vér rosszindulatú daganata (leukémia) (ritka).** A leukémia tünetei lehetnek: láz, fáradtság, gyakori fertőzések, könnyen kialakuló bőrbevérzés és az éjszakai izzadás.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a fenti tünetek közül bármelyiket észleli.

A Simponi-val kapcsolatban a következő, további mellékhatásokat figyelték meg:
Nagyon gyakori mellékhatások (10-ből több mint 1 beteget érinthet):
- felső légúti fertőzések, torokfájás vagy rekedtség, orrfolyás

Gyakori mellékhatások (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):
- kóros májfunkciós eredmények (a májenzimek szintjének megemelkedése) az orvos által elvégzett vérvizsgálatban
- szédülés
- fejfájás
- zsibbadás vagy bizsergés érzés
- felületi gombafertőzés
- tályog
- baktérium okozta fertőzés (mint pl. a laza kötőszövet gyulladása)
- alacsony vörösvértestszám
- alacsony fehérvérsejtszám
- lupuszt kimutató pozitív vérvizsgálati eredmény
- allergiás reakciók
- emésztési zavar
- hasfájás
- hányinger
- influenza
- hörghurut
- orrmelléküreg-fertőzés
- ajakherpesz
- magas vérnyomás
- láz
- asztma, légszomj, sípoló légzés
- gyomor- és bélrendellenességek, beleértve a gyomor nyálkahártyájának gyulladását és a vastagbélgyulladást, mely lázzal járhat
- fájdalom és fekélyek a szájüregben
- az injekció beadási helyén fellépő reakciók (beleértve a bőrpírt, a bőr megkeményedését, a fájdalmat, a véraláfutást, a viszketést, a bizsergést és az irritációt)
- hajhullás
- bőrkiütés vagy -viszketés
- alvászavar
- depresszió
- gyengeségérzés
- csonttörések
- kellemetlen érzés a mellkasban

Nem gyakori mellékhatások (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):
- vesefertőzés
- rosszindulatú daganatok, beleértve a bőrrákot és a nem daganatos eredetű bőrkinövéseket vagy csomókat, beleértve az anyajegyeket

- hólyagos bőrkiütések
- testszerte jelentkező súlyos fertőzés (vérmérgezés vagy szepszis), amely néha alacsony vérnyomással jár (szeptikus sokk)
- pikkelysömör (beleértve a tenyereket és talpakat érintő és/vagy a hólyagos bőrelváltozásokkal járót is)
- alacsony vérlemezkeszám
- alacsony vérlemezke, vörös- és fehérvérsejtszám együttes előfordulása
- pajzsmirigy rendellenességek
- emelkedett vércukorszint
- emelkedett koleszterinszint a vérben
- egyensúlyzavarok
- látászavarok
- gyulladt szem (kötőhártya-gyulladás)
- allergiás szemtünetek
- szívritmuszavar érzése
- a szív ereinek szűkülete
- vérrögök
- kipirulás
- székrekedés
- a tüdő krónikus gyulladásos állapota
- gyomorsav visszafolyás (reflux)
- epekövek
- májrendellenességek
- emlő-rendellenességek
- menstruációs rendellenességek

Ritka mellékhatások (1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):
- a csontvelő vérsejttermelésének elégtelensége
- súlyosan csökkent fehérvérsejtszám
- az ízületek vagy az ízületeket körülvevő szövetek fertőzése
- késleltetett gyógyulás
- a belső szervekben lévő vérerek gyulladása
- fehérvérűség (leukémia)
- melanóma (a bőrrák egy típusa)
- Merkel-sejtes karcinóma (a bőrrák egy típusa)
- lichenoid reakciók (viszkető vöröseslila bőrkiütések és/vagy fonalszerű fehéresszürke vonalak a nyálkahártyákon)
- a bőr pikkelyes hámlása
- immunrendszeri betegségek, melyek érinthetik a tüdőt, a bőrt és a nyirokcsomókat (leggyakrabban szarkoidózisként jelentkeznek)
- a kéz és láb ujjainak elszíneződése és fájdalma
- ízérzészavarok
- húgyhólyag-rendellenességek
- vese-rendellenességek
- a bőrben lévő vérerek gyulladása, ami bőrkiütést eredményez

Nem ismert gyakorisággal jelentkező mellékhatások:
- a vérrák egy, főleg fiatalokat érintő, ritka típusa (hepatoszplenikus T-sejtes limfóma)
- Kaposi-szarkóma, a 8-as típusú humán herpeszvírus fertőzéssel járó ritka daganatos megbetegedés. A Kaposi-szarkóma leggyakrabban a bőrön jelenik meg lila elváltozások formájában.
- a dermatomiozitisz nevű betegség (bőrkiütéssel kísért izomgyengeség) súlyosbodása

Mellékhatások bejelentése
Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Simponi-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!
- A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tollat tartsa a dobozában.
- Ez a gyógyszer hűtőszekrényen kívül is tárolható legfeljebb 25 °C-on, egyszeri alkalommal, legfeljebb 30 napig, a dobozon szereplő eredeti lejárati dátumot meg nem haladó ideig. Írja rá az új lejárati időt a dobozra, megadva az évet/hónapot/napot (ez a hűtőszekrényből történő kivételtől számított 30. nap). Ha a gyógyszer szobahőmérsékletűre melegedett, ne tegye újra vissza a hűtőszekrénybe. Dobja ki ezt a gyógyszert, ha az új lejárati időn belül vagy a dobozra nyomtatott lejárati időn belül (amelyik előbb van) nem használta fel.
- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha az oldat nem színtelen-halványsárga színű, ha zavaros vagy látható idegen szemcséket tartalmaz.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Simponi?
A készítmény hatóanyaga a golimumab. Egy 0,5 ml-es előretöltött injekciós toll 50 mg golimumabot tartalmaz.
Egyéb összetevők: szorbit (E420), hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80 (E433) és injekcióhoz való víz. A szorbitra (E420) és a poliszorbát 80-ra (E433) vonatkozó további információkat lásd a 2. pontban.

Milyen a Simponi külleme és mit tartalmaz a csomagolás?
A Simponi egy egyszer használatos előretöltött injekciós tollba töltött oldatos injekció formájában kerül forgalomba. A Simponi 1 darab előretöltött injekciós tollat tartalmazó csomagolásban, valamint 3 előretöltött injekciós tollat (külön-külön dobozban) tartalmazó gyűjtőcsomagolásban kapható. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

Az oldat átlátszó-enyhén opaleszkáló (gyöngyházfényű), színtelen-halványsárga színű, és néhány kisméretű, áttetsző vagy fehér színű fehérjerészecskét tartalmazhat. Ne alkalmazza a Simponi-t, ha az oldat elszíneződött, zavaros vagy látható idegen szemcséket tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

Gyártó
Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101

2333 CB Leiden
Hollandia

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

België/Belgique/Belgien
Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: 0800 93 377
info_belux@its.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: 800 29 504
info_belux@its.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: 0800 242 42 42
info_nl@its.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 A.E.B.E.
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

România
Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

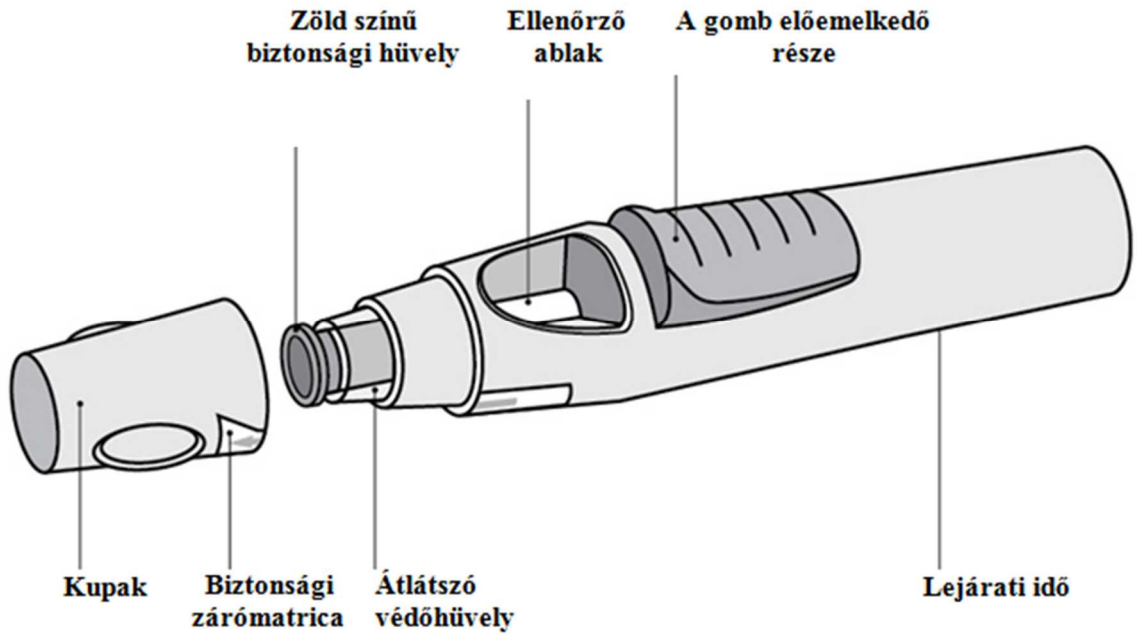
A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (https://www.ema.europa.eu) található.

HASZNÁLATI ÚTMUTATÓ

Ha önmagának akarja beadni a Simponi-t, az egészségügyi személyzetnek meg kell tanítania Önt, hogy hogyan készítse elő az injekciót és hogyan adja be magának. Amennyiben ilyen oktatásban nem részesült, kérjük, lépjen kapcsolatba kezelőorvosával, a gondozását végző egészségügyi szakemberrel vagy gyógyszerészével, hogy beosszák Önt oktatásra.

Beadásra vonatkozó utasítások:
1. Az előretöltött injekciós toll használatának előkészítése
2. Az injekció beadási helyének kiválasztása és előkészítése
3. A gyógyszer beadása
4. Az injekció beadása után

Az alábbi ábra (lásd 1. ábra) azt mutatja, hogy hogyan néz ki egy „SmartJect” előretöltött injekciós toll.



1. ábra

1. Az előretöltött injekciós toll használatának előkészítése

- Soha ne rázza fel az előretöltött injekciós tollat!
- Csak közvetlenül az injekció beadása előtt távolítsa el a kupakot az előretöltött injekciós tollról!
- Ha már eltávolította a kupakot, ne tegye azt vissza az injekciós tollra, mert a tű elgörbülhet.

Ellenőrizze az előretöltött injekciós tollak számát
Ellenőrizze az előretöltött injekciós tollakat, hogy megbizonyosodjon arról, hogy:
- az előretöltött injekciós tollak száma és hatóanyagtartalma megfelelő
  - Amennyiben az Ön adagja 50 mg, Ön egy 50 mg-os előretöltött injekciós tollat kap.
  - Amennyiben az Ön adagja 100 mg, Ön két 50 mg-os előretöltött injekciós tollat kap és Önnek két injekciót kell saját magának beadnia. Válasszon két különböző helyet, ahova ezeket az injekciókat be fogja adni (pl. egyik injekciót a jobb combba, a másik injekciót a bal combba), majd közvetlenül egymás után adja be őket.
  - Amennyiben az Ön adagja 200 mg, Ön négy 50 mg-os előretöltött injekciós tollat kap és Önnek négy injekciót kell saját magának beadnia. Válasszon különböző helyeket, ahova ezeket az injekciókat be fogja adni, majd közvetlenül egymás után adja be őket.

Ellenőrizze a lejárati időt
- Ellenőrizze a dobozra nyomtatott vagy írt lejárati időt.
- Ellenőrizze a lejárati időt az előretöltött injekciós tollon (ezt az „EXP” jelzi).
- Ne használja az előretöltött injekciós tollat a lejárati időn túl. A nyomtatott lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik. Kérjük, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez segítségért.

Ellenőrizze a biztonsági zárómatricát
- Ellenőrizze az előretöltött injekciós toll kupakja körül lévő biztonsági zárómatricát.
- Ne használja az előretöltött injekciós tollat, ha a zárómatrica sérült. Kérjük, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

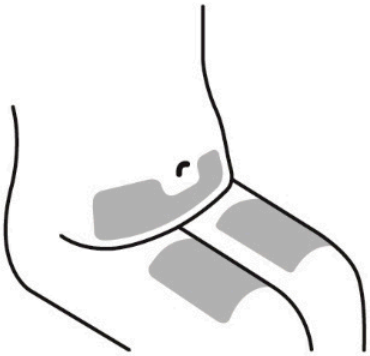
Várjon 30 percet, hogy az előretöltött injekciós toll szobahőmérsékletűre melegedhessen
- Az injekció megfelelő beadásához hagyja az előretöltött injekciós tollat a dobozból kivéve 30 percig szobahőmérsékleten, úgy, hogy gyermek ne férjen hozzá.
- Ne melegítse az előretöltött injekciós tollat semmilyen más módszerrel (pl. mikrohullámú sütőben vagy forró vízben).
- Addig ne távolítsa el az előretöltött injekciós toll kupakját, amíg az nem érte el a szobahőmérsékletet.

Készítse elő a többi kelléket
- Amíg várakozik, össze tudja szedni a többi kelléket, beleértve az alkoholos törlőkendőt, egy vattacsomót vagy gézt és az éles eszközök gyűjtésére szolgáló tartályt.

Ellenőrizze a folyadékot az előretöltött injekciós tollban
- Az ellenőrző ablakon keresztül győződjön meg róla, hogy az előretöltött injekciós tollban levő folyadék tiszta vagy kissé opaleszkáló (gyöngyházfényű), és színtelen vagy világossárga. Az oldat felhasználható, amennyiben kis mennyiségben tartalmaz apró áttetsző vagy fehér fehérjeszemcséket.
- Egy légbuborékot is látni fog, ami normális jelenség.
- Ne használja fel az előretöltött injekciós tollat, ha a folyadék elszíneződött, zavaros vagy nagyobb szemcséket tartalmaz. Ha ilyen előfordul, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

2. Az injekció beadási helyének kiválasztása és előkészítése (lásd 2. ábra)

- Beadhatja a gyógyszert a combközép elülső részébe.
- Választhatja a hasfal köldök alatti részét, kivéve a közvetlenül a köldök alatti kb. 5 cm-es területet.
- Ne adja be az injekciót olyan területre, ahol a bőr érzékeny, bevérzett, piros, hámló, kemény vagy hegek, illetve a bőr megnyúlását jelző világos csíkok (striák) vannak rajta.
- Amennyiben több injekció beadása szükséges egyetlen alkalmazáskor, az injekciókat eltérő beadási helyeken kell alkalmazni.



Az injekció beadásának helyei

2. ábra

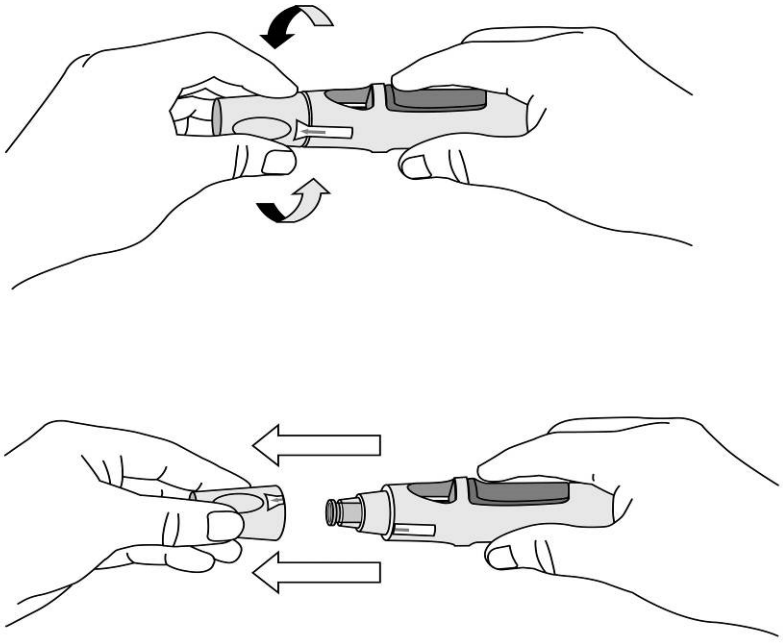
⚠ **NE** adja be a gyógyszert a karba, hogy elkerülje a toll meghibásodását és/vagy a véletlen sérüléseket!

Mosson kezet és tisztítsa meg az injekció beadási helyét
- Alaposan mossa meg a kezét szappannal és meleg vízzel.
- Törölje át az injekció beadási helyét alkoholos törlővel.
- Az injekció beadása előtt hagyja bőrét megszáradni. Ne legyezze vagy fújja a letisztított területet.
- Az injekció beadása előtt már ne érjen újra ehhez a bőrterülethez.

3. A gyógyszer beadása

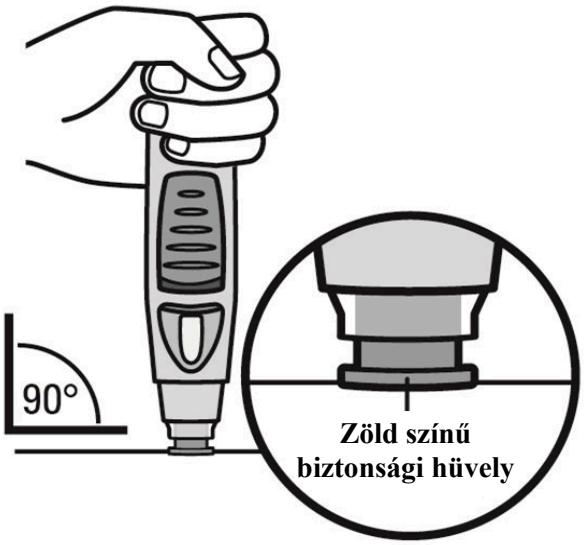
- Addig ne távolítsa el a kupakot, amíg készen nem áll a gyógyszer beadására.
- A gyógyszert a kupak eltávolítása után 5 percen belül be kell adni.

A kupak eltávolítása (3. ábra)
- Ha készen áll az injekció beadására, csavarja el kissé a kupakot, hogy megtörje a biztonsági zárómatricát.
- Húzza le a kupakot, és az injekció beadása után dobja el!
- Ne tegye vissza a kupakot, mivel ez károsíthatja az előretöltött injekciós toll belsejében levő tűt.
- Ne használja az előretöltött injekciós tollat, ha az a kupak levétele után leesett. Ha ilyen előfordul, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.



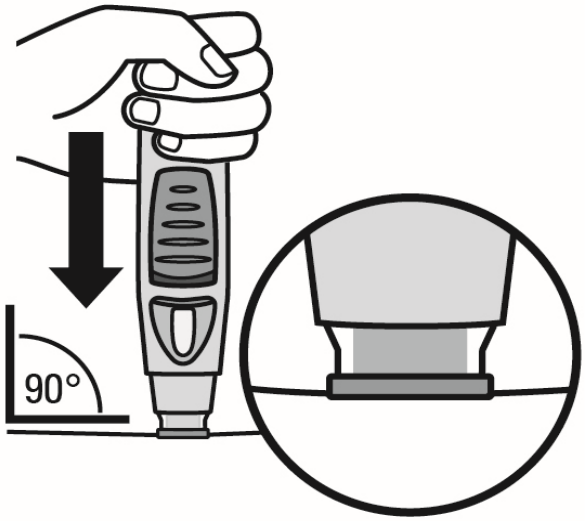
3. ábra

Nyomja az előretöltött injekciós tollat a bőrhöz (lásd 4. és 5. ábra), de ne csípje össze a bőrt.



4. ábra

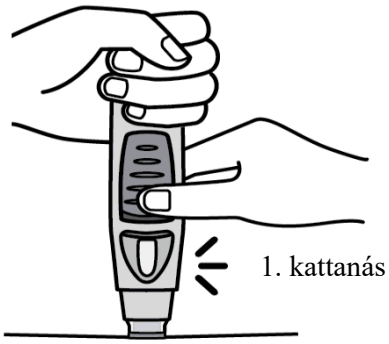
- Tartsa az előretöltött injekciós tollat kényelmesen úgy, hogy egyik keze **a kék gomb felett** legyen.
- Ügyeljen arra, hogy a zöld színű biztonsági hüvely ne mozduljon el és a lehető legjobban illeszkedjen a bőréhez. Ha az előretöltött injekciós toll elmozdul az injekció beadása alatt, elgörbülhet a tű.
- NE csípje össze a bőrét, hogy elkerülje a véletlen tűszúrásból adódó sérüléseket!
- NE érintse meg és NE nyomja meg a kék gombot mialatt az előretöltött injekciós tollat a bőréhez illeszti!



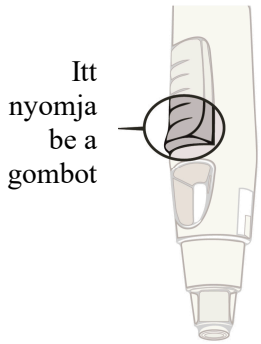
5. ábra

- Derékszögben (90 fokban) nyomja az előretöltött injekciós toll nyitott végét a bőrhöz olyan erővel, hogy a zöld színű biztonsági hüvely fel tudjon csúszni az átlátszó védőhüvelybe és benne is maradjon. Ilyenkor csak a zöld színű biztonsági hüvely szélesebb része látható az átlátszó védőhüvelyen kívül.
- NE nyomja meg a kék gombot, amíg a biztonsági hüvely be nem csúszik az átlátszó védőhüvelybe! Ha a kék gombot a biztonsági hüvely visszatolása előtt nyomja meg, ez a toll meghibásodásához vezethet.
- Adja be az injekciót úgy, hogy közben nem csípi össze a bőrét.

Nyomja meg a gombot a befecskendezéshez (lásd 6. és 7. ábra)



6. ábra



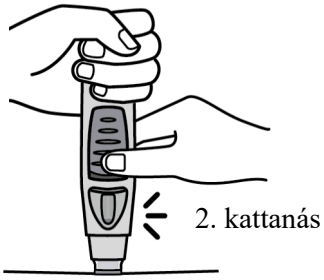
7. ábra

- Továbbra is szorítsa a bőréhez az előretöltött injekciós tollat. **A másik kezével** nyomja meg **a kék gomb előemelkedő részét** a beadás megkezdéséhez. Ne nyomja be a gombot, ha az előretöltött injekciós toll nincs **odaszorítva a bőréhez**, és a biztonsági hüvely nem csúszott be az átlátszó védőhüvelybe.
- Ha a gombot megnyomta, az benyomva marad, így nem kell folyamatosan nyomnia.
- Ha azt tapasztalja, hogy nehéz benyomni a gombot, ne nyomja azt erősebben. Engedje el a gombot, emelje el a bőrétől az előretöltött injekciós tollat és próbálkozzon újra. Fontos, hogy ne nyomja be a gombot ameddig a zöld színű biztonsági hüvelyt nem szorította teljesen a bőréhez és csak ezután nyomja meg a gomb előemelkedő részét.

- **Egy hangos kattanást fog hallani, ne ijedjen meg.** Az első kattanás azt jelzi, hogy a tű beszúródott és az injekció beadása elkezdődött. Lehetséges, hogy a tűszúrást ekkor még nem is érzi.

Még ne emelje el az előretöltött injekciós tollat a bőrétől! Ha ilyenkor elemeli az előretöltött injekciós tollat, lehet, hogy nem kerül befecskendezésre a teljes gyógyszeradag.

A második kattanásig ne mozdítsa el az előretöltött injekciós tollat (lásd 8. ábra). Ez rendszerint körülbelül 3-6 másodperc után következik be, de a második kattanásig eltelt idő lehet akár 15 másodperc is.



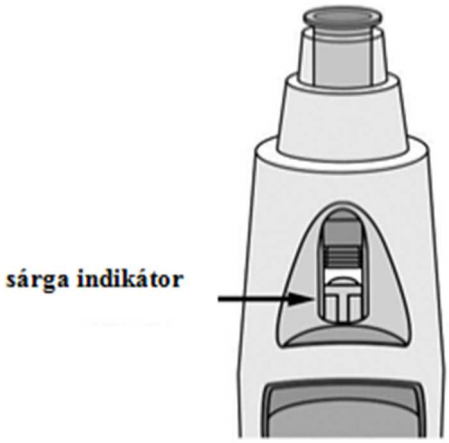
8. ábra

- **Folyamatosan tartsa a bőréhez nyomva az előretöltött injekciós tollat, míg a második kattanást nem hallja (ez azt jelzi, hogy az injekció beadása befejeződött, és a tű visszahúzódott az előretöltött injekciós tollba).**
- Vegye el az előretöltött injekciós tollat az injekció beadási helyéről.
- Figyelem: Ha nem hallja a második kattanást, várjon 15 másodpercig a gomb megnyomásától kezdve, és csak ezután vegye el az előretöltött injekciós tollat az injekció beadási helyéről.

4. Az injekció beadása után

Használja a vattacsomót vagy a gézt
- Lehet kis mennyiségű vér vagy folyadék az injekció beadási helyén. Ez természetes jelenség.
- Nyomja 10 másodpercig a vattacsomót vagy a gézt az injekció beadási helyére.
- Ha szükséges, egy kisebb ragtapasszal leragaszthatja az injekció beadási helyét.
- Ne dörzsölje a bőrét.

Nézze meg az ellenőrző ablakot – a sárga indikátor jelzi a teljes beadást (lásd 9. ábra)
- A sárga indikátor az előretöltött injekciós toll dugattyújához van csatlakoztatva. Ha a sárga indikátor nem jelenik meg az ablakban, a dugattyú nem nyomódott be eléggé, és az injekció beadása nem történt meg.
- A sárga indikátor körülbelül félig tölti ki az ellenőrző ablakot. Ez normális.
- Ha nem látszik a sárga indikátor az ellenőrző ablakban vagy ha azt gyanítja, hogy nem került beadásra a teljes adag, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez. Ne alkalmazzon egy újabb adagot mindaddig, amíg nem beszélt kezelőorvosával.



9. ábra

Dobja ki az előretöltött injekciós tollat (lásd 10. ábra)

- Azonnal tegye a tollat az éles eszközök gyűjtésére szolgáló tartályba. Ügyeljen arra, hogy kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember utasításainak megfelelően dobja ki a tartályt, amikor az megtelik.

Ha úgy gondolja, hogy az injekció beadása közben valami nem megfelelően történt, vagy nem biztos valamiben, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

10. ábra

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Simponi 50 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
golimumab

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.
- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

Kezelőorvosa egy úgynevezett betegkártyát is fog adni Önnek, ami olyan fontos információkat tartalmaz a biztonságos alkalmazással kapcsolatban, amelyekkel tisztában kell lennie a Simponi-kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Simponi és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Simponi alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Simponi-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Simponi-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Simponi és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Simponi hatóanyaga a golimumab.

A Simponi a „TNF-gátlóknak” nevezett gyógyszercsoportba tartozik. **Felnőtteknél** az alábbi gyulladásos betegségek kezelésében alkalmazzák:
- Reumatoid artritisz (reumás ízületi gyulladás)
- Artritisz pszoriatika (pikkelysömörrel járó ízületi gyulladás)
- Axiális spondiloartritisz, beleértve a spondilitisz ankilopoetikát (a csigolyák összecsontosodásával járó kisízületi gyulladás) és a nem radiológiai axiális spondiloartritiszt (gerincízületi gyulladás) is
- Kolitisz ulceróza (fekélyes vastagbélgyulladás)

A Simponi-t a 2 éves vagy annál idősebb **gyermekeknél** a poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritisz (gyermekkori ismeretlen eredetű sokízületi gyulladás), valamint 2 éves vagy annál idősebb és 15 kg-nál nagyobb testtömegű **gyermekeknél** a gyermekkori fekélyes vastagbélgyulladás (kolitisz ulceróza) kezelésére alkalmazzák.

A Simponi a „tumor nekrózis faktor alfa” (TNF-α) nevű fehérje működésének gátlásával hat. A fehérje részt vesz a szervezet gyulladásos folyamataiban, gátlása csökkentheti a szervezetben kialakuló gyulladásokat.

Reumatoid artritisz
A reumatoid artritisz az ízületek gyulladásos betegsége. Ha aktív reumatoid artritiszben szenved, elsőként más gyógyszereket fog kapni. Amennyiben nem reagál kielégítően ezekre a gyógyszerekre, rendelhetnek Önnek Simponi-t, amit egy másik gyógyszerrel, a metotrexáttal kombinálva fog kapni, hogy:

- javuljanak a betegsége okozta jelek és tünetek,
- lelassuljon csontjainak és ízületeinek károsodása,
- javuljon a mozgáskészsége.

Artritisz pszoriatika
Az artritisz pszoriatika az ízületek gyulladásos betegsége, amelyet rendszerint a bőr gyulladásos betegsége, a pikkelysömör kísér. Ha aktív artritisz pszoriatikában szenved, először más gyógyszereket fog kapni. Amennyiben nem reagál kielégítően ezekre a gyógyszerekre, rendelhetnek Önnek Simponi-t, hogy:
- javuljanak a betegsége okozta jelek és tünetek,
- lelassuljon csontjainak és ízületeinek károsodása,
- javuljon a mozgáskészsége.

Spondilitisz ankilopoetika és nem radiológiai axiális spondiloartritisz
A spondilitisz ankilopoetika és a nem radiológiai axiális spondiloartritisz a gerinc gyulladásos betegsége. Ha spondilitisz ankilopoetikában vagy nem radiológiai axiális spondiloartritiszben szenved, először más gyógyszereket fog kapni. Amennyiben nem reagál kielégítően ezekre a gyógyszerekre, rendelhetnek Önnek Simponi-t, hogy:
- javuljanak a betegsége okozta jelek és tünetek,
- javuljon a mozgáskészsége.

Kolitisz ulceróza (felnőttkori és gyermekkori)
A kolitisz ulceróza egy gyulladásos bélbetegség. Ha Ön kolitisz ulcerózában szenved, először más gyógyszereket fog kapni. Amennyiben nem reagál kielégítően ezekre a gyógyszerekre, betegsége kezelésére írhatnak fel Önnek Simponi-t.

Poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritisz
A poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritisz az ízületek fájdalmával és duzzanatával járó gyulladásos betegség gyermekeknél és serdülőknél. Ha Ön poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritiszben szenved, először másfajta gyógyszereket fog kapni. Amennyiben nem reagál kielégítően ezekre a gyógyszerekre, metotrexáttal kombinált Simponi-t fog kapni a betegség kezelésére.

2. Tudnivalók a Simponi alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Simponi-t
- ha allergiás (túlérzékeny) a golimumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha tuberkulózisban (gümőkór, tbc) vagy más, súlyos fertőző betegségben szenved.
- ha közepesen súlyos vagy súlyos szívelégtelenségben szenved.

Amennyiben nem biztos benne, hogy a fentiek valamelyike igaz-e Önre, a Simponi alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Figyelmeztetések és óvintézkedések
A Simponi alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

<u>Fertőzések</u>
Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnél fertőzésre utaló tünetek lépnek fel a Simponi-kezelés alatt vagy azt követően. Fertőzésre utaló tünetek a láz, a köhögés, a nehézlégzés, az influenza-szerű tünetek, a hasmenés, a sebek, a fogászati problémák vagy a vizelés közben jelentkező égő érzés.
- A Simponi-kezelés alatt Ön könnyebben kaphat fertőzéseket.
- A fertőzések gyorsabb lefolyásúak és súlyosabbak lehetnek. Emellett néhány korábbi fertőzés újra megjelenhet.

Tuberkulózis (tbc)
Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, ha a kezelés alatt vagy azt követően Önnél a tbc tünetei jelentkeznek. A tbc tünetei közé tartozik a tartósan fennálló köhögés, a fogyás, a fáradékonyság, a láz vagy az éjszakai izzadás.

- A Simponi-val kezeltek között, ritkán még tbc-elleni gyógyszerekkel kezelt betegek között is tbc-s esetek megjelenését jelentették. Kezelőorvosa ki fogja Önt vizsgálni, hogy van-e tbc-je. A vizsgálatokat kezelőorvosa feljegyzi a betegkártyára.
- Nagyon fontos, hogy közölje kezelőorvosával, ha valaha tbc-ben szenvedett, vagy közeli kapcsolatba került valakivel, aki tbc-ben szenved(ett).
- Amennyiben kezelőorvosa úgy gondolja, hogy Önnél fennáll a tbc kockázata, a Simponi-kezelés megkezdése előtt tbc-elleni gyógyszereket kaphat.

Hepatitisz B-vírus (HBV)

- Tájékoztassa kezelőorvosát a Simponi-kezelés megkezdése előtt, ha Ön a májgyulladást okozó B-típusú vírus hordozója, illetve korábban B-típusú vírus okozta májgyulladása volt!
- Közölje kezelőorvosával, ha úgy véli, veszélyezteti Önt az, hogy elkapja a májgyulladást okozó B-típusú vírust!
- Kezelőorvosának vizsgálnia kell, hogy Ön fertőzött-e HBV-vel.
- A TNF-gátló-kezelés (beleértve a Simponi-t is) a HBV ismételt aktiválódását eredményezheti a vírust hordozó betegekben, ami néhány esetben életveszélyes is lehet.

Invazív gombafertőzések
Amennyiben olyan területen élt vagy járt, ahol a tüdőt vagy a szervezet egyéb részeit érintő, bizonyos gombafélék által okozott fertőzések (hisztoplazmózis, kokcidioidomikózis vagy blasztomikózis) gyakoriak, haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát. Kérdezze meg kezelőorvosát, ha nem biztos benne, hogy azon területen, ahol élt vagy járt, gyakoriak-e ezek a fertőzések.

<u>Rosszindulatú daganat és limfóma</u>
A Simponi alkalmazása előtt tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnél valaha limfómát (a vérképzőszervi rosszindulatú daganatok egyik típusa) vagy bármilyen más rosszindulatú daganatot diagnosztizáltak.

- A Simponi vagy más TNF-gátlók alkalmazásakor megnőhet a limfóma vagy más rosszindulatú daganat kialakulásának kockázata.
- Az olyan súlyos reumatoid artrítiszben vagy más gyulladásos betegségben szenvedő betegeknél, akiknek a betegsége már régóta tart, az átlagosnál nagyobb lehet a limfóma kialakulásának kockázata.
- TNF-gátló-kezelésben részesült gyermekek és serdülők között előfordultak rosszindulatú daganatos esetek, köztük ritka típusúak is, melyek némelyike halállal végződött.
- Ritka esetekben egy speciális és súlyos típusú limfóma, az úgynevezett hepatoszplenikus T-sejtes limfóma volt megfigyelhető egyéb típusú TNF-gátlókat szedő betegeknél. Ezen betegek többsége serdülőkorú illetve fiatal felnőtt férfi volt. E ráktípus általában halállal végződött. Majdnem minden ilyen esetben a betegek egyidejűleg azatioprin vagy 6-merkaptopurin nevű gyógyszert is szedtek. Szóljon kezelőorvosának, amennyiben Ön azatioprint vagy 6-merkaptopurint szed a Simponi-kezelés alatt.
- Súlyos, tartós asztmában vagy krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD) szenvedő betegeknél, illetve erős dohányosoknál a rosszindulatú daganat kialakulásának kockázata nagyobb lehet Simponi-kezelés esetén. Amennyiben Ön súlyos, tartós asztmában, illetve COPD-ben szenved, vagy erős dohányos, meg kell beszélnie kezelőorvosával, hogy a TNF-gátló-kezelés megfelelő-e az Ön számára.
- Néhány golimumabbal kezelt betegnél a bőrrák bizonyos fajtái alakultak ki. Ha a bőr kinézetét illetően bármilyen változás lép fel vagy bőrkinövést tapasztal a terápia alatt vagy után, tájékoztassa kezelőorvosát.

Szívelégtelenség
Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnél a szívelégtelenség új tünetei jelentkeznek, vagy a tünetei rosszabbodnak. A szívelégtelenség tünetei közé tartozik a nehézlégzés vagy a lábdagadás.
- Újonnan kialakuló vértolulásos (pangásos) szívelégtelenségről, illetve annak rosszabbodásáról is beszámoltak a Simponi-t is tartalmazó TNF-gátló-kezelés kapcsán. Ezek közül a betegek közül néhányan meghaltak.
- Amennyiben Ön enyhe fokú szívelégtelenségben szenved, és Simponi-kezelésben részesül, kezelőorvosának szorosan követnie kell az Ön állapotát.

Idegrendszeri betegségek
Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha Önnél valaha demielinizációs kórképet (így pl. szklerózis multiplexet) diagnosztizáltak, vagy annak tüneteit észlelte. A tünetek közé tartozhat a látászavar, a karok vagy lábak gyengesége, valamint bármely testrészének zsibbadása vagy bizsergése. Kezelőorvosa eldönti, hogy kaphat-e Simponi-t.

Műtétek vagy fogászati beavatkozások
- Beszélje meg kezelőorvosával, ha bármilyen műtét vagy fogászati beavatkozás előtt áll.
- A beavatkozást végző sebészt vagy fogorvost tájékoztassa arról, hogy Simponi-kezelés alatt áll, és mutassa meg a betegkártyát.

Autoimmun betegség
Mondja el kezelőorvosának, ha Önnél a lupusznak nevezett betegség tünetei jelentkeznek. A tünetek közé tartozik a tartós kiütés, a láz, az ízületi fájdalmak és a fáradékonyság.
- A TNF-gátlóval kezelt személyeknél ritkán lupusz alakult ki.

Vérképzőszervi betegség
Egyes betegeknél nem termelődik elegendő abból a vérsejtből, amelyik segíti a szervezetet a fertőzések leküzdésében, vagy amelyik segít elállítani a vérzést. Amennyiben láza nem akar múlni, nagyon könnyen alakul ki Önnél véraláfutás vagy vérzés, vagy nagyon sápadtnak néz ki, azonnal hívja kezelőorvosát. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy leállítja a kezelést.

Amennyiben nem biztos benne, hogy a fentiek bármelyike igaz-e Önre, a Simponi-kezelés megkezdése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Védőoltások
Tájékoztassa kezelőorvosát, ha védőoltást kapott, vagy Önnek védőoltás adása esedékes.
- A Simponi-kezelés alatt bizonyos (élő kórokozókat tartalmazó) oltóanyagokat nem kaphat.
- Bizonyos védőoltások fertőzéseket okozhatnak. Ha Ön a terhessége alatt Simponi-t kapott, akkor a terhessége alatt kapott utolsó adagot követő legfeljebb körülbelül 6 hónapon keresztül csecsemőjénél nagyobb az ilyen jellegű fertőzés kialakulásának kockázata. Fontos, hogy tájékoztassa csecsemője orvosait és más egészségügyi szakembereket arról, hogy a terhessége alatt Ön Simponi-t kapott, hogy eldönthessék, csecsemője mikor kaphat bármilyen védőoltást.

Gyermeke védőoltásaival kapcsolatban forduljon gyermeke kezelőorvosához. Ha lehetséges, a Simponi-kezelés megkezdése előtt gyermeke minden esedékes védőoltást kapjon meg.

Terápiás alkalmazású fertőző ágensek
Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön mostanában kapott, vagy elő van jegyezve terápiás alkalmazású fertőző ágenssel történő kezelésre (mint pl. a hólyagrák kezelésére alkalmazott hólyagtöltés BCG-vel).

Allergiás reakciók
Haladéktalanul közölje kezelőorvosával, amennyiben Simponi-kezelését követően allergiás reakciók tünetei lépnek fel Önnél. Az allergiás reakciók közé tartozhat az arc, az ajkak, a szájüreg, a torok duzzanata, mely nyelési vagy légzési nehézséget okozhat, a bőrkiütés, a csalánkiütés, a kéz-, láb- vagy bokaduzzanat.
- E reakciók némelyike súlyos, illetve ritkán életveszélyes is lehet.
- E reakciók némelyike a Simponi első adagja után lépett fel.

Gyermekek
A Simponi alkalmazása nem ajánlott poliartikuláris juvenilis idiopátiás artrítiszben vagy gyermekkori kolitisz ulcerózában szenvedő, 2 évesnél fiatalabb gyermekeknél, mivel a gyógyszert ezekben a csoportokban nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a Simponi
- Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a reumatoid artrítisz, poliartikuláris juvenilis idiopátiás artrítisz, artrítisz pszoriatika, spondilítisz ankilopoetika, nem radiológiai axiális spondiloartrítisz vagy kolitisz ulceróza kezelésére használt egyéb gyógyszereit is.
- Ne alkalmazza a Simponi-t anakinra vagy abatacept hatóanyagú gyógyszerekkel együtt. Ezeket a gyógyszereket reumás betegségek kezelésére használják.
- Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, amennyiben bármilyen más, az immunrendszert befolyásoló gyógyszert szed.
- Bizonyos (élő kórokozót tartalmazó) védőoltásokat Simponi-kezelés alatt nem kaphat!

Amennyiben nem biztos benne, hogy a fentiek bármelyike igaz-e Önre, a Simponi-kezelés megkezdése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Terhesség és szoptatás
Mielőtt elkezdi alkalmazni a Simponi-t, beszélje meg kezelőorvosával, ha:
- Ön terhes vagy a Simponi-kezelés ideje alatt szeretne teherbe esni. Korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre a gyógyszer terhes nőkre kifejtett hatásáról. Ha Simponi-kezelésben részesül, a kezelés alatt és az utolsó Simponi-injekció alkalmazását követően legalább 6 hónapig megfelelő fogamzásgátló módszerrel kell védekeznie a teherbeesés ellen. A Simponi csak akkor alkalmazható terhesség alatt, ha erre egyértelműen szüksége van.
- Az utolsó Simponi-kezelés után legalább 6 hónapnak kell eltelnie a szoptatás megkezdése előtt. Amennyiben Simponi-t fog kapni, abba kell hagynia a szoptatást.
- Ha Ön terhessége alatt Simponi-t kapott, akkor a csecsemője nagyobb fertőzésveszélynek lehet kitéve. Fontos, hogy tájékoztassa csecsemője orvosait és más egészségügyi szakembereket az Ön Simponi-kezeléséről, mielőtt gyermeke bármilyen védőoltást kap (további információért lásd Védőoltások).

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
A Simponi minimális mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A Simponi beadását követően szédülés azonban jelentkezhet. Amennyiben ez bekövetkezik, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket.

A Simponi latexet, szorbitot és poliszorbátot tartalmaz
Latex-érzékenység
Az előretöltött fecskendő egyik része, a tűvédő kupak latexet tartalmaz. Mivel a latex súlyos allergiás reakciót okozhat, ha Ön vagy ápolója allergiás a latexre, beszéljen kezelőorvosával a Simponi alkalmazása előtt.

Szorbit-intolerancia
A gyógyszer 20,5 mg szorbitot (E420) tartalmaz előretöltött fecskendőnként.

Poliszorbát 80
A gyógyszer 0,075 mg poliszorbát 80-at (E433) tartalmaz előretöltött fecskendőnként. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak. Amennyiben Ön allergiás, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

3. Hogyan kell alkalmazni a Simponi-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyi Simponi-t kell beadni?
Reumatoid artritisz, artritisz pszoriatika és axiális spondiloartritisz, beleértve a spondilitisz ankilopoetikát és a nem radiológiai axiális spondiloartritiszt is:

- Az ajánlott adag 50 mg (1 előretöltött fecskendő tartalma) havi egy alkalommal, minden hónapban ugyanazon a napon.
- A negyedik adag beadása előtt beszéljen kezelőorvosával. Kezelőorvosa eldönti majd, hogy folytatnia kell-e a Simponi-kezelést.
    - Amennyiben testtömege meghaladja a 100 kg-ot, az adag 100 mg-ra emelhető (2 előretöltött fecskendő tartalma) havi egy alkalommal, minden hónapban ugyanazon a napon.

Poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritisz:

- A legalább 40 kg testtömegű betegek részére az ajánlott adag 50 mg havi egy alkalommal, minden hónapban ugyanazon a napon. A 40 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegek részére rendelkezésre áll a 45 mg/0,45 ml előretöltött injekciós toll. Kezelőorvosa fogja meghatározni a megfelelő adagot.
- Beszéljen kezelőorvosával, mielőtt megkapja a negyedik adagot. A kezelőorvos fogja eldönteni, hogy szükség van-e a Simponi-kezelés folytatására.

Felnőttkori kolitisz ulceróza

- Az alábbi táblázat mutatja, hogy Önnek általában hogyan kell majd ezt a gyógyszert alkalmaznia.

Kezdő kezelés	200 mg-os kezdő adag (4 db előretöltött fecskendő tartalma), ezt követően 100 mg (2 db előretöltött fecskendő tartalma) 2 héttel később.
Fenntartó kezelés	• A 80 kg-nál kisebb testtömegű betegeknek 50 mg (1 db előretöltött fecskendő tartalma) az utolsó kezelés után 4 héttel, s ezt követően minden 4. héten. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy 100 mg-ot ír fel Önnek (2 db előretöltött fecskendő tartalma), attól függően, hogy a Simponi mennyire hatásos az Ön esetében. • A 80 kg vagy ennél nagyobb testtömegű betegeknek 100 mg (2 db előretöltött fecskendő tartalma) az utolsó kezelés után 4 héttel, s ezt követően minden 4. héten.

Gyermekkori kolitisz ulceróza 2 éves vagy annál idősebb, legalább 15 kg testtömegű gyermekeknél és serdülőknél:

- Az alábbi táblázat mutatja, hogy Önnek általában hogyan kell majd ezt a gyógyszert alkalmaznia.

Kezdő kezelés	• A legalább 15 kg testtömegű, de 40 kg-nál kisebb testtömegű betegeknél 100 mg a kezdő adag (2 db előretöltött fecskendő tartalma), ezt követően 50 mg (1 db előretöltött fecskendő tartalma) 2 héttel később. • A 40 kg-nál nagyobb testtömegű betegeknél 200 mg a kezdő adag (4 db előretöltött fecskendő tartalma), ezt követően 100 mg (2 db előretöltött fecskendő tartalma) 2 héttel később.
Fenntartó kezelés	• A legalább 15 kg testtömegű, de 40 kg-nál kisebb testtömegű betegeknek 50 mg (1 db előretöltött fecskendő tartalma) az utolsó kezelés után 4 héttel, és ezt követően minden 4. héten.

	• A legalább 40 kg testtömegű, de 80 kg-nál kisebb testtömegű betegeknek 100 mg (2 db előretöltött fecskendő tartalma) az utolsó kezelés után 4 héttel, és ezt követően minden 4. héten. • A 80 kg vagy ennél nagyobb testtömegű betegeknek 100 mg (2 db előretöltött fecskendő tartalma) az utolsó kezelés után 4 héttel, s ezt követően minden 4. héten.

Kezelőorvosa fogja meghatározni a megfelelő adagot.

Hogyan kell beadni a Simponi-t?
- A Simponi-t a bőr alá kell befecskendezni (szubkután beadás).
- Kezdetben kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adhatja be a Simponi-t. Mindazonáltal Ön és kezelőorvosa ezt követően eldönthetik, hogy beadhatja-e saját magának a Simponi-t. Ebben az esetben oktatásban részesül, hogy hogyan adja be magának a Simponi injekciót.

Beszéljen kezelőorvosával, amennyiben bármilyen kérdése merül fel az öninjekciózással kapcsolatban. A részletes használati útmutató a betegtájékoztató végén található.

Ha az előírtnál több Simponi-t alkalmazott
Ha több Simponi-t adott be, vagy többet kapott, mint amennyi szükséges (egy alkalommal túl sokat adott be, vagy túl gyakran adta be), azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Mindig vigye magával a gyógyszer dobozát, még akkor is, ha üres, illetve ezt a betegtájékoztatót is.

Ha elfelejtette alkalmazni a Simponi-t
Ha a tervezett napon elfelejti beadni a Simponi-t, adja be a kihagyott adagot, amint eszébe jut.

Ne alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Mikor adja be a következő adagot:
- Ha kevesebb mint 2 hetet késett, adja be a kihagyott adagot, amint eszébe jut, és tartsa magát az eredeti beadási időpontokhoz.
- Ha a késés meghaladja a 2 hetet, adja be a kihagyott adagot, amint eszébe jut, és kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, hogy mikor adja be a következő adagot.

Ha nem biztos benne, hogy mit kell tennie, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha idő előtt abbahagyja a Simponi alkalmazását
Amennyiben azon gondolkodik, hogy abbahagyja a Simponi alkalmazását, először beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Néhány betegnél a mellékhatások súlyosak lehetnek, és kezelést igényelhetnek. Bizonyos mellékhatások előfordulásának veszélye a 100 mg-os adag esetében nagyobb, mint az 50 mg-os adag esetén. A mellékhatások akár hónapokkal az utolsó injekció beadását követően is jelentkezhetnek.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbiak közül a Simponi bármelyik súlyos mellékhatását észleli:
- **allergiás reakciók, melyek súlyosak vagy ritkán életveszélyesek lehetnek (ritka).** Az allergiás reakció tünetei lehetnek pl. az arc, az ajkak, a száj vagy a torok feldagadása, amely

nyelési nehézséget vagy nehézlégzést okozhat, bőrkiütés, csalánkiütés, a kezek, a lábak vagy a bokák feldagadása. Ezen reakciók közül néhány a Simponi első adása után jelentkezett.

- **súlyos fertőzések (beleértve a tbc-t, a bakteriális fertőzéseket, köztük súlyos vérmérgezést és a tüdőgyulladást, súlyos gombafertőzéseket és egyéb lehetséges fertőzéseket is) (gyakori).** Fertőzésre utaló tünetek lehetnek a láz, a fáradékonyság, a (tartós) köhögés, a nehézlégzés, az influenza-szerű tünetek, a fogyás, az éjszakai izzadás, a hasmenés, a sebek, a fogászati problémák és a vizelés közben jelentkező égő érzés.
- **hepatitisz B-vírus újbóli aktiválódása, ha Ön vírushordozó, illetve ha korábban B-típusú vírus okozta májgyulladása volt (ritka).** A tünetek lehetnek a bőr és a szem sárgás elszíneződése, sötétbarna színű vizelet, jobboldali hasi fájdalom, láz, hányinger, hányás és kifejezett fáradtságérzés.
- **idegrendszeri betegségek, például a szklerózis multiplex (ritka).** Az idegrendszeri betegségek tünetei lehetnek pl. látászavar, a karok vagy lábak gyengesége, bármely testrészen jelentkező zsibbadás vagy bizsergésérzés.
- **nyirokcsomók rosszindulatú daganata (limfóma) (ritka).** A limfóma tünetei lehetnek pl. a nyirokcsomók duzzanata, fogyás vagy láz.
- **szívelégtelenség (ritka).** A szívelégtelenség tünetei lehetnek pl. a nehézlégzés vagy a lábdagadás.
- **az alábbi elnevezésű immunrendszeri betegségek jelei:**
  - **lupusz (ritka).** A tünetek lehetnek pl. az ízületi fájdalom, az orcán vagy a karon megjelenő kiütések, amelyek érzékenyek a napfényre.
  - **szarkoidózis (ritka).** A tünetek lehetnek pl. a tartós köhögés, a légszomj, a mellkasi fájdalom, a láz, a nyirokmirigyek duzzanata, a fogyás, a bőrkiütések és a homályos látás.
- **a kis vérerek duzzanata (érgyulladás) (ritka).** A tünetek lehetnek: láz, fejfájás, fogyás, éjszakai izzadás, bőrkiütés és idegrendszeri problémák mint például zsibbadás vagy bizsergés.
- **bőrrák (nem gyakori).** A bőrrák tünetei lehetnek pl. a bőr küllemének megváltozása vagy bőrkinövések.
- **vérképzőszervi betegség (gyakori).** A vérképzőszervi betegség tünetei lehetnek pl. a tartós láz, a nagyon könnyen kialakuló véraláfutás vagy vérzés vagy a nagyfokú sápadtság.
- **a vér rosszindulatú daganata (leukémia) (ritka).** A leukémia tünetei lehetnek: láz, fáradtság, gyakori fertőzések, könnyen kialakuló bőrbevérzés és az éjszakai izzadás.
-

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a fenti tünetek közül bármelyiket észleli.

A Simponi-val kapcsolatban a következő, további mellékhatásokat figyelték meg:

Nagyon gyakori mellékhatások (10-ből több mint 1 beteget érinthet):

- felső légúti fertőzések, torokfájás vagy rekedtség, orrfolyás

Gyakori mellékhatások (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- kóros májfunkciós eredmények (a májenzimek szintjének megemelkedése) az orvos által elvégzett vérvizsgálatban
- szédülés
- fejfájás
- zsibbadás vagy bizsergés érzés
- felületi gombafertőzés
- tályog
- baktérium okozta fertőzés (mint pl. a laza kötőszövet gyulladása)
- alacsony vörösvértestszám
- alacsony fehérvérsejtszám
- lupuszt kimutató pozitív vérvizsgálati eredmény
- allergiás reakciók
- emésztési zavar
- hasfájás
- hányinger
- influenza

- hörghurut
- orrmelléküreg-fertőzés
- ajakherpesz
- magas vérnyomás
- láz
- asztma, légszomj, sípoló légzés
- gyomor és bélrendellenességek, beleértve a gyomor nyálkahártyájának gyulladását és a vastagbélgyulladást, mely lázzal járhat
- fájdalom és fekélyek a szájüregben
- az injekció beadási helyén fellépő reakciók (beleértve a bőrpírt, a bőr megkeményedését, a fájdalmat, a véraláfutást, a viszketést, a bizsergést és az irritációt)
- hajhullás
- bőrkiütés vagy -viszketés
- alvászavar
- depresszió
- gyengeségérzés
- csonttörések
- kellemetlen érzés a mellkasban

Nem gyakori mellékhatások (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):
- vesefertőzés
- rosszindulatú daganatok, beleértve a bőrrákot és a nem daganatos eredetű bőrkinövéseket vagy csomókat, beleértve az anyajegyeket
- hólyagos bőrkiütések
- testszerte jelentkező súlyos fertőzés (vérmérgezés vagy szepszis), amely néha alacsony vérnyomással jár (szeptikus sokk)
- pikkelysömör (beleértve a tenyereket és talpakat érintő és/vagy a hólyagos bőrelváltozásokkal járót is)
- alacsony vérlemezkeszám
- alacsony vérlemezke, vörös- és fehérvérsejtszám együttes előfordulása
- pajzsmirigy rendellenességek
- emelkedett vércukorszint
- emelkedett koleszterinszint a vérben
- egyensúlyzavarok
- látászavarok
- gyulladt szem (kötőhártya-gyulladás)
- allergiás szemtünetek
- szívritmuszavar érzése
- a szív ereinek szűkülete
- vérrögök
- kipirulás
- székrekedés
- a tüdő krónikus gyulladásos állapota
- gyomorsav visszafolyás (reflux)
- epekövek
- májrendellenességek
- emlő-rendellenességek
- menstruációs rendellenességek

Ritka mellékhatások (1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):
- a csontvelő vérsejttermelésének elégtelensége
- súlyosan csökkent fehérvérsejtszám
- az ízületek vagy az ízületeket körülvevő szövetek fertőzése
- késleltetett gyógyulás

- a belső szervekben lévő vérerek gyulladása
- fehérvérűség (leukémia)
- melanóma (a bőrrák egy típusa)
- Merkel-sejtes karcinóma (a bőrrák egy típusa)
- lichenoid reakciók (viszkető vöröseslila bőrkiütések és/vagy fonalszerű fehéresszürke vonalak a nyálkahártyákon)
- a bőr pikkelyes hámlása
- immunrendszeri betegségek, melyek érinthetik a tüdőt, a bőrt és a nyirokcsomókat (leggyakrabban szarkoidózisként jelentkeznek)
- a kéz és láb ujjainak elszíneződése és fájdalma
- ízérzészavarok
- húgyhólyag-rendellenességek
- veserendellenességek
- a bőrben lévő vérerek gyulladása, ami bőrkiütést eredményez

Nem ismert gyakorisággal jelentkező mellékhatások:
- a vérrák egy, főleg fiatalokat érintő, ritka típusa (hepatoszplenikus T-sejtes limfóma)
- Kaposi-szarkóma, a 8-as típusú humán herpeszvírus fertőzéssel járó ritka daganatos megbetegedés. A Kaposi-szarkóma leggyakrabban a bőrön jelenik meg lila elváltozások formájában.
- a dermatomiozitisz nevű betegség (bőrkiütéssel kísért izomgyengeség) súlyosbodása

Mellékhatások bejelentése
Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Simponi-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!
- A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.
- Ez a gyógyszer hűtőszekrényen kívül is tárolható legfeljebb 25 °C-on, egyszeri alkalommal, legfeljebb 30 napig, a dobozon szereplő eredeti lejárati dátumot meg nem haladó ideig. Írja rá az új lejárati időt a dobozra, megadva az évet/hónapot/napot (ez a hűtőszekrényből történő kivételtől számított 30. nap). Ha a gyógyszer szobahőmérsékletűre melegedett, ne tegye újra vissza a hűtőszekrénybe. Dobja ki ezt a gyógyszert, ha az új lejárati időn belül vagy a dobozra nyomtatott lejárati időn belül (amelyik előbb van) nem használta fel.
- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha az oldat nem színtelen-halványsárga színű, ha zavaros vagy látható idegen szemcséket tartalmaz.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Simponi?
A készítmény hatóanyaga a golimumab. Egy 0,5 ml-es előretöltött fecskendő 50 mg golimumabot tartalmaz.

Egyéb összetevők: szorbit (E420), hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80 (E433) és injekcióhoz való víz. A szorbitra (E420) és a poliszorbát 80-ra (E433) vonatkozó további információkat lásd a 2. pontban.

Milyen a Simponi külleme és mit tartalmaz a csomagolás?
A Simponi egy egyszer használatos előretöltött fecskendőbe töltött oldatos injekció formájában kerül forgalomba. A Simponi 1 darab előretöltött fecskendőt tartalmazó csomagolásban, valamint 3 előretöltött fecskendőt (külön-külön dobozban) tartalmazó gyűjtőcsomagolásban kapható. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

Az oldat átlátszó-enyhén opaleszkáló (gyöngyházfényű), színtelen-halványsárga színű, és néhány kisméretű, áttetsző vagy fehér színű fehérjerészecskét tartalmazhat. Ne alkalmazza a Simponi-t, ha az oldat elszíneződött, zavaros vagy látható idegen szemcséket tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

Gyártó
Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Hollandia

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

België/Belgique/Belgien
Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: 0800 93 377
info_belux@its.jnj.com

България
„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika
Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark
Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg
Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: 800 29 504
info_belux@its.jnj.com

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Tel: 0800 242 42 42
info_nl@its.jnj.com

Eesti
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

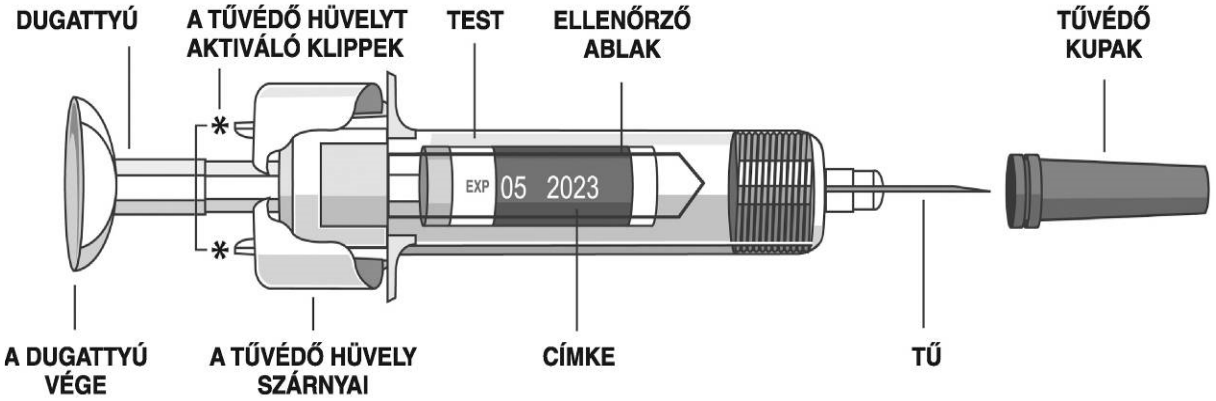
A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (https://www.ema.europa.eu) található.

HASZNÁLATI ÚTMUTATÓ

Ha önmagának akarja beadni a Simponi-t, az egészségügyi személyzetnek meg kell tanítania Önt, hogy hogyan készítse elő az injekciót és hogyan adja be magának. Amennyiben ilyen oktatásban nem részesült, kérjük, lépjen kapcsolatba kezelőorvosával, a gondozását végző egészségügyi szakemberrel vagy gyógyszerészével, hogy beosszák Önt oktatásra.

Beadásra vonatkozó utasítások:
1. Az előretöltött fecskendő használatának előkészítése
2. Az injekció beadási helyének kiválasztása és előkészítése
3. A gyógyszer beadása
4. Az injekció beadása után

Az alábbi ábra (lásd 1. ábra) azt mutatja, hogy hogyan néz ki egy előretöltött fecskendő.



1. ábra

1. Az előretöltött fecskendő használatának előkészítése

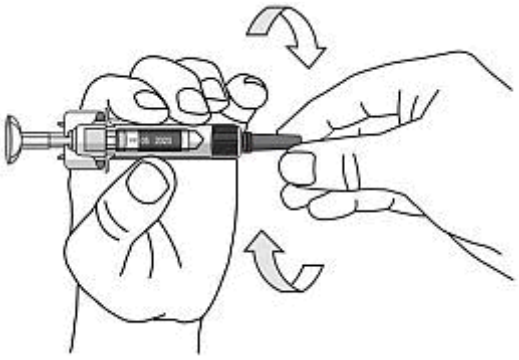
Az előretöltött fecskendőt a fecskendő testénél fogva tartsa!
- Ne a dugattyú fogantyújánál, a dugattyúnál, a tűvédő hüvely szárnyainál vagy a tűvédő kupaknál tartsa.
- Soha ne húzza visszafelé a dugattyút!
- Soha ne rázza az előretöltött fecskendőt!
- Ne vegye le az előretöltött fecskendőről a tűvédő kupakot, amíg ilyen utasítást nem kap.
- Ne érjen hozzá a tűvédő hüvelyt aktiváló klippekhez (az 1. ábrán csillagok * jelzik), nehogy a tűvédő hüvely idő előtt bevonja a tűt.

Ellenőrizze az előretöltött fecskendők számát
Ellenőrizze az előretöltött fecskendőket annak érdekében, hogy megbizonyosodjon arról, hogy:
- az előretöltött fecskendők száma és hatóanyagtartalma megfelelő
  - Amennyiben az Ön adagja 50 mg, Ön egy 50 mg-os fecskendőt kap.
  - Amennyiben az Ön adagja 100 mg, Ön két 50 mg-os fecskendőt kap és Önnek két injekciót kell majd saját magának beadnia. Válasszon két különböző helyet, ahova ezeket az injekciókat be fogja adni (pl. egyik injekciót a jobb combba, a másik injekciót a bal combba), s ezeket az injekciókat közvetlenül egymás után adja be.
  - Amennyiben az Ön adagja 200 mg, Ön négy 50 mg-os fecskendőt kap és Önnek négy injekciót kell majd saját magának beadnia. Válasszon különböző helyeket, ahova ezeket az injekciókat be fogja adni, és közvetlenül egymás után adja be őket.

Ellenőrizze a lejárati időt (lásd 2. ábra)
- Ellenőrizze a dobozra nyomtatott vagy írt lejárati időt.
- Nézze meg az előretöltött fecskendő testén elhelyezkedő ellenőrző ablakon keresztül a címkén lévő lejárati időt (ezt az „EXP” jelzi), és ellenőrizze le azt.

- Ha nem látja az ellenőrző ablakon keresztül a lejárati időt, akkor fogja meg az előretöltött fecskendőt a testénél fogva, és addig forgassa körbe a tűvédő kupakot, amíg a lejárati idő egy vonalba nem kerül az ellenőrző ablakkal.

Ne használja az előretöltött fecskendőt a lejárati időn túl. A nyomtatott lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik. Kérjük, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez segítségért.



2. ábra

Várjon 30 percet, hogy az előretöltött fecskendő szobahőmérsékletűre melegedhessen
- Az injekció megfelelő beadásához hagyja az előretöltött fecskendőt a dobozból kivéve 30 percig szobahőmérsékleten, úgy, hogy gyermek ne férjen hozzá.

Ne melegítse az előretöltött fecskendőt semmilyen más módszerrel (pl. mikrohullámú sütőben vagy forró vízben).
Addig ne távolítsa el az előretöltött fecskendő tűvédő kupakját, amíg az nem érte el a szobahőmérsékletet.

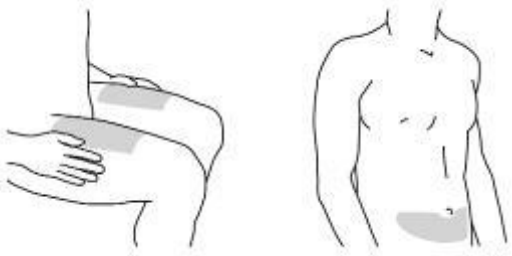
Készítse elő a többi kelléket
Amíg várakozik, össze tudja szedni a többi kelléket, beleértve az alkoholos törlőkendőt, egy vattacsomót vagy gézt és az éles eszközök gyűjtésére szolgáló tartályt.

Ellenőrizze a folyadékot az előretöltött fecskendőben
- A testénél fogva tartsa úgy az előretöltött fecskendőt, hogy a tűvédő kupak lefelé mutasson.
- Az ellenőrző ablakon keresztül győződjön meg róla, hogy az előretöltött fecskendőben levő folyadék tiszta vagy kissé opaleszkáló (gyöngyházfényű), és színtelen vagy világossárga. Az oldat felhasználható, amennyiben kis mennyiségben tartalmaz apró áttetsző vagy fehér fehérjeszemcséket.
- Ha nem látja az ellenőrző ablakon keresztül a folyadékot, akkor fogja meg az előretöltött fecskendőt a testénél fogva, és addig forgassa körbe a tűvédő kupakot, amíg a folyadék egy vonalba nem kerül az ellenőrző ablakkal (2. ábra).

Ne használja fel az előretöltött fecskendőt, ha a folyadék elszíneződött, zavaros vagy nagyobb szemcséket tartalmaz. Ha ilyen előfordul, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

2. Az injekció beadási helyének kiválasztása és előkészítése (lásd 3. ábra)

- Általában a combközép elülső részébe fecskendezze a gyógyszert.
- Választhatja a hasfal köldök alatti részét is, kivéve a közvetlenül a köldök alatti kb. 5 cm-es területet.
- Ne adja be az injekciót olyan területre, ahol a bőr érzékeny, bevérzett, piros, hámló, kemény vagy hegek, illetve a bőr megnyúlását jelző világos csíkok (striák) vannak rajta.
- Amennyiben több injekció szükséges egyetlen alkalmazáskor, az injekciókat eltérő testtájakon kell alkalmazni.



3. ábra

Az injekció beadási helyének kiválasztása, ha a gondozó adja be (lásd 4. ábra)
- Ha gondozó adja be az injekciót, akkor a felkarok külső részét is választhatja.
- Ebben az esetben is bármelyik említett hely választható, függetlenül a testfelépítéstől, illetve a testmérettől.

4. ábra

Az injekció beadási helyének előkészítése
- Alaposan mossa meg a kezét szappannal és meleg vízzel.
- Törölje át az injekció beadási helyét alkoholos törlővel.
- Az injekció beadása előtt hagyja bőrét megszáradni. Ne legyezze vagy fújja a letisztított területet.

Az injekció beadása előtt már ne érjen újra ehhez a bőrterülethez.

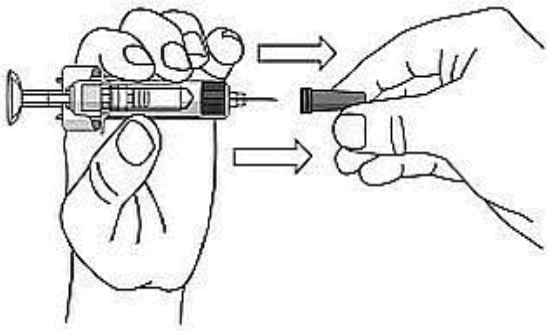
3. A gyógyszer beadása

Addig ne távolítsa el a tűvédő kupakot, amíg készen nem áll a gyógyszer beadására. A gyógyszert a tűvédő kupak eltávolítása után 5 percen belül be kell adni.

A tűvédő kupak eltávolítása alatt ne érjen a dugattyúhoz!

A tűvédő kupak eltávolítása (5. ábra)
- Ha készen áll az injekció beadására, akkor tartsa az előretöltött fecskendő testét az egyik kezében.
- Egyenesen húzza le a tűvédő kupakot, és az injekció beadása után dobja el! Eközben ne érjen a dugattyúhoz!
- Láthat egy légbuborékot az előretöltött fecskendőben vagy egy csepp folyadékot a tű végén. Ez mindkettő normális jelenség, és nem kell azokat eltávolítani.
- A tűvédő kupak levétele után azonnal adja be az injekciót.

Ne érjen a tűhöz, és a tű se érjen hozzá semmihez!
Ne használja az előretöltött fecskendőt, ha az a tűvédő kupak levétele után leesett. Ha ilyen előfordul, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.



5. ábra

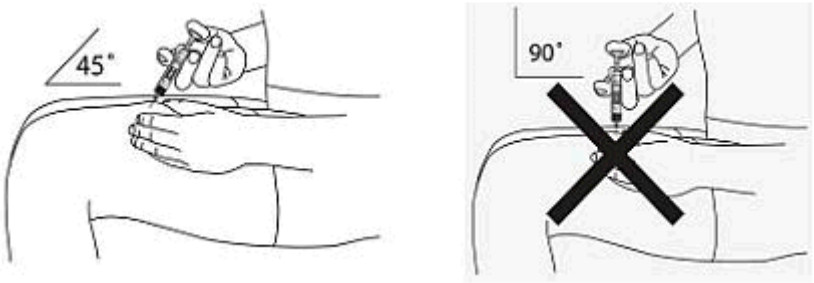
Tartsa az előretöltött fecskendőt beadásra kész helyzetben

- Egyik keze mutató és középső ujja között tartsa meg az előretöltött fecskendő testét, és tegye a hüvelykujját a dugattyú végére, a másik kezével pedig finoman csípje össze az előzőleg megtisztított területen lévő bőrt. Tartsa meg, hogy ne mozogjon.

Soha ne húzza visszafelé a dugattyút.

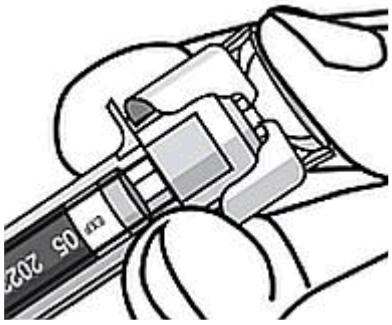
Adja be a gyógyszert

- Tartsa a tűt megközelítőleg 45 fokos szögben a redőbe emelt bőrhöz. Egyetlen gyors mozdulattal szúrja be a tűt teljesen a bőrbe, ameddig csak lehet (lásd 6. ábra).



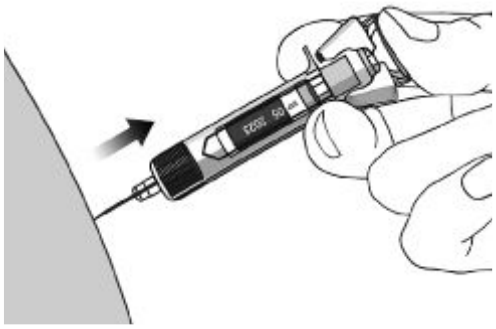
6. ábra

- Nyomja be a dugattyút, amíg a dugattyú vége teljes egészében el nem tűnik a tűvédő hüvely szárnyai között, beadva magának ezzel az egész injekciót (lásd 7. ábra).



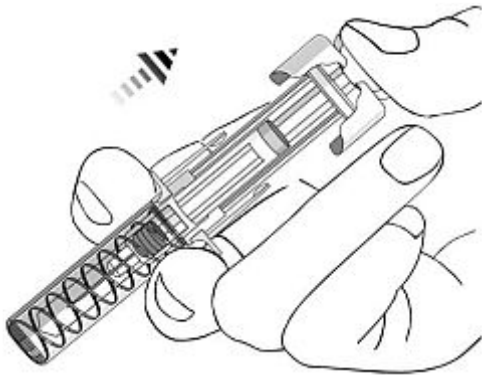
7. ábra

- Amikor a dugattyút teljesen benyomta, ameddig csak lehetett, a dugattyú végét továbbra is nyomva tartva, húzza ki a tűt, és engedje el a bőrt (lásd 8. ábra).



8. ábra

- Lassan vegye el a hüvelykujját a dugattyú végéről, engedje, hogy az üres előretöltött fecskendő elmozdulhasson felfelé, amíg a teljes tűt be nem borítja a tűvédő hüvely, amint azt a 9. ábra mutatja:



9. ábra

4. Az injekció beadása után

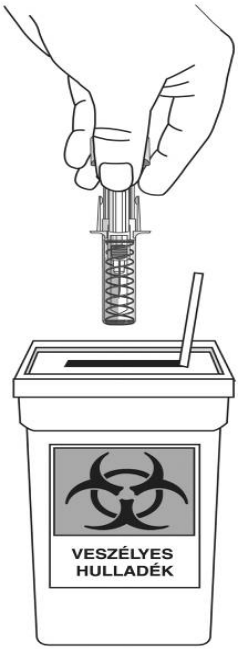
Használja a vattacsomót vagy a gézt
- Lehet kis mennyiségű vér vagy folyadék az injekció beadási helyén. Ez természetes jelenség.
- Nyomja 10 másodpercig a vattacsomót vagy a gézt az injekció beadási helyére.
- Ha szükséges, egy kisebb ragtapasszal leragaszthatja az injekció beadási helyét.

Ne dörzsölje a bőrét.

Dobja ki az előretöltött fecskendőt (lásd 10. ábra)
- Azonnal tegye az előretöltött fecskendőt az éles eszközök gyűjtésére szolgáló tartályba. Ügyeljen arra, hogy kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember utasításainak megfelelően dobja ki a tartályt.

Ne próbálja meg visszatenni a tűre a tűvédő kupakot.
Az Ön és mások biztonsága és az Ön egészsége érdekében soha ne használja újra az előretöltött fecskendőt!

Ha úgy gondolja, hogy az injekció beadása közben valami nem megfelelően történt, vagy nem biztos valamiben, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.



10. ábra

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Simponi 100 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
golimumab

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.
- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

Kezelőorvosa egy úgynevezett betegkártyát is fog adni Önnek, ami olyan fontos információkat tartalmaz a biztonságos alkalmazással kapcsolatban, amelyekkel tisztában kell lennie a Simponi-kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Simponi és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Simponi alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Simponi-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Simponi-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Simponi és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Simponi hatóanyaga a golimumab.

A Simponi a „TNF-gátlóknak” nevezett gyógyszercsoportba tartozik. **Felnőtteknél** az alábbi gyulladásos betegségek kezelésében alkalmazzák:
- Reumatoid artritisz (reumás ízületi gyulladás)
- Artritisz pszoriatika (pikkelysömörrel járó ízületi gyulladás)
- Axiális spondiloartritisz, beleértve a spondilitisz ankilopoetikát (a csigolyák összecsontosodásával járó kisízületi gyulladás) és a nem radiológiai axiális spondiloartritiszt (gerincízületi gyulladás) is
- Kolitisz ulceróza (fekélyes vastagbélgyulladás)

A Simponi a „tumor nekrózis faktor alfa” (TNF-α) nevű fehérje működésének gátlásával hat. A fehérje részt vesz a szervezet gyulladásos folyamataiban, gátlása csökkentheti a szervezetben kialakuló gyulladásokat.

Reumatoid artritisz
A reumatoid artritisz az ízületek gyulladásos betegsége. Ha aktív reumatoid artritiszben szenved, először más gyógyszereket fog kapni. Amennyiben nem reagál kielégítően ezekre a gyógyszerekre, rendelhetnek Önnek Simponi-t, amit egy másik gyógyszerrel, a metotrexáttal kombinálva fog kapni, hogy:
- javuljanak a betegsége okozta jelek és tünetek,
- lelassuljon csontjainak és ízületeinek károsodása,
- javuljon a mozgáskészsége.

Artrítisz pszoriatika
Az artrítisz pszoriatika az ízületek gyulladásos betegsége, amelyet rendszerint a bőr gyulladásos betegsége, a pikkelysömör kísér. Ha aktív artrítisz pszoriatikában szenved, először más gyógyszereket fog kapni. Amennyiben nem reagál kielégítően ezekre a gyógyszerekre, rendelhetnek Önnek Simponi-t, hogy:
- javuljanak a betegsége okozta jelek és tünetek,
- lelassuljon csontjainak és ízületeinek károsodása,
- javuljon a mozgáskészsége.

Spondilítisz ankilopoetika és nem radiológiai axiális spondiloartrítisz
A spondilítisz ankilopoetika és a nem radiológiai axiális spondiloartrítisz a gerinc gyulladásos betegsége. Ha spondilítisz ankilopoetikában vagy nem radiológiai axiális spondiloartrítiszben szenved, először más gyógyszereket fog kapni. Amennyiben nem reagál kielégítően ezekre a gyógyszerekre, rendelhetnek Önnek Simponi-t, hogy:
- javuljanak a betegsége okozta jelek és tünetek,
- javuljon a mozgáskészsége.

Kolitisz ulceróza
A kolitisz ulceróza egy gyulladásos bélbetegség. Ha Ön kolitisz ulcerózában szenved, először más gyógyszereket fog kapni. Amennyiben nem reagál kielégítően ezekre a gyógyszerekre, betegsége kezelésére írhatnak fel Önnek Simponi-t.

2. Tudnivalók a Simponi alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Simponi-t
- ha allergiás (túlérzékeny) a golimumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha tuberkulózisban (gümőkór, tbc) vagy más, súlyos fertőző betegségben szenved.
- ha közepesen súlyos vagy súlyos szívelégtelenségben szenved.

Amennyiben nem biztos benne, hogy a fentiek valamelyike igaz-e Önre, a Simponi alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Figyelmeztetések és óvintézkedések
A Simponi alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

<u>Fertőzések</u>
Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnél fertőzésre utaló tünetek lépnek fel a Simponi-kezelés alatt vagy azt követően. Fertőzésre utaló tünetek a láz, a köhögés, a nehézlégzés, az influenza-szerű tünetek, a hasmenés, a sebek, a fogászati problémák vagy a vizelés közben jelentkező égő érzés.
- A Simponi-kezelés alatt Ön könnyebben kaphat fertőzéseket.
- A fertőzések gyorsabb lefolyásúak és súlyosabbak lehetnek. Emellett néhány korábbi fertőzés újra megjelenhet.

Tuberkulózis (tbc)
Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, ha a kezelés alatt vagy azt követően Önnél a tbc tünetei jelentkeznek. A tbc tünetei közé tartozik a tartósan fennálló köhögés, a fogyás, a fáradékonyság, a láz vagy az éjszakai izzadás.
- A Simponi-val kezeltek között, ritkán még tbc-elleni gyógyszerekkel kezelt betegek között is tbc-s esetek megjelenését jelentették. Kezelőorvosa ki fogja Önt vizsgálni, hogy van-e tbc-je. A vizsgálatokat kezelőorvosa feljegyzi a betegkártyára.
- Nagyon fontos, hogy közölje kezelőorvosával, ha valaha tbc-ben szenvedett, vagy közeli kapcsolatba került valakivel, aki tbc-ben szenved(ett).

- Amennyiben kezelőorvosa úgy gondolja, hogy Önnél fennáll a tbc kockázata, a Simponi-kezelés megkezdése előtt tbc-elleni gyógyszereket kaphat.

Hepatitisz B-vírus (HBV)
- Tájékoztassa kezelőorvosát a Simponi-kezelés megkezdése előtt, ha Ön a májgyulladást okozó B-típusú vírus hordozója, illetve korábban B-típusú vírus okozta májgyulladása volt!
- Közölje kezelőorvosával, ha úgy véli, veszélyezteti Önt az, hogy elkapja a májgyulladást okozó B-típusú vírust!
- Kezelőorvosának vizsgálnia kell, hogy Ön fertőzött-e HBV-vel.
- A TNF-gátló-kezelés (beleértve a Simponi-t is) a HBV ismételt aktiválódását eredményezheti a vírust hordozó betegekben, ami néhány esetben életveszélyes is lehet.

Invazív gombafertőzések
Amennyiben olyan területen élt vagy járt, ahol a tüdőt vagy a szervezet egyéb részeit érintő, bizonyos gombafélék által okozott fertőzések (hisztoplazmózis, kokcidioidomikózis vagy blasztomikózis) gyakoriak, haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát. Kérdezze meg kezelőorvosát, ha nem biztos benne, hogy azon területen, ahol élt vagy járt, gyakoriak-e ezek a fertőzések.

<u>Rosszindulatú daganat és limfóma</u>
A Simponi alkalmazása előtt tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnél valaha limfómát (a vérképzőszervi rosszindulatú daganatok egyik típusa) vagy bármilyen más rosszindulatú daganatot diagnosztizáltak.
- A Simponi vagy más TNF-gátlók alkalmazásakor megnőhet a limfóma vagy más rosszindulatú daganat kialakulásának kockázata.
- Az olyan súlyos reumatoid artrítiszben vagy más gyulladásos betegségben szenvedő betegeknél, akiknek a betegsége már régóta tart, az átlagosnál nagyobb lehet a limfóma kialakulásának kockázata.
- TNF-gátló-kezelésben részesült gyermekek és serdülők között előfordultak rosszindulatú daganatos esetek, köztük ritka típusúak is, melyek némelyike halállal végződött.
- Ritka esetekben egy speciális és súlyos típusú limfóma, az úgynevezett hepatoszplenikus T-sejtes limfóma volt megfigyelhető egyéb típusú TNF-gátlókat szedő betegeknél. Ezen betegek többsége serdülőkorú illetve fiatal felnőtt férfi volt. E ráktípus általában halállal végződött. Majdnem minden ilyen esetben a betegek egyidejűleg azatioprin vagy 6-merkaptopurin nevű gyógyszert is szedtek. Szóljon kezelőorvosának, amennyiben Ön azatioprint vagy 6-merkaptopurint szed a Simponi-kezelés alatt.
- Súlyos, tartós asztmában vagy krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD) szenvedő betegeknél, illetve erős dohányosoknál a rosszindulatú daganat kialakulásának kockázata nagyobb lehet Simponi-kezelés esetén. Amennyiben Ön súlyos, tartós asztmában, illetve COPD-ben szenved, vagy erős dohányos, meg kell beszélnie kezelőorvosával, hogy a TNF-gátló-kezelés megfelelő-e az Ön számára.
- Néhány golimumabbal kezelt betegnél a bőrrák bizonyos fajtái alakultak ki. Ha a bőr kinézetét illetően bármilyen változás lép fel vagy bőrkinövést tapasztal a terápia alatt vagy után, tájékoztassa kezelőorvosát.

<u>Szívelégtelenség</u>
Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnél a szívelégtelenség új tünetei jelentkeznek, vagy a tünetei rosszabbodnak. A szívelégtelenség tünetei közé tartozik a nehézlégzés vagy a lábdagadás.
- Újonnan kialakuló vértolulásos (pangásos) szívelégtelenségről, illetve annak rosszabbodásáról is beszámoltak a Simponi-t is tartalmazó TNF-gátló-kezelés kapcsán. Ezek közül a betegek közül néhányan meghaltak.
- Amennyiben Ön enyhe fokú szívelégtelenségben szenved, és Simponi-kezelésben részesül, kezelőorvosának szorosan követnie kell az Ön állapotát.

Idegrendszeri betegségek
Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha Önnél valaha demielinizációs kórképet (így pl. szklerózis multiplexet) diagnosztizáltak, vagy annak tüneteit észlelte. A tünetek közé tartozhat a látászavar, a karok vagy lábak gyengesége, valamint bármely testrészének zsibbadása vagy bizsergése. Kezelőorvosa eldönti, hogy kaphat-e Simponi-t.

Műtétek vagy fogászati beavatkozások
- Beszélje meg kezelőorvosával, ha bármilyen műtét vagy fogászati beavatkozás előtt áll.
- A beavatkozást végző sebészt vagy fogorvost tájékoztassa arról, hogy Simponi-kezelés alatt áll, és mutassa meg a betegkártyát.

Autoimmun betegség
Mondja el kezelőorvosának, ha Önnél a lupusznak nevezett betegség tünetei jelentkeznek. A tünetek közé tartozik a tartós kiütés, a láz, az ízületi fájdalmak és a fáradékonyság.
- A TNF-gátlóval kezelt személyeknél ritkán lupusz alakult ki.

Vérképzőszervi betegség
Egyes betegeknél nem termelődik elegendő abból a vérsejtből, amelyik segíti a szervezetet a fertőzések leküzdésében, vagy amelyik segít elállítani a vérzést. Amennyiben láza nem akar múlni, nagyon könnyen alakul ki Önnél véraláfutás vagy vérzés, vagy nagyon sápadtnak néz ki, azonnal hívja kezelőorvosát. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy leállítja a kezelést.

Amennyiben nem biztos benne, hogy a fentiek bármelyike igaz-e Önre, a Simponi-kezelés megkezdése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Védőoltások
Tájékoztassa kezelőorvosát, ha védőoltást kapott, vagy Önnek védőoltás adása esedékes.
- A Simponi-kezelés alatt bizonyos (élő kórokozókat tartalmazó) oltóanyagokat nem kaphat.
- Bizonyos védőoltások fertőzéseket okozhatnak. Ha Ön a terhessége alatt Simponi-t kapott, akkor a terhessége alatt kapott utolsó adagot követő legfeljebb körülbelül 6 hónapon keresztül csecsemőjénél nagyobb az ilyen jellegű fertőzés kialakulásának kockázata. Fontos, hogy tájékoztassa csecsemője orvosait és más egészségügyi szakembereket arról, hogy a terhessége alatt Ön Simponi-t kapott, hogy eldönthessék, csecsemője mikor kaphat bármilyen védőoltást.

Terápiás alkalmazású fertőző ágensek
Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön mostanában kapott, vagy elő van jegyezve terápiás alkalmazású fertőző ágenssel történő kezelésre (mint pl. a hólyagrák kezelésére alkalmazott hólyagtöltés BCG-vel).

Allergiás reakciók
Haladéktalanul közölje kezelőorvosával, amennyiben Simponi-kezelését követően allergiás reakciók tünetei lépnek fel Önnél. Az allergiás reakciók közé tartozhat az arc, az ajkak, a szájüreg, a torok duzzanata, mely nyelési vagy légzési nehézséget okozhat, a bőrkiütés, a csalánkiütés, a kéz-, láb- vagy bokaduzzanat.
- E reakciók némelyike súlyos, illetve ritkán életveszélyes is lehet.
- E reakciók némelyike a Simponi első adagja után lépett fel.

Gyermekek és serdülők
A Simponi 100 mg előretöltött injekciós toll alkalmazása nem ajánlott gyermekeknél és serdülőknél (18 év alatt).

Egyéb gyógyszerek és a Simponi
- Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a reumatoid artritisz, artritisz pszoriatika, spondilitisz ankilopoetika, nem radiológiai axiális spondiloartritisz vagy kolitisz ulceróza kezelésére használt egyéb gyógyszereit is.
- Ne alkalmazza a Simponi-t anakinra vagy abatacept hatóanyagú gyógyszerekkel együtt. Ezeket a gyógyszereket reumás betegségek kezelésére használják.

- Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, amennyiben bármilyen más, az immunrendszert befolyásoló gyógyszert szed.
- Bizonyos (élő kórokozót tartalmazó) védőoltásokat Simponi-kezelés alatt nem kaphat!

Amennyiben nem biztos benne, hogy a fentiek bármelyike igaz-e Önre, a Simponi-kezelés megkezdése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Terhesség és szoptatás
Mielőtt elkezdi alkalmazni a Simponi-t, beszélje meg kezelőorvosával, ha:
- Ön terhes vagy a Simponi-kezelés ideje alatt szeretne teherbe esni. Korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre a gyógyszer terhes nőkre kifejtett hatásáról. Ha Simponi-kezelésben részesül, a kezelés alatt és az utolsó Simponi-injekció alkalmazását követően legalább 6 hónapig megfelelő fogamzásgátló módszerrel kell védekeznie a teherbeesés ellen. A Simponi csak akkor alkalmazható terhesség alatt, ha erre egyértelműen szüksége van.
- Az utolsó Simponi-kezelés után legalább 6 hónapnak kell eltelnie a szoptatás megkezdése előtt. Amennyiben Simponi-t fog kapni, abba kell hagynia a szoptatást.
- Ha Ön terhessége alatt Simponi-t kapott, akkor a csecsemője nagyobb fertőzésveszélynek lehet kitéve. Fontos, hogy tájékoztassa csecsemője orvosait és más egészségügyi szakembereket az Ön Simponi-kezeléséről, mielőtt gyermeke bármilyen védőoltást kap (további információért lásd Védőoltások).

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
A Simponi minimális mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A Simponi beadását követően azonban szédülés jelentkezhet. Amennyiben ez bekövetkezik, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket.

A Simponi latexet, szorbitot és poliszorbátot tartalmaz
Latex-érzékenység
Az előretöltött injekciós toll egyik része, a tűvédő kupak latexet tartalmaz. Mivel a latex súlyos allergiás reakciót okozhat, ha Ön vagy ápolója allergiás a latexre, beszéljen kezelőorvosával a Simponi alkalmazása előtt.

Szorbit-intolerancia
A gyógyszer 41 mg szorbitot (E420) tartalmaz előretöltött injekciós tollanként.

Poliszorbát 80
A gyógyszer 0,15 mg poliszorbát 80-at (E433) tartalmaz előretöltött injekciós tollanként. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak. Amennyiben Ön allergiás, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

3. Hogyan kell alkalmazni a Simponi-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyi Simponi-t kell beadni?
Reumatoid artritisz, artritisz pszoriatika és axiális spondiloartritisz, beleértve a spondilitisz ankilopoetikát és a nem radiológiai axiális spondiloartritiszt is:
- Az ajánlott adag 50 mg havi egy alkalommal, minden hónapban ugyanazon a napon.
- A negyedik adag beadása előtt beszéljen kezelőorvosával. Kezelőorvosa eldönti majd, hogy folytatnia kell-e a Simponi-kezelést.

- Amennyiben testtömege meghaladja a 100 kg-ot, az adag 100 mg-ra emelhető (1 előretöltött injekciós toll tartalma) havi egy alkalommal, minden hónapban ugyanazon a napon.

Kolitisz ulceróza
- Az alábbi táblázat mutatja, hogy Önnek általában hogyan kell majd ezt a gyógyszert alkalmaznia.

Kezdő kezelés	200 mg-os kezdő adag (2 db előretöltött injekciós toll tartalma), ezt követően 100 mg (1 db előretöltött injekciós toll tartalma) 2 héttel később.
Fenntartó kezelés	• A 80 kg-nál kisebb testtömegű betegeknek 50 mg (az 50 mg-os előretöltött injekciós tollat vagy fecskendőt kell használni ennek az adagnak a beadásához) az utolsó kezelés után 4 héttel, s ezt követően minden 4. héten. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy 100 mg-ot ír fel Önnek (1 db előretöltött injekciós toll tartalma), attól függően, hogy a Simponi mennyire hatásos az Ön esetében. • A 80 kg vagy ennél nagyobb testtömegű betegeknek 100 mg (1 db előretöltött injekciós toll tartalma) az utolsó kezelés után 4 héttel, s ezt követően minden 4. héten.

Hogyan kell beadni a Simponi-t?
- A Simponi-t a bőr alá kell befecskendezni (szubkután beadás).
- Kezdetben kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adhatja be a Simponi-t. Mindazonáltal Ön és kezelőorvosa ezt követően eldönthetik, hogy beadhatja-e saját magának a Simponi-t. Ebben az esetben oktatásban részesül, hogy hogyan adja be magának a Simponi injekciót.

Beszéljen kezelőorvosával, amennyiben bármilyen kérdése merül fel az öninjekciózással kapcsolatban. A részletes használati útmutató a betegtájékoztató végén található.

Ha az előírtnál több Simponi-t alkalmazott
Ha több Simponi-t adott be, vagy többet kapott, mint amennyi szükséges (egy alkalommal túl sokat adott be, vagy túl gyakran adta be), azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Mindig vigye magával a gyógyszer dobozát, még akkor is, ha üres, illetve ezt a betegtájékoztatót is.

Ha elfelejtette alkalmazni a Simponi-t
Ha a tervezett napon elfelejti beadni a Simponi-t, adja be a kihagyott adagot, amint eszébe jut.

Ne alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Mikor adja be a következő adagot:
- Ha kevesebb mint 2 hetet késett, adja be a kihagyott adagot, amint eszébe jut, és tartsa magát az eredeti beadási időpontokhoz.
- Ha a késés meghaladja a 2 hetet, adja be a kihagyott adagot, amint eszébe jut, és kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, hogy mikor adja be a következő adagot.

Ha nem biztos benne, hogy mit kell tennie, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha idő előtt abbahagyja a Simponi alkalmazását
Amennyiben azon gondolkodik, hogy abbahagyja a Simponi alkalmazását, először beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Néhány betegnél a mellékhatások súlyosak lehetnek, és kezelést igényelhetnek. Bizonyos mellékhatások előfordulásának veszélye a 100 mg-os adag esetében nagyobb, mint az 50 mg-os adag esetén. A mellékhatások akár hónapokkal az utolsó injekció beadását követően is jelentkezhetnek.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbiak közül a Simponi bármelyik súlyos mellékhatását észleli:

- **allergiás reakciók, melyek súlyosak vagy ritkán életveszélyesek lehetnek (ritka).** Az allergiás reakció tünetei lehetnek pl. az arc, az ajkak, a száj vagy a torok feldagadása, amely nyelési nehézséget vagy nehézlégzést okozhat, bőrkiütés, csalánkiütés, a kezek, a lábak vagy a bokák feldagadása. Ezen reakciók közül néhány a Simponi első adása után jelentkezett.
- **súlyos fertőzések (beleértve a tbc-t, a bakteriális fertőzéseket, köztük súlyos vérmérgezést és a tüdőgyulladást, súlyos gombafertőzéseket és egyéb lehetséges fertőzéseket is) (gyakori).** Fertőzésre utaló tünetek lehetnek a láz, a fáradékonyság, a (tartós) köhögés, a nehézlégzés, az influenza-szerű tünetek, a fogyás, az éjszakai izzadás, a hasmenés, a sebek, a fogászati problémák és a vizelés közben jelentkező égő érzés.
- **hepatitisz B-vírus újbóli aktiválódása, ha Ön vírushordozó, illetve ha korábban B-típusú vírus okozta májgyulladása volt (ritka).** A tünetek lehetnek a bőr és a szem sárgás elszíneződése, sötétbarna színű vizelet, jobboldali hasi fájdalom, láz, hányinger, hányás és kifejezett fáradtságérzés.
- **idegrendszeri betegségek, például a szklerózis multiplex (ritka).** Az idegrendszeri betegségek tünetei lehetnek pl. látászavar, a karok vagy lábak gyengesége, bármely testrészen jelentkező zsibbadás vagy bizsergésérzés.
- **nyirokcsomók rosszindulatú daganata (limfóma) (ritka).** A limfóma tünetei lehetnek pl. a nyirokcsomók duzzanata, fogyás vagy láz.
- **szívelégtelenség (ritka).** A szívelégtelenség tünetei lehetnek pl. a nehézlégzés vagy a lábdagadás.
- **az alábbi elnevezésű immunrendszeri betegségek jelei:**
  - **lupusz (ritka).** A tünetek lehetnek pl. az ízületi fájdalom, az orcán vagy a karon megjelenő kiütések, amelyek érzékenyek a napfényre.
  - **szarkoidózis (ritka).** A tünetek lehetnek pl. a tartós köhögés, a légszomj, a mellkasi fájdalom, a láz, a nyirokmirigyek duzzanata, a fogyás, a bőrkiütések és a homályos látás.
- **a kis vérerek duzzanata (érgyulladás) (ritka).** A tünetek lehetnek: láz, fejfájás, fogyás, éjszakai izzadás, bőrkiütés és idegrendszeri problémák mint például zsibbadás vagy bizsergés.
- **bőrrák (nem gyakori).** A bőrrák tünetei lehetnek pl. a bőr küllemének megváltozása vagy bőrkinövések.
- **vérképzőszervi betegség (gyakori).** A vérképzőszervi betegség tünetei lehetnek pl. a tartós láz, a nagyon könnyen kialakuló véraláfutás vagy vérzés vagy a nagyfokú sápadtság.
- **a vér rosszindulatú daganata (leukémia) (ritka).** A leukémia tünetei lehetnek: láz, fáradtság, gyakori fertőzések, könnyen kialakuló bőrbevérzés és az éjszakai izzadás.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a fenti tünetek közül bármelyiket észleli.

A Simponi-val kapcsolatban a következő, további mellékhatásokat figyelték meg:
Nagyon gyakori mellékhatások (10-ből több mint 1 beteget érinthet):

- felső légúti fertőzések, torokfájás vagy rekedtség, orrfolyás

Gyakori mellékhatások (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- kóros májfunkciós eredmények (a májenzimek szintjének megemelkedése) az orvos által elvégzett vérvizsgálatban
- szédülés
- fejfájás
- zsibbadás vagy bizsergés érzés

- felületi gombafertőzés
- tályog
- baktérium okozta fertőzés (mint pl. a laza kötőszövet gyulladása)
- alacsony vörösvértestszám
- alacsony fehérvérsejtszám
- lupuszt kimutató pozitív vérvizsgálati eredmény
- allergiás reakciók
- emésztési zavar
- hasfájás
- hányinger
- influenza
- hörghurut
- orrmelléküreg-fertőzés
- ajakherpesz
- magas vérnyomás
- láz
- asztma, légszomj, sípoló légzés
- gyomor és bélrendellenességek, beleértve a gyomor nyálkahártyájának gyulladását és a vastagbélgyulladást, mely lázzal járhat
- fájdalom és fekélyek a szájüregben
- az injekció beadási helyén fellépő reakciók (beleértve a bőrpírt, a bőr megkeményedését, a fájdalmat, a véraláfutást, a viszketést, a bizsergést és az irritációt)
- hajhullás
- bőrkiütés vagy -viszketés
- alvászavar
- depresszió
- gyengeségérzés
- csonttörések
- kellemetlen érzés a mellkasban

Nem gyakori mellékhatások (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):
- vesefertőzés
- rosszindulatú daganatok, beleértve a bőrrákot és a nem daganatos eredetű bőrkinövéseket vagy csomókat, beleértve az anyajegyeket
- hólyagos bőrkiütések
- testszerte jelentkező súlyos fertőzés (vérmérgezés vagy szepszis), amely néha alacsony vérnyomással jár (szeptikus sokk)
- pikkelysömör (beleértve a tenyereket és talpakat érintő és/vagy a hólyagos bőrelváltozásokkal járót is)
- alacsony vérlemezkeszám
- alacsony vérlemezke, vörös- és fehérvérsejtszám együttes előfordulása
- pajzsmirigy rendellenességek
- emelkedett vércukorszint
- emelkedett koleszterinszint a vérben
- egyensúlyzavarok
- látászavarok
- gyulladt szem (kötőhártya-gyulladás)
- allergiás szemtünetek
- szívritmuszavar érzése
- a szív ereinek szűkülete
- vérrögök
- kipirulás
- székrekedés
- a tüdő krónikus gyulladásos állapota

- gyomorsav visszafolyás (reflux)
- epekövek
- májrendellenességek
- emlő-rendellenességek
- menstruációs rendellenességek

Ritka mellékhatások (1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):
- a csontvelő vérsejttermelésének elégtelensége
- súlyosan csökkent fehérvérsejtszám
- az ízületek vagy az ízületeket körülvevő szövetek fertőzése
- késleltetett gyógyulás
- a belső szervekben lévő vérerek gyulladása
- fehérvérűség (leukémia)
- melanóma (a bőrrák egy típusa)
- Merkel-sejtes karcinóma (a bőrrák egy típusa)
- lichenoid reakciók (viszkető vöröseslila bőrkiütések és/vagy fonalszerű fehéresszürke vonalak a nyálkahártyákon)
- a bőr pikkelyes hámlása
- immunrendszeri betegségek, melyek érinthetik a tüdőt, a bőrt és a nyirokcsomókat (leggyakrabban szarkoidózisként jelentkeznek)
- a kéz és láb ujjainak elszíneződése és fájdalma
- ízérzészavarok
- húgyhólyag-rendellenességek
- vese-rendellenességek
- a bőrben lévő vérerek gyulladása, ami bőrkiütést eredményez

Nem ismert gyakorisággal jelentkező mellékhatások:
- a vérrák egy, főleg fiatalokat érintő, ritka típusa (hepatoszplenikus T-sejtes limfóma)
- Kaposi-szarkóma, a 8-as típusú humán herpeszvírus fertőzéssel járó ritka daganatos megbetegedés. A Kaposi-szarkóma leggyakrabban a bőrön jelenik meg lila elváltozások formájában.
- a dermatomiozitisz nevű betegség (bőrkiütéssel kísért izomgyengeség) súlyosbodása

Mellékhatások bejelentése
Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Simponi-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!
- A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tollat tartsa a dobozában.
- Ez a gyógyszer hűtőszekrényen kívül is tárolható legfeljebb 25 °C-on, egyszeri alkalommal, legfeljebb 30 napig, a dobozon szereplő eredeti lejárati dátumot meg nem haladó ideig. Írja rá az új lejárati időt a dobozra, megadva az évet/hónapot/napot (ez a hűtőszekrényből történő kivételtől számított 30. nap). Ha a gyógyszer szobahőmérsékletűre melegedett, ne tegye újra vissza a hűtőszerénybe. Dobja ki ezt a gyógyszert, ha az új lejárati időn belül vagy a dobozra nyomtatott lejárati időn belül (amelyik előbb van) nem használta fel.

- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha az oldat nem színtelen-halványsárga színű, ha zavaros vagy látható idegen szemcséket tartalmaz.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Simponi?
A készítmény hatóanyaga a golimumab. Egy 1 ml-es előretöltött injekciós toll 100 mg golimumabot tartalmaz.
Egyéb összetevők: szorbit (E420), hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80 (E433) és injekcióhoz való víz. A szorbitra (E420) és a poliszorbát 80-ra (E433) vonatkozó további információkat lásd a 2. pontban.

Milyen a Simponi külleme és mit tartalmaz a csomagolás?
A Simponi egy egyszer használatos előretöltött injekciós tollba töltött oldatos injekció formájában kerül forgalomba. A Simponi 1 darab előretöltött injekciós tollat tartalmazó csomagolásban, valamint 3 előretöltött injekciós tollat (külön-külön dobozban) tartalmazó gyűjtőcsomagolásban kapható. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

Az oldat átlátszó-enyhén opaleszkáló (gyöngyházfényű), színtelen-halványsárga színű, és néhány kisméretű, áttetsző vagy fehér színű fehérjerészecskét tartalmazhat. Ne alkalmazza a Simponi-t, ha az oldat elszíneződött, zavaros vagy látható idegen szemcséket tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

Gyártó
Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Hollandia

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

België/Belgique/Belgien
Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: 0800 93 377
info_belux@its.jnj.com

България
„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika
Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg
Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: 800 29 504
info_belux@its.jnj.com

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

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 A.E.B.E.
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

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Tel: 0800 242 42 42
info_nl@its.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

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

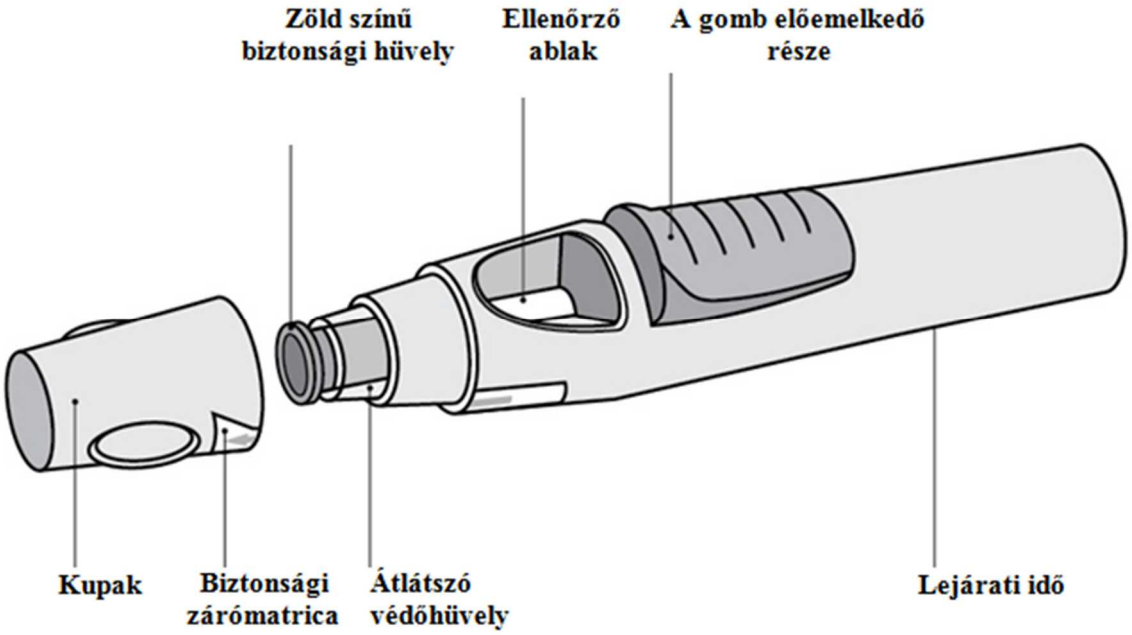
A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (https://www.ema.europa.eu) található.

HASZNÁLATI ÚTMUTATÓ

Ha önmagának akarja beadni a Simponi-t, az egészségügyi személyzetnek meg kell tanítania Önt, hogy hogyan készítse elő az injekciót és hogyan adja be magának. Amennyiben ilyen oktatásban nem részesült, kérjük, lépjen kapcsolatba kezelőorvosával, a gondozását végző egészségügyi szakemberrel vagy gyógyszerészével, hogy beosszák Önt oktatásra.

Beadásra vonatkozó utasítások:
1. Az előretöltött injekciós toll használatának előkészítése
2. Az injekció beadási helyének kiválasztása és előkészítése
3. A gyógyszer beadása
4. Az injekció beadása után

Az alábbi ábra (lásd 1. ábra) azt mutatja, hogy hogyan néz ki egy „SmartJect” előretöltött injekciós toll.



1. ábra

1. Az előretöltött injekciós toll használatának előkészítése

- Soha ne rázza fel az előretöltött injekciós tollat!
- Csak közvetlenül az injekció beadása előtt távolítsa el a kupakot az előretöltött injekciós tollról!
- Ha már eltávolította a kupakot, ne tegye azt vissza az injekciós tollra, mert a tű elgörbülhet.

Ellenőrizze az előretöltött injekciós tollak számát
Ellenőrizze az előretöltött injekciós tollakat, hogy megbizonyosodjon arról, hogy:
- az előretöltött injekciós tollak száma és hatóanyagtartalma megfelelő
  - Amennyiben az Ön adagja 100 mg, Ön egy 100 mg-os előretöltött injekciós tollat kap.
  - Amennyiben az Ön adagja 200 mg, Ön két 100 mg-os előretöltött injekciós tollat kap és Önnek két injekciót kell saját magának beadnia. Válasszon különböző helyeket, ahova ezeket az injekciókat be fogja adni, majd közvetlenül egymás után adja be őket.

Ellenőrizze a lejárati időt
- Ellenőrizze a dobozra nyomtatott vagy írt lejárati időt.
- Ellenőrizze a lejárati időt az előretöltött injekciós tollon (ezt az „EXP” jelzi).

- Ne használja az előretöltött injekciós tollat a lejárati időn túl. A nyomtatott lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik. Kérjük, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez segítségért.

Ellenőrizze a biztonsági zárómatricát
- Ellenőrizze az előretöltött injekciós toll kupakja körül lévő biztonsági zárómatricát.
- Ne használja az előretöltött injekciós tollat, ha a zárómatrica sérült. Kérjük, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

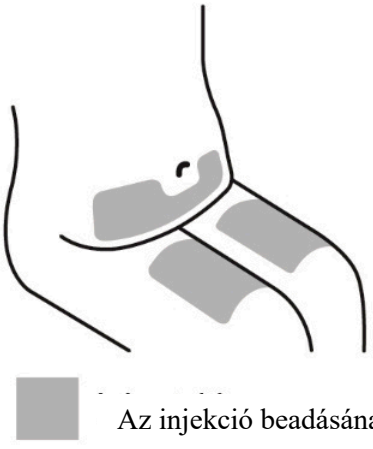
Várjon 30 percet, hogy az előretöltött injekciós toll szobahőmérsékletűre melegedhessen
- Az injekció megfelelő beadásához hagyja az előretöltött injekciós tollat a dobozból kivéve 30 percig szobahőmérsékleten, úgy, hogy gyermek ne férjen hozzá.
- Ne melegítse az előretöltött injekciós tollat semmilyen más módszerrel (pl. mikrohullámú sütőben vagy forró vízben).
- Addig ne távolítsa el az előretöltött injekciós toll kupakját, amíg az nem érte el a szobahőmérsékletet.

Készítse elő a többi kelléket
- Amíg várakozik, össze tudja szedni a többi kelléket, beleértve az alkoholos törlőkendőt, egy vattacsomót vagy gézt és az éles eszközök gyűjtésére szolgáló tartályt.

Ellenőrizze a folyadékot az előretöltött injekciós tollban
- Az ellenőrző ablakon keresztül győződjön meg róla, hogy az előretöltött injekciós tollban levő folyadék tiszta vagy kissé opaleszkáló (gyöngyházfényű), és színtelen vagy világossárga. Az oldat felhasználható, amennyiben kis mennyiségben tartalmaz apró áttetsző vagy fehér fehérjeszemcséket.
- Egy légbuborékot is látni fog, ami normális jelenség.
- Ne használja fel az előretöltött injekciós tollat, ha a folyadék elszíneződött, zavaros vagy nagyobb szemcséket tartalmaz. Ha ilyen előfordul, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

2. Az injekció beadási helyének kiválasztása és előkészítése (lásd 2. ábra)

- Beadhatja a gyógyszert a combközép elülső részébe.
- Választhatja a hasfal köldök alatti részét, kivéve a közvetlenül a köldök alatti kb. 5 cm-es területet.
- Ne adja be az injekciót olyan területre, ahol a bőr érzékeny, bevérzett, piros, hámló, kemény vagy hegek, illetve a bőr megnyúlását jelző világos csíkok (striák) vannak rajta.
- Amennyiben több injekció beadása szükséges egyetlen alkalmazáskor, az injekciókat eltérő beadási helyeken kell alkalmazni.



Az injekció beadásának helyei

2. ábra

⚠ **NE** adja be a gyógyszert a karba, hogy elkerülje a toll meghibásodását és/vagy a véletlen sérüléseket!

Mosson kezet és tisztítsa meg az injekció beadási helyét

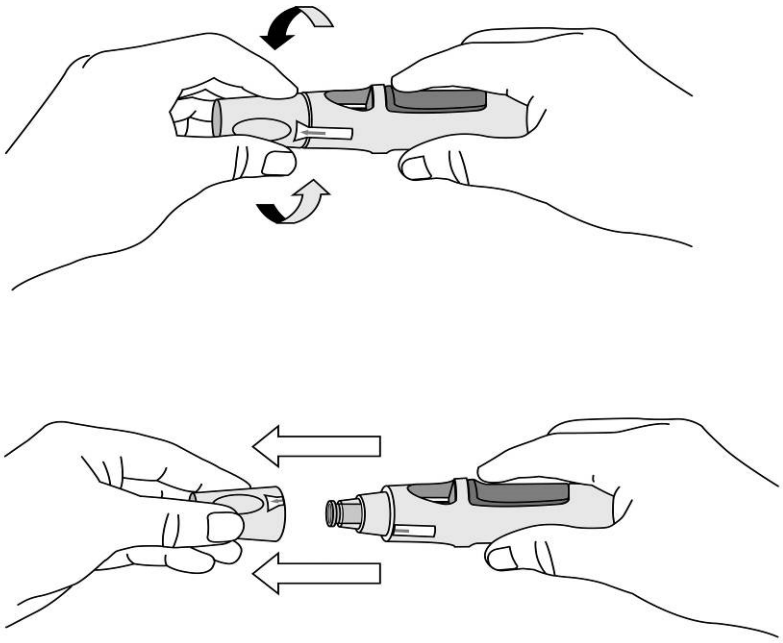
- Alaposan mossa meg a kezét szappannal és meleg vízzel.
- Törölje át az injekció beadási helyét alkoholos törlővel.
- Az injekció beadása előtt hagyja bőrét megszáradni. Ne legyezze vagy fújja a letisztított területet.
- Az injekció beadása előtt már ne érjen újra ehhez a bőrterülethez.

3. A gyógyszer beadása

- Addig ne távolítsa el a kupakot, amíg készen nem áll a gyógyszer beadására.
- A gyógyszert a kupak eltávolítása után 5 percen belül be kell adni.

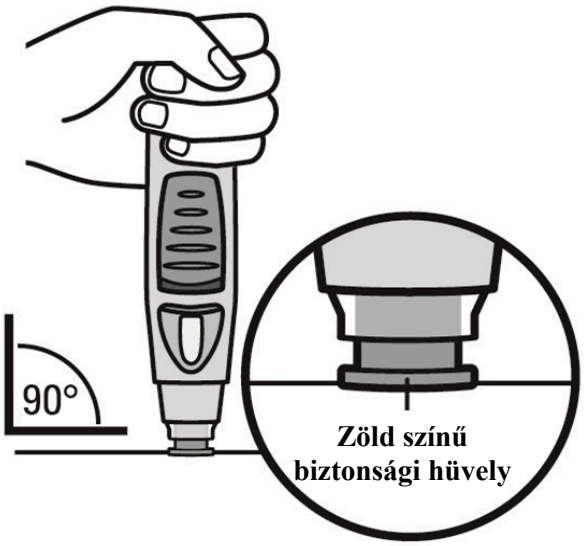
A kupak eltávolítása (3. ábra)

- Ha készen áll az injekció beadására, csavarja el kissé a kupakot, hogy megtörje a biztonsági zárómatricát.
- Húzza le a kupakot, és az injekció beadása után dobja el!
- Ne tegye vissza a kupakot, mivel ez károsíthatja az előretöltött injekciós toll belsejében levő tűt.
- Ne használja az előretöltött injekciós tollat, ha az a kupak levétele után leesett. Ha ilyen előfordul, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.



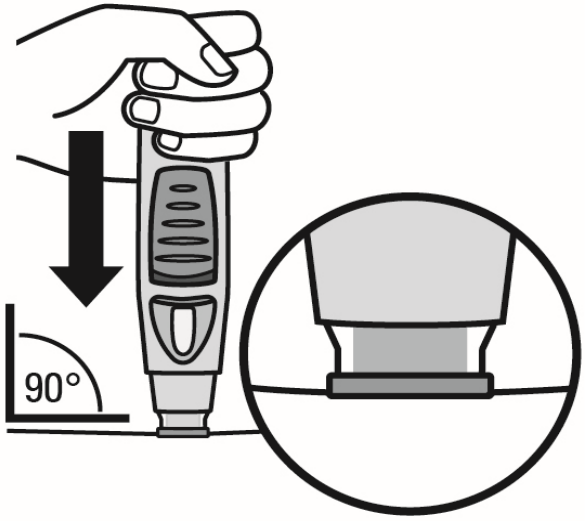
3. ábra

Nyomja az előretöltött injekciós tollat a bőrhöz (lásd 4. és 5. ábra), de ne csípje össze a bőrt.



4. ábra

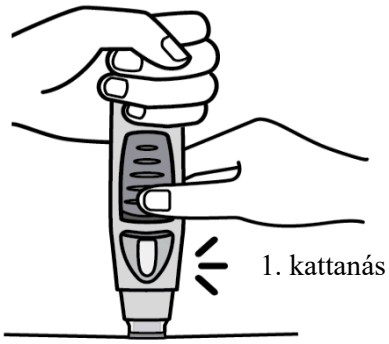
- Tartsa az előretöltött injekciós tollat kényelmesen úgy, hogy egyik keze **a kék gomb felett** legyen.
- Ügyeljen arra, hogy a zöld színű biztonsági hüvely ne mozduljon el és a lehető legjobban illeszkedjen a bőréhez. Ha az előretöltött injekciós toll elmozdul az injekció beadása alatt, elgörbülhet a tű.
- NE csípje össze a bőrét, hogy elkerülje a véletlen tűszúrásból adódó sérüléseket!
- NE érintse meg és NE nyomja meg a kék gombot mialatt az előretöltött injekciós tollat a bőréhez illeszti!



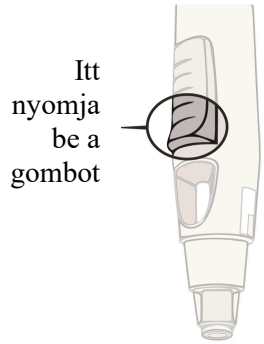
5. ábra

- Derékszögben (90-fokban) nyomja az előretöltött injekciós toll nyitott végét a bőrhöz olyan erővel, hogy a zöld színű biztonsági hüvely fel tudjon csúszni az átlátszó védőhüvelybe és benne is maradjon. Ilyenkor csak a zöld színű biztonsági hüvely szélesebb része látható az átlátszó védőhüvelyen kívül.
- NE nyomja meg a kék gombot, amíg a biztonsági hüvely be nem csúszik az átlátszó védőhüvelybe. Ha a kék gombot a biztonsági hüvely visszatolása előtt nyomja meg, ez a toll meghibásodásához vezethet.
- Adja be az injekciót úgy, hogy közben nem csípi össze a bőrét.

Nyomja meg a gombot a befecskendezéshez (lásd 6. és 7. ábra)



6. ábra

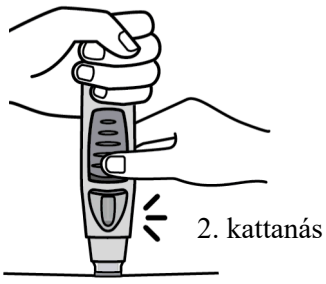


7. ábra

- Továbbra is szorítsa a bőréhez az előretöltött injekciós tollat. **A másik kezével** nyomja meg **a kék gomb előemelkedő részét** a beadás megkezdéséhez. Ne nyomja be a gombot, ha az előretöltött injekciós toll nincs **odaszorítva a bőréhez**, és a biztonsági hüvely nem csúszott be az átlátszó védőhüvelybe.
- Ha a gombot megnyomta, az benyomva marad, így nem kell folyamatosan nyomnia.
- Ha azt tapasztalja, hogy nehéz benyomni a gombot, ne nyomja azt erősebben. Engedje el a gombot, emelje el a bőrétől az előretöltött injekciós tollat és próbálkozzon újra. Fontos, hogy ne nyomja be a gombot ameddig a zöld színű biztonsági hüvelyt nem szorította teljesen a bőréhez és csak ezután nyomja meg a gomb előemelkedő részét.
- **Egy hangos kattanást fog hallani, ne ijedjen meg.** Az első kattanás azt jelzi, hogy a tű beszúródott és az injekció beadása elkezdődött. Lehetséges, hogy a tűszúrást ekkor még nem is érzi.

Még ne emelje el az előretöltött injekciós tollat a bőrétől! Ha ilyenkor elemeli az előretöltött injekciós tollat, lehet, hogy nem kerül befecskendezésre a teljes gyógyszeradag.

A második kattanásig ne mozdítsa el az előretöltött injekciós tollat (lásd 8. ábra). Ez rendszerint körülbelül 3-6 másodperc után következik be, de a második kattanásig eltelt idő lehet akár 15 másodperc is.



8. ábra

- **Folyamatosan tartsa a bőréhez nyomva az előretöltött injekciós tollat, míg a második „kattanást” nem hallja (ez azt jelzi, hogy az injekció beadása befejeződött, és a tű visszahúzódott az előretöltött injekciós tollba).**
- Vegye el az előretöltött injekciós tollat az injekció beadási helyéről.
- Figyelem: Ha nem hallja a második kattanást, várjon 15 másodpercig a gomb megnyomásától kezdve, és csak ezután vegye el az előretöltött injekciós tollat az injekció beadási helyéről.

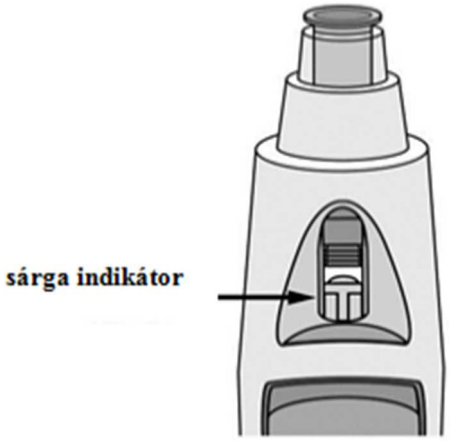
4. Az injekció beadása után

Használja a vattacsomót vagy a gézt

- Lehet kis mennyiségű vér vagy folyadék az injekció beadási helyén. Ez természetes jelenség.
- Nyomja 10 másodpercig a vattacsomót vagy a gézt az injekció beadási helyére.
- Ha szükséges, egy kisebb ragtapasszal leragaszthatja az injekció beadási helyét.
- Ne dörzsölje a bőrét.

Nézze meg az ellenőrző ablakot – a sárga indikátor jelzi a teljes beadást (lásd 9. ábra)

- A sárga indikátor az előretöltött injekciós toll dugattyújához van csatlakoztatva. Ha a sárga indikátor nem jelenik meg az ablakban, a dugattyú nem nyomódott be eléggé, és az injekció beadása nem történt meg.
- A sárga indikátor körülbelül félig tölti ki az ellenőrző ablakot. Ez normális.
- Ha nem látszik a sárga indikátor az ellenőrző ablakban vagy ha azt gyanítja, hogy nem került beadásra a teljes adag, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez. Ne alkalmazzon egy újabb adagot mindaddig, amíg nem beszélt kezelőorvosával.



9. ábra

Dobja ki az előretöltött injekciós tollat (lásd 10. ábra)

- Azonnal tegye a tollat az éles eszközök gyűjtésére szolgáló tartályba. Ügyeljen arra, hogy kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember utasításainak megfelelően dobja ki a tartályt amikor az megtelik.

Ha úgy gondolja, hogy az injekció beadása közben valami nem megfelelően történt, vagy nem biztos valamiben, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

10. ábra

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Simponi 100 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
golimumab

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.
- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

Kezelőorvosa egy úgynevezett betegkártyát is fog adni Önnek, ami olyan fontos információkat tartalmaz a biztonságos alkalmazással kapcsolatban, amelyekkel tisztában kell lennie a Simponi-kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Simponi és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Simponi alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Simponi-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Simponi-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Simponi és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Simponi hatóanyaga a golimumab.

A Simponi a „TNF-gátlóknak” nevezett gyógyszercsoportba tartozik. **Felnőtteknél** az alábbi gyulladásos betegségek kezelésében alkalmazzák:
- Reumatoid artritisz (reumás ízületi gyulladás)
- Artritisz pszoriatika (pikkelysömörrel járó ízületi gyulladás)
- Axiális spondiloartritisz, beleértve a spondilitisz ankilopoetikát (a csigolyák összecsontosodásával járó kisízületi gyulladás) és a nem radiológiai axiális spondiloartritiszt (gerincízületi gyulladás) is
- Kolitisz ulceróza (fekélyes vastagbélgyulladás)

A 2 éves vagy annál idősebb és 15 kg-nál nagyobb testtömegű **gyermekeknél** a Simponi-t a gyermekkori fekélyes vastagbélgyulladás (kolitisz ulceróza) kezelésére alkalmazzák.

A Simponi a „tumor nekrózis faktor alfa” (TNF-α) nevű fehérje működésének gátlásával hat. A fehérje részt vesz a szervezet gyulladásos folyamataiban, gátlása csökkentheti a szervezetben kialakuló gyulladásokat.

Reumatoid artritisz
A reumatoid artritisz az ízületek gyulladásos betegsége. Ha aktív reumatoid artritiszben szenved, először más gyógyszereket fog kapni. Amennyiben nem reagál kielégítően ezekre a gyógyszerekre, rendelhetnek Önnek Simponi-t, amit egy másik gyógyszerrel, a metotrexáttal kombinálva fog kapni, hogy:
- javuljanak a betegsége okozta jelek és tünetek,
- lelassuljon csontjainak és ízületeinek károsodása,

- javuljon a mozgáskészsége.

Artrítisz pszoriatika
Az artrítisz pszoriatika az ízületek gyulladásos betegsége, amelyet rendszerint a bőr gyulladásos betegsége, a pikkelysömör kísér. Ha aktív artrítisz pszoriatikában szenved, először más gyógyszereket fog kapni. Amennyiben nem reagál kielégítően ezekre a gyógyszerekre, rendelhetnek Önnek Simponi-t, hogy:
- javuljanak a betegsége okozta jelek és tünetek,
- lelassuljon csontjainak és ízületeinek károsodása,
- javuljon a mozgáskészsége.

Spondilítisz ankilopoetika és nem radiológiai axiális spondiloartrítisz
A spondilítisz ankilopoetika és a nem radiológiai axiális spondiloartrítisz a gerinc gyulladásos betegsége. Ha spondilítisz ankilopoetikában vagy nem radiológiai axiális spondiloartrítiszben szenved, először más gyógyszereket fog kapni. Amennyiben nem reagál kielégítően ezekre a gyógyszerekre, rendelhetnek Önnek Simponi-t, hogy:
- javuljanak a betegsége okozta jelek és tünetek,
- javuljon a mozgáskészsége.

Kolitisz ulceróza (felnőttkori és gyermekkori)
A kolitisz ulceróza egy gyulladásos bélbetegség. Ha Ön kolitisz ulcerózában szenved, először más gyógyszereket fog kapni. Amennyiben nem reagál kielégítően ezekre a gyógyszerekre, betegsége kezelésére írhatnak fel Önnek Simponi-t.

2. Tudnivalók a Simponi alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Simponi-t
- ha allergiás (túlérzékeny) a golimumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha tuberkulózisban (gümőkór, tbc) vagy más, súlyos fertőző betegségben szenved.
- ha közepesen súlyos vagy súlyos szívelégtelenségben szenved.

Amennyiben nem biztos benne, hogy a fentiek valamelyike igaz-e Önre, a Simponi alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Figyelmeztetések és óvintézkedések
A Simponi alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

<u>Fertőzések</u>
Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnél fertőzésre utaló tünetek lépnek fel a Simponi-kezelés alatt vagy azt követően. Fertőzésre utaló tünetek a láz, a köhögés, a nehézlégzés, az influenza-szerű tünetek, a hasmenés, a sebek, a fogászati problémák vagy a vizelés közben jelentkező égő érzés.
- A Simponi-kezelés alatt Ön könnyebben kaphat fertőzéseket.
- A fertőzések gyorsabb lefolyásúak és súlyosabbak lehetnek. Emellett néhány korábbi fertőzés újra megjelenhet.

Tuberkulózis (tbc)
Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, ha a kezelés alatt vagy azt követően Önnél a tbc tünetei jelentkeznek. A tbc tünetei közé tartozik a tartósan fennálló köhögés, a fogyás, a fáradékonyság, a láz vagy az éjszakai izzadás.
- A Simponi-val kezeltek között, ritkán még tbc-elleni gyógyszerekkel kezelt betegek között is tbc-s esetek megjelenését jelentették. Kezelőorvosa ki fogja Önt vizsgálni, hogy van-e tbc-je. A vizsgálatokat kezelőorvosa feljegyzi a betegkártyára.

- Nagyon fontos, hogy közölje kezelőorvosával, ha valaha tbc-ben szenvedett, vagy közeli kapcsolatba került valakivel, aki tbc-ben szenved(ett).
- Amennyiben kezelőorvosa úgy gondolja, hogy Önnél fennáll a tbc kockázata, a Simponi-kezelés megkezdése előtt tbc-elleni gyógyszereket kaphat.

Hepatitisz B-vírus (HBV)
- Tájékoztassa kezelőorvosát a Simponi-kezelés megkezdése előtt, ha Ön a májgyulladást okozó B-típusú vírus hordozója, illetve korábban B-típusú vírus okozta májgyulladása volt!
- Közölje kezelőorvosával, ha úgy véli, veszélyezteti Önt az, hogy elkapja a májgyulladást okozó B-típusú vírust!
- Kezelőorvosának vizsgálnia kell, hogy Ön fertőzött-e HBV-vel.
- A TNF-gátló-kezelés (beleértve a Simponi-t is) a HBV ismételt aktiválódását eredményezheti a vírust hordozó betegekben, ami néhány esetben életveszélyes is lehet.

Invazív gombafertőzések
Amennyiben olyan területen élt vagy járt, ahol a tüdőt vagy a szervezet egyéb részeit érintő, bizonyos gombafélék által okozott fertőzések (hisztoplazmózis, kokcidioidomikózis vagy blasztomikózis) gyakoriak, haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát. Kérdezze meg kezelőorvosát, ha nem biztos benne, hogy azon területen, ahol élt vagy járt, gyakoriak-e ezek a fertőzések.

<u>Rosszindulatú daganat és limfóma</u>
A Simponi alkalmazása előtt tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnél valaha limfómát (a vérképzőszervi rosszindulatú daganatok egyik típusa) vagy bármilyen más rosszindulatú daganatot diagnosztizáltak.
- A Simponi vagy más TNF-gátlók alkalmazásakor megnőhet a limfóma vagy más rosszindulatú daganat kialakulásának kockázata.
- Az olyan súlyos reumatoid artrítiszben vagy más gyulladásos betegségben szenvedő betegeknél, akiknek a betegsége már régóta tart, az átlagosnál nagyobb lehet a limfóma kialakulásának kockázata.
- TNF-gátló-kezelésben részesült gyermekek és serdülők között előfordultak rosszindulatú daganatos esetek, köztük ritka típusúak is, melyek némelyike halállal végződött.
- Ritka esetekben egy speciális és súlyos típusú limfóma, az úgynevezett hepatoszplenikus T-sejtes limfóma volt megfigyelhető egyéb típusú TNF-gátlókat szedő betegeknél. Ezen betegek többsége serdülőkorú illetve fiatal felnőtt férfi volt. E ráktípus általában halállal végződött. Majdnem minden ilyen esetben a betegek egyidejűleg azatioprin vagy 6-merkaptopurin nevű gyógyszert is szedtek. Szóljon kezelőorvosának, amennyiben Ön azatioprint vagy 6-merkaptopurint szed a Simponi-kezelés alatt.
- Súlyos, tartós asztmában vagy krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD) szenvedő betegeknél, illetve erős dohányosoknál a rosszindulatú daganat kialakulásának kockázata nagyobb lehet Simponi-kezelés esetén. Amennyiben Ön súlyos, tartós asztmában, illetve COPD-ben szenved, vagy erős dohányos, meg kell beszélnie kezelőorvosával, hogy a TNF-gátló-kezelés megfelelő-e az Ön számára.
- Néhány golimumabbal kezelt betegnél a bőrrák bizonyos fajtái alakultak ki. Ha a bőr kinézetét illetően bármilyen változás lép fel vagy bőrkinövést tapasztal a terápia alatt vagy után, tájékoztassa kezelőorvosát.

<u>Szívelégtelenség</u>
Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnél a szívelégtelenség új tünetei jelentkeznek, vagy a tünetei rosszabbodnak. A szívelégtelenség tünetei közé tartozik a nehézlégzés vagy a lábdagadás.
- Újonnan kialakuló vértolulásos (pangásos) szívelégtelenségről, illetve annak rosszabbodásáról is beszámoltak a Simponi-t is tartalmazó TNF-gátló-kezelés kapcsán. Ezek közül a betegek közül néhányan meghaltak.
- Amennyiben Ön enyhe fokú szívelégtelenségben szenved, és Simponi-kezelésben részesül, kezelőorvosának szorosan követnie kell az Ön állapotát.

Idegrendszeri betegségek
Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha Önnél valaha demielinizációs kórképet (így pl. szklerózis multiplexet) diagnosztizáltak, vagy annak tüneteit észlelte. A tünetek közé tartozhat a látászavar, a karok vagy lábak gyengesége, valamint bármely testrészének zsibbadása vagy bizsergése. Kezelőorvosa eldönti, hogy kaphat-e Simponi-t.

Műtétek vagy fogászati beavatkozások
- Beszélje meg kezelőorvosával, ha bármilyen műtét vagy fogászati beavatkozás előtt áll.
- A beavatkozást végző sebészt vagy fogorvost tájékoztassa arról, hogy Simponi-kezelés alatt áll, és mutassa meg a betegkártyát.

Autoimmun betegség
Mondja el kezelőorvosának, ha Önnél a lupusznak nevezett betegség tünetei jelentkeznek. A tünetek közé tartozik a tartós kiütés, a láz, az ízületi fájdalmak és a fáradékonyság.
- A TNF-gátlóval kezelt személyeknél ritkán lupusz alakult ki.

Vérképzőszervi betegség
Egyes betegeknél nem termelődik elegendő abból a vérsejtből, amelyik segíti a szervezetet a fertőzések leküzdésében, vagy amelyik segít elállítani a vérzést. Amennyiben láza nem akar múlni, nagyon könnyen alakul ki Önnél véraláfutás vagy vérzés, vagy nagyon sápadtnak néz ki, azonnal hívja kezelőorvosát. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy leállítja a kezelést.

Amennyiben nem biztos benne, hogy a fentiek bármelyike igaz-e Önre, a Simponi-kezelés megkezdése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Védőoltások
Tájékoztassa kezelőorvosát, ha védőoltást kapott, vagy Önnek védőoltás adása esedékes.
- A Simponi-kezelés alatt bizonyos (élő kórokozókat tartalmazó) oltóanyagokat nem kaphat.
- Bizonyos védőoltások fertőzéseket okozhatnak. Ha Ön a terhessége alatt Simponi-t kapott, akkor a terhessége alatt kapott utolsó adagot követő legfeljebb körülbelül 6 hónapon keresztül csecsemőjénél nagyobb az ilyen jellegű fertőzés kialakulásának kockázata. Fontos, hogy tájékoztassa csecsemője orvosait és más egészségügyi szakembereket arról, hogy a terhessége alatt Ön Simponi-t kapott, hogy eldönthessék, csecsemője mikor kaphat bármilyen védőoltást.

Terápiás alkalmazású fertőző ágensek
Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön mostanában kapott, vagy elő van jegyezve terápiás alkalmazású fertőző ágenssel történő kezelésre (mint pl. a hólyagrák kezelésére alkalmazott hólyagtöltés BCG-vel).

Allergiás reakciók
Haladéktalanul közölje kezelőorvosával, amennyiben Simponi-kezelését követően allergiás reakciók tünetei lépnek fel Önnél. Az allergiás reakciók közé tartozhat az arc, az ajkak, a szájüreg, a torok duzzanata, mely nyelési vagy légzési nehézséget okozhat, a bőrkiütés, a csalánkiütés, a kéz-, láb- vagy bokaduzzanat.
- E reakciók némelyike súlyos, illetve ritkán életveszélyes is lehet.
- E reakciók némelyike a Simponi első adagja után lépett fel.

Gyermekek
A Simponi alkalmazása nem ajánlott 2 évesnél fiatalabb, gyermekkori kolitisz ulcerózában szenvedő gyermekeknél, ugyanis ebben a csoportban nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a Simponi
- Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a reumatoid artritisz, artritisz pszoriatika, spondilitisz ankilopoetika, nem radiológiai axiális spondiloartritisz vagy kolitisz ulceróza kezelésére használt egyéb gyógyszereit is.
- Ne alkalmazza a Simponi-t anakinra vagy abatacept hatóanyagú gyógyszerekkel együtt. Ezeket a gyógyszereket reumás betegségek kezelésére használják.

- Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, amennyiben bármilyen más, az immunrendszert befolyásoló gyógyszert szed.
- Bizonyos (élő kórokozót tartalmazó) védőoltásokat Simponi-kezelés alatt nem kaphat!

Amennyiben nem biztos benne, hogy a fentiek bármelyike igaz-e Önre, a Simponi-kezelés megkezdése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Terhesség és szoptatás
Mielőtt elkezdi alkalmazni a Simponi-t, beszélje meg kezelőorvosával, ha:
- Ön terhes vagy a Simponi-kezelés ideje alatt szeretne teherbe esni. Korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre a gyógyszer terhes nőkre kifejtett hatásáról. Ha Simponi-kezelésben részesül, a kezelés alatt és az utolsó Simponi-injekció alkalmazását követően legalább 6 hónapig megfelelő fogamzásgátló módszerrel kell védekeznie a teherbeesés ellen. A Simponi csak akkor alkalmazható terhesség alatt, ha erre egyértelműen szüksége van.
- Az utolsó Simponi-kezelés után legalább 6 hónapnak kell eltelnie a szoptatás megkezdése előtt. Amennyiben Simponi-t fog kapni, abba kell hagynia a szoptatást.
- Ha Ön terhessége alatt Simponi-t kapott, akkor a csecsemője nagyobb fertőzésveszélynek lehet kitéve. Fontos, hogy tájékoztassa csecsemője orvosait és más egészségügyi szakembereket az Ön Simponi-kezeléséről, mielőtt gyermeke bármilyen védőoltást kap (további információért lásd Védőoltások).

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
A Simponi minimális mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A Simponi beadását követően azonban szédülés jelentkezhet. Amennyiben ez bekövetkezik, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket.

A Simponi latexet, szorbitot és poliszorbátot tartalmaz
Latex-érzékenység
Az előretöltött fecskendő egyik része, a tűvédő kupak latexet tartalmaz. Mivel a latex súlyos allergiás reakciót okozhat, ha Ön vagy ápolója allergiás a latexre, beszéljen kezelőorvosával a Simponi alkalmazása előtt.

Szorbit-intolerancia
A gyógyszer 41 mg szorbitot (E420) tartalmaz előretöltött fecskendőnként.

Poliszorbát 80
A gyógyszer 0,15 mg poliszorbát 80-at (E433) tartalmaz előretöltött fecskendőnként. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak. Amennyiben Ön allergiás, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

3. Hogyan kell alkalmazni a Simponi-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyi Simponi-t kell beadni?
Reumatoid artritisz, artritisz pszoriatika és axiális spondiloartritisz, beleértve a spondilitisz ankilopoetikát és a nem radiológiai axiális spondiloartritiszt is:
- Az ajánlott adag 50 mg havi egy alkalommal, minden hónapban ugyanazon a napon.
- A negyedik adag beadása előtt beszéljen kezelőorvosával. Kezelőorvosa eldönti majd, hogy folytatnia kell-e a Simponi-kezelést.
    - Amennyiben testtömege meghaladja a 100 kg-ot, az adag 100 mg-ra emelhető (1 előretöltött fecskendő tartalma) havi egy alkalommal, minden hónapban ugyanazon a napon.

Felnőttkori kolitisz ulceróza

- Az alábbi táblázat mutatja, hogy Önnek általában hogyan kell majd ezt a gyógyszert alkalmaznia.

Kezdő kezelés	200 mg-os kezdő adag (2 db előretöltött fecskendő tartalma), ezt követően 100 mg (1 db előretöltött fecskendő tartalma) 2 héttel később.
Fenntartó kezelés	• A 80 kg-nál kisebb testtömegű betegeknek 50 mg (az 50 mg-os előretöltött injekciós tollat vagy fecskendőt kell használni ennek az adagnak a beadásához) az utolsó kezelés után 4 héttel, s ezt követően minden 4. héten. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy 100 mg-ot ír fel Önnek (1 db előretöltött fecskendő tartalma), attól függően, hogy a Simponi mennyire hatásos az Ön esetében. • A 80 kg vagy ennél nagyobb testtömegű betegeknek 100 mg (1 db előretöltött fecskendő tartalma) az utolsó kezelés után 4 héttel, s ezt követően minden 4. héten.

Gyermekkori kolitisz ulceróza 2 éves vagy annál idősebb, legalább 15 kg testtömegű gyermekeknél és serdülőknél:

- Az alábbi táblázat mutatja, hogy Önnek általában hogyan kell majd ezt a gyógyszert alkalmaznia.

Kezdő kezelés	• A legalább 15 kg testtömegű, de 40 kg-nál kisebb testtömegű betegeknél 100 mg a kezdő adag (1 db előretöltött fecskendő tartalma), ezt követően 50 mg (az 50 mg-os előretöltött fecskendőt kell használni ennek az adagnak a beadásához) 2 héttel később. • A 40 kg-nál nagyobb testtömegű betegeknél 200 mg a kezdő adag (2 db előretöltött fecskendő tartalma), ezt követően 100 mg (1 db előretöltött fecskendő tartalma) 2 héttel később.
Fenntartó kezelés	• A legalább 15 kg testtömegű, de 40 kg-nál kisebb testtömegű betegeknek 50 mg (az 50 mg-os előretöltött fecskendőt kell használni ennek az adagnak a beadásához) az utolsó kezelés után 4 héttel, s ezt követően minden 4. héten. • A legalább 40 kg testtömegű, de 80 kg-nál kisebb testtömegű betegeknek 100 mg (1 db előretöltött fecskendő tartalma) az utolsó kezelés után 4 héttel, s ezt követően minden 4. héten. • A 80 kg vagy ennél nagyobb testtömegű betegeknek 100 mg (1 db előretöltött fecskendő tartalma) az utolsó kezelés után 4 héttel, s ezt követően minden 4. héten.

Kezelőorvosa fogja meghatározni a megfelelő adagot.

Hogyan kell beadni a Simponi-t?

- A Simponi-t a bőr alá kell befecskendezni (szubkután beadás).
- Kezdetben kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adhatja be a Simponi-t. Mindazonáltal Ön és kezelőorvosa ezt követően eldönthetik, hogy beadhatja-e saját magának a Simponi-t. Ebben az esetben oktatásban részesül, hogy hogyan adja be magának a Simponi injekciót.

Beszéljen kezelőorvosával, amennyiben bármilyen kérdése merül fel az öninjekciózással kapcsolatban. A részletes használati útmutató a betegtájékoztató végén található.

Ha az előírtnál több Simponi-t alkalmazott

Ha több Simponi-t adott be, vagy többet kapott, mint amennyi szükséges (egy alkalommal túl sokat adott be, vagy túl gyakran adta be), azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Mindig vigye magával a gyógyszer dobozát, még akkor is, ha üres, illetve ezt a betegtájékoztatót is.

Ha elfelejtette alkalmazni a Simponi-t
Ha a tervezett napon elfelejti beadni a Simponi-t, adja be a kihagyott adagot, amint eszébe jut.

Ne alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Mikor adja be a következő adagot:
- Ha kevesebb mint 2 hetet késett, adja be a kihagyott adagot, amint eszébe jut, és tartsa magát az eredeti beadási időpontokhoz.
- Ha a késés meghaladja a 2 hetet, adja be a kihagyott adagot, amint eszébe jut, és kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, hogy mikor adja be a következő adagot.

Ha nem biztos benne, hogy mit kell tennie, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha idő előtt abbahagyja a Simponi alkalmazását
Amennyiben azon gondolkodik, hogy abbahagyja a Simponi alkalmazását, először beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Néhány betegnél a mellékhatások súlyosak lehetnek, és kezelést igényelhetnek. Bizonyos mellékhatások előfordulásának veszélye a 100 mg-os adag esetében nagyobb, mint az 50 mg-os adag esetén. A mellékhatások akár hónapokkal az utolsó injekció beadását követően is jelentkezhetnek.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbiak közül a Simponi bármelyik súlyos mellékhatását észleli:
- **allergiás reakciók, melyek súlyosak vagy ritkán életveszélyesek lehetnek (ritka).** Az allergiás reakció tünetei lehetnek pl. az arc, az ajkak, a száj vagy a torok feldagadása, amely nyelési nehézség vagy nehézlégzést okozhat, bőrkiütés, csalánkiütés, a kezek, a lábak vagy a bokák feldagadása. Ezen reakciók közül néhány a Simponi első adása után jelentkezett.
- **súlyos fertőzések (beleértve a tbc-t, a bakteriális fertőzéseket, köztük súlyos vérmérgezést és a tüdőgyulladást, súlyos gombafertőzéseket és egyéb lehetséges fertőzéseket is) (gyakori).** Fertőzésre utaló tünetek lehetnek a láz, a fáradékonyság, a (tartós) köhögés, a nehézlégzés, az influenza-szerű tünetek, a fogyás, az éjszakai izzadás, a hasmenés, a sebek, a fogászati problémák és a vizelés közben jelentkező égő érzés.
- **hepatitisz B-vírus újbóli aktiválódása, ha Ön vírushordozó, illetve ha korábban B-típusú vírus okozta májgyulladása volt (ritka).** A tünetek lehetnek a bőr és a szem sárgás elszíneződése, sötétbarna színű vizelet, jobboldali hasi fájdalom, láz, hányinger, hányás és kifejezett fáradtságérzés.
- **idegrendszeri betegségek, például a szklerózis multiplex (ritka).** Az idegrendszeri betegségek tünetei lehetnek pl. látászavar, a karok vagy lábak gyengesége, bármely testrészen jelentkező zsibbadás vagy bizsergésérzés.
- **nyirokcsomók rosszindulatú daganata (limfóma) (ritka).** A limfóma tünetei lehetnek pl. a nyirokcsomók duzzanata, fogyás vagy láz.
- **szívelégtelenség (ritka).** A szívelégtelenség tünetei lehetnek pl. a nehézlégzés vagy a lábdagadás.
- **az alábbi elnevezésű immunrendszeri betegségek jelei:**
  - **lupusz (ritka).** A tünetek lehetnek pl. az ízületi fájdalom, az orcán vagy a karon megjelenő kiütések, amelyek érzékenyek a napfényre.
  - **szarkoidózis (ritka).** A tünetek lehetnek pl. a tartós köhögés, a légszomj, a mellkasi fájdalom, a láz, a nyirokmirigyek duzzanata, a fogyás, a bőrkiütések és a homályos látás.

- **a kis vérerek duzzanata (érgyulladás) (ritka).** A tünetek lehetnek: láz, fejfájás, fogyás, éjszakai izzadás, bőrkiütés és idegrendszeri problémák mint például zsibbadás vagy bizsergés.
- **bőrrák (nem gyakori).** A bőrrák tünetei lehetnek pl. a bőr küllemének megváltozása vagy bőrkinövések.
- **vérképzőszervi betegség (gyakori).** A vérképzőszervi betegség tünetei lehetnek pl. a tartós láz, a nagyon könnyen kialakuló véraláfutás vagy vérzés vagy a nagyfokú sápadtság.
- **a vér rosszindulatú daganata (leukémia) (ritka).** A leukémia tünetei lehetnek: láz, fáradtság, gyakori fertőzések, könnyen kialakuló bőrbevérzés és az éjszakai izzadás.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a fenti tünetek közül bármelyiket észleli.

A Simponi-val kapcsolatban a következő, további mellékhatásokat figyelték meg:
Nagyon gyakori mellékhatások (10-ből több mint 1 beteget érinthet):
- felső légúti fertőzések, torokfájás vagy rekedtség, orrfolyás

Gyakori mellékhatások (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):
- kóros májfunkciós eredmények (a májenzimek szintjének megemelkedése) az orvos által elvégzett vérvizsgálatban
- szédülés
- fejfájás
- zsibbadás vagy bizsergés érzés
- felületi gombafertőzés
- tályog
- baktérium okozta fertőzés (mint pl. a laza kötőszövet gyulladása)
- alacsony vörösvértestszám
- alacsony fehérvérsejtszám
- lupuszt kimutató pozitív vérvizsgálati eredmény
- allergiás reakciók
- emésztési zavar
- hasfájás
- hányinger
- influenza
- hörghurut
- orrmelléküreg-fertőzés
- ajakherpesz
- magas vérnyomás
- láz
- asztma, légszomj, sípoló légzés
- gyomor és bélrendellenességek, beleértve a gyomor nyálkahártyájának gyulladását és a vastagbélgyulladást, mely lázzal járhat
- fájdalom és fekélyek a szájüregben
- az injekció beadási helyén fellépő reakciók (beleértve a bőrpírt, a bőr megkeményedését, a fájdalmat, a véraláfutást, a viszketést, a bizsergést és az irritációt)
- hajhullás
- bőrkiütés vagy -viszketés
- alvászavar
- depresszió
- gyengeségérzés
- csonttörések
- kellemetlen érzés a mellkasban

Nem gyakori mellékhatások (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):
- vesefertőzés
- rosszindulatú daganatok, beleértve a bőrrákot és a nem daganatos eredetű bőrkinövéseket vagy csomókat, beleértve az anyajegyeket

- hólyagos bőrkiütések
- testszerte jelentkező súlyos fertőzés (vérmérgezés vagy szepszis), amely néha alacsony vérnyomással jár (szeptikus sokk)
- pikkelysömör (beleértve a tenyereket és talpakat érintő és/vagy a hólyagos bőrelváltozásokkal járót is)
- alacsony vérlemezkeszám
- alacsony vérlemezke, vörös- és fehérvérsejtszám együttes előfordulása
- pajzsmirigy rendellenességek
- emelkedett vércukorszint
- emelkedett koleszterinszint a vérben
- egyensúlyzavarok
- látászavarok
- gyulladt szem (kötőhártya-gyulladás)
- allergiás szemtünetek
- szívritmuszavar érzése
- a szív ereinek szűkülete
- vérrögök
- kipirulás
- székrekedés
- a tüdő krónikus gyulladásos állapota
- gyomorsav visszafolyás (reflux)
- epekövek
- májrendellenességek
- emlő-rendellenességek
- menstruációs rendellenességek

Ritka mellékhatások (1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):
- a csontvelő vérsejttermelésének elégtelensége
- súlyosan csökkent fehérvérsejtszám
- az ízületek vagy az ízületeket körülvevő szövetek fertőzése
- késleltetett gyógyulás
- a belső szervekben lévő vérerek gyulladása
- fehérvérűség (leukémia)
- melanóma (a bőrrák egy típusa)
- Merkel-sejtes karcinóma (a bőrrák egy típusa)
- lichenoid reakciók (viszkető vöröseslila bőrkiütések és/vagy fonalszerű fehéresszürke vonalak a nyálkahártyákon)
- a bőr pikkelyes hámlása
- immunrendszeri betegségek, melyek érinthetik a tüdőt, a bőrt és a nyirokcsomókat (leggyakrabban szarkoidózisként jelentkeznek)
- a kéz és láb ujjainak elszíneződése és fájdalma
- ízérzészavarok
- húgyhólyag-rendellenességek
- vese-rendellenességek
- a bőrben lévő vérerek gyulladása, ami bőrkiütést eredményez

Nem ismert gyakorisággal jelentkező mellékhatások:
- a vérrák egy, főleg fiatalokat érintő, ritka típusa (hepatoszplenikus T-sejtes limfóma)
- Kaposi-szarkóma, a 8-as típusú humán herpeszvírus fertőzéssel járó ritka daganatos megbetegedés. A Kaposi-szarkóma leggyakrabban a bőrön jelenik meg lila elváltozások formájában.
- a dermatomiozitisz nevű betegség (bőrkiütéssel kísért izomgyengeség) súlyosbodása

Mellékhatások bejelentése
Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Simponi-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!
- A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.
- Ez a gyógyszer hűtőszekrényen kívül is tárolható legfeljebb 25 °C-on, egyszeri alkalommal, legfeljebb 30 napig, a dobozon szereplő eredeti lejárati dátumot nem meghaladó ideig. Írja rá az új lejárati időt a dobozra, megadva az évet/hónapot/napot (ez a hűtőszekrényből történő kivételtől számított 30. nap). Ha a gyógyszer szobahőmérsékletűre melegedett, ne tegye újra vissza a hűtőszekrénybe. Dobja ki ezt a gyógyszert, ha az új lejárati időn belül vagy a dobozra nyomtatott lejárati időn belül (amelyik előbb van) nem használta fel.
- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha az oldat nem színtelen-halványsárga színű, ha zavaros vagy látható idegen szemcséket tartalmaz.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Simponi?
A készítmény hatóanyaga a golimumab. Egy 1 ml-es előretöltött fecskendő 100 mg golimumabot tartalmaz.
Egyéb összetevők: szorbit (E420), hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80 (E433) és injekcióhoz való víz. A szorbitra (E420) és a poliszorbát 80-ra (E433) vonatkozó további információkat lásd a 2. pontban.

Milyen a Simponi külleme és mit tartalmaz a csomagolás?
A Simponi egy egyszer használatos előretöltött fecskendőbe töltött oldatos injekció formájában kerül forgalomba. A Simponi 1 darab előretöltött fecskendőt tartalmazó csomagolásban, valamint 3 előretöltött fecskendőt (külön-külön dobozban) tartalmazó gyűjtőcsomagolásban kapható. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

Az oldat átlátszó-enyhén opaleszkáló (gyöngyházfényű), színtelen-halványsárga színű, és néhány kisméretű, áttetsző vagy fehér színű fehérjerészecskét tartalmazhat. Ne alkalmazza a Simponi-t, ha az oldat elszíneződött, zavaros vagy látható idegen szemcséket tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

Gyártó
Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101

2333 CB Leiden
Hollandia

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

België/Belgique/Belgien
Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: 0800 93 377
info_belux@its.jnj.com

България
„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika
Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark
Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

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 A.E.B.E.
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

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg
Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: 800 29 504
info_belux@its.jnj.com

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Tel: 0800 242 42 42
info_nl@its.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

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

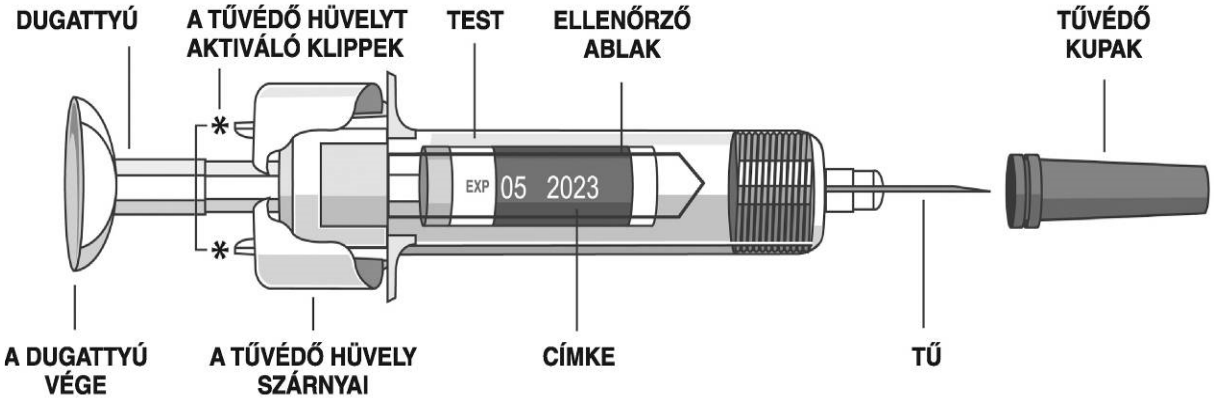
A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (https://www.ema.europa.eu) található.

HASZNÁLATI ÚTMUTATÓ

Ha önmagának akarja beadni a Simponi-t, az egészségügyi személyzetnek meg kell tanítania Önt, hogy hogyan készítse elő az injekciót és hogyan adja be magának. Amennyiben ilyen oktatásban nem részesült, kérjük, lépjen kapcsolatba kezelőorvosával, a gondozását végző egészségügyi szakemberrel vagy gyógyszerészével, hogy beosszák Önt oktatásra.

Beadásra vonatkozó utasítások:
1. Az előretöltött fecskendő használatának előkészítése
2. Az injekció beadási helyének kiválasztása és előkészítése
3. A gyógyszer beadása
4. Az injekció beadása után

Az alábbi ábra (lásd 1. ábra) azt mutatja, hogy hogyan néz ki egy előretöltött fecskendő.



1. ábra

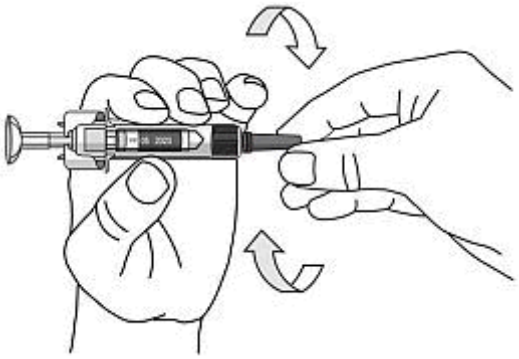
1. Az előretöltött fecskendő használatának előkészítése

Az előretöltött fecskendőt a fecskendő testénél fogva tartsa!
- Ne a dugattyú fogantyújánál, a dugattyúnál, a tűvédő hüvely szárnyainál vagy a tűvédő kupaknál tartsa.
- Soha ne húzza visszafelé a dugattyút!
- Soha ne rázza az előretöltött fecskendőt!
- Ne vegye le az előretöltött fecskendőről a tűvédő kupakot, amíg ilyen utasítást nem kap.
- Ne érjen hozzá a tűvédő hüvelyt aktiváló klippekhez (az 1. ábrán csillagok * jelzik), nehogy a tűvédő hüvely idő előtt bevonja a tűt.

Ellenőrizze az előretöltött fecskendők számát
Ellenőrizze az előretöltött fecskendőket annak érdekében, hogy megbizonyosodjon
- az előretöltött fecskendők darabszámának és hatóanyagtartalmának helyességéről
  - Amennyiben az Ön adagja 100 mg, Ön egy 100 mg-os előretöltött fecskendőt kap.
  - Amennyiben az Ön adagja 200 mg, Ön két 100 mg-os fecskendőt kap és Önnek két injekciót kell majd saját magának beadnia. Válasszon különböző helyeket, ahova ezeket az injekciókat be fogja adni, és közvetlenül egymás után adja be őket.

Ellenőrizze a lejárati időt (lásd 2. ábra)
- Ellenőrizze a dobozra nyomtatott vagy írt lejárati időt.
- Nézze meg az előretöltött fecskendő testén elhelyezkedő ellenőrző ablakon keresztül a címkén lévő lejárati időt (ezt az „EXP” jelzi), és ellenőrizze le azt.
- Ha nem látja az ellenőrző ablakon keresztül a lejárati időt, akkor fogja meg az előretöltött fecskendőt a testénél fogva, és addig forgassa körbe a tűvédő kupakot, amíg a lejárati idő egy vonalba nem kerül az ellenőrző ablakkal.

Ne használja az előretöltött fecskendőt a lejárati időn túl. A nyomtatott lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik. Kérjük, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez segítségért.



2. ábra

Várjon 30 percet, hogy az előretöltött fecskendő szobahőmérsékletűre melegedhessen

- Az injekció megfelelő beadásához hagyja az előretöltött fecskendőt a dobozból kivéve 30 percig szobahőmérsékleten, úgy, hogy gyermek ne férjen hozzá.

Ne melegítse az előretöltött fecskendőt semmilyen más módszerrel (pl. mikrohullámú sütőben vagy forró vízben).
Addig ne távolítsa el az előretöltött fecskendő tűvédő kupakját, amíg az nem érte el a szobahőmérsékletet.

Készítse elő a többi kelléket

Amíg várakozik, össze tudja szedni a többi kelléket, beleértve az alkoholos törlőkendőt, egy vattacsomót vagy gézt és az éles eszközök gyűjtésére szolgáló tartályt.

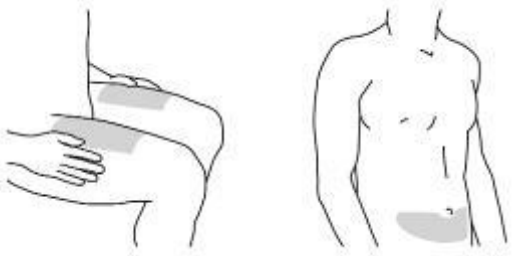
Ellenőrizze a folyadékot az előretöltött fecskendőben

- A testénél fogva tartsa úgy az előretöltött fecskendőt, hogy a tűvédő kupak lefelé mutasson.
- Az ellenőrző ablakon keresztül győződjön meg róla, hogy az előretöltött fecskendőben levő folyadék tiszta vagy kissé opaleszkáló (gyöngyházfényű), és színtelen vagy világossárga. Az oldat felhasználható, amennyiben kis mennyiségben tartalmaz apró áttetsző vagy fehér fehérjeszemcséket.
- Ha nem látja az ellenőrző ablakon keresztül a folyadékot, akkor fogja meg az előretöltött fecskendőt a testénél fogva, és addig forgassa körbe a tűvédő kupakot, amíg a folyadék egy vonalba nem kerül az ellenőrző ablakkal (2. ábra).

Ne használja fel az előretöltött fecskendőt, ha a folyadék elszíneződött, zavaros vagy nagyobb szemcséket tartalmaz. Ha ilyen előfordul, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

2. Az injekció beadási helyének kiválasztása és előkészítése (lásd 3. ábra)

- Általában a combközép elülső részébe fecskendezze a gyógyszert.
- Választhatja a hasfal köldök alatti részét is, kivéve a közvetlenül a köldök alatti kb. 5 cm-es területet.
- Ne adja be az injekciót olyan területre, ahol a bőr érzékeny, bevérzett, piros, hámló, kemény vagy hegek, illetve a bőr megnyúlását jelző világos csíkok (striák) vannak rajta.
- Amennyiben több injekció szükséges egyetlen alkalmazáskor, az injekciókat eltérő testtájakon kell alkalmazni.



3. ábra

Az injekció beadási helyének kiválasztása, ha a gondozó adja be (lásd 4. ábra)
- Ha gondozó adja be az injekciót, akkor a felkarok külső részét is választhatja.
- Ebben az esetben is bármelyik említett hely választható, függetlenül a testfelépítéstől, illetve a testmérettől.

4. ábra

Az injekció beadási helyének előkészítése
- Alaposan mossa meg a kezét szappannal és meleg vízzel.
- Törölje át az injekció beadási helyét alkoholos törlővel.
- Az injekció beadása előtt hagyja bőrét megszáradni. Ne legyezze vagy fújja a letisztított területet.

Az injekció beadása előtt már ne érjen újra ehhez a bőrterülethez.

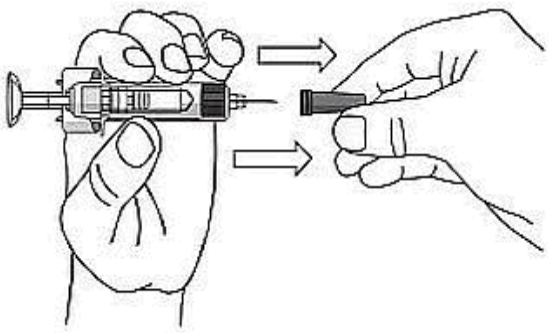
3. A gyógyszer beadása

Addig ne távolítsa el a tűvédő kupakot, amíg készen nem áll a gyógyszer beadására. A gyógyszert a tűvédő kupak eltávolítása után 5 percen belül be kell adni.

A tűvédő kupak eltávolítása alatt ne érjen a dugattyúhoz!

A tűvédő kupak eltávolítása (5. ábra)
- Ha készen áll az injekció beadására, akkor tartsa az előretöltött fecskendő testét az egyik kezében.
- Egyenesen húzza le a tűvédő kupakot, és az injekció beadása után dobja el! Eközben ne érjen a dugattyúhoz!
- Láthat egy légbuborékot az előretöltött fecskendőben vagy egy csepp folyadékot a tű végén. Ez mindkettő normális jelenség, és nem kell azokat eltávolítani.
- A tűvédő kupak levétele után azonnal adja be az injekciót.

Ne érjen a tűhöz, és a tű se érjen hozzá semmihez!
Ne használja az előretöltött fecskendőt, ha az a tűvédő kupak levétele után leesett. Ha ilyen előfordul, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.



5. ábra

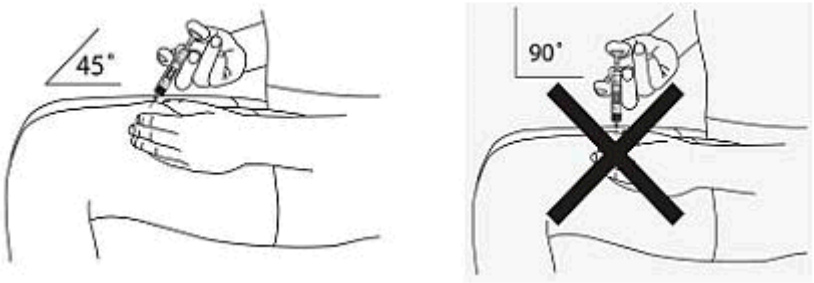
Tartsa az előretöltött fecskendőt beadásra kész helyzetben

- Egyik keze mutató és középső ujja között tartsa meg az előretöltött fecskendő testét, és tegye a hüvelykujját a dugattyú végére, a másik kezével pedig finoman csípje össze az előzőleg megtisztított területen lévő bőrt. Tartsa meg, hogy ne mozogjon.

Soha ne húzza visszafelé a dugattyút.

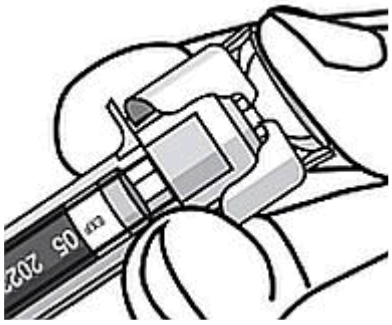
Adja be a gyógyszert

- Tartsa a tűt megközelítőleg 45 fokos szögben a redőbe emelt bőrhöz. Egyetlen gyors mozdulattal szúrja be a tűt teljesen a bőrbe, ameddig csak lehet (lásd 6. ábra).



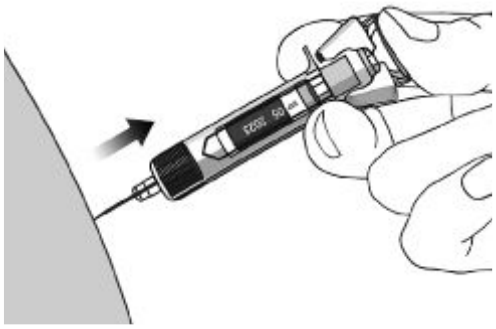
6. ábra

- Nyomja be a dugattyút, amíg a dugattyú vége teljes egészében el nem tűnik a tűvédő hüvely szárnyai között, beadva magának ezzel az egész injekciót (lásd 7. ábra).



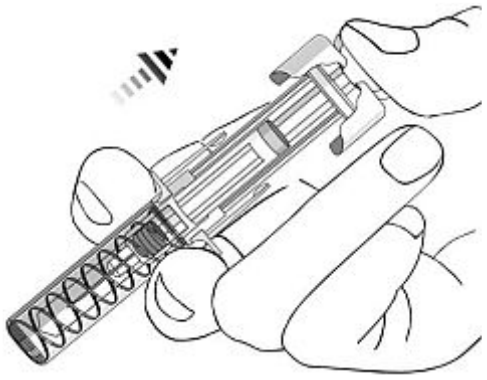
7. ábra

- Amikor a dugattyút teljesen benyomta, ameddig csak lehetett, a dugattyú végét továbbra is nyomva tartva, húzza ki a tűt, és engedje el a bőrt (lásd 8. ábra).



8. ábra

- Lassan vegye el a hüvelykujját a dugattyú végéről, engedje, hogy az üres előretöltött fecskendő elmozdulhasson felfelé, amíg a teljes tűt be nem borítja a tűvédő hüvely, amint azt a 9. ábra mutatja:



9. ábra

4. Az injekció beadása után

Használja a vattacsomót vagy a gézt

- Lehet kis mennyiségű vér vagy folyadék az injekció beadási helyén. Ez természetes jelenség.
- Nyomja 10 másodpercig a vattacsomót vagy a gézt az injekció beadási helyére.
- Ha szükséges, egy kisebb ragtapasszal leragaszthatja az injekció beadási helyét.

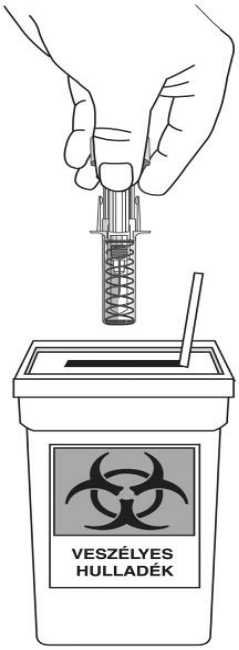
Ne dörzsölje a bőrét.

Dobja ki az előretöltött fecskendőt (lásd 10. ábra)

- Azonnal tegye az előretöltött fecskendőt az éles eszközök gyűjtésére szolgáló tartályba. Ügyeljen arra, hogy kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember utasításainak megfelelően dobja ki a tartályt.

Ne próbálja meg visszatenni a tűre a tűvédő kupakot.
Az Ön és mások biztonsága és az Ön egészsége érdekében soha ne használja újra az előretöltött fecskendőt!

Ha úgy gondolja, hogy az injekció beadása közben valami nem megfelelően történt, vagy nem biztos valamiben, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.



10. ábra