

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Simponi 45 mg/0,45 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename 0,45 ml užpildytame švirkštiklyje yra 45 mg golimumabo (*golimumabum*)*. 1 ml tirpalo yra 100 mg golimumabo.

Kiekvienu užpildytu švirkštikliu galima suleisti nuo 0,1 ml iki 0,45 ml tūrio tirpalo (atitinkančio nuo 10 mg iki 45 mg golimumabo dozes), o tūrio didėjimo intervalai yra po 0,05 ml.

* Žmogaus IgG1κ monokloninis antikūnas, pagamintas pelių hibridomos ląstelių linijoje rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekviename užpildytame švirkštiklyje yra 18,5 mg sorbitolio (E420) 45 mg dozėje.

Kiekviename užpildytame švirkštiklyje yra 0,068 mg polisorbato 80 (E433) 45 mg dozėje.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija) užpildytame švirkštiklyje (VarioJect).

Skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis ar gelsvas tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Jaunatvinis idiopatinis artritas

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas (JIpA)

Simponi ir metotreksato (MTX) derinys skirtas jaunatviniu idiopatiniu poliartritu sergančių 2 metų ir vyresnių vaikų gydymui, kurių organizmo atsakas į prieš tai taikytą gydymą MTX buvo nepakankamas.

Opinis kolitas

Vaikų opinis kolitas (vOK)

Simponi skirtas vidutinio sunkumo ir sunkiu aktyviu opiniu kolitu sergančių 2 metų ir vyresnių vaikų, sveriančių mažiausiai 15 kg, kuriems buvo nepakankamas atsakas į įprastinį gydymą, įskaitant kortikosteroidus ir 6-merkaptopuriną (6-MP) ar azatiopriną (AZA), arba tų, kurie tokio gydymo netoleruoja arba yra medicininių kontraindikacijų, gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą gali pradėti ir stebėti tik kvalifikuotas gydytojas, turintis būklių, kurioms gydyti yra skirtas Simponi, diagnozavimo bei gydymo patirties. Pacientams, gydomiems Simponi, turi būti išduodama Paciento kortelė, kuri yra įdėta į pakuotę.

Dozavimas

45 mg/0,45 ml užpildyti švirkštikliai yra skirti vartoti vaikams. Kiekvienas užpildytas švirkštiklis skirtas tik vienkartiniam vartojimui vienam pacientui; po vartojimo švirkštiklį reikia nedelsiant išmesti.

Jaunatvinis idiopatinis artritas

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas mažiau kaip 40 kg sveriantiems vaikams

Rekomenduojama Simponi dozė daugiasąnariiniu jaunatviniu idiopatinio artritu sergantiems vaikams, sveriantiems mažiau kaip 40 kg, yra 30 mg/m² kūno paviršiaus ploto, kuri skiriama vieną kartą per mėnesį (tą pačią kiekvieno mėnesio dieną) iki didžiausios vienkartinės 40 mg dozės. Skiriamos injekcijos tūris turi būti parenkamas pagal paciento ūgį ir svorį, kaip nurodyta 1 lentelėje.

1 lentelė
Simponi dozė mililitrais (ml) pagal JIpA sergančių pacientų ūgį ir svorį

		Bendrasis kūno svoris (kg)						
		10-12	13-17	18-22	23-27	28-32	33-37	38-39
		Dozė (ml)						
Ūgis (cm)	Nuo 70 iki < 75	0,15	0,15	0,2				
	Nuo 75 iki < 85	0,15	0,15	0,2	0,2			
	Nuo 85 iki < 95	0,15	0,2	0,2	0,25	0,25	0,3	
	Nuo 95 iki < 105	0,15	0,2	0,2	0,25	0,25	0,3	0,3
	Nuo 105 iki < 115	0,15	0,2	0,25	0,25	0,3	0,3	0,3
	Nuo 115 iki < 125	0,2	0,2	0,25	0,25	0,3	0,3	0,35
	Nuo 125 iki < 135		0,2	0,25	0,3	0,3	0,35	0,35
	Nuo 135 iki < 145		0,25	0,25	0,3	0,3	0,35	0,35
	Nuo 145 iki < 155			0,25	0,3	0,35	0,35	0,4
	Nuo 155 iki < 165			0,3	0,3	0,35	0,35	0,4
	Nuo 165 iki < 175				0,35	0,35	0,4	0,4
	Nuo 175 iki < 180					0,35	0,4	0,4

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas bent 40 kg sveriantiems vaikams

Bent 40 kg sveriantiems vaikams gydyti tiekiami 50 mg dozės užpildytas švirkštiklis arba užpildytas švirkštas. Informaciją apie 50 mg dozės skyrimą žiūrėkite Simponi 50 mg užpildyto švirkštiklio arba užpildyto švirkšto PCS 4.2 skyriuje.

Turimi duomenys rodo, kad klinikinis atsakas įprastai pasireiškia per 12-14 gydymo savaitių (po 3-4 dozių). Reikia dar kartą apsvarstyti, ar verta pratęsti gydymą vaikams, kuriems per šį laikotarpį jokių gydomojo poveikio įrodymų negaunama.

Opinis kolitas

Vaikų opinis kolitas (vOK) 2 metų ir vyresniems vaikams, sveriantiems mažiausiai 15 kg

Rekomenduojama Simponi dozė 2–17 metų pacientams, sergantis opiniu kolitu, apskaičiuojama pagal kūno svorį.

Pacientams, sveriantiems mažiausiai 15 kg, bet mažiau kaip 40 kg, kuriems 54-ąją savaitę ar po jos yra remisija, gydytojas gali nuspręsti sumažinti palaikomąją dozę iki 25 mg kas 4 savaites. Šiai dozei gauti yra tiekiamas 45 mg užpildytas švirkštiklis. Paskirtas injekcijos tūris, atitinkantis šią dozę, yra 0,25 ml.

Indukciniam ir palaikomajam gydymui, tiekiamas 50 mg užpildytas švirkštas arba 100 mg užpildytas švirkštas. Informacija apie 50 mg arba 100 mg dozavimo planą pateikiama Simponi 50 mg arba 100 mg užpildytų švirkštų PCS 4.2 skyriuje.

Praleista dozė

Jei pacientas pamiršta susileisti Simponi planuotą dieną, pamirštą dozę reikia susileisti tuoj pat, kai pacientas prisimena. Pacientams reikia paaiškinti, kad negalima leisti dvigubos dozės, norint kompensuoti praleistą dozę.

Kita dozė turi būti paskiriama remiantis šiais nurodymais:

- jei dozė buvo pamiršta susileisti trumpiau nei 2 savaites, pacientas turi susileisti užmirštą dozę ir toliau vaistinį preparatą vartoti laikydamasis įprasto grafiko;
- jei dozė buvo pamiršta susileisti ilgiau nei 2 savaites, pacientas turi susileisti užmirštą dozę ir nuo tos injekcijos datos turi būti sudaromas kitas vartojimo grafikas.

Ypatingos populiacijos

Pacientams, kurių inkstų ir kepenų funkcija sutrikusi

Simponi su šiomis pacientų grupėmis netirtas. Dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vaikų populiacija

Simponi nėra skirtas vartoti jaunesniems kaip 2 metų vaikams JI_pA ar vOK indikacijai.

Vartojimo metodas

Simponi skirtas leisti po oda. Tinkamai apmokius poodinės injekcijos technikos, pacientas gali pats susileisti vaistinio preparato, jei gydytojas nuspręs, kad taip vartoti yra tinkama ir, esant būtinybei, stebės pacientą. Pacientai turi būti išmokyti susileisti paskirtą Simponi kiekį pagal pakuotėje pateiktas išsamias vartojimo instrukcijas. Kiekvienas užpildytas švirkštiklis yra skirtas vienkartiniam vartojimui vienam pacientui ir panaudojus jį reikia nedelsiant išmesti.

Vartojimo instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Aktyvi tuberkuliozė (TB) arba kitos sunkios infekcijos, tokios kaip sepsis ir oportunistinės infekcijos (žr. 4.4 skyrių).

Vidutinio sunkumo ar sunkus širdies nepakankamumas (III/IV NYHA klasė) (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai įrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Infekcijos

Prieš pradėdant gydymą, gydymo metu ir pabaigus gydymą golimumabu, pacientai turi būti atidžiai stebimi, ar neserga infekcijomis, taip pat tuberkulioze. Kadangi golimumabo eliminacija gali užtrukti iki 5 mėnesių, visą šį laikotarpį pacientą reikia stebėti. Gydymo golimumabu tęsti negalima, jei pacientui išsivysto sunki infekcija ar sepsis (žr. 4.3 skyrių).

Golimumabo negalima skirti pacientams, kuriems yra kliniškai svarbi, aktyvi infekcija. Atsargiai skirti golimumabo pacientams, kuriems yra lėtinė infekcija arba kuriems infekcija buvo pasikartojusi. Pacientai turi būti informuoti, kad reikia vengti galimų infekcijos rizikos faktorių poveikio.

Pacientai, vartojantys TNF blokatorius, yra imlesni sunkioms infekcijoms.

Pacientus gydant golimumabu, buvo gauta pranešimų apie bakterines (įskaitant sepsį, pneumoniją), mikobakterijų infekcijas (įskaitant tuberkuliozės), invazines grybelines ir oportunistines infekcijas, taip pat mirties atvejus. Kai kurios šių sunkių infekcijų pasireiškė pacientams, jau gydomiems imunosupresantais, kurie, kartu su jau esančia liga, galėjo predisponuoti infekcijoms. Pacientai,

kuriems gydymo golimumabu metu išsivysto nauja infekcija, turi būti atidžiai stebimi ir jiems turi būti atliktas pilnas diagnostinis įvertinimas. Golimumabo vartojimas turi būti nutrauktas, jei pacientui išsivysto nauja sunki infekcija ar sepsis ir tinkamas antimikrobinis arba priešgrybelinis gydymas turi būti pradėtas, kol infekcija tampa kontroliuojama.

Pacientams, kurie gyvena arba keliauja po regionus, kur invazinės grybelinės infekcijos, tokios kaip histoplazmozė, kokcidioidomikozė ar blastomikozė yra endeminės, prieš pradedant gydymą golimumabu, reikia atidžiai įvertinti gydymo golimumabu naudą bei riziką. Rizikos grupių pacientams, gydytiems golimumabu, invazinę grybelių infekciją reikia įtarti, jeigu jie susergera sunkia sisteminė liga. Tokiems pacientams nustatyti diagnozę ir paskirti empirinį priešgrybelinį gydymą reikia, jeigu įmanoma, pasikonsultavus su gydytoju, turinčiu invazinėmis grybelių infekcijomis sergančių pacientų priežiūros patirties.

Tuberkuliozė

Buvo gauta pranešimų apie tuberkuliozės atvejus pacientams, gydomiems golimumabu. Reikia pažymėti, kad dauguma atvejų tai buvo ekstrapulmoninė tuberkuliozė, pasireiškianti kaip lokali ar išplitusi liga.

Prieš pradedant gydymą golimumabu, visi pacientai turi būti ištirti, ar nesergera aktyvia arba neaktyvia (latentine) tuberkulioze. Šis įvertinimas turi apimti išsamią medicininę istoriją, buvusius tuberkuliozės atvejus ar galimą ankstesnį kontaktą su tuberkulioze sergančiu asmeniu bei buvusį ir (arba) esamą imunosupresinį gydymą. Tinkami profilaktinio patikrinimo tyrimai, t.y. odos tuberkulino mėginys ar kraujo tyrimas ir krūtinės ląstos rentgenologiniai tyrimai turi būti atlikti visiems pacientams (gali būti taikomos vietinės rekomendacijos). Rekomenduojama atliktus šiuos tyrimus įrašyti į Paciento kortelę. Vaistinių preparatų skiriantiems gydytojams reikia atsiminti apie klaidingai neigiamus tuberkulino odos mėginio rezultatus, ypač sunkiai sergantiems pacientams arba pacientams, kurių imunitetas yra slopinamas.

Diagnozavus aktyvią tuberkuliozę, gydymo golimumabu pradėti negalima (žr. 4.3 skyrių).

Jei įtariama latentinė tuberkuliozė, reikia pasikonsultuoti su gydytoju, kompetentingu gydant tuberkuliozę. Visais atvejais, aprašytais toliau, reikia labai atidžiai įvertinti gydymo golimumabu naudos ir rizikos santykį.

Jei diagnozuojama neaktyvi (latentinė) tuberkuliozė, prieš pradedant gydymą golimumabu, turi būti pradėtas latentinės tuberkuliozės gydymas prieštuberkulioziniais vaistiniais preparatais ir remiantis vietinėmis rekomendacijomis.

Pacientams, kuriems yra keletas arba reikšmingų tuberkuliozės rizikos faktorių ir kurių latentinės tuberkuliozės tyrimas yra neigiamas, prieš pradedant gydymą golimumabu, reikia apsvarstyti antituberkuliozinio gydymo galimybę. Prieš pradedant gydymą golimumabu, antituberkuliozinio gydymo galimybė turi būti apsvarstyta taip pat tiems pacientams, kuriems yra buvusi latentinė arba aktyvi tuberkuliozė ir kuriems adekvataus gydymo kursas negali būti patvirtintas.

Kai kuriems golimumabu gydytiems pacientams aktyvi tuberkuliozė pasireiškė latentinės tuberkuliozės gydymo metu ar po jo. Golimumabu gydomi pacientai turi būti atidžiai stebimi, ar nepasireiškė aktyvios tuberkuliozės požymių ir simptomų, įskaitant pacientus, kuriuos ištyrus nenustatyta latentinės tuberkuliozės, pacientus, kurie yra gydomi dėl latentinės tuberkuliozės, bei pacientus, kurie jau buvo gydyti dėl tuberkuliozės infekcijos.

Visi pacientai turi būti informuoti kreiptis medicinos pagalbos, jeigu gydymo golimumabu metu arba po jo pasireiškia požymiai ir (arba) simptomai, galintys rodyti tuberkuliozę (pvz., nepraeinantis kosulys, išsekimas arba svorio netekimas, nedidelis karščiavimas).

Hepatito B viruso infekcijos atsinaujinimas

TNF antagonistais, taip pat golimumabu gydomiems pacientams, kurie yra lėtiniai viruso nešiotojai (pvz., paviršiaus antigeno teigiami), pasireiškė hepatito B atsinaujinimas. Kai kurie atvejai baigėsi mirtimi.

Prieš pradėdant gydymą golimumabu pacientai turi būti ištirti dėl HBV infekcijos. Pacientams, kuriems yra gautas teigiamas HBV infekcijos tyrimo rezultatas, rekomenduojama pasikonsultuoti su gydytoju, turinčiu hepatito B gydymo patirties.

HBV nešiotojai, kuriems reikalingas gydymas golimumabu, gydymo metu ir keletą mėnesių jį užbaigus, turi būti atidžiai stebimi, ar neatsirado aktyvaus HBV požymių ir simptomų. Nėra pakankamai duomenų, kaip išvengti HBV atsinaujinimo šį virusą nešiojantiems pacientams, gydomiems priešvirusiniais vaistiniais preparatais kartu su TNF antagonistais. Pacientams, kuriems atsinaujina HBV, gydymas golimumabu turi būti nutrauktas ir pradėtas veiksmingas priešvirusinis gydymas kartu su tinkamu palaikomuoju gydymu.

Piktybiniai navikai ir limfoproliferaciniai sutrikimai

Galimas gydymo TNF blokatoriais vaidmuo piktybinių navikų išsivystyme nežinomas. Remiantis turimomis žiniomis, TNF antagonistais gydytiems pacientams negalima atmesti galimos limfomų, leukemijos ar kitų piktybinių navikų atsiradimo rizikos. Atsargiai reikia svarstyti gydymo TNF blokatoriais galimybę pacientams, kuriems yra buvę piktybinių navikų arba kai reikia svarstyti tokio gydymo tęsimą pacientams, kuriems išsivysto piktybiniai navikai.

Vaikų piktybiniai navikai

Po patekimo į rinką buvo pranešta apie piktybinių navikų, kai kuriais atvejais mirtinų, atvejus TNF blokatoriais gydytų vaikų, paauglių ir jaunų suaugusių asmenų (iki 22 metų amžiaus) tarpe (gydymas pradėtas ne vyresniems kaip 18 metų asmenims). Apie pusę visų aprašytų atvejų sudarė limfomos. Kitais atvejais pasireiškė įvairūs piktybiniai navikai, tarp jų reti piktybiniai navikai, paprastai susiję su imunosupresija. Negalima atmesti piktybinių navikų atsiradimo rizikos TNF blokatoriais gydomiems vaikams ir paaugliams.

Limfoma ir leukemija

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų su TNF blokatoriais, taip pat su golimumabu, duomenimis, daugiau limfomos atvejų buvo pastebėta anti-TNF gydymą gavusiems pacientams, negu kontrolinės grupės pacientams. Reumatoidinio artrito (RA), psoriazinio artrito (PsA) ir ankilozinio spondilito (AS) IIB ir III fazės klinikiniuose tyrimuose su Simponi, limfomos atvejų dažnis pacientams, gydytiems golimumabu, buvo didesnis negu buvo tikimasi bendroje populiacijoje. Golimumabu gydytiems pacientams yra pastebėta leukemijos atvejų. Pacientams, sergantiems reumatoidiniu artritu, kai yra ilgai trunkanti, labai aktyvi uždegiminė liga, apsunkinanti rizikos įvertinimą, yra padidėjusi rizika susirgti limfoma ir leukemija.

Vaistiniam preparatui jau esant rinkoje, buvo pastebėti reti hepatospleninės T-ląstelių limfomos (HSTLL) atvejai kitais TNF blokuojančiais vaistiniais preparatais gydytiems pacientams (žr. 4.8 skyrių). Šio reto tipo T - ląstelių limfoma pasižymi labai agresyvia ligos eiga ir dažniausiai baigiasi mirtimi. Dauguma atvejų pasireiškė paaugliams arba jauniems suaugusiems vyrams, kurie beveik visada nuo uždegiminės storojo žarnyno ligos kartu vartojo azatioprino (AZA) arba 6-merkaptopurino (6-MP). Būtina gerai apsvarstyti galimą AZA ar 6-MP ir golimumabo derinio vartojimo pavojų. TNF blokuojančiais vaistiniais preparatais gydomiems pacientams hepatospleninės T-ląstelių limfomos atsiradimo pavojaus negalima atmesti.

Kiti nei limfoma piktybiniai navikai

Kontroliuojamų IIB ir III fazės RA, PsA, AS ir opinio kolito (OK) gydymo Simponi klinikinių tyrimų duomenimis, kitų nei limfoma piktybinių navikų dažnis (išskyrus nemelanominį odos vėžį) buvo panašus tarp golimumabo ir kontrolinių grupių.

Storosios žarnos displazija arba karcinoma

Ar gydymas golimumabu turi įtakos storosios žarnos displazijos arba karcinomos išsivystymui, nėra žinoma. Visus opiniu kolitu sergančius pacientus, kuriems yra padidėjęs storosios žarnos displazijos arba karcinomos atsiradimo pavojus (pvz., ilgai lėtiniu opiniu kolitu arba pirminiu sklerozuojančiuoju cholangitu sergantys pacientai), arba storosios žarnos displazija arba karcinoma jau sirgusius pacientus būtina patikrinti dėl displazijos prieš pradedant gydymą ir reguliariai vėliau jų ligos eigoje. Šio patikrinimo metu, laikantis vietinių rekomendacijų, turi būti atlikta kolonoskopija ir paimta biopsija. Golimumabu gydomam pacientui pirmą kartą nustatčius displaziją, reikia atidžiai apsvarstyti individualią paciento gydymo naudą ir riziką bei apsvarstyti, ar gydymą toliau tęsti.

Žvalgomajame klinikiniame tyrime, kurio metu buvo vertinamas golimumabo vartojimas pacientams, sergantiems sunkia nepračiančia astma, buvo gauta daugiau pranešimų apie piktybinius navikus pacientams, gydytiems golimumabu, lyginant su kontrolinės grupės pacientais (žr. 4.8 skyrių). Šio atradimo reikšmingumas nežinomas.

Žvalgomajame klinikiniame tyrime, kurio metu buvo vertinamas kito anti-TNF preparato infliksimabo vartojimas pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkia lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL), lyginant su kontroline grupe, buvo gauta daugiau pranešimų apie piktybinius navikus, dažniausiai plaučiuose ar galvoje ir kakle, pacientams, gydytiems infliksimabu. Visi pacientai praeityje daug rūkė. Todėl reikia atsargiai gydyti TNF antagonistais LOPL sergančius pacientus, taip pat pacientus, kuriems yra padidėjusi su intensyviu rūkymu susijusių piktybinių navikų rizika.

Odos vėžiai

NNF blokuojančiais vaistiniais preparatais, įskaitant golimumabą, gydytiems pacientams yra pastebėta melanoma ir Merkel'io ląstelių karcinoma (žr. 4.8 skyrių). Visiems pacientams, o ypač turintiems odos vėžio rizikos veiksnių, rekomenduojama periodiškai atlikti odos tyrimus.

Stazinis širdies nepakankamumas (SŠN)

TNF blokatoriais, tarp jų ir golimumabu, gydytiems pacientams buvo pastebėti stazinio širdies nepakankamumo (SŠN) pasunkėjimo ir pirmą kartą pasireiškusio SŠN atvejai. Kai kurie iš jų baigėsi mirtimi. Klinikinio tyrimo su kitu TNF antagonistu metu, buvo pastebėtas stazinio širdies nepakankamumo pasunkėjimas ir didesnis mirtingumas dėl SŠN. Golimumabo poveikis nebuvo tirtas pacientams, sergantiems SŠN. Golimumabo reikia atsargiai skirti pacientams, sergantiems lengvu širdies nepakankamumu (I/II NYHA klasė). Pacientai turi būti atidžiai stebimi ir tiems, kuriems išsivysto nauji arba pasunkėja širdies nepakankamumo simptomai, gydymas golimumabu turi būti nutrauktas (žr. 4.3 skyrių).

Neurologiniai reiškiniai

TNF blokuojančių preparatų, taip pat golimumabo, vartojimas siejamas su centrinės nervų sistemos demielinizuojančių sutrikimų, įskaitant išsėtinę sklerozę ir periferinius nervus demielinizuojančius sutrikimus, simptomų pasunkėjimo ir (arba) rentgenologiškai nustatomų naujų pasireiškimų atvejais. Prieš pradedant gydymą golimumabu, gydymo anti-TNF preparatais nauda ir rizika turi būti atidžiai apsvarstyta pacientams, kuriems jau yra demielinizuojančių sutrikimų arba jie neseniai prasidėjo. Jeigu šie sutrikimai išsivysto, golimumabo vartojimą reikia nutraukti (žr. 4.8 skyrių).

Chirurgija

Saugumo patirtis, golimumabu gydant pacientus, kuriems buvo atliktos chirurginės procedūros, įskaitant artroplastiką, yra ribota. Planuojant chirurginę procedūrą, omenyje reikia turėti ilgą vaistinio preparato pusinės eliminacijos periodą. Golimumabu gydomas pacientas, kuriam reikalinga operacija, turi būti atidžiai stebimas dėl infekcijų pavojaus ir turi būti imamasi tinkamų veiksmų.

Imunosupresija

Egzistuoja tikimybė, kad TNF blokatoriai, taip pat ir golimumabas, gali paveikti apsauginius mechanizmus, saugančius nuo infekcijų bei piktybinių navikų, nes TNF medijuoja uždegimą ir moduliuoja ląstelių imuninę atsaką.

Autoimuniniai procesai

Sąlyginis TNF- α trūkumas, sukeltas anti-TNF gydymo, gali būti autoimuninio proceso pradžia. Jei gydant golimumabu atsiranda simptomų, panašių į vilkligės ir aptinkama antikūnų prieš dvigrandę DNR, gydymą golimumabu reikia nutraukti (žr. 4.8 skyrių).

Hematologinės reakcijos

Gauta pranešimų apie pancitopenijos, leukopenijos, neutropenijos, agranulocitozės, aplazinės anemijos ir trombocitopenijos pasireišimą vartojant TNF blokatorių, įskaitant golimumabą. Visiems pacientams reikia patarti nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos, jei pasireiškia kraujo diskrazijų požymiai ir simptomai (pvz., nepraeinantis karščiavimas, kraujosruvos, kraujavimas, blyškumas). Reikia svarstyti apie gydymo golimumabu nutraukimą pacientams, kuriems patvirtinamos reikšmingos hematologinės anomalijos.

TNF antagonistų vartojimas kartu su anakinra

Klinikinių tyrimų metu, anakinrą vartojant kartu su kitu TNF blokuojančiu preparatu etanerceptu, buvo pastebėtos sunkios infekcijos bei neutropenija, o klinikinė nauda nebuvo didesnė. Vertinant pagal nepageidaujamų reiškinių, pastebėtų gydant šiuo deriniu, pobūdį, panašaus toksinio poveikio galima tikėtis anakinrą vartojant kartu ir su kitais TNF blokuojančiais preparatais. Golimumabo derinys su anakinra nerekomenduojamas.

TNF antagonistų vartojimas kartu su abataceptu

Klinikinių tyrimų metu TNF antagonistų vartojimas kartu su abataceptu buvo susijęs su padidėjusia infekcijų, įskaitant sunkių, rizika, lyginant kai buvo vartojamas tik TNF antagonistas, o klinikinė nauda nebuvo didesnė. Golimumabo derinys su abataceptu nerekomenduojamas.

Vartojimas kartu su kitais biologiniais vaistiniais preparatais

Kaip golimumabo skirti kartu su kitais biologiniais vaistiniais preparatais, vartojamais toms pačioms būklėms gydyti, kaip ir golimumabas, informacijos nepakanka. Golimumabo skirti kartu su kitais biologiniais vaistiniais preparatais nerekomenduojama dėl padidėjusios infekcijų pavojaus galimybės ar dėl kitų galimų farmakologinių sąveikų.

Biologinių ligą modifikuojančių vaistų nuo reumato (LMVNR) keitimas

Gydymą vienu biologiniu vaistiniu preparatu keisti kitu biologiniu vaistiniu preparatu reikia atsargiai bei pacientus reikia toliau stebėti, nes sutapę biologinių vaistinių preparatų poveikiai gali padidinti nepageidaujamų reiškinių, tarp jų ir infekcijos, pavojų.

Vakcinavimas ar infekcinės kilmės vaistinės medžiagos

Pacientai, gydomi golimumabu, tuo pat metu gali būti vakcinuojami, išskyrus gyvosiomis vakcinomis (žr. 4.5 ir 4.6 skyrius). Apie NNF blokuojantį gydymą gaunančių pacientų atsaką į skiepijimą gyvosiomis vakcinomis ar į antrinę infekcijos perdavimą per gyvasias vakcinas duomenų yra nedaug. Skiepijimas gyvosiomis vakcinomis gali sukelti kliniškai pasireiškiančias infekcijas, tarp jų ir išplitusias infekcijas.

Kitoks infekcinės kilmės vaistinių medžiagų, tokių kaip gyvosios susilpnintos bakterijos (pvz., gydant vėžį šlapimo pūslės instiliacija BCG), vartojimas galėtų sukelti kliniškai pasireiškiančias infekcijas, tarp jų ir išplitusias infekcijas. Gydymo golimumabu metu infekcinės kilmės vaistinių medžiagų rekomenduojama neskirti.

Alerginės reakcijos

Vaistiniam preparatui jau esant rinkoje, pavartojus golimumabo buvo pastebėtos sunkios sisteminės padidėjusio jautrumo reakcijos (įskaitant anafilaksines reakcijas). Kai kurios iš jų pasireiškė po pirmosios golimumabo dozės. Jei pasireiškia anafilaksinė reakcija arba kitos sunkios alerginės reakcijos, golimumabo vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir pradėti atitinkamą gydymą.

Jautrumas lateksui

Užpildyto švirkštiklio adatos dangtelis yra pagamintas iš sausos natūralios gumos, kurios sudėtyje yra latekso ir gali sukelti alergines reakcijas lateksui jautriems pacientams.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams (≥ 65 metų)

III fazės RA, PsA, AS ir OK klinikinių tyrimų metu senyviems pacientams, kurių amžius 65 metai ar daugiau, vartojant golimumabo nebuvo pastebėta bendro nepageidaujamų reiškinių (NR), sunkių nepageidaujamų reiškinių (SNR) ir sunkių infekcijų skirtumo, lyginant su jaunesniais pacientais. Vis dėlto senyvus pacientus gydyti reikia atsargiai ir ypač kreipti dėmesį į infekcijų atsiradimą. Neradiografinio ašinio spondiloartrito (Nr-ašinio SpA) klinikiniame tyrime 45 metų amžiaus ir vyresni pacientai nedalyvavo.

Pacientams, kurių inkstų ir kepenų funkcija sutrikusi

Golimumabo tyrimų su pacientais, kuriems yra inkstų ar kepenų nepakankamumas, nebuvo atlikta. Golimumabo reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Skiepėjimai

Rekomenduojama, kad, prieš pradedant gydymą golimumabu, jeigu įmanoma, vaikai būtų paskiepyti taip, kaip numato galiojantis skiepų kalendorius (žr. ankstesnį skyrelį „Vakcinavimas ar infekcinės kilmės vaistinės medžiagos“).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Sorbitolis

Simponi sudėtyje yra sorbitolio (E420). Pacientams, kuriems yra retas įgimtas sutrikimas fruktozės netoleravimas, reikia atsižvelgti į adityvų kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra sorbitolio (ar fruktozės), ir su maistu vartojamo sorbitolio (ar fruktozės) poveikį (žr. 2 skyrių).

Polisorbatas 80

Kiekviename Simponi užpildytame švirkštiklyje yra 0,068 mg polisorbato 80 (E433). Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų (žr. 2 skyrių).

Vaistinio preparato vartojimo klaidų galimybė

Svarbu, kad būtų suleista tiksli dozė, kaip nurodyta dozavimo poskyryje (žr. 4.2 skyrių). Reikia būti atidiems, kad pacientams nebūtų suleidžiama per maža arba per didelė dozė.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

Vartojimas kartu su kitais biologiniais vaistiniais preparatais

Golimumabo kartu su kitais biologiniais vaistiniais preparatais, kuriais gydomos tokios pačios būklės, kaip ir golimumabu, įskaitant anakinrą ir abataceptą, skirti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Gyvosios vakcinės ar infekcinės kilmės vaistinės medžiagos

Vartojant golimumabo, gyvomis vakcinomis skiepyti negalima (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).

Rekomenduojama golimumabo vartojimo metu infekcinės kilmės vaistinių medžiagų neskirti (žr. 4.4 skyrių).

Metotreksatas

Nors derinys su MTX sąlygoja didesnes pastovias mažiausias golimumabo koncentracijas pacientams, sergantiems RA, PsA ar AS, turimais duomenimis golimumabo ar MTX dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Kad išvengtų nėštumo, vaisingos moterys gydymosi golimumabu metu ir bent 6 mėnesius po paskutinės injekcijos turi naudotis tinkama kontracepcija.

Nėštumas

Turimas vidutinis kiekis prospektyviai surinktų duomenų apie nėštumo atvejus (maždaug 400), kurių metu buvo vartojama golimumabo, kai moterys pagimdė gyvus naujagimius ir kai yra žinomos nėštumų išeitys; tarp jų 220 atvejų vaistinio preparato buvo vartota pirmuoju nėštumo trimestru. Šiaurės Europoje atlikto populiacijos tyrimo duomenimis, apimančiais 131 nėštumo atvejį (ir 134 kūdikius), nustatyta 6/134 (4,5 %) didžiųjų įgimtų formavimosi ydų atvejai po to, kai moterys nėštumo metu vartojo Simponi, lyginant su 599/10 823 (5,5 %) atvejais, kai buvo vartota ne biologinių sisteminio poveikio vaistinių preparatų, ir su 4,6 % dažniu bendrojoje tyrimo populiacijoje. Pagal klaidinančius veiksnius koreguoto šansų santykio (ŠS) rodmuo buvo atitinkamai 0,79 (95 % PI 0,35-1,81) vartojusiųjų Simponi grupėje, lyginant su vartojusiomis ne biologinių sisteminio poveikio vaistinių preparatų, bei 0,95 ŠS rodmuo (95 % PI 0,42-2,16) vartojusiųjų Simponi grupėje, lyginant su bendrojoje populiacijoje nustatytu dažniu.

Dėl TNF slopinimo, golimumabo vartojimas nėštumo metu gali paveikti normalų naujagimio imuninį atsaką. Tyrimų su gyvūnais duomenys nerodo tiesioginio ar netiesioginio žalingo poveikio nėštumui, embriono arba vaisiaus vystymuisi, gimdymui ar naujagimio vystymuisi (žr. 5.3 skyrių). Turimi klinikinės patirties duomenys yra riboti. Golimumabo nėštumo metu turi būti skiriama tik tuomet, jeigu tai tikrai reikalinga.

Golimumabas praeina per placentos barjerą. Po gydymo TNF blokuojančiais monokloniniais antikūnais nėštumo metu gydytos motinos naujagimio serume antikūnų buvo randama iki 6 mėnesių. Dėl to tokiems naujagimiams gali būti padidėjęs infekcijų pavojus. Kūdikiams, kurie motinos išsčiose buvo paveikti golimumabu, gyvųjų vakcinų leisti nerekomenduojama 6 mėnesius po paskutinės golimumabo injekcijos motinai nėštumo metu (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Žindymas

Nežinoma, ar golimumabas išsiskiria į žmogaus pieną ir, ar prarijus, sistemiškai absorbuojamas. Golimumabas patenka į beždžionių patelių pieną, ir, kadangi, žmogaus imunoglobulinai išsiskiria į pieną, moterys, vartojančios golimumabą ir bent 6 mėnesius po gydymo pabaigos, žindyti negali.

Vaisingumas

Golimumabo poveikio vaisingumui tyrimai su gyvūnais neatlikti. Su pelėmis atlikti analogiško antikūno, kuris selektyviai slopina pelių TNF alfa funkcinį aktyvumą, poveikio vaisingumui tyrimai su vaistiniu preparatu susijusio poveikio neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Simponi gebėjimą važiuoti dviračiu, vairuoti ar valdyti mechanizmus veikia silpnai. Nepaisant to, po Simponi vartojimo gali pradėti svaigti galva (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Pagrindinių RA, PsA, AS, nr-ašinio SpA ir OK klinikinių tyrimų kontroliuojamojo periodo metu dažniausios nepageidaujamos reakcijos (NR) buvo viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, pastebėtos 12,6 % golimumabu gydytų pacientų, lyginant su 11,0 % kontrolinės grupės pacientų. Sunkiausios NR į golimumabą buvo sunkios infekcinės ligos (tarp jų sepsis, pneumonija, TB, invazinės grybelinės ir oportunistinės infekcijos), demielinizuojantys sutrikimai, HBV infekcijos suaktyvėjimas, SŠN, autoimuniniai procesai (į vilkligę panašus sindromas), hematologinės reakcijos, sunkios sisteminės padidėjusio jautrumo (įskaitant anafilaksinę) reakcijos, vaskulitas, limfoma ir leukemija (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

NR, pastebėtos klinikinių golimumabo tyrimų metu ir visame pasaulyje vaistiniam preparatui esant rinkoje, yra išvardintos 2 lentelėje. Tam tikros organų sistemų klasės NR yra suskirstytos pagal dažnį, naudojant tokius apibūdinimus: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai retas ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvieno dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

2 lentelė
NR sąrašas lentelėje

Infekcijos ir infestacijos		
Labai dažnas	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija (nazofaringitas, faringitas, laringitas ir rinitas)	
Dažnas	Bakterinės infekcijos (tokios kaip celiulitas), apatinių kvėpavimo takų infekcija (tokia kaip pneumonija), virusinės infekcijos (tokios kaip gripas ir pūslelinė), bronchitas, sinusitas, paviršinės grybelinės infekcijos, abscesas	
Nedažnas	Sepsis, įskaitant septinį šoką, pielonefritas	
Retas	Tuberkuliozė, oportunistinės infekcijos (tokios kaip invazinės grybelinės infekcijos [histoplazmozė, kokcidioidomikozė, pneumocistozė], bakterinė, atipinė mikobakterinė ir pirmuonių infekcija), hepatito B atsinaujinimas, bakterinis artritas, infekcinis bursitas	
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai		
Nedažnas	Neoplazmos (tokios kaip odos vėžys, žvyninių ląstelių karcinoma ir melanocitinis apgamas)	
Retas	Limfoma, leukemija, melanoma, Merkel'io ląstelių karcinoma	
Dažnis nežinomas	Hepatospleninė T-ląstelių limfoma*, Kapoši sarkoma	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		
Dažnas	Leukopenija (įskaitant neutropeniją), anemija	
Nedažnas	Trombocitopenija, pancitopenija	
Retas	Aplazinė anemija, agranulocitozė	
Imuninės sistemos sutrikimai		
Dažnas	Alerginės reakcijos (bronchospazmas, padidėjęs jautrumas, dilgėlinė), autoantikūnų atsiradimas	
Retas	Sunkios sisteminės padidėjusio jautrumo reakcijos (įskaitant anafilaksines reakcijas), vaskulitas (sisteminis), sarkoidozė	
Endokrininiai sutrikimai		
Nedažnas	Skydliaukės sutrikimai (tokie kaip hipotiroidizmas, hipertiroidizmas ir gūžys)	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		
Nedažnas	Gliukozės kiekio kraujyje padidėjimas, lipidų kiekio kraujyje padidėjimas	
Psichikos sutrikimai		
Dažnas	Depresija, nemiga	
Nervų sistemos sutrikimai		
Dažnas	Galvos svaigimas, galvos skausmas, parestezija	
Nedažnas	Pusiausvyros sutrikimai	
Retas	Demielinizuojantys (centrinės ir periferinės nervų sistemos) sutrikimai, skonio pojūčio sutrikimas	

Akių sutrikimai	Nedažnas	Regėjimo sutrikimai (tokie kaip neryškus matymas ir sumažėjęs regėjimo aštrumas), konjunktyvitas, akių alergija (niežėjimas ir sudirginimas)
Širdies sutrikimai	Nedažnas Retas	Aritmija, ischeminiai vainikinės arterijos sutrikimai Stazinis širdies nepakankamumas (prasidėjęs ar pasunkėjęs)
Kraujagyslių sutrikimai	Dažnas Nedažnas Retas	Hipertenzija Trombozė (giliųjų venų ir aortos), karščio pylimas <i>Raynaud</i> fenomenas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dažnas Nedažnas	Bronchų astma ir susiję simptomai (tokie kaip švokštimas ir bronchų hiperaktyvumas) Intersticinė plaučių liga
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažnas Nedažnas	Dispepsija, virškinimo trakto ir pilvo skausmas, pykinimas, virškinimo trakto uždegiminiai sutrikimai (tokie kaip gastritas ir kolitas), stomatitas Vidurių užkietėjimas, gastroezofaginio reflukso liga
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Dažnas Nedažnas	Padidėjęs alaninaminotransferazės kiekis, padidėjęs aspartataminotransferazės kiekis Cholelitiazė, kepenų sutrikimai
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnas Nedažnas Retas Dažnis nežinomas	Niežėjimas, išbėrimas, alopecija, dermatitas Pūslinės odos reakcijos, psoriazė (prasidėjusi ar anksčiau buvusios psoriazės pablogėjimas, delnų/pėdų ir pustulinė), dilgėlinė Lichenoidinės reakcijos, odos lupimasis, vaskulitas (odos) Dermatomiozito simptomų pasunkėjimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Retas	I vilkligę panašus sindromas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Retas	Šlapimo pūslės sutrikimai, inkstų veiklos sutrikimas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Nedažnas	Krūties sutrikimai, menstruacijų sutrikimai
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Dažnas Retas	Karščiavimas, astenija, injekcijos vietos reakcija (tokios kaip injekcijos vietos eritema, dilgėlinė, sukietėjimas, skausmas, kraujosruva, niežėjimas, sudirginimas ir parestezija), diskomfortas krūtinėje Pablogėjęs gijimas
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Dažnas	Kaulų lūžiai

* pastebėta vartojant kitus TNF blokuojančius preparatus.

Šiame skyriuje stebėsenos trukmės mediana (maždaug 4 metai) įprastai pateikiama visoms golimumabo indikacijoms. Kur golimumabo skyrimas yra aprašytas pagal dozę, stebėsenos trukmės mediana yra skirtinga (maždaug 2 metai vartojant 50 mg dozę ir maždaug 3 metai – 100 mg dozę), kadangi pacientams dozės galėjo būti keičiamos viena kita.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Infekcijos

Pagrindinių klinikinių tyrimų kontroliuojamojo periodo metu dažniausia nepageidaujama reakcija buvo viršutinių kvėpavimo takų infekcija, pastebėta 12,6 % golimumabu gydytų pacientų (dažnis per 100 tiriamųjų metų: 60,8; 95 % PI: 55,0; 67,1), lyginant su 11,0 % kontrolinės grupės pacientų (dažnis per 100 tiriamųjų metų: 54,5; 95 % PI: 46,1; 64,0). Kontroliuojamose ir nekontroliuojamose klinikinių tyrimų dalyse, kai stebėsenos trukmės mediana buvo maždaug 4 metai, viršutinių kvėpavimo takų infekcijų dažnis golimumabu gydytiems pacientams buvo 34,9 reiškinio per 100 tiriamųjų metų; 95 % PI: 33,8; 36,0.

Pagrindinių klinikinių tyrimų kontroliuojamojo periodo metu infekcijos buvo pastebėtos 23,0 % golimumabu gydytų pacientų (dažnis per 100 tiriamųjų metų: 132,0; 95 % PI: 123,3; 141,1), lyginant su 20,2 % kontrolinės grupės pacientų (dažnis per 100 tiriamųjų metų: 122,3; 95 % PI: 109,5; 136,2). Kontroliuojamose ir nekontroliuojamose klinikinių tyrimų dalyse, kai stebėsenos trukmės mediana buvo maždaug 4 metai, infekcijų dažnis golimumabu gydytiems pacientams buvo 81,1 reiškinio per 100 tiriamųjų metų; 95 % PI: 79,5; 82,8.

RA, PsA, AS ir nr-ašinio SpA klinikinių tyrimų kontroliuojamojo periodo metu sunkios infekcijos buvo stebėtos 1,2 % golimumabu gydytų pacientų ir 1,2 % kontrolinės grupės pacientų. RA, PsA, AS ir nr-ašinio SpA klinikinių tyrimų kontroliuojamojo periodo metu sunkių infekcijų dažnis stebėsenos laikotarpiu per 100 tiriamųjų metų golimumabo 100 mg grupėje buvo 7,3 (95 % PI: 4,6; 11,1), golimumabo 50 mg grupėje – 2,9 (95 % PI: 1,2; 6,0), o placebo grupėje – 3,6 (95 % PI: 1,5; 7,0). Golimumabo indukcijos klinikinių tyrimų su OK sergančiais pacientais kontroliuojamojo periodo metu sunkios infekcijos buvo stebėtos 0,8 % golimumabu gydytų pacientų ir 1,5 % kontroliniu preparatu gydytų pacientų. Golimumabu gydytiems pacientams pastebėtos sunkios infekcijos buvo tuberkuliozė, bakterinės infekcijos, įskaitant sepsį ir pneumoniją, invazinės grybelinės infekcijos ir kitos oportunistinės infekcijos. Kai kurios šių infekcijų buvo mirtinos. Pagrindinių klinikinių tyrimų kontroliuojamose ir nekontroliuojamose dalyse, kai stebėsenos trukmės mediana buvo iki 3 metų, didesnis sunkių infekcijų, įskaitant oportunistines infekcijas ir TB, dažnis buvo stebėtas golimumabo 100 mg doze gydytiems pacientams, lyginant su gydytaisiais golimumabo 50 mg doze. Visų sunkių infekcijų dažnis per 100 tiriamųjų metų golimumabo 100 mg doze gydytiems pacientams buvo 4,1 (95 % PI: 3,6; 4,5), o golimumabo 50 mg doze – 2,5 (95 % PI: 2,0; 3,1).

Piktybiniai navikai

Limfoma

Pagrindinių klinikinių tyrimų metu golimumabu gydytiems pacientams limfomos dažnis buvo didesnis, nei tikėtinas bendrojoje populiacijoje. Šių klinikinių tyrimų kontroliuojamųjų ir nekontroliuojamųjų dalių metu, kai stebėsenos trukmės mediana buvo iki 3 metų, didesnis limfomos dažnis buvo stebėtas golimumabo 100 mg doze gydytiems pacientams, lyginant su gydytaisiais golimumabo 50 mg doze. Limfoma buvo nustatyta 11 tiriamųjų (1 gydymo golimumabo 50 mg doze grupėje ir 10 - golimumabo 100 mg grupėje), jos dažnis (95 % PI) stebėjimo laikotarpiu per 100 tiriamųjų metų golimumabo 50 mg grupėje buvo 0,03 (0,00; 0,15) reiškinio, golimumabo 100 mg grupėje – 0,13 (0,06; 0,24) reiškinio, o placebo grupėje – 0,00 (0,00; 0,57). Dauguma limfomų išsivystė klinikinio tyrimo GO-AFTER metu, į kurį buvo įtraukti jau anksčiau gydyti anti-TNF vaistiniaisiais preparatais, ilgiau sirgę pacientai, arba kurių liga buvo labiau atspari gydymui (žr. 4.4 skyrių).

Kiti nei limfoma piktybiniai navikai

Pagrindinių klinikinių tyrimų kontroliuojamojo periodo bei maždaug 4 metų trukmės stebėsenos laikotarpio metu kitokių, nei limfoma, piktybinių navikų (išskyrus nemelanominį odos vėžį) dažnis gydymo golimumabu ir kontrolinėje grupėse buvo panašus. Maždaug 4 metų trukmės stebėsenos laikotarpio metu kitokių, nei limfoma, piktybinių navikų (išskyrus nemelanominį odos vėžį) dažnis buvo panašus į dažnį bendrojoje populiacijoje.

Pagrindinių klinikinių tyrimų kontroliuojamojo ir nekontroliuojamojo periodų, kai stebėsenos mediana buvo iki 3 metų, metu nemelanominis odos vėžys buvo diagnozuotas 5 placebo grupės, 10 golimumabo 50 mg dozės grupės bei 31 golimumabo 100 mg dozės grupės tiriamųjų, jo dažnis (95 % PI) per 100 tiriamųjų stebėjimo metų buvo 0,36 (0,26; 0,49) atvejų sudėtinėje golimumabo grupėje ir 0,87 (0,28; 2,04) atvejų placebo grupėje.

Pagrindinių klinikinių tyrimų kontroliuojamojo ir nekontroliuojamojo periodų, kai stebėsenos mediana buvo iki 3 metų, metu kiti, nei melanoma, nemelanominis odos vėžys ir limfoma, piktybiniai navikai buvo diagnozuoti 5 placebo grupės, 21 golimumabo 50 mg dozės grupės bei 34 golimumabo 100 mg dozės grupės tiriamųjų, jų dažnis (95 % PI) per 100 tiriamųjų stebėsenos metų buvo 0,48 (0,36; 0,62) atvejo sudėtinėje golimumabo grupėje ir 0,87 (0,28; 2,04) atvejo placebo grupėje (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimai, gauti iš astmos klinikinių tyrimų

Žvalgomajame klinikiniame tyrime dalyvavusiems sunkia nuolatine astma sergantiems pacientams buvo paskirta poodinė įsotinamoji golimumabo dozė (150 % paskirtos gydamosios dozės) 0-ą savaitę, po kurios buvo skiriamos 200 mg, 100 mg arba 50 mg golimumabo dozės po oda kas 4 savaites iki 52-osios savaitės. Aštuoni piktybinių navikų atvejai buvo pastebėti kombinuotoje golimumabo grupėje (n = 230) ir nei vieno tokio atvejo placebo grupėje (n = 79). 1 pacientui pasireiškė limfoma, 2 pacientams – nemelanominis odos vėžys ir 5 pacientams – kiti piktybiniai navikai. Jokio piktybinių navikų tipo specifinio susigrupavimo nepastebėta.

Placebu kontroliuojamoje tyrimo dalyje visų piktybinių navikų dažnis (95 % PI) stebėjimo laikotarpiu per 100 tiriamųjų metų buvo 3,19 (1,38; 6,28) golimumabo grupėje. Šiame tyrime stebėjimo laikotarpiu per 100 tiriamųjų metų golimumabo grupėje limfomos dažnis (95 % PI) buvo 0,40 (0,01; 2,20), nemelanominio odos vėžio – 0,79 (0,10; 2,86) ir kitų piktybinių navikų – 1,99 (0,64; 4,63). Placebo grupėje šių piktybinių navikų dažnis (95 % PI) stebėjimo laikotarpiu per 100 tiriamųjų metų buvo 0,00 (0,00; 2,94). Šio atradimo reikšmingumas nežinomas.

Neurologiniai reiškiniai

Pagrindinių klinikinių tyrimų kontroliuojamojo ir nekontroliuojamojo periodų metu, kai stebėsenos mediana buvo iki 3 metų, didesnis demielinizacijos dažnis buvo stebėtas golimumabo 100 mg doze gydytiems pacientams, lyginant su gydytaisiais golimumabo 50 mg doze (žr. 4.4 skyrių).

Kepenų fermentų kiekio padidėjimas

Pagrindinių RA ir PsA klinikinių tyrimų kontroliuojamojo periodo metu buvo nedidelio ALT kiekio padidėjimo (> 1 ir < 3 kartus aukščiau už viršutinę normos ribą (VNR)) dažnis golimumabo ir kontrolinės grupės pacientams buvo panašus (22,1 % - 27,4 % pacientų); AS ir nr-ašinio SpA klinikinių tyrimų metu nedidelis ALT kiekio padidėjimas buvo dažnesnis golimumabu gydytiems pacientams (26,9 %), negu kontrolinės grupės pacientams (10,6 %). Pagrindinių RA ir PsA klinikinių tyrimų kontroliuojamojo ir nekontroliuojamojo periodų metu, kai stebėsenos mediana buvo maždaug 5 metai, nedidelio ALT kiekio padidėjimo dažnis golimumabu gydytiems pacientams ir kontrolinės grupės pacientams buvo panašus. Golimumabo indukcijos pagrindinių klinikinių tyrimų su OK sergančiais pacientais kontroliuojamojo periodo metu nedidelio ALT kiekio padidėjimo (> 1 ir < 3 kartus aukščiau už VNR) dažnis golimumabo ir kontrolinės grupės pacientams buvo panašus (atitinkamai, 8,0 % ir 6,9 %). Pagrindinių OK klinikinių tyrimų kontroliuojamojo ir nekontroliuojamojo periodų metu, kai stebėsenos trukmės mediana buvo maždaug 2 metai, pacientų, kuriems ALT kiekis padidėjo nedaug, dalis iš OK tyrimo palaikomojo gydymo fazės metu golimumabu gydytų pacientų buvo 24,7 %.

Pagrindinių RA ir AS klinikinių tyrimų kontroliuojamojo periodo metu ALT kiekio padidėjimas ≥ 5 kartus už VNR buvo nedažnas ir daugiau pasitaikė golimumabu gydytiems pacientams (0,4 % - 0,9 %), lyginant su kontrolinės grupės pacientais (0,00 %). Ši tendencija psoriazinio artrito populiacijoje nebuvo pastebėta. Pagrindinių RA, PsA ir AS klinikinių tyrimų kontroliuojamojo ir nekontroliuojamojo periodų metu, kai stebėsenos mediana buvo 5 metai, ALT kiekio padidėjimo ≥ 5 kartus už VNR dažnis golimumabu gydytiems ir kontrolinės grupės pacientams buvo panašus. Įprastai toks kiekio padidėjimas buvo besimptomis ir nukrypimas sumažėdavo arba praeidavo tęsiant ar nutraukiant golimumabo vartojimą arba pakeičiant kartu skiriamą vaistinių preparatų derinį. Nr-ašinio

SpA tyrimo (iki 1 metų trukmės) kontroliuojamojo ir nekontroliuojamojo periodų metu tokių atvejų nepastebėta. Golimumabo indukcijos pagrindinių klinikinių tyrimų su OK sergančiais pacientais kontroliuojamojo periodo metu ALT kiekio padidėjimo ≥ 5 kartus už VNR dažnis golimumabu ir placebo gydytiems pacientams buvo panašus (atitinkamai, 0,3 % ir 1,0 %). Pagrindinių OK klinikinių tyrimų kontroliuojamojo ir nekontroliuojamojo periodų metu, kai stebėsenos trukmės mediana buvo maždaug 2 metai, pacientų, kuriems ALT kiekis padidėjo ≥ 5 kartus už VNR, dalis iš OK tyrimo palaikomojo gydymo fazės metu golimumabu gydytų pacientų buvo 0,8 %.

Pagrindinių RA, PsA, AS ir nr-ašinio SpA klinikinių tyrimų metu vienam RA tyrime dalyvavusiam pacientui, kuriam jau buvo kepenų sutrikimų ir kuris vartojo tyrimo rezultatus galinčius iškreipti vaistus, skyrus golimumabą, pasireiškė neinfekcinis hepatitas kartu su gelta, kuris baigėsi mirtimi. Golimumabo įtaka, kaip prisidedančio ar sunkinančio faktoriaus, negali būti atmesta.

Injekcijos vietos reakcijos

Pagrindinių klinikinių tyrimų kontroliuojamojo periodo metu injekcijos vietos reakcijos pasireiškė 5,4 % golimumabu gydytų pacientų, lyginant su 2,0 % kontrolinės grupės pacientų. Antikūnų prieš golimumabą buvimas gali padidinti injekcijos vietos reakcijų riziką. Didžiausia dalis injekcijos vietos reakcijų buvo lengvos arba vidutinio sunkumo ir dažniausiai pasireiškė injekcijos vietos eritema. Bendrai, dėl injekcijos vietos reakcijų neprireikė nutraukti vaistinio preparato vartojimo.

Kontroliuojamųjų IIb ir (arba) III fazės RA, PsA, AS, nr-ašinio SpA, sunkios nuolatinės astmos klinikinių tyrimų metu bei II ir III fazės OK klinikinių tyrimų metu nė vienam golimumabu gydytam pacientui nepasireiškė anafilaksinė reakcija.

Autoimuniniai antikūnai

Pagrindinių klinikinių tyrimų kontroliuojamojo ir nekontroliuojamojo periodų metu bei per vienerius stebėsenos metus 3,5 % golimumabu gydytų pacientų ir 2,3 % kontrolinės grupės pacientų buvo nustatyti nauji ANA-teigiami atvejai (titrai - 1:160 ar didesni). Anti-dgDNR antikūnų po vienerių stebėsenos metų nustatyta 1,1 % pacientų, kuriems gydymo pradžioje anti-dgDNR nebuvo.

Vaikų populiacija

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas

Golimumabo saugumas buvo tirtas III fazės klinikiniu tyrimu, kuriame dalyvavo 173 JIpa sirgę nuo 2 iki 17 metų amžiaus pacientai. Stebėsenos laikotarpio vidurkis buvo maždaug dveji metai. Šiame tyrime pastebėtų nepageidaujamų reiškinių tipas ir dažnis įprastai buvo panašūs į RA klinikinių tyrimų metu pasireiškusius suaugusiems pacientams.

Opinis kolitas

Golimumabo saugumas buvo tirtas III fazės tyrime su 69-iais 4–17 metų amžiaus pacientais, sergančiais vidutinio sunkumo ar sunkiu aktyviu opiniu kolitu. Šiame tyrime stebėtos nepageidaujamos reakcijos atitiko nustatytus golimumabo saugumo duomenis OK sergantiems suaugusiems pacientams.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

4.9 Perdozavimas

Vienkartinės iki 10 mg/kg dozės į veną buvo vartojamos klinikinio tyrimo metu ir toksiškumas, dėl kurio reikėtų riboti dozę, nepasireiškė. Perdozavus, rekomenduojama stebėti pacientą, ar nepasireikš bet kokie nepageidaujamų reakcijų požymiai ar simptomai ir nedelsiant turi būti pradėtas tinkamas simptominis gydymas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, tumoro nekrozės faktoriaus alfa (TNF α) inhibitoriai, ATC kodas – L04AB06

Veikimo mechanizmas

Golimumabas - žmogaus monokloninis antikūnas, kuris labai specifiskai jungiasi ir sudaro stabilius kompleksus su tirpiomis ir biologiškai aktyviomis transmembraninio žmogaus TNF- α formomis, o tai neleidžia TNF- α prisijungti prie jo receptoriaus.

Farmakodinaminės savybės

Golimumabui surišus žmogaus TNF, buvo neutralizuota TNF- α sukelta žmogaus endotelio ląstelių adhezinės molekulės E-selektino, kraujagyslių ląstelių adhezijos molekulės (KLA-1) ir tarpląstelinės adhezinės molekulės (TLAM)-1 ląstelių paviršiaus ekspresija. *In vitro*, TNF sukelta interleukino (IL)-6, IL-8 ir granulocitų-makrofagų kolonijas stimuliuojančio faktoriaus (GM-KSF) sekrecija iš žmogaus endotelio ląstelių taip pat buvo slopinama golimumabo.

Stebėtas C reaktyviojo baltymo (CRP) lygio pagerėjimas, palyginus su placebo grupe, ir gydant Simponi, nuo gydymo pradžios reikšmingai sumažėjo IL-6, ILAM-1, matrikso-metaloproteinazės (MMP)-3 ir kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (KEAF) kiekis kraujo serume lyginant su kontroliniu gydymu. Taip pat, RA ir AS sergantiems pacientams sumažėjo TNF- α kiekis, o psoriazinio artritu sergantiems pacientams sumažėjo IL-8 kiekis. Pradėjus gydymą Simponi, šie pokyčiai buvo pastebėti pirmojo vertinimo metu (4-ą savaitę) ir išliko 24 savaites.

Klinikinis veiksmingumas

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas

Simponi saugumas ir veiksmingumas buvo vertintas atsitiktinių imčių, dvigubai aklo, placebo kontroliuoto, pasitraukimo klinikinio tyrimo (GO-KIDS) metu, kuriame dalyvavo 173 vaikai (nuo 2 iki 17 metų amžiaus), sirgę aktyviu JIa su ne mažiau kaip 5 patologiškai aktyviais sąnariais ir nepakankamai reagavę į gydymą MTX. JIa sirgę vaikai, kurių liga apėmė daug sąnarių (pagal reumatoidinį faktorių seropozityvus arba seronegatyvus poliartritas, užsitęsęs oligoartritas, jaunatvinis psoriazinis artritas arba sisteminis JIa be jokių tuo metu esančių sisteminių simptomų) buvo įtraukti į tyrimą. Prieš pradedant tyrimą patologiškai aktyvių sąnarių skaičiaus mediana buvo 12, o CRP mediana buvo 0,17 mg/dl.

Pirmoji šio tyrimo dalis buvo 16 savaičių trukmės atvirosi fazė, kurios metu 173 tiriamieji vaikai buvo gydomi Simponi 30 mg/m² (ne daugiau kaip 50 mg) doze po oda kas 4 savaites ir MTX. 154 vaikai, kuriems 16-ąją savaitę gautas Amerikos reumatologijos kolegijos (ARK) Ped 30 atsakas, pradėjo antrąją, atsitiktinių imčių ir pasitraukimo, šio tyrimo dalį, kurios metu kas 4 savaites jie buvo gydomi Simponi 30 mg/m² (ne daugiau kaip 50 mg) dozės ir MTX deriniu arba placebo ir MTX deriniu. Po ligos paūmėjimo vaikai buvo gydomi Simponi 30 mg/m² (ne daugiau kaip 50 mg) dozės ir MTX deriniu. 48-ąją savaitę vaikai buvo įtraukti į ilgalaikį tęstinį tyrimą.

Šio tyrimo metu ARK Ped 30, 50, 70 ar 90 atsaką vaikai patyrė nuo 4-osios savaitės.

16-ąją savaitę 87 % vaikų buvo patyrę ARK Ped 30 atsaką, 79 % - ARK Ped 50 atsaką, 66 % - ARK Ped 70 atsaką, o 36 % - ARK Ped 90 atsaką. 16-ąją savaitę 34 % vaikų liga buvo neaktyvi, kuri apibrėžiama kaip visų išvardintų sąlygų buvimas: nė vieno sąnario su aktyviu artritu; nėra karščiavimo, išbėrimo, serozito, splenomegalijos, hepatomegalijos ar JIa priskirtinos generalizuotos limfadenopatijos; nėra aktyvaus uveito; normalus ENG (< 20 mm/val.) arba CRP (< 1,0 mg/dl); gydytojo bendrasis ligos aktyvumo įvertinimas ($\leq$ 5 mm pagal VAS); rytinio sustingimo trukmė mažesnė kaip 15 minučių.

Įrodyta, kad 16-ąją savaitę, lyginant su būkle prieš pradedant tyrimą, kliniškai reikšmingai pagerėjo visi ARK Ped komponentai (žr. 3 lentelę).

3 lentelė

ARK Ped komponentų pagerėjimas 16-ąją savaitę^a, lyginant su būkle prieš pradedant tyrimą

	Pagerėjimo procento mediana
	Simponi 30 mg/m ² n ^b = 173
Gydytojo bendrasis ligos įvertinimas (VAS ^c 0-10 cm)	88 %
Tiriamąjo ar tėvo bendrasis geros savijautos įvertinimas (VAS 0-10 cm)	67 %
Patologiškai aktyvių sąnarių skaičius	92 %
Sąnarių, kurių judrumas yra apribotas, skaičius	80 %
Fizinė funkcija pagal CHAQ ^d	50 %
ENG (mm/h) ^e	33 %

^a prieš pradedant tyrimą = 0-nė savaitė

^b "n" parodo į tyrimą įtrauktus pacientus

^c VAS: Vizualinės analogijos skalė (angl. *Visual Analogue Scale*)

^d CHAQ: Vaikų sveikatos įvertinimo klausimynas (angl. *Child Health Assessment Questionnaire*)

^e ENG (mm/h): eritrocitų nusėdimo greitis (milimetrai per valandą)

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo vaikų, kurie 16-ąją savaitę buvo patyrę ARK Ped 30 atsaką ir nuo 16-osios iki 48-osios savaitės nepatyrę ligos paūmėjimų, dalis procentais ir ji nebuvo pasiekta. Dauguma vaikų nuo 16-osios iki 48-osios savaitės ligos paūmėjimų nepatyrė (59 % Simponi ir MTX derinio bei 53 % placebo ir MTX derinio grupėse; p reikšmė = 0,41).

Pagrindinės vertinamosios baigties iš anksto numatyta analize pagal pradinę CRB koncentraciją (≥ 1 mg/dl palyginus su < 1 mg/dl) įrodyta, kad tarp tiriamųjų, kurių organizme prieš pradedant tyrimą buvo nustatyta ≥ 1 mg/dl CRB koncentracija, placebo ir MTX deriniu gydytiems tiriamiesiems ligos paūmėjimas pasitaikė dažniau, nei gydytiems Simponi ir MTX deriniu (87 % ir 40 %; p = 0,0068).

48-ąją savaitę 53 % vaikų gydymo Simponi + MTX deriniu grupėje ir 55 % vaikų gydymo placebo ir MTX deriniu grupėje patyrė ARK Ped 30 atsaką, o 40 % vaikų gydymo Simponi + MTX deriniu grupėje ir 28 % vaikų gydymo placebo ir MTX deriniu grupėje liga tapo neaktyvi.

Suaugusiųjų reumatoidinis artritas

Simponi veiksmingumas buvo įrodytas trijuose daugiacentriuose, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotuose, placebo kontroliuojamuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo daugiau kaip 1500 pacientų, ≥ 18 metų amžiaus, kurie bent 3 mėnesius prieš atranką sirgo vidutinio sunkumo arba sunkiu aktyviu RA, diagnozuotu pagal Amerikos reumatologijos kolegijos (ARK) kriterijus. Šių pacientų bent 4 sąnariai buvo sutinę ir 4 sąnariai buvo skausmingi. Kas 4 savaites po oda buvo leidžiamas Simponi arba placebo.

GO-FORWARD tyrime buvo vertinami 444 pacientai, kurie sirgo aktyviu RA nepaisant, vartojamos mažiausiai 15 mg/per savaitę MTX dozės ir kurie anksčiau nebuvo gydyti anti-TNF preparatu. Pacientams buvo skiriama placebo ir MTX derinys, 50 mg Simponi ir MTX derinys, 100 mg Simponi ir MTX derinys arba 100 mg Simponi ir placebo derinys. Placebo ir MTX derinį vartojusiems pacientams šis gydymas po 24-osios savaitės buvo pakeistas 50 mg Simponi ir MTX deriniu. Nuo 52-osios savaitės pacientai pradėjo dalyvauti atviraime ilgalaikiame tyrimo tęsinyje.

GO-AFTER tyrime buvo vertinti 445 pacientai, kurie anksčiau buvo gydyti vienu ar daugiau anti-TNF preparatu – adalimumabu, etanerceptu arba infliksimabu. Pacientams atsitiktine tvarka buvo skiriamas placebo, 50 mg Simponi arba 100 mg Simponi. Tyrimo metu pacientams buvo leista tęsti gydymą ligą modifikuojančiais vaistais nuo reumato (LMVNR) - MTX, sulfasalazinu (SSZ) ir/arba hidroksichlorokvinu (HQC). Nurodytos ankstesnio gydymo anti-TNF preparatais nutraukimo priežastys buvo veiksmingumo stoka (58 %), netoleravimas (13 %) bei/ar kitos priežastys, nesusiję su saugumu ar veiksmingumu (29 %, dažniausiai - finansinės priežastys).

GO-BEFORE tyrime buvo vertinti 637 aktyviu RA sirgę pacientai, kurie nebuvo vartoję MTX ir nebuvo gydyti anti-TNF preparatu. Pacientams atsitiktine tvarka buvo paskirta vartoti arba placebą + MTX, arba Simponi 50 mg + MTX, arba Simponi 100 mg + MTX, arba Simponi 100 mg + placebo. 52-ąją savaitę pacientai pradėjo atvirą ilgalaikį tyrimo tęsinį, kurio metu vartojusiems placebą + MTX ir turėjusiems bent 1 skaudamą ar patinusį sąnarį pacientams šis gydymas buvo pakeistas gydymu Simponi 50 mg + MTX.

(Bendri) pagrindiniai GO-FORWARD tyrimo tikslai buvo pacientų, kuriems 14-ąją savaitę pasireiškė atsakas pagal ARK 20, dalis procentais ir būklės pagerėjimas 24-ąją savaitę pagal sveikatos vertinimo klausimyną (SVK), lyginant su būkle gydymo pradžioje. Pagrindinis GO-AFTER tyrimo tikslas buvo pacientų, kuriems 14-ąją savaitę pasireiškė atsakas pagal ARK 20, dalis procentais. (Bendri) pagrindiniai GO-BEFORE tyrimo tikslai buvo pacientų, kuriems 24-ąją savaitę pasireiškė atsakas pagal ARK 50, dalis procentais ir van der Heijde modifikuoto Sharp (vdH-S) balų pokytis 52-ąją savaitę, lyginant su balais gydymo pradžioje. Kartu su pagrindiniais tyrimo tikslais papildomai buvo įvertinamas gydymo Simponi poveikis artrito požymiams ir simptomams, radiografiniam atsakui, fizinei funkcijai ir su sveikata susijusiai gyvenimo kokybei.

Klinikinių tyrimų GO-FORWARD ir GO-BEFORE metu iki 104-osios savaitės ir klinikinio tyrimo GO-AFTER metu iki 24-osios savaitės skiriant 50 mg ir 100 mg Simponi derinius su MTX, kliniškai reikšmingo veiksmingumo skirtumo iš esmės nepastebėta. Kiekvieno iš paminėtų RA klinikinių tyrimų ilgalaikio pratęsimo metu, atsižvelgiant į tyrimo schemą, tyrimą atliekantis gydytojas savo nuožiūra galėjo keisti 50 mg ir 100 mg Simponi dozes vieną kita.

Požymiai ir simptomai

Pagrindiniai ARK rezultatai 14-ąją, 24-ąją ir 52-ąją savaitėmis, vartojant Simponi 50 mg dozę GO-FORWARD, GO-AFTER ir GO-BEFORE tyrimų metu, yra nurodyti 4 lentelėje ir aprašyti toliau. Atsakas buvo stebėtas pirmojo vertinimo metu (4-ą savaitę) po gydymo Simponi pradžios.

Iš 89 tiriamųjų, kurie buvo GO-FORWARD tyrimo metu randomizuoti vartoti 50 mg Simponi ir MTX derinį, 104-ąją savaitę vis dar buvo gydomi 48 tiriamieji. Iš jų 104-ąją savaitę atsakas pagal ARK 20 buvo 40 pacientų, pagal ARK 50 – 33 pacientams, o pagal ARK 70 – 24 pacientams. Šiame tyrime likusiems dalyvauti ir gydytiems Simponi pacientams nuo 104-osios iki 256-osios savaitės buvo stebėti panašūs ARK 20/50/70 atsakų dažniai.

GO-AFTER tyrimo metu pacientų, kuriems buvo atsakas pagal ARK 20, skaičius procentais buvo didesnis gydytiems Simponi, negu gydytiems placebo, nepriklausomai nuo priežasties, dėl kurios buvo nutrauktas ankstesnis gydymas vienu ar keliais anti-TNF preparatais.

4 lentelė
Pagrindiniai tyrimų GO-FORWARD, GO-AFTER ir GO-BEFORE kontroliuotų dalių
veiksmingumo rezultatai

	GO-FORWARD Aktyvus RA, nepaisant gydymo MTX		GO-AFTER Aktyvus RA, anksčiau gydytas vienu ar daugiau anti-TNF preparatu		GO-BEFORE Aktyvus RA, negydytas MTX	
	Placebas + MTX	Simponi 50 mg + MTX	Placebas	Simponi 50 mg	Placebas + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n ^a	133	89	150	147	160	159
Pacientai, kuriems buvo atsakas į gydymą (%)						
ARK 20						
14-oji savaitė	33 %	55 %*	18 %	35 %*	NA	NA
24-oji savaitė	28 %	60 %*	16 %	31 % p = 0,002	49 %	62 %
52-oji savaitė	NA	NA	NA	NA	52 %	60 %
ARK 50						
14-oji savaitė	10 %	35 %*	7 %	15 % p = 0,021	NA	NA
24-oji savaitė	14 %	37 %*	4 %	16 %*	29 %	40 %
52-oji savaitė	NA	NA	NA	NA	36 %	42 %
ARK 70						
14-oji savaitė	4 %	14 % p = 0,008	2 %	10 % p = 0,005	NA	NA
24-oji savaitė	5 %	20 %*	2 %	9 % p = 0,009	16 %	24 %
52-oji savaitė	NA	NA	NA	NA	22 %	28 %

^a n atspindi atsitiktinai atrinktus pacientus; pacientų skaičius, vertintas pagal kiekvieną tyrimo tikslą, gali kisti priklausomai nuo vertinimo laiko

* p ≤ 0,001

NA: Neaktuali

Tyrimė GO-BEFORE dalyvavusių pacientų, sirgusių vidutinio sunkumo arba sunkiu reumatoidiniu artritu (sudėtinė Simponi 50 mg ir 100 mg + MTX grupė palyginta su vienu MTX pagal ARK 50), pagrindinė analizė 24-ąją savaitę nebuvo statistiškai svarbi (p = 0,053). 52-ąją savaitę bendrojoje populiacijoje, Simponi 50 mg + MTX vartojusiųjų grupėje pacientų dalis procentais, kuriai pasireiškė ARK atsakas, paprastai buvo didesnė, bet ne reikšmingai skirtinga, lyginant su viena MTX vartojusiais pacientais (žr. 4 lentelę). Buvo atliktos papildomos analizės pogrupiuose, atspindinčiuose nurodytą sunkiu, aktyviu ir progresuojančiu RA sergančių pacientų populiaciją. Bendrai paėmus, buvo įrodytas didesnis Simponi 50 mg + MTX poveikis už vieno MTX poveikį nurodytoje populiacijoje, lyginant su bendrąja populiacija.

GO-FORWARD ir GO-AFTER tyrimuose, kliniškai reikšmingas ir statistiškai reikšmingas atsakas ligos aktyvumo skalėje (LAS)28 buvo stebimas kiekvienu iš anksto nustatytu laikotarpiu 14-ą ir 24-ą savaitę (p ≤ 0,001). Pacientams, kurie buvo gydomi Simponi nuo pat randomizacijos klinikinio tyrimo pradžioje, atsakas ligos aktyvumo skalėje (LAS)28 išliko iki 104-osios savaitės. Šiame tyrime likusiems dalyvauti ir gydytiems Simponi pacientams nuo 104-osios iki 256-osios savaitės buvo stebėtas panašus LAS28 atsakas.

Tyrimo GO-BEFORE metu buvo matuojamas pagrindinis klinikinis atsakas, apibrėžtas kaip ARK 70 atsako palaikymas 6 mėnesius iš eilės. 52-ąją savaitę 15 % Simponi 50 mg + MTX grupės pacientų pasiekė pagrindinį klinikinį atsaką, lyginant su 7 % pacientų placebo + MTX grupėje (p = 0,018). Iš 159 tiriamųjų, randomizuotų vartoti Simponi 50 mg + MTX, 104-ąją savaitę vis dar buvo gydomi 96 tiriamieji. Iš jų 104-ąją savaitę atsakas pagal ARK 20 buvo 85 pacientams, pagal ARK 50 –

66 pacientams, o pagal ARK 70 – 53 pacientams. Šiame tyrime likusiems dalyvauti ir gydytiems Simponi pacientams nuo 104-osios iki 256-osios savaitės buvo stebėti panašūs atsakų ARK 20/50/70 dažniai.

Rentgenologinis atsakas

Tyrime GO-BEFORE vdH-S balo pokytis nuo pradinio, struktūrinio pažeidimo sudėtinis balas, kuris, rentgenologiniu tyrimu išmatavus riešo ir pėdų sąnarių erozijų skaičių ir dydžius bei sąnarinio tarpo susiaurėjimą, buvo naudojamas įvertinti struktūrinio pažeidimo laipsnį. Svarbiausi 52-osios savaitės rezultatai, gauti vartojusių Simponi 50 mg dozę pacientų grupėje, išdėstyti 5 lentelėje.

Pacientų skaičius, kuriems naujų erozijų neatsirado arba bendrojo vdH-S balo pokytis nuo pradinio buvo lygus arba mažesnis už 0, buvo reikšmingai didesnis gydymo Simponi grupėje, lyginant su kontroline grupe ($p = 0,003$). 52-ąją savaitę stebėti rentgenologiniai poveikiai iki 104-osios savaitės išliko. Šiame tyrime likusiems dalyvauti ir gydytiems Simponi pacientams nuo 104-osios iki 256-osios savaitės buvo stebėti panašūs rentgenologiniai poveikiai.

5 lentelė

Bendrojo vdH-S balo pokyčių, lyginant su pradiniu, rentgenologinis vidurkis (SD) 52-ąją savaitę bendrojoje tyrimo GO-BEFORE populiacijoje

	Placebas + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n ^a	160	159
Bendras balas		
Prieš pradedant tyrimą	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Pokytis nuo pradinio	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Erozijos balai		
Prieš pradedant tyrimą	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Pokytis nuo pradinio	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
Sąnarinio tarpo susiaurėjimo balai		
Prieš pradedant tyrimą	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Pokytis nuo pradinio	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

^a n parodo randomizuotų pacientų skaičių

* $p = 0,015$

** $p = 0,044$

Fizinė funkcija ir su sveikata susijusi gyvenimo kokybė

Fizinė funkcija ir neįgalumas buvo vertinami kaip atskiras GO-FORWARD ir GO-AFTER tyrimų tikslas pagal sveikatos vertinimo klausimyno neįgalumo rodiklį (SVK NR). Šių tyrimų metu Simponi sąlygojo kliniškai reikšmingą ir statistiškai reikšmingą būklės pagerėjimą pagal SVK NR nuo pradinės būklės lyginant su kontroline grupe 24-ą savaitę. Pacientams, kurie buvo gydomi Simponi nuo pat randomizacijos klinikinio tyrimo pradžioje, būklės gerėjimas pagal SVK NR išliko iki 104-osios savaitės. Šiame tyrime likusiems dalyvauti ir gydytiems Simponi pacientams nuo 104-osios iki 256-osios savaitės buvo stebėtas panašus būklės gerėjimas pagal SVK NR.

GO-FORWARD tyrimo metu 24-ąją savaitę stebėtas kliniškai reikšmingas ir statistiškai reikšmingas gyvenimo kokybės, susijusios su sveikata, pagerėjimas, įvertintas pagal sveikatos tyrimo SF-36 fizinių komponentų rezultatus, pacientams, gydytiems Simponi lyginant su gavusiais placebo. Pacientams, kurie buvo gydomi Simponi nuo pat randomizacijos klinikinio tyrimo pradžioje, SF-36 fizinių komponentų gerėjimas išliko iki 104-osios savaitės. Šiame tyrime likusiems dalyvauti ir gydytiems Simponi pacientams nuo 104-osios iki 256-osios savaitės buvo stebėtas panašus SF-36 fizinių komponentų gerėjimas. GO-FORWARD ir GO-AFTER tyrimų metu pastebėtas statistiškai reikšmingas nuovargio sumažėjimas pagal lėtinės ligos gydymo funkcinio įvertinimo klausimyno nuovargio skalę (FACIT-F).

Suaugusiųjų psoriazinis artritas

Simponi saugumas ir veiksmingumas buvo vertinti daugiacentriame, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotame, placebo kontroliuojamame tyrime GO-REVEAL, kuriame dalyvavo 405 suaugę pacientai,

sergantys aktyviu PsA (≥ 3 sutinę sąnariai ir ≥ 3 skausmingi sąnariai), gydomi nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU) ar ligą modifikuojančiais vaistais nuo reumato (LMVNR). Šiame tyrime dalyvavę pacientai mažiausiai 6 mėnesius sirgo PsA ir bent lengva psoriaze. Įtraukti buvo visų potipių psoriazinio artritu sergantys pacientai, taip pat dauginiu artritu be reumatoidinių mazgų (43 %), asimetriniu periferiniu artritu (30 %), tolimųjų tarppirštakaulinių (TTP) sąnarių artritu (15 %), spondilitu su periferiniu artritu (11 %) ir luošinančiu artritu (1 %). Prieš tai gydymas anti-TNF preparatu nebuvo leidžiamas. Simponi arba placebo po oda buvo leidžiama kas 4 savaites. Pacientams atsikirtine tvarka buvo paskirtas placebo, 50 mg Simponi arba 100 mg Simponi. Placebą vartojusiems pacientams po 24-osios savaitės vietoje jo buvo paskirta Simponi 50 mg dozė. 52-ąją savaitę pacientai pradėjo dalyvauti atviraime ilgalaikiame tyrimo tęsinyje. Apytikriai keturiasdešimt aštuoni procentai pacientų toliau buvo gydomi pastoviomis metotreksato dozėmis (≤ 25 mg per savaitę). Bendri pagrindiniai tyrimo tikslai buvo pacientų, kurie 14-ą savaitę pasiekė atsaką pagal ARK 20, dalis procentais ir bendro pagal PsA modifikuoto vdH-S balo pokytis 24-ąją savaitę, lyginant su buvusiu prieš pradedant tyrimą.

Apibendrinant, kliniškai reikšmingų veiksmingumo skirtumų, skiriant 50 mg ir 100 mg dozes, iki 104-osios savaitės nestebėta. Atsižvelgiant į tyrimo schemą, ilgalaikio pratęsimo metu jame dalyvaujantiems pacientams tyrimą atliekantis gydytojas savo nuožiūra galėjo keisti 50 mg ir 100 mg Simponi dozes vieną kita.

Požymiai ir simptomai

Pagrindiniai rezultatai 14-ąją ir 24-ąją savaitėmis, vartojant 50 mg dozę, pateikti 6 lentelėje ir aprašyti toliau.

6 lentelė
Pagrindiniai veiksmingumo rezultatai GO-REVEAL tyrime

	Placebas	Simponi 50 mg*
n ^a	113	146
Pacientai, kuriems buvo atsakas į gydymą (%)		
ARK 20		
14-oji savaitė	9 %	51 %
24-oji savaitė	12 %	52 %
ARK 50		
14-oji savaitė	2 %	30 %
24-oji savaitė	4 %	32 %
ARK 70		
14-oji savaitė	1 %	12 %
24-oji savaitė	1 %	19 %
PPSI^b 75^c		
14-oji savaitė	3 %	40 %
24-oji savaitė	1 %	56 %

* p < 0,05 visiems palyginimams;

^a n parodo atsikirtinai atrinktus pacientus; pacientų skaičius, vertintas pagal kiekvieną tikslą, gali kisti priklausomai nuo vertinimo laiko.

^b Psoriazės plotas ir sunkumo indeksas

^c paremtas pacientų poaibiu, kuriems buvo pažeista ≥ 3 % KPP gydymo pradžioje, 79 pacientai (69,9 %) placebo grupėje ir 109 (74,3 %) grupėje, gydytoje 50 mg Simponi doze.

Pradėjus vartoti Simponi, pagerėjimas buvo pastebėtas pirmojo vertinimo metu (4-ą savaitę). Panašus atsakas pagal ARK 20 buvo pastebėtas 14-ąją savaitę pacientams, sergantiems šiais PsA potipiais - dauginiu artritu be reumatoidinių mazgų ir asimetriniu periferiniu artritu. Kitais PsA potipiais sergančių pacientų skaičius buvo per mažas, kad būtų galima daryti reikšmingą vertinimą. Simponi gydytų pacientų grupėse atsakas į gydymą buvo panašus, nepriklausomai nuo to, ar kartu buvo vartojamas MTX. Iš 146 pacientų, kuriems atsikirtine tvarka buvo paskirta vartoti Simponi 50 mg, 104-ąją savaitę vis dar buvo taip gydomi 70 pacientų. Iš šių 70 pacientų atsakas į gydymą pagal ARK20, AKR50 ir ARK70 pasireiškė, atitinkamai, 64, 46 ir 31 pacientui. Šiame tyrime

likusiems dalyvauti ir gydytiems Simponi pacientams nuo 104-osios iki 256-osios savaitės buvo stebėti panašūs atsakų ARK 20/50/70 dažniai.

Statistiškai reikšmingas atsakas pagal LAS28 taip pat buvo stebėtas 14-ąją ir 24-ąją savaitėmis ($p < 0,05$).

Simponi gydytiems pacientams 24-ąją savaitę buvo stebėtas psoriazinio artrito periferinio aktyvumo charakteristikų (pvz. sutinusių sąnarių skaičiaus, skausmingų arba jautrių sąnarių skaičiaus, daktilito ir entezito) pagerėjimas. Gydytas Simponi reikšmingai pagerino fizinę funkciją, vertinant pagal SVK NR, taip pat žymiai pagerino su sveikata susijusią gyvenimo kokybę, vertinant pagal SF-36 fizinių ir protinių komponentų rezultatus. Pacientams, kuriems visą laiką buvo taikytas toks gydymas Simponi, koks buvo atsitiktine tvarka paskirtas tyrimo pradžioje, atsakas į gydymą pagal LAS28 ir SVK NR išliko iki pat 104-osios savaitės. Šiame tyrime likusiems dalyvauti ir gydytiems Simponi pacientams nuo 104-osios iki 256-osios savaitės buvo stebėti panašūs atsakai pagal LAS28 ir SVK NR.

Rentgenologinis atsakas

Struktūriniai pažeidimai rankose ir kojose buvo įvertinti rentgenologiniu tyrimu nustatant vdH-S balo, modifikuoto pagal PsA pridodant plaštakų tolimuosius tarppirštakaulinius (TTP) sąnarius, pokytį, lyginant su buvusiu prieš pradedant klinikinį tyrimą.

24-ąją savaitę gydymas Simponi 50 mg doze sumažino periferinių sąnarių pažeidimo progresavimo greitį, lyginant su gydymu placebo, matuojant bendro modifikuoto vdH-S balo pokytį nuo buvusio prieš pradedant tyrimą (balo vidurkis $\pm$ SD buvo $0,27 \pm 1,3$ placebo grupėje, lyginant su $-0,16 \pm 1,3$ Simponi grupėje; $p = 0,011$). Iš 146 pacientų, kuriems atsitiktine tvarka buvo paskirta vartoti Simponi 50 mg dozė, 52-ąją savaitę buvo turimi 126 pacientų rentgenologinio tyrimo duomenys, iš kurių 77 % ligos progresavimo nuo tyrimo pradžios nenustatyta. 104-ąją savaitę buvo turimi 114 pacientų rentgenologinio tyrimo duomenys, iš kurių 77 % ligos progresavimo nuo tyrimo pradžios nenustatyta. Panašiai daliai likusių dalyvauti šiame tyrime ir gydytų Simponi pacientų nuo 104-osios iki 256-osios savaitės ligos progresavimo, lyginant su pradine būkle, nenustatyta.

Vaikų opinis kolitas

Simponi saugumas ir veiksmingumas buvo vertinami III fazės daugiacentriame atvirajame tyrime (PURSUIT 2), į kurį buvo įtraukiami 2–17 metų vaikai, sergantys vidutinio sunkumo arba sunkiu aktyviu OK, apibrėžtu kaip pradinis visas Mayo skalės balas nuo 6 iki 12 balų imtinai ir 2 ar daugiau endoskopijos subskalės balų. Vaikai, kurie anksčiau buvo gydyti anti-TNF- α vaistiniaisiais preparatais, tyrime dalyvauti negalėjo. Dauguma iš 69 dalyvių (97,1 %) vartojo su OK susijusius vaistinius preparatus (kortikosteroidus, imunomodulatorius ir [arba] 5-ASA); 52,2 % dalyvių vartojo kortikosteroidus ir 88,4 % vartojo geriamąjį 5-ASA. Vidutinis dalyvių amžius buvo 13,4 metų (intervalas 4–17). 53,6 % (37) dalyvių buvo moteriškos lyties. Vidutinis svoris buvo 52,4 kg (intervalas 16–107). Visai golimumabo populiacijai būdingos pradinės ligos charakteristikos buvo būdingos ir vaikams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkiu aktyviu OK.

Indukcijos fazės metu (0–6 savaitę) vaikai 0-inę ir 2-ąją savaitę pagal kūno svorį vartojo golimumabo po oda. Vaikai, kurie svėrė ≥ 45 kg, 0-inę savaitę vartojo fiksuotas 200 mg indukcinės dozės po oda ir 2-ąją savaitę - 100 mg fiksuotas dozės po oda Mažiau kaip 45 kg svėrę vaikai 0-inę savaitę vartojo pagal kūno paviršiaus plotą pakoreguotas indukcinės 120 mg/m² (iki didžiausios 200 mg) dozės po oda ir 2-ąją savaitę - 60 mg/m² (iki didžiausios 100 mg) dozės po oda. Saugumas ir veiksmingumas vaikams buvo vertinami 6-ąją savaitę.

Palaikomojo gydymo fazės metu (6–54 savaitę), vaikai, kuriems pasireiškė atsakas į gydymą golimumabu (visos Mayo skalės balo sumažėjimas ≥ 30 % ir ≥ 3 balais nuo pradinio vertinimo su arba nuo pradinio vertinimo ≥ 1 balu sumažėjusiu kraujavimu iš išangės subskalės balu, arba kai kraujavimo iš išangės subskalės balas yra 0 ar 1 endoskopijos subskalės balą vertinant vietoje), toliau iki 50-osios savaitės kas 4 savaites vartojo po 100 mg golimumabo po oda (≥ 45 kg sveriantys vaikai) arba po 60 mg/m² (mažiau kaip 45 kg sveriantys vaikai). Tiems vaikams, kuriems 6-ąją savaitę nepasireiškė klinikinis atsakas, 6-ąją ir 10-ąją savaitę galėjo būti skiriamos papildomos dozės ir po to 14-ąją savaitę buvo vertinamas atsakas siekiant įvertinti, ar tęsti jų gydymą golimumabu kas 4 savaites

iki 50-osios savaitės. Iš 41 į palaikomojo gydymo fazę įtraukto vaiko, 54-ąją savaitę tyrime buvo likę 39 vaikai (jiems buvo nustatytas visos *Mayo* skalės veiksmingumo balas).

Pirminė klinikinė remisija, išmatuotos naudojant *Mayo* skalę, vertinamoji baigtis buvo apibrėžta kaip ≤ 2 *Mayo* skalės balai, be individualaus > 1 subskalės balo (remiantis vietinio endoskopoautojo priskirtu *Mayo* endoskopijos subskalės balu). Bendrai 22 (31,9 %) vaikams 6-ąją savaitę pasireiškė klinikinė remisija. 54-ąją savaitę klinikinė remisija buvo 31,7 % tiriamųjų, kuriems 6-ąją savaitę buvo klinikinis atsakas.

7 lentelė
Pagrindiniai tyrimų PURSUIT 2 – *Induction* ir PURSUIT 2 – *Maintenance* veiksmingumo rezultatai

PURSUIT 2 – <i>Induction</i>	
Pirminė vertinamoji baigtis	Simponi N=69
Tiriamieji, kuriems pasireiškė klinikinė remisija, vertinant pagal <i>Mayo</i> skalės balą 6-ąją savaitę ^a	22 (31,9 %)
Svarbiausios antrinės vertinamosios baigtys	
Tiriamieji, kuriems 6-ąją savaitę nustatytas klinikinis atsakas ^b	39 (56,5 %)
Tiriamieji, kuriems 6-ąją savaitę nustatytas endoskopinis gijimas ^c	28 (40,6 %)
PURSUIT 2 – <i>Maintenance</i>	
Svarbiausios antrinės vertinamosios baigtys	Simponi N=41
Tiriamieji, kuriems pasireiškė klinikinė remisija, vertinant pagal <i>Mayo</i> skalės balą 54-ąją savaitę ^{a,c}	13 (31,7 %)
Tiriamieji, kuriems 54-ąją savaitę buvo nustatytas endoskopinis gijimas ^c	15 (36,6 %)
Tiriamieji, kuriems klinikinė remisija buvo 6-ąją savaitę ir kuriems klinikinė remisija buvo 54-ąją savaitę, vertinant pagal <i>Mayo</i> skalės balą ^{a,d,e}	12 (54,5 %)

N = pacientų skaičius

^a Klinikinė remisija apibrėžiama kaip ≤ 2 *Mayo* skalės balas be individualių didesnių už 1 subskalės balų.

^b Klinikinis atsakas apibrėžtas kaip *Mayo* skalės balo sumažėjimas ≥ 30 % ir ≥ 3 balais nuo pradinio vertinimo su arba nuo pradinio vertinimo ≥ 1 balu sumažėjusiu kraujavimo iš išangės subskalės balu, arba kai kraujavimo iš išangės subskalės balas yra 0 ar 1.

^c Endoskopinis gijimas apibrėžiamas kaip endoskopijos subskalės balas 0 arba 1, remiantis vietoje atlikta endoskopija.

^d Vardiklis yra tiriamieji, kuriems 6-ąją savaitę buvo klinikinė remisija.

^e Buvo laikoma, kad tiriamiesiems, kuriems 54-ąją savaitę trūko endoskopijos balo, nebuvo klinikinės remisijos.

Suaugusiųjų opinis kolitas

Simponi veiksmingumas buvo vertinamas dviejų atsitiktinių imčių, dvigubai koduotų, placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų su suaugusiais pacientais metu.

Indukcijos tyrimo (*PURSUIT-Induction*) metu buvo vertinami pacientai, sirgę vidutinio sunkumo arba sunkiu aktyviu opiniu kolitu (nuo 6 iki 12 balų pagal *Mayo* skalę; 2 ar daugiau endoskopijos subskalės balų), kurių atsakas į įprastą gydymą buvo nepakankamas arba kurie tokio gydymo visai netoleravo, arba kurie buvo priklausomi nuo kortikosteroidų. Atliekant klinikinio tyrimo dozės patvirtinimo dalį, 761 pacientui atsitiktine tvarka buvo paskirtas gydymas arba 400 mg Simponi doze po oda 0-inę savaitę ir 200 mg doze 2-ąją savaitę, arba 200 mg Simponi doze po oda 0-inę savaitę ir 100 mg doze 2-ąją savaitę, arba placebo po oda 0-inę ir 2-ąją savaitėmis. Buvo leidžiama kartu vartoti pastovias per burną vartojamų aminosalicilatų, kortikosteroidų ir (arba) imunomoduliatorių dozes. Šio klinikinio tyrimo metu buvo įvertintas Simponi veiksmingumas iki 6-osios savaitės.

Palaikomojo gydymo klinikinio tyrimo (*PURSUIT-Maintenance*) rezultatai buvo pagrįsti 456 pacientų, kuriems pasireiškė klinikinis atsakas į ankstesnį indukcinį gydymą Simponi, vertinimu.

Atsitiktine tvarka pacientams buvo paskirtas gydymas kas 4 savaites suleidžiant po oda arba 50 mg Simponi, arba 100 mg Simponi, arba placebo dozę. Buvo leidžiama kartu vartoti pastovias per burną vartojamų aminosalicilatų ir (arba) imunomoduliatorių dozes. Nuo palaikomojo gydymo klinikinio tyrimo pradžios kortikosteroidų dozės buvo palaipsniui mažinamos. Šio klinikinio tyrimo metu buvo įvertintas Simponi veiksmingumas iki 54-osios savaitės. Pacientai, kurie iki 54-osios savaitės užbaigė palaikomojo gydymo tyrimą, toliau buvo gydomi klinikinio tyrimo pratęsimu, kurio metu veiksmingumas buvo vertintas iki 216-osios savaitės. Klinikinio tyrimo pratęsimu veiksmingumo vertinimas buvo grindžiamas kortikosteroidų vartojimo pokyčiais, Gydytojo bendruoju ligos aktyvumo vertinimu (GBV) ir gyvenimo kokybės pagerėjimu, matuojamu Uždegiminės žarnyno ligos klausimynu (*angl. Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ*).

8 lentelė
Svarbiausi klinikinių tyrimų *PURSUIT* - Induction ir *PURSUIT* - Maintenance veiksmingumo rezultatai

Rezultatai			
PURSUIT-Induction			
	Placebas N = 251	Simponi 200/100 mg N = 253	
Pacientų dalis procentais			
Pacientai, kuriems 6-ąją savaitę nustatytas klinikinis atsakas ^a	30 %	51 %**	
Pacientai, kuriems 6-ąją savaitę nustatyta klinikinė remisija ^b	6 %	18 %**	
Pacientai, kuriems 6-ąją savaitę nustatytas gleivinės gijimas ^c	29 %	42 %*	
PURSUIT-Maintenance			
	Placebas ^d N = 154	Simponi 50 mg N = 151	Simponi 100 mg N = 151
Pacientų dalis procentais			
Atsako išlikimas (pacientai, kuriems klinikinis atsakas išliko iki 54-osios savaitės) ^e	31 %	47 %*	50 %**
Tvari remisija (pacientai, kuriems klinikinė remisija nustatyta ir 30-ąją, ir 54-ąją savaitę) ^f	16 %	23 % ^g	28 %*

N = pacientų skaičius

** $p \leq 0,001$

* $p \leq 0,01$

^a Apibrėžiama kaip balų skaičiaus pagal *Mayo* skalę sumažėjimas nuo buvusio prieš pradedant tyrimą ≥ 30 % ir ≥ 3 balų, lydimas kraujavimo iš tiesiosios žarnos subskalės balo sumažėjimo ≥ 1 arba kraujavimo iš tiesiosios žarnos subskalės balui esant 0 ar 1.

^b Apibrėžiamas kaip 2 ir mažiau balų pagal *Mayo* skalę, kai nėra nei vieno individualaus subskalės balo, didesnio už 1.

^c Apibrėžiamas kaip 0 ar 1 *Mayo* skalės endoskopijos subskalės balas.

^d Tik indukcija Simponi.

^e Pacientų OK ligos aktyvumas buvo įvertinamas kas 4 savaites panaudojant dalinę *Mayo* skalę (atsako praradimas buvo patvirtinamas endoskopiniu tyrimu). Dėl to pacientas, kuriam atsakas išliko, kiekvieno vertinimo metu iki pat 54-osios savaitės išliko nuolatinio klinikinio atsako būsenoje.

^f Kad pasiektų ilgalaikę remisiją, pacientas ir 30-ąją, ir 54-ąją savaitėmis turėjo būti remisijos būsenoje (nesant atsako praradimo įrodymų visais laiko momentais iki pat 54-osios savaitės).

^g Mažiau kaip 80 kg svėrusių pacientų grupėje daugiau buvo tokių, kuriems skiriant palaikomąjį gydymą 50 mg doze buvo nustatyta tvari klinikinė remisija, lyginant su vartojusiais placebo.

Tvarus gleivinės gijimas (pacientai, kuriems gleivinės gijimas nustatytas ir 30-ąją, ir 54-ąją savaitę) buvo nustatytas didesnei daliai Simponi gydytų pacientų: 50 mg grupėje (42 %, nominalinis $p < 0,05$) ir 100 mg grupėje (42 %, $p < 0,005$), lyginant su placebo grupės pacientais (27 %).

Tarp 54 % pacientų (247 iš 456), kurie klinikinio tyrimo PURSUIT-Maintenance pradžioje kartu vartojo kortikosteroidų, pacientų, kuriems iki 54-osios savaitės išliko klinikinis atsakas ir 54-ąją savaitę jie kortikosteroidų nebevartojo, dalis 50 mg grupėje (38 %, 30 iš 78) ir 100 mg grupėje (30 %, 25 iš 82) buvo didesnė, lyginant su placebo grupe (21 %, 18 iš 87). Pacientų, kurie 54-ąją savaitę kortikosteroidų jau nebevartojo, dalis 50 mg grupėje (41 %, 32 iš 78) ir 100 mg grupėje (33 %, 27 iš 82) buvo didesnė, lyginant su placebo grupe (22 %, 19 iš 87). Tarp pacientų, kurie buvo įtraukti į tyrimo pratęsimą, kortikosteroidų ir toliau nebevartojuusių tiriamųjų dalis iki 216-osios savaitės išliko pastovi.

Pacientams, kuriems PURSUIT-Induction tyrimų metu po 6 savaitių nebuvo klinikinio atsako, buvo leidžiama po 100 mg Simponi kas 4 savaites PURSUIT-Maintenance tyrimo metu. 14-ąją savaitę 28 % šių pacientų buvo pasiekę atsaką, apibrėžtą pagal dalinį Mayo skalės įvertį (jo sumažėjimą ≥ 3 balais, palyginus su buvusiu pradedant indukcinį gydymą). 54-ąją savaitę klinikiniai rezultatai šiems pacientams buvo panašūs į klinikinius rezultatus pacientams, pasiekusiems klinikinį atsaką 6-ąją savaitę.

Vartojant Simponi, 6-ąją savaitę reikšmingai pagerėjo gyvenimo kokybė, matuojama specifinės ligai vertinimo priemonės, uždegiminės žarnyno ligos klausimyno (angl. *IBDQ, inflammatory bowel disease questionnaire*)), pokyčiu nuo buvusio prieš pradedant tyrimą. Tarp Simponi palaikomajam gydymui vartojusių pacientų gyvenimo kokybės pagerėjimas, matuojant IBDQ, išliko iki pat 54-osios savaitės.

Maždaug 63 % pacientų, kurie vartojo Simponi pradedant tyrimo pratęsimą (56-ąją savaitę), buvo gydomi iki pat šio klinikinio tyrimo pabaigos (paskutinioji golimumabo dozė buvo suleista 212-ąją savaitę).

Imunogeniškumas

III fazės RA, PsA ir AS klinikinių tyrimų metu tiriant fermentų imuninio tyrimo (angl. *enzyme immunoassay (EIA)*) metodu per 52 savaites 5 % (105 iš 2 062) golimumabu gydytų pacientų buvo aptikti antikūnai prieš golimumabą, kurie, jei buvo tirta, beveik visi buvo neutralizuojamieji *in vitro*. Panašūs rezultatai buvo tiriant visas reumatologines indikacijas. Skiriant kartu su MTX, mažiau pacientų atsirado antikūnų prieš golimumabą, lyginant su pacientais, kurie golimumabą vartojo be MTX (atitinkamai, apytikriai 3 % [41 iš 1 235] ir 8 % [64 iš 827]).

Iki 52-osios savaitės antikūnų prieš golimumabą EIA metodu buvo aptikta 7 % (14 iš 193) nr-ašiniu SpA sirgusių ir golimumabu gydytų pacientų.

II ir III fazės OK klinikinių tyrimų metu EIA metodu iki 54-osios savaitės antikūnų prieš golimumabą buvo aptikta 3 % (26 iš 946) golimumabu gydytų pacientų. Šešiasdešimt aštuoniems procentams (21 iš 31) pacientų, kuriems buvo aptikta antikūnų, *in vitro* buvo nustatyti neutralizuojantys antikūnai. Gydymo kartu su imunomodulatoriais (azatioprinu, 6-merkaptopurinu ir MTX) grupėje antikūnų prieš golimumabą atsirado mažesnei daliai pacientų, lyginant su golimumabu be imunomoduliatorių gydytais pacientais (atitinkamai 1 % (4 iš 308) ir 3 % (22 iš 638)). Iš visų pacientų, kurie toliau dalyvavo tyrimo pratęsimе ir iš kurių iki 228-osios savaitės buvo paimti vertinimui tinkami mėginiai, antikūnų prieš golimumabą buvo aptikta 4 % (23 iš 604) golimumabu gydytų pacientų. Aštuoniasdešimt dviem procentams (18 iš 22) pacientų, kuriems buvo aptikta antikūnų, *in vitro* buvo nustatyti neutralizuojantieji antikūnai.

Norint aptikti antikūnus prieš golimumabą, JIpA klinikinio tyrimo metu buvo taikytas vaistui tolerantiškas (angl. *drug-tolerant*) EIA metodas. Dėl didesnio jautrumo ir pagerintos analizės tolerancijos vaistui antikūnų prieš golimumabą buvo tikimasi aptikti dažniau vaistui tolerantišku EIA metodu, lyginant su EIA metodu. III fazės JIpA klinikinio tyrimo metu iki 48-osios savaitės antikūnų prieš golimumabą vaistui tolerantišku EIA metodu buvo aptikta 40 % (69 iš 172) golimumabu gydytų vaikų, iš kurių daugumos titras buvo mažesnis nei 1:1000. Poveikis golimumabo koncentracijai serume buvo stebėtas esant didesniam kaip 1:100 titrui, tuo tarpu kol titras neviršijo 1:1000, poveikis veiksmingumui nebuvo stebėtas, nors vaikų, kurių titras didesnis kaip 1:1000, buvo mažai (n = 8). Iš visų vaikų, kurių organizme buvo rasta antikūnų prieš golimumabą, 39 % (25 iš 65) susidarė

neutralizuojančių antikūnų. Tiriant vaistui tolerantišku EIA metodu antikūnų būdavo nustatoma dažniau, nes jų titras daugiausia būdavo mažas, jie neturėjo pastebimos įtakos vaistinio preparato koncentracijai, veiksmingumui ir saugumui, taigi, jokio naujo saugumo signalo nerodo.

Antikūnų prieš golimumabą buvimas gali padidinti injekcijos vietos reakcijos riziką (žr. 4.8 skyrių). Esant mažam pacientų, kuriems atsirado antikūnų prieš golimumabą, skaičiui, negalima padaryti galutinių išvadų dėl ryšio tarp antikūnų prieš golimumabą ir klinikinio veiksmingumo ar saugumo masto.

Kadangi imunogeniškumo analizė yra specifinė preparatui ir analizei, vaistinių preparatų palyginimas pagal antikūnų kiekį nėra tinkamas.

III fazės vaikų OK tyrimo galutinio saugumo vizito metu antikūnai prieš golimumabą tiriant vaistiniam preparatui tolerantišku EIA metodu buvo nustatyti 22 % (15 iš 69) Simponi gydytų pacientų. Daugumos šių pacientų antikūnų titras buvo mažas. Antikūnų prieš golimumabą dažnis OK sergantiems vaikams ir suaugusiesiems buvo panašus. OK sergančių pacientų, kuriems atsirado antikūnų prieš golimumabą, pastovi mažiausia golimumabo koncentracija serume buvo mažesnė.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Po vienkartinės poodinės golimumabo injekcijos sveikiems savanoriams arba pacientams, sergantiems RA, laiko, per kurį susidarė didžiausia koncentracija serume (T_{max}), mediana buvo 2 – 6 dienos. Po poodinės 50 mg golimumabo injekcijos sveikiems savanoriams didžiausios koncentracijos serume (C_{max}) vidurkis ir standartinis nuokrypis buvo $3,1 \pm 1,4 \mu\text{g/ml}$.

Po vienkartinės 100 mg poodinės injekcijos golimumabo absorbcija žaste, pilve ir šlaunyje buvo panaši, vidutinis absoliutus biologinis įsisavinimas buvo 51 %. Kadangi vartojant po oda golimumabo farmakokinetika buvo proporcinga dozei, manoma, kad 50 mg ar 200 mg golimumabo dozių absoliutus biologinis įsisavinimas turi būti panašus.

Pasiskirstymas

Po vienkartinės intraveninės dozės suleidimo vidutinis pasiskirstymo tūris buvo $115 \pm 19 \text{ ml/kg}$.

Eliminacija

Nustatyta, kad sisteminis golimumabo klirensas yra $6,9 \pm 2,0 \text{ ml/per parą/kg}$. Galutinis jo pusinės eliminacijos laikas buvo maždaug 12 ± 3 paros sveikų savanorių organizme, panašus laikas buvo ir RA, PsA, AS ar OK sergančių pacientų organizme.

Kai RA, PsA ar AS sergantiems pacientams 50 mg golimumabo dozės po oda buvo vartojamos kas 4 savaites, pastovi koncentracija serume susidarė 12-ą savaitę. Vartojant kartu su MTX, gydant 50 mg golimumabo doze po oda kas 4 savaites, vidutinis ($\pm$ standartinis nuokrypis) pastovios mažiausios koncentracijos serume pokytis buvo $0,6 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ aktyviu RA sergantiems pacientams, neatsižvelgiant į gydymą MTX, ir apytikriai $0,5 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ aktyviu PsA sergantiems pacientams bei apytikriai $0,8 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ AS sergantiems pacientams. Mažiausia vidutinė golimumabo koncentracija nusistovėjęs pusiausvyrai nr-ašiniu SpA sirgusių pacientų serume buvo panaši į stebėtą AS sirgusių ir kas 4 savaites 50 mg golimumabo po oda leidžiamą doze gydytų pacientų serume.

RA, PsA ar AS sergantiems pacientams, kuriems nebuvo skirta MTX vartoti kartu, golimumabo pastovi mažiausia koncentracija buvo apytikriai 30 % mažesnė nei pacientams, golimumabą vartojusiems kartu su MTX. Nedideliu skaičiumi RA sergančių pacientų, ilgiau nei 6 mėnesius vartojusių golimumabą po oda, kartu vartojamas MTX sumažino golimumabo tariamą klirensą apytikriai 36 %. Tačiau, populiacijos farmakokinetikos duomenų analizė parodė, kad vartojant golimumabą kartu su NVNU, geriamaisiais kortikosteroidais ar sulfasalazinu, poveikio golimumabo tariamam klirensui nebuvo.

Po indukcijos, kurios metu skirtos 200 mg ir 100 mg golimumabo dozės, atitinkamai, 0-ą ir 2-ąją savaitėmis, toliau skiriant palaikomąsias 50 mg arba 100 mg golimumabo dozes leidžiant po oda kas 4 savaites OK sergantiems pacientams, jų serume golimumabo koncentracija nusistovėjo praėjus maždaug 14 savaitių po gydymo pradžios. 50 mg arba 100 mg golimumabo dozę leidžiant po oda kas 4 savaites palaikomojo gydymo laikotarpiu, kraujo serume susidaranti vidutinė mažiausia pusiausvyrinė koncentracija yra, atitinkamai, maždaug $0,9 \pm 0,5$ µg/ml ir $1,8 \pm 1,1$ µg/ml.

OK sirgusius pacientus gydant 50 mg arba 100 mg golimumabo doze, leidžiant ją po oda kas 4 savaites, kartu vartojami imunomodulatoriai mažiausiai pusiausvyrinei golimumabo koncentracijai kraujyje reikšmingos įtakos neturėjo.

Pacientų, kuriems atsirado antikūnų prieš golimumabą, pastovi mažiausia golimumabo koncentracija serume buvo maža (žr. 5.1 skyrių).

Tiesinis pobūdis

Vienkartinių nuo 0,1 iki 10,0 mg/kg į veną suleistų golimumabo dozių farmakokinetika buvo apytikriai proporcinga dozei RA sirgusių pacientų organizme. Be to, po vienkartinės po oda suleistos nuo 50 mg iki 400 mg dozės sveikų savanorių organizme buvo stebėta dozei maždaug proporcinga farmakokinetika.

Kūno masės poveikis farmakokinetikai

Pasireiškė golimumabo tariamojo klirenso didėjimo tendencija didesnio svorio populiacijoje (žr. 4.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas

Golimumabo farmakokinetika buvo nustatyta tiriant JIpA sirgusius 173 vaikus nuo 2 iki 17 metų amžiaus. JIpA tyrimo metu vaikų, kuriems kas 4 savaites po oda buvo leidžiama golimumabo 30 mg/m² (ne daugiau kaip 50 mg) dozė, organizme nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai golimumabo koncentracijos mediana įvairiose amžiaus grupėse buvo panaši, be to, ji buvo panaši arba šiek tiek didesnė negu RA sirgusių suaugusiųjų organizme, kas 4 savaites gavusių 50 mg golimumabo dozę.

Populiacijos farmakokinetikos / farmakodinamikos JIpA sergančių vaikų organizme modeliavimas ir imitavimas patvirtino ryšį tarp golimumabo koncentracijos serume ir klinikinio veiksmingumo bei pagrindė 30 mg/m² kas 4 savaites golimumabo dozavimo režimą JIpA sergantiems vaikams.

Opinis kolitas

Golimumabo farmakokinetika opiniu kolitu sergančių vaikų ir suaugusiųjų organizme buvo panaši. Populiacijos farmakokinetika patvirtino, kad, dozuoiant pagal rekomenduojamą Simponi dozavimo planą, golimumabo ekspozicija kraujo serume tiriamiems vaikams buvo panaši ar kiek didesnė lyginant su įvairaus svorio suaugusiaisiais.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Iprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Mutageniškumo, gyvūnų vaisingumo, ilgos trukmės karcinogeniškumo tyrimų su golimumabu nebuvo atlikta.

Vaisingumo ir bendros reprodukcinės funkcijos tyrimo metu su pelėmis, kai buvo vartojami analogiški antikūnai, selektyviai slopinantys pelių TNF-α funkcinį aktyvumą, nėščių pelių patelių skaičius sumažėjo. Nežinoma, ar šis atradimas buvo susijęs su poveikiu patinėliams ir (arba) patelėms. Toksinio poveikio vystymuisi tyrimas, atliktas su pelėmis vartojant tą patį analogišką antikūną ir su ilgauodegėmis makakomis, vartojant golimumabą, neparodė toksiškumo motinai, embriotoksiškumo ar teratogeniškumo.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Sorbitolis (E420)
Histidinas
Histidino hidrochloridas monohidratas
Polisorbatas 80 (E433)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštinį laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos. Simponi vieną kartą galima laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje iki 30 dienų trukmės laikotarpiu, tačiau neviršijant pradinio ant dėžutės nurodyto tinkamumo laiko. Ant dėžutės būtina užrašyti naują tinkamumo laiką (iki 30 dienų nuo išėmimo iš šaldytuvo datos).

Jeigu Simponi buvo laikomas kambario temperatūroje, jo negalima grąžinti į šaldytuvą. Jeigu per 30 dienų laikant kambario temperatūroje Simponi nesuvartojamas, vaistinį preparatą reikia išmesti.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Simponi 45 mg/0,45 ml injekcinis tirpalas

0,45 ml tirpalo užpildytame švirkšte (I tipo stiklo) su pritvirtinta adata (nerūdijančio plieno) ir adatos dangteliu (iš gumos, kurioje yra latekso), kuris yra užpildytame švirkštiklyje. Kiekvienu užpildytu švirkštikliu galima suleisti nuo 0,1 ml iki 0,45 ml tūrio tirpalo, o tūrio didėjimo intervalai yra po 0,05 ml.

Pakuotėje yra 1 užpildytas švirkštiklis.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Simponi tiekiamas vienkartiniais užpildytais švirkštikliais. Kiekvienoje pakuotėje yra instrukcija, kurioje išsamiai yra aprašytas švirkštiklio vartojimas. Prieš leidžiant Simponi, užpildytą švirkštinį išėmus iš šaldytuvo reikia palaikyti 30 minučių, kad sušiltų iki kambario temperatūros. Švirkštiklio negalima purtyti.

Tirpalas yra skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis arba gelsvas, jame gali būti keletas smulkių permatomų arba baltų baltymo dalelių. Tokia išvaizda nėra neįprasta tirpalams, kurių sudėtyje yra baltymo. Simponi negalima vartoti, jeigu tirpalo spalva pakitusi, tirpalas drumzlinas ar yra matomų priemaišų dalelių.

Išsami Simponi užpildyto švirkštiklio paruošimo ir vartojimo instrukcija įdėta į pakuotę.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

EU/1/09/546/009 1 užpildytas švirkštiklis

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2009 m. spalio 01 d.
Paskutinio perregistravimo data: 2014 m. birželio 19 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Simponi 50 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename 0,5 ml užpildytame švirkšte yra 50 mg golimumabo (*golimumabum*)*.

* Žmogaus IgG1κ monokloninis antikūnas, pagamintas pelių hibridomos ląstelių linijoje rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 20,5 mg sorbitolio (E420) 50 mg dozėje.

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 0,075 mg polisorbato 80 (E433) 50 mg dozėje.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija).

Skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis ar gelsvas tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Reumatoidinis artritas (RA)

Simponi ir metotreksato (MTX) derinys skirtas:

- vidutinio sunkumo ir sunkaus aktyvaus reumatoidinio artrito gydymui suaugusiesiems, kai gydymas ligą modifikuojančiais vaistais nuo reumato (LMVNR), įskaitant MTX, buvo nepakankamas;
- sunkaus, aktyvaus ir progresuojančio reumatoidinio artrito gydymui suaugusiesiems, dar negydytiems MTX.

Matuojant rentgenologiniu tyrimu įrodyta, kad Simponi ir MTX derinys sumažino sąnarių pažeidimo progresavimo greitį bei pagerino fizinę funkciją.

Jaunatvinis idiopatinis artritas

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas (JIpA)

Simponi ir MTX derinys skirtas jaunatviniu idiopatinio poliartritu sergančių 2 metų ir vyresnių vaikų gydymui, kurių organizmo atsakas į prieš tai taikytą gydymą MTX buvo nepakankamas.

Psoriazinis artritas (PsA)

Simponi monoterapija ar derinys su MTX skirtas aktyvaus ir progresuojančio psoriazinio artrito gydymui suaugusiesiems, kai ankstesnis gydymas ligą LMVNR buvo nepakankamas. Įrodyta, kad Simponi simetrinio poliartrito potipiu sergantiems pacientams, matuojant rentgenologiniu tyrimu, sumažina periferinių sąnarių pažeidimo progresavimo greitį (žr. 5.1 skyrių) ir pagerina fizinę funkciją.

Ašinis spondiloartritas

Ankilozinis spondilitas (AS)

Simponi skirtas sunkaus, aktyvaus ankilozinio spondilito gydymui suaugusiesiems, kurių atsakas į įprastinį gydymą buvo nepakankamas.

Neradiografinis ašinis spondiloartritas (nr-ašinis SpA)

Simponi skirtas sunkaus, aktyvaus neradiografinio ašinio spondiloartrito su objektyviais uždegimo požymiais, kuriuos nurodo padidėjęs C reaktyvaus baltymo (CRB) kiekis ir (arba) magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) įrodymai, gydymui suaugusiems, kurių atsakas į gydymą nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU) yra nepakankamas arba jie šių vaistinių preparatų netoleruoja.

Opinis kolitas (OK)

Simponi skirtas vidutinio sunkumo ar sunkaus opinio kolito gydymui suaugusiems pacientams, kuriems skirtas įprastas gydymas, įskaitant kortikosteroidais ir 6-merkaptopurinu (6-MP) arba azatioprinu (AZA), buvo nepakankamai veiksmingas, arba kurie šio gydymo netoleruoja ar jis jiems kontraindikuotinas.

Vaikų opinis kolitas (vOK)

Simponi skirtas vidutinio sunkumo ir sunkiu aktyviu opiniu kolitu sergančių 2 metų ir vyresnių vaikų, sveriančių mažiausiai 15 kg, kuriems buvo nepakankamas atsakas į įprastinį gydymą, įskaitant kortikosteroidus ir 6-merkaptopuriną (6-MP) ar azatiopriną (AZA), arba tų, kurie tokio gydymo netoleruoja arba yra medicininių kontraindikacijų, gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą gali pradėti ir stebėti tik kvalifikuotas gydytojas, turintis reumatoidinio artrito, jaunatvinio idiopatinio poliartrito, psoriazinio artrito, ankilozinio spondilito, neradiografinio ašinio spondiloartrito ar opinio kolito diagnozavimo bei gydymo patirties. Pacientams, gydomiems Simponi, turi būti išduodama Paciento kortelė.

Dozavimas

Reumatoidinis artritas

Simponi 50 mg skiriamas kartą per mėnesį, tą pačią kiekvieno mėnesio dieną.
Simponi turi būti skiriamas kartu su MTX.

Psoriazinis artritas, ankilozinis spondilitas ar neradiografinis ašinis spondiloartritas

Simponi 50 mg skiriamas vieną kartą per mėnesį, tą pačią kiekvieno mėnesio dieną.

Turimi duomenys rodo, kad visoms aukščiau paminėtoms indikacijoms klinikinis atsakas paprastai pasiekiamas per 12 – 14 gydymo savaitių (po 3-4 dozių). Gydymo tęsimas turi būti iš naujo apvarstomas tiems pacientams, kuriems per šį laikotarpį nebuvo terapinės naudos.

Pacientams, kurių kūno svoris yra didesnis nei 100 kg

Visoms aukščiau paminėtoms indikacijoms, RA, PsA, AS ar nr-ašiniu SpA sergantiems pacientams, kurių kūno svoris yra didesnis nei 100 kg ir kuriems po 3 ar 4 dozių nepasireiškia adekvatus klinikinis atsakas, galima apvarstyti golimumabo dozės padidinimą iki 100 mg kartą per mėnesį, atsižvelgiant į padidėjusį tam tikrų sunkių nepageidaujamų reakcijų pavojų vartojant 100 mg dozę vietoje 50 mg dozės (žr. 4.8 skyrių). Gydymo tęsa turi būti iš naujo apvarstoma tiems pacientams, kuriems po 3 – 4 papildomų 100 mg dozių terapinės naudos nebuvo.

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas

Simponi 50 mg skiriamas vieną kartą per mėnesį, tą pačią kiekvieno mėnesio dieną, ne mažiau kaip 40 kg sveriantiems vaikams. Jaunatvinis idiopatinis poliartritu sergantiems vaikams, sveriantiems mažiau kaip 40 kg, gydyti tiekiamas 45 mg/0,45 ml užpildytas švirkštiklis.

Turimi duomenys rodo, kad klinikinis atsakas įprastai pasireiškia per 12–14 gydymo savaitių (po 3-4 dozių). Reikia dar kartą apvarstyti, ar verta pratęsti gydymą vaikams, kuriems per šį laikotarpį jokių gydomojo poveikio įrodymų negaunama.

Suaugusiųjų opinis kolitas

Mažiau nei 80 kg sveriantys pacientai

Skiriama pradinė 200 mg Simponi dozė, po kurios 2-ąją savaitę skiriama 100 mg dozė. Jeigu pasireiškia reikiamas atsakas, pacientams skiriama 50 mg dozė 6-ąją savaitę ir po to kas 4 savaites. Jeigu reikiamo atsako nepasireiškia, gali būti naudinga toliau skirti pacientams 100 mg dozė 6-ąją savaitę ir po to kas 4 savaites (žr. 5.1 skyrių).

80 kg ir daugiau sveriantys pacientai

Skiriama pradinė 200 mg Simponi dozė, po kurios 2-ąją savaitę skiriama 100 mg dozė, po to kas 4 savaites skiriamos 100 mg dozės (žr. 5.1 skyrių).

Palaikomojo gydymo metu, vadovaujantis klinikinės praktikos gairėmis, kortikosteroidų dozė galima palaipsniui mažinti.

Turimi duomenys rodo, kad įprastai klinikinis atsakas yra pasiekiamas per 12 - 14 gydymo savaitių (po 4 dozių). Reikia iš naujo apsvastyti, ar toliau tęsti gydymą pacientams, kuriems per šį laikotarpį terapinės naudos įrodymų negauta.

Vaikų opinis kolitas (vOK)

Rekomenduojama Simponi dozė 2–17 metų pacientams, sergantiems opiniu kolitu, apskaičiuojama pagal kūno svorį (žr. 1 lentelę). Simponi vartojamas kaip poodinė injekcija.

1 lentelė. Simponi dozė opiniu kolitu sergantiems vaikams

Paciento svoris	Indukcinė dozė	Palaikomoji dozė nuo 6-osios savaitės	Neprivalomas palaikomosios dozės sumažinimas *
≥ 80 kg	• 200 mg 0-inę savaitę ir • 100 mg 2-ąją savaitę	• 100 mg kas keturias savaites	Netaikoma
Nuo ≥ 40 kg iki < 80 kg	• 200 mg 0-inę savaitę ir • 100 mg 2-ąją savaitę	• 100 mg kas keturias savaites	• 50 mg kas keturias savaites
Nuo ≥ 15 kg iki < 40 kg	• 100 mg 0-inę savaitę ir • 50 mg 2-ąją savaitę	• 50 mg kas keturias savaites	• 25 mg kas keturias savaites

* Gydytojas gali nuspręsti sumažinti palaikomąją dozę pacientams, kuriems yra remisija 54-ąją savaitę ar po 54-osios savaitės.

Informacija apie 25 mg golimumabo dozavimą ir vartojimą pateikiama 45 mg/0,45 ml injekcinio tirpalo užpildytame švirkštiklyje PCS 4.2 skyriuje.

Informacija apie 100 mg golimumabo dozavimą ir vartojimą pateikiama 100 mg injekcinio tirpalo užpildytame švirkšte PCS 4.2 skyriuje.

Turimi duomenys leidžia manyti, kad klinikinis atsakas paprastai pasireiškia 12–14 gydymo savaitę (po 4 dozių). Reikia dar kartą apsvastyti, ar tęsti gydymą vaikams, kuriems šiuo laikotarpiu nebuvo terapinės naudos įrodymų.

Praleista dozė

Jei pacientas pamiršta susileisti Simponi planuotą dieną, pamirštą dozę reikia susileisti tuoj pat, kai pacientas prisimena. Pacientams reikia paaiškinti, kad negalima leisti dvigubos dozės, norint kompensuoti praleistą dozę.

Kita dozė turi būti paskiriama remiantis šiais nurodymais:

- jei dozė buvo pamiršta susileisti trumpiau nei 2 savaites, pacientas turi susileisti užmirštą dozę ir toliau vaistinį preparatą vartoti laikydamasis įprasto grafiko;
- jei dozė buvo pamiršta susileisti ilgiau nei 2 savaites, pacientas turi susileisti užmirštą dozę ir nuo tos injekcijos datos turi būti sudaromas kitas vartojimo grafikas.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams (≥ 65 metų)

Senyviems pacientams dozės keisti nereikia.

Pacientams, kurių inkstų ir kepenų funkcija sutrikusi

Simponi su šiomis pacientų grupėmis netirtas. Dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vaikų populiacija

Simponi saugumas ir veiksmingumas skiriant jį pagal kitas, nei JIpA ir vOK, indikacijas vaikams iki 18 metų amžiaus neištirti. Duomenų nėra.

Simponi nėra skirtas vartoti jaunesniems kaip 2 metų vaikams JIpA ar vOK indikacijai.

Vartojimo metodas

Simponi skirtas leisti po oda. Tinkamai apmokius poodinės injekcijos technikos, pacientas gali pats susileisti vaistinio preparato, jei gydytojas nuspręs, kad taip vartoti yra tinkama ir, esant būtinybei, stebės pacientą. Pacientai turi būti išmokyti susileisti visą Simponi kiekį pagal pakuotės lapelyje išdėstytas išsamias vartojimo instrukcijas. Jeigu reikia suleisti keletą injekcijų, jas reikia suleisti į skirtingas kūno vietas. Kiekvienas užpildytas švirkštas yra skirtas vienkartiniam vartojimui vienam pacientui ir panaudojus jį reikia nedelsiant išmesti.

Vartojimo instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Aktyvi tuberkuliozė (TB) arba kitos sunkios infekcijos, tokios kaip sepsis ir oportunistinės infekcijos (žr. 4.4 skyrių).

Vidutinio sunkumo ar sunkus širdies nepakankamumas (III/IV NYHA klasė) (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai įrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Infekcijos

Prieš pradėdant gydymą, gydymo metu ir pabaigus gydymą golimumabu, pacientai turi būti atidžiai stebimi, ar neserga infekcijomis, taip pat tuberkulioze. Kadangi golimumabo eliminacija gali užtrukti iki 5 mėnesių, visą šį laikotarpį pacientą reikia stebėti. Gydymo golimumabu tęsti negalima, jei pacientui išsivysto sunki infekcija ar sepsis (žr. 4.3 skyrių).

Golimumabo negalima skirti pacientams, kuriems yra kliniškai svarbi, aktyvi infekcija. Atsargiai skirti golimumabo pacientams, kuriems yra lėtinė infekcija arba kuriems infekcija buvo pasikartojusi. Pacientai turi būti informuoti, kad reikia vengti galimų infekcijos rizikos faktorių poveikio.

Pacientai, vartojantys TNF blokatorius, yra imlesni sunkioms infekcijoms.

Pacientus gydant golimumabu, buvo gauta pranešimų apie bakterines (įskaitant sepsį, pneumoniją), mikobakterijų infekcijas (įskaitant tuberkuliozę), invazines grybelines ir oportunistines infekcijas, taip pat mirties atvejus. Kai kurios šių sunkių infekcijų pasireiškė pacientams, jau gydomiems imunosupresantais, kurie, kartu su jau esančia liga, galėjo predisponuoti infekcijoms. Pacientai, kuriems gydymo golimumabu metu išsivysto nauja infekcija, turi būti atidžiai stebimi ir jiems turi būti atliktas pilnas diagnostinis įvertinimas. Golimumabo vartojimas turi būti nutrauktas, jei pacientui išsivysto nauja sunki infekcija ar sepsis ir tinkamas antimikrobinis arba priešgrybelinis gydymas turi būti pradėtas, kol infekcija tampa kontroliuojama.

Pacientams, kurie gyveno arba keliavo po regionus, kur invazinės grybelinės infekcijos, tokios kaip histoplazmozė, kokcidioidomikozė ar blastomikozė yra endeminės, prieš pradedant gydymą golimumabu, reikia atidžiai įvertinti gydymo golimumabu naudą bei riziką. Rizikos grupių pacientams, gydytiems golimumabu, invazinę grybelių infekciją reikia įtarti, jeigu jie suserga sunkia sisteminė liga. Tokiems pacientams nustatyti diagnozę ir paskirti empirinį priešgrybelinį gydymą reikia, jeigu įmanoma, pasikonsultavus su gydytoju, turinčiu invazinėmis grybelių infekcijomis sergančių pacientų priežiūros patirties.

Tuberkuliozė

Buvo gauta pranešimų apie tuberkuliozės atvejus pacientams, gydomiems golimumabu. Reikia pažymėti, kad dauguma atvejų tai buvo ekstrapulmoninė tuberkuliozė, pasireiškianti kaip lokali ar išplitusi liga.

Prieš pradedant gydymą golimumabu, visi pacientai turi būti ištirti, ar neserga aktyvia arba neaktyvia (latentine) tuberkulioze. Šis įvertinimas turi apimti išsamią medicininę istoriją, buvusių tuberkuliozės atvejus ar galimą ankstesnį kontaktą su tuberkulioze sergančiu asmeniu bei buvusį ir (arba) esamą imunosupresinį gydymą. Tinkami profilaktinio patikrinimo tyrimai, t.y. odos tuberkulino mėginys ar kraujo tyrimas ir krūtinės ląstos rentgenologiniai tyrimai turi būti atlikti visiems pacientams (gali būti taikomos vietinės rekomendacijos). Rekomenduojama atliktus šiuos tyrimus įrašyti į Paciento kortelę. Vaistinių preparatų skiriantiems gydytojams reikia atsiminti apie klaidingai neigiamus tuberkulino odos mėginio rezultatus, ypač sunkiai sergantiems pacientams arba pacientams, kurių imunitetas yra slopinamas.

Diagnozavus aktyvią tuberkuliozę, gydymo golimumabu pradėti negalima (žr. 4.3 skyrių).

Jei įtariama latentinė tuberkuliozė, reikia pasikonsultuoti su gydytoju, kompetentingu gydant tuberkuliozę. Visais atvejais, aprašytais toliau, reikia labai atidžiai įvertinti gydymo golimumabu naudos ir rizikos santykį.

Jei diagnozuojama neaktyvi (latentinė) tuberkuliozė, prieš pradedant gydymą golimumabu, turi būti pradėtas latentinės tuberkuliozės gydymas prieštuberkulioziniais vaistiniais preparatais ir remiantis vietinėmis rekomendacijomis.

Pacientams, kuriems yra keletas arba reikšmingų tuberkuliozės rizikos faktorių ir kurių latentinės tuberkuliozės tyrimas yra neigiamas, prieš pradedant gydymą golimumabu, reikia apsvarstyti antituberkuliozinio gydymo galimybę. Prieš pradedant gydymą golimumabu, antituberkuliozinio gydymo galimybė turi būti apsvarstyta taip pat tiems pacientams, kuriems yra buvusi latentinė arba aktyvi tuberkuliozė ir kuriems adekvataus gydymo kursas negali būti patvirtintas.

Kai kuriems golimumabu gydytiems pacientams aktyvi tuberkuliozė pasireiškė latentinės tuberkuliozės gydymo metu ar po jo. Golimumabu gydomi pacientai turi būti atidžiai stebimi, ar nepasireiškė aktyvios tuberkuliozės požymių ir simptomų, įskaitant pacientus, kuriuos ištyrus nenustatyta latentinės tuberkuliozės, pacientus, kurie yra gydomi dėl latentinės tuberkuliozės, bei pacientus, kurie jau buvo gydyti dėl tuberkuliozės infekcijos.

Visi pacientai turi būti informuoti kreiptis medicinos pagalbos, jeigu gydymo golimumabu metu arba po jo pasireiškia požymiai ir (arba) simptomai, galintys rodyti tuberkuliozę (pvz., nepraeinantis kosulys, išsekimas arba svorio netekimas, nedidelis karščiavimas).

Hepatito B viruso infekcijos atsinaujinimas

TNF antagonistais, taip pat golimumabu gydomiems pacientams, kurie yra lėtiniai viruso nešiotojai (pvz., paviršiaus antigeno teigiami), pasireiškė hepatito B atsinaujinimas. Kai kurie atvejai baigėsi mirtimi.

Prieš pradedant gydymą golimumabu pacientai turi būti ištirti dėl HBV infekcijos. Pacientams, kuriems yra gautas teigiamas HBV infekcijos tyrimo rezultatas, rekomenduojama pasikonsultuoti su gydytoju, turinčiu hepatito B gydymo patirties.

HBV nešiotojai, kuriems reikalingas gydymas golimumabu, gydymo metu ir keletą mėnesių jį užbaigus, turi būti atidžiai stebimi, ar neatsirado aktyvaus HBV požymių ir simptomų. Nėra pakankamai duomenų, kaip išvengti HBV atsinaujinimo šį virusą nešiojantiems pacientams, gydomiems priešvirusiniais vaistiniais preparatais kartu su TNF antagonistais. Pacientams, kuriems atsinaujina HBV, gydymas golimumabu turi būti nutrauktas ir pradėtas veiksmingas priešvirusinis gydymas kartu su tinkamu palaikomoju gydymu.

Piktybiniai navikai ir limfoproliferaciniai sutrikimai

Galimas gydymo TNF blokatoriais vaidmuo piktybinių navikų išsivystyme nežinomas. Remiantis turimomis žiniomis, TNF antagonistais gydytiems pacientams negalima atmesti galimos limfomų, leukemijos ar kitų piktybinių navikų atsiradimo rizikos. Atsargiai reikia svarstyti gydymo TNF blokatoriais galimybę pacientams, kuriems yra buvę piktybinių navikų arba kai reikia svarstyti tokio gydymo tęsimą pacientams, kuriems išsivysto piktybiniai navikai.

Vaikų piktybiniai navikai

Po patekimo į rinką buvo pranešta apie piktybinių navikų, kai kuriais atvejais mirtinų, atvejus TNF blokatoriais gydytų vaikų, paauglių ir jaunų suaugusių asmenų (iki 22 metų amžiaus) tarpe (gydymas pradėtas ne vyresniems kaip 18 metų asmenims). Apie pusę visų aprašytų atvejų sudarė limfomos. Kitais atvejais pasireiškė įvairūs piktybiniai navikai, tarp jų reti piktybiniai navikai, paprastai susiję su imunosupresija. Negalima atmesti piktybinių navikų atsiradimo rizikos TNF blokatoriais gydomiems vaikams ir paaugliams.

Limfoma ir leukemija

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų su TNF blokatoriais, taip pat su golimumabu, duomenimis, daugiau limfomos atvejų buvo pastebėta anti-TNF gydymą gavusiems pacientams, negu kontrolinės grupės pacientams. RA, PsA ir AS IIB ir III fazės klinikiniuose tyrimuose su Simponi, limfomos atvejų dažnis pacientams, gydytiems golimumabu, buvo didesnis negu buvo tikimasi bendroje populiacijoje. Golimumabu gydytiems pacientams yra pastebėta leukemijos atvejų. Pacientams, sergantiems reumatoidiniu artritu, kai yra ilgai trunkanti, labai aktyvi uždegiminė liga, apsunkinanti rizikos įvertinimą, yra padidėjusi rizika susirgti limfoma ir leukemija.

Vaistiniam preparatui jau esant rinkoje, buvo pastebėti reti hepatospleninės T-ląstelių limfomos (HSTLL) atvejai kitais TNF blokuojančiais vaistiniais preparatais gydytiems pacientams (žr. 4.8 skyrių). Šio reto tipo T - ląstelių limfoma pasižymi labai agresyvia ligos eiga ir dažniausiai baigiasi mirtimi. Dauguma atvejų pasireiškė paaugliams arba jauniems suaugusiems vyrams, kurie beveik visada nuo uždegiminės storosios žarnos ligos kartu vartojo azatioprino (AZA) arba 6-merkaptopurino (6-MP). Būtina gerai apsvarstyti galimą AZA ar 6-MP ir golimumabo derinio vartojimo pavojų. NNF blokuojančiais vaistiniais preparatais gydomiems pacientams hepatospleninės T-ląstelių limfomos atsiradimo pavojus negalima atmesti.

Kiti nei limfoma piktybiniai navikai

Kontroliuojamų IIB ir III fazės RA, PsA, AS ir OK gydymo Simponi klinikinių tyrimų duomenimis, kitų nei limfoma piktybinių navikų dažnis (išskyrus nemelanominį odos vėžį) buvo panašus tarp golimumabo ir kontrolinių grupių.

Storosios žarnos displazija arba karcinoma

Ar gydymas golimumabu turi įtakos storosios žarnos displazijos arba karcinomos išsivystymui, nėra žinoma. Visus opiniu kolitu sergančius pacientus, kuriems yra padidėjęs storosios žarnos displazijos arba karcinomos atsiradimo pavojus (pvz., ilgai lėtiniu opiniu kolitu arba pirminiu sklerozuojančiu cholangitu sergantys pacientai), arba storosios žarnos displazija arba karcinoma jau sirgusių pacientus būtina patikrinti dėl displazijos prieš pradedant gydymą ir reguliariai vėliau jų ligos eigoje. Šio patikrinimo metu, laikantis vietinių rekomendacijų, turi būti atlikta kolonoskopija ir paimta biopsija. Golimumabu gydomam pacientui pirmą kartą nustatčius displaziją, reikia atidžiai apsvarstyti individualią paciento gydymo naudą ir riziką bei apsvarstyti, ar gydymą toliau tęsti.

Žvalgoma jame klinikiniam tyrimui, kurio metu buvo vertinamas golimumabo vartojimas pacientams, sergantiems sunkia nepraeinančia astma, buvo gauta daugiau pranešimų apie piktybinius navikus pacientams, gydytiems golimumabu, lyginant su kontrolinės grupės pacientais (žr. 4.8 skyrių). Šio atradimo reikšmingumas nežinomas.

Žvalgoma jame klinikiniam tyrimui, kurio metu buvo vertinamas kito anti-TNF preparato infliksimabo vartojimas pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkia lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL), lyginant su kontroline grupe, buvo gauta daugiau pranešimų apie piktybinius navikus, dažniausiai plaučiuose ar galvoje ir kakle, pacientams, gydytiems infliksimabu. Visi pacientai praeityje daug rūkė. Todėl reikia atsargiai gydyti TNF antagonistais LOPL sergančius pacientus, taip pat pacientus, kuriems yra padidėjusi su intensyviu rūkymu susijusių piktybinių navikų rizika.

Odos vėžiai

NNF blokuojančiais vaistinėmis preparatais, įskaitant golimumabą, gydytiems pacientams yra pastebėta melanoma ir Merkel'io ląstelių karcinoma (žr. 4.8 skyrių). Visiems pacientams, o ypač turintiems odos vėžio rizikos veiksnių, rekomenduojama periodiškai atlikti odos tyrimus.

Stazinis širdies nepakankamumas (SŠN)

TNF blokatoriais, tarp jų ir golimumabu, gydytiems pacientams buvo pastebėti stazinio širdies nepakankamumo (SŠN) pasunkėjimo ir pirmą kartą pasireiškusio SŠN atvejai. Kai kurie iš jų baigėsi mirtimi. Klinikinio tyrimo su kitu TNF antagonistu metu, buvo pastebėtas stazinio širdies nepakankamumo pasunkėjimas ir didesnis mirtingumas dėl SŠN. Golimumabo poveikis nebuvo tirtas pacientams, sergantiems SŠN. Golimumabo reikia atsargiai skirti pacientams, sergantiems lengvu širdies nepakankamumu (I/II NYHA klasė). Pacientai turi būti atidžiai stebimi ir tiems, kuriems išsivysto nauji arba pasunkėja širdies nepakankamumo simptomai, gydymas golimumabu turi būti nutrauktas (žr. 4.3 skyrių).

Neurologiniai reiškiniai

TNF blokuojančių preparatų, taip pat golimumabo, vartojimas siejamas su centrinės nervų sistemos demielinizuojančių sutrikimų, įskaitant išsėtinę sklerozę ir periferinius nervus demielinizuojančius sutrikimus, simptomų pasunkėjimo ir (arba) rentgenologiškai nustatomų naujų pasireiškimų atvejais. Prieš pradėdant gydymą golimumabu, gydymo anti-TNF preparatais nauda ir rizika turi būti atidžiai apsvairstyta pacientams, kuriems jau yra demielinizuojančių sutrikimų arba jie neseniai prasidėjo. Jeigu šie sutrikimai išsivysto, golimumabo vartojimą reikia nutraukti (žr. 4.8 skyrių).

Chirurgija

Saugumo patirtis, golimumabu gydant pacientus, kuriems buvo atliktos chirurginės procedūros, įskaitant artroplastiką, yra ribota. Planuojant chirurginę procedūrą, omenyje reikia turėti ilgą vaistinio preparato pusinės eliminacijos periodą. Golimumabu gydomas pacientas, kuriam reikalinga operacija, turi būti atidžiai stebimas dėl infekcijų pavojaus ir turi būti imamas tinkamų veiksmų.

Imunosupresija

Egzistuoja tikimybė, kad TNF blokatoriai, taip pat ir golimumabas, gali paveikti apsauginius mechanizmus, saugančius nuo infekcijų bei piktybinių navikų, nes TNF medijuoja uždegimą ir moduliuoja ląstelių imuninį atsaką.

Autoimuniniai procesai

Sąlyginis TNF- α trūkumas, sukeltas anti-TNF gydymo, gali būti autoimuninio proceso pradžia. Jei gydant golimumabu atsiranda simptomų, panašių į vilkligės ir aptinkama antikūnų prieš dvigrandę DNR, gydymą golimumabu reikia nutraukti (žr. 4.8 skyrių).

Hematologinės reakcijos

Gauta pranešimų apie pancitopenijos, leukopenijos, neutropenijos, agranulocitozės, aplazinės anemijos ir trombocitopenijos pasireiškimą vartojant TNF blokatorių, įskaitant golimumabą. Visiems pacientams reikia patarti nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos, jei pasireiškia kraujo diskrazijų požymiai ir simptomai (pvz., nepraeinantis karščiavimas, kraujosruvos, kraujavimas, blyškumas).

Reikia svarstyti apie gydymo golimumabu nutraukimą pacientams, kuriems patvirtinamos reikšmingos hematologinės anomalijos.

TNF antagonistų vartojimas kartu su anakinra

Klinikinių tyrimų metu, anakinrą vartojant kartu su kitu TNF blokuojančiu preparatu etanerceptu, buvo pastebėtos sunkios infekcijos bei neutropenija, o klinikinė nauda nebuvo didesnė. Vertinant pagal nepageidaujamų reiškinių, pastebėtų gydant šiuo deriniu, pobūdį, panašaus toksinio poveikio galima tikėtis anakinrą vartojant kartu ir su kitais TNF blokuojančiais preparatais. Golimumabo derinys su anakinra nerekomenduojamas.

TNF antagonistų vartojimas kartu su abataceptu

Klinikinių tyrimų metu TNF antagonistų vartojimas kartu su abataceptu buvo susijęs su padidėjusia infekcijų, įskaitant sunkių, rizika, lyginant kai buvo vartojamas tik TNF antagonistas, o klinikinė nauda nebuvo didesnė. Golimumabo derinys su abataceptu nerekomenduojamas.

Vartojimas kartu su kitais biologiniais vaistiniais preparatais

Kaip golimumabo skirti kartu su kitais biologiniais vaistiniais preparatais, vartojamais toms pačioms būklėms gydyti, kaip ir golimumabas, informacijos nepakanka. Golimumabo skirti kartu su kitais biologiniais vaistiniais preparatais nerekomenduojama dėl padidėjusios infekcijų pavojaus galimybės ar dėl kitų galimų farmakologinių sąveikų.

Biologinių ligą modifikuojančių vaistų nuo reumato (LMVNR) keitimas

Gydymą vienu biologiniu vaistiniu preparatu keisti kitu biologiniu vaistiniu preparatu reikia atsargiai bei pacientus reikia toliau stebėti, nes sutapę biologinių vaistinių preparatų poveikiai gali padidinti nepageidaujamų reiškinių, tarp jų ir infekcijos, pavojų.

Vakcinavimas ar infekcinės kilmės vaistinės medžiagos

Pacientai, gydomi golimumabu, tuo pat metu gali būti vakcinuojami, išskyrus gyvosiomis vakcinomis (žr. 4.5 ir 4.6 skyrius). Apie NNF blokuojantį gydymą gaunančių pacientų atsaką į skiepijimą gyvosiomis vakcinomis ar į antrinę infekcijos perdavimą per gyvasias vakcinas duomenų yra nedaug. Skiepijimas gyvosiomis vakcinomis gali sukelti kliniškai pasireiškiančias infekcijas, tarp jų ir išplitusias infekcijas.

Kitoks infekcinės kilmės vaistinių medžiagų, tokių kaip gyvosios susilpnintos bakterijos (pvz., gydant vėžį šlapimo pūslės instiliacija BCG), vartojimas galėtų sukelti kliniškai pasireiškiančias infekcijas, tarp jų ir išplitusias infekcijas. Gydymo golimumabu metu infekcinės kilmės vaistinių medžiagų rekomenduojama neskirti.

Alerginės reakcijos

Preparatui jau esant rinkoje, pavartojus golimumabo buvo pastebėtos sunkios sisteminės padidėjusio jautrumo reakcijos (įskaitant anafilaksines reakcijas). Kai kurios iš jų pasireiškė po pirmosios golimumabo dozės. Jei pasireiškia anafilaksinė reakcija arba kitos sunkios alerginės reakcijos, golimumabo vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir pradėti atitinkamą gydymą.

Jautrumas lateksui

Užpildyto švirkštiklio arba užpildyto švirkšto adatos dangtelis yra pagamintas iš sausos natūralios gumos, kurios sudėtyje yra latekso ir gali sukelti alergines reakcijas lateksui jautriems pacientams.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams (≥ 65 metų)

III fazės RA, PsA, AS ir OK klinikinių tyrimų metu senyviems pacientams, kurių amžius 65 metai ar daugiau, vartojant golimumabo nebuvo pastebėta bendro nepageidaujamų reiškinių (NR), sunkių nepageidaujamų reiškinių (SNR) ir sunkių infekcijų skirtumo, lyginant su jaunesniais pacientais. Vis dėlto senyvus pacientus gydyti reikia atsargiai ir ypač kreipti dėmesį į infekcijų atsiradimą. Nr-ašinio SpA klinikiniame tyrime 45 metų amžiaus ir vyresni pacientai nedalyvavo.

Pacientams, kurių inkstų ir kepenų funkcija sutrikusi

Golimumabo tyrimų su pacientais, kuriems yra inkstų ar kepenų nepakankamumas, nebuvo atlikta. Golimumabo reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Skiepijimai

Rekomenduojama, kad, prieš pradedant gydymą golimumabu, jeigu įmanoma, vaikai būtų paskiepyti taip, kaip numato galiojantis skiepų kalendorius (žr. ankstesnį skyrelį „Vakcinavimas ar infekcinės kilmės vaistinės medžiagos“).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Sorbitolis

Simponi sudėtyje yra sorbitolio (E420). Pacientams, kuriems yra retas įgimtas sutrikimas fruktozės netoleravimas, reikia atsižvelgti į adityvų kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra sorbitolio (ar fruktozės), ir su maistu vartojamo sorbitolio (ar fruktozės) poveikį (žr. 2 skyrių).

Polisorbatas 80

Kiekviename Simponi užpildytame švirkšte yra 0,075 mg polisorbato 80 (E433). Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų (žr. 2 skyrių).

Vaistinio preparato vartojimo klaidų galimybė

Simponi 50 mg ir 100 mg stiprumai registruoti leisti po oda. Svarbu, kad būtų pasirenkamas reikiamas vaisto stiprumas, kad būtų suleista tiksli dozė, kaip nurodyta dozavimo poskyryje (žr. 4.2 skyrių). Reikia būti atidiems pasirenkant tinkamą stiprumą, kad pacientams nebūtų suleidžiama per maža arba per didelė dozė.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

Vartojimas kartu su kitais biologiniais vaistiniais preparatais

Golimumabo kartu su kitais biologiniais vaistiniais preparatais, kuriais gydomos tokios pačios būklės, kaip ir golimumabu, įskaitant anakinrą ir abataceptą, skirti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Gyvosios vakcinos ar infekcinės kilmės vaistinės medžiagos

Vartojant golimumabo, gyvomis vakcinomis skiepyti negalima (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).

Rekomenduojama golimumabo vartojimo metu infekcinės kilmės vaistinių medžiagų neskirti (žr. 4.4 skyrių).

Metotreksatas

Nors derinys su MTX sąlygoja didesnes pastovias mažiausias golimumabo koncentracijas pacientams, sergantiems RA, PsA ar AS, turimais duomenimis golimumabo ar MTX dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Kad išvengtų nėštumo, vaisingos moterys gydymosi golimumabu metu ir bent 6 mėnesius po paskutinės injekcijos turi naudotis tinkama kontracepcija.

Nėštumas

Turimas vidutinis kiekis prospektyviai surinktų duomenų apie nėštumo atvejus (maždaug 400), kurių metu buvo vartojama golimumabo, kai moterys pagimdė gyvus naujagimius ir kai yra žinomos nėštumų išeitys; tarp jų 220 atvejų vaistinio preparato buvo vartota pirmuoju nėštumo trimestru. Šiaurės Europoje atlikto populiacijos tyrimo duomenimis, apimančiais 131 nėštumo atvejį (ir

134 kūdikius), nustatyta 6/134 (4,5 %) didžiųjų įgimtų formavimosi ydų atvejai po to, kai moterys nėštumo metu vartojo Simponi, lyginant su 599/10 823 (5,5 %) atvejais, kai buvo vartota ne biologinių sisteminio poveikio vaistinių preparatų, ir su 4,6 % dažniu bendrojoje tyrimo populiacijoje. Pagal klaidinančius veiksnius koreguoto šansų santykio (ŠS) rodmuo buvo atitinkamai 0,79 (95 % PI 0,35-1,81) vartojusiųjų Simponi grupėje, lyginant su vartojusiomis ne biologinių sisteminio poveikio vaistinių preparatų, bei 0,95 ŠS rodmuo (95 % PI 0,42-2,16) vartojusiųjų Simponi grupėje, lyginant su bendrojoje populiacijoje nustatytu dažniu.

Dėl TNF slopinimo, golimumabo vartojimas nėštumo metu gali paveikti normalų naujagimio imuninį atsaką. Tyrimų su gyvūnais duomenys nerodo tiesioginio ar netiesioginio žalingo poveikio nėštumui, embriono arba vaisiaus vystymuisi, gimdymui ar naujagimio vystymuisi (žr. 5.3 skyrių). Turimi klinikinės patirties duomenys yra riboti. Golimumabo nėštumo metu turi būti skiriama tik tuomet, jeigu tai tikrai reikalinga.

Golimumabas praeina per placentos barjerą. Po gydymo TNF blokuojančiais monokloniniais antikūnais nėštumo metu gydytos motinos naujagimio serume antikūnų buvo randama iki 6 mėnesių. Dėl to tokiems naujagimiams gali būti padidėjęs infekcijų pavojus. Kūdikiams, kurie motinos iščiose buvo paveikti golimumabu, gyvųjų vakcinų leisti nerekomenduojama 6 mėnesius po paskutinės golimumabo injekcijos motinai nėštumo metu (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Žindymas

Nežinoma, ar golimumabas išsiskiria į žmogaus pieną ir, ar prarijus, sistemiškai absorbuojamas. Golimumabas patenka į beždžionių patelių pieną, ir, kadangi, žmogaus imunoglobulinai išsiskiria į pieną, moterys, vartojančios golimumabą ir bent 6 mėnesius po gydymo pabaigos, žindyti negali.

Vaisingumas

Golimumabo poveikio vaisingumui tyrimai su gyvūnais neatlikti. Su pelėmis atlikti analogiško antikūno, kuris selektyviai slopina pelių TNF alfa funkcinį aktyvumą, poveikio vaisingumui tyrimai su vaistiniu preparatu susijusio poveikio neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Simponi gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus veikia silpnai. Nepaisant to, po Simponi vartojimo gali pradėti svaigti galva (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Pagrindinių RA, PsA, AS, nr-ašinio SpA ir OK klinikinių tyrimų kontroliuojamojo periodo metu dažniausios nepageidaujamos reakcijos (NR) buvo viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, pastebėtos 12,6 % golimumabu gydytų pacientų, lyginant su 11,0 % kontrolinės grupės pacientų. Sunkiausios NR į golimumabą buvo sunkios infekcinės ligos (tarp jų sepsis, pneumonija, TB, invazinės grybelinės ir oportunistinės infekcijos), demielinizuojantys sutrikimai, HBV infekcijos suaktyvėjimas, SŠN, autoimuniniai procesai (į vilkligę panašus sindromas), hematologinės reakcijos, sunkios sisteminės padidėjusio jautrumo (įskaitant anafilaksinę) reakcijos, vaskulitas, limfoma ir leukemija (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

NR, pastebėtos klinikinių golimumabo tyrimų metu ir visame pasaulyje vaistiniui preparatui esant rinkoje, yra išvardintos 2 lentelėje. Tam tikros organų sistemų klasės NR yra suskirstytos pagal dažnį, naudojant tokius apibūdinimus: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$); labai retas ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvieno dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

2 lentelė
NR sąrašas lentelėje

Infekcijos ir infestacijos		
Labai dažnas	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija (nazofaringitas, faringitas, laringitas ir rinitas)	
Dažnas	Bakterinės infekcijos (tokios kaip celiulitas), apatinių kvėpavimo takų infekcija (tokia kaip pneumonija), virusinės infekcijos (tokios kaip gripas ir pūslelinė), bronchitas, sinusitas, paviršinės grybelinės infekcijos, abscesas	
Nedažnas	Sepsis, įskaitant septinį šoką, pielonefritas	
Retas	Tuberkuliozė, oportunistinės infekcijos (tokios kaip invazinės grybelinės infekcijos [histoplazmozė, kokcidioidomikozė, pneumocistozė], bakterinė, atipinė mikobakterinė ir pirmuonių infekcija), hepatito B atsinaujinimas, bakterinis artritas, infekcinis bursitas	
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai		
Nedažnas	Neoplazmos (tokios kaip odos vėžys, žvyninių ląstelių karcinoma ir melanocitinis apgamas)	
Retas	Linfoma, leukemija, melanoma, Merkel'io ląstelių karcinoma	
Dažnis nežinomas	Hepatospleninė T-ląstelių limfoma*, Kapoši sarkoma	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		
Dažnas	Leukopenija (įskaitant neutropeniją), anemija	
Nedažnas	Trombocitopenija, pancitopenija	
Retas	Aplazinė anemija, agranulocitozė	
Imuninės sistemos sutrikimai		
Dažnas	Alerginės reakcijos (bronchospazmas, padidėjęs jautrumas, dilgėlinė), autoantikūnų atsiradimas	
Retas	Sunkios sisteminės padidėjusio jautrumo reakcijos (įskaitant anafilaksines reakcijas), vaskulitas (sisteminis), sarkoidozė	
Endokrininiai sutrikimai		
Nedažnas	Skydliaukės sutrikimai (tokie kaip hipotiroidizmas, hipertiroidizmas ir gūžys)	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		
Nedažnas	Gliukozės kiekio kraujyje padidėjimas, lipidų kiekio kraujyje padidėjimas	
Psichikos sutrikimai		
Dažnas	Depresija, nemiga	
Nervų sistemos sutrikimai		
Dažnas	Galvos svaigimas, galvos skausmas, parestezija	
Nedažnas	Pusiausvyros sutrikimai	
Retas	Demielinizuojantys (centrinės ir periferinės nervų sistemos) sutrikimai, skonio pojūčio sutrikimas	
Akių sutrikimai		
Nedažnas	Regėjimo sutrikimai (tokie kaip neryškus matymas ir sumažėjęs regėjimo aštrumas), konjunktyvitas, akių alergija (niežėjimas ir sudirginimas)	
Širdies sutrikimai		
Nedažnas	Aritmija, ischeminiai vainikinės arterijos sutrikimai	
Retas	Stazinis širdies nepakankamumas (prasidėjęs ar pasunkėjęs)	
Kraujagyslių sutrikimai		
Dažnas	Hipertenzija	
Nedažnas	Trombozė (giliųjų venų ir aortos), karščio pylimas	
Retas	Raynaud fenomenas	

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dažnas	Bronchų astma ir susiję simptomai (tokie kaip švokštimas ir bronchų hiperaktyvumas)
	Nedažnas	Intersticinė plaučių liga
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažnas	Dispepsija, virškinimo trakto ir pilvo skausmas, pykinimas, virškinimo trakto uždegiminiai sutrikimai (tokie kaip gastritas ir kolitas), stomatitas
	Nedažnas	Vidurių užkietėjimas, gastroezofaginio refliukso liga
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Dažnas	Padidėjęs alaninaminotransferazės kiekis, padidėjęs aspartataminotransferazės kiekis
	Nedažnas	Cholelitiazė, kepenų sutrikimai
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnas	Niežėjimas, išbėrimas, alopecija, dermatitas
	Nedažnas	Pūslinės odos reakcijos, psoriazė (prasidėjusi ar anksčiau buvusios psoriazės pablogėjimas, delnų/pėdų ir pustulinė), dilgėlinė
	Retas	Lichenoidinės reakcijos, odos lupimasis, vaskulitas (odos)
	Dažnis nežinomas	Dermatomiozito simptomų pasunkėjimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Retas	Į vilkligę panašus sindromas
	Retas	Šlapimo pūslės sutrikimai, inkstų veiklos sutrikimas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Nedažnas	Krūties sutrikimai, menstruacijų sutrikimai
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Dažnas	Karščiavimas, astenija, injekcijos vietos reakcija (tokios kaip injekcijos vietos eritema, dilgėlinė, sukietėjimas, skausmas, kraujosruva, niežėjimas, sudirginimas ir parestezija), diskomfortas krūtinėje
	Retas	Pablogėjęs gijimas
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Dažnas	Kaulų lūžiai

* pastebėta vartojant kitus TNF blokuojančius preparatus.

Šiame skyriuje stebėsenos trukmės mediana (maždaug 4 metai) įprastai pateikiama visoms golimumabo indikacijoms. Kur golimumabo skyrimas yra aprašytas pagal dozę, stebėsenos trukmės mediana yra skirtinga (maždaug 2 metai vartojant 50 mg dozę ir maždaug 3 metai – 100 mg dozę), kadangi pacientams dozės galėjo būti keičiamos viena kita.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Infekcijos

Pagrindinių klinikinių tyrimų kontroliuojamojo periodo metu dažniausia nepageidaujama reakcija buvo viršutinių kvėpavimo takų infekcija, pastebėta 12,6 % golimumabu gydytų pacientų (dažnis per 100 tiriamųjų metų: 60,8; 95 % PI: 55,0; 67,1), lyginant su 11,0 % kontrolinės grupės pacientų (dažnis per 100 tiriamųjų metų: 54,5; 95 % PI: 46,1; 64,0). Kontroliuojamose ir nekontroliuojamose klinikinių tyrimų dalyse, kai stebėsenos trukmės mediana buvo maždaug 4 metai, viršutinių kvėpavimo takų infekcijų dažnis golimumabu gydytiems pacientams buvo 34,9 reiškinio per 100 tiriamųjų metų; 95 % PI: 33,8; 36,0.

Pagrindinių klinikinių tyrimų kontroliuojamojo periodo metu infekcijos buvo pastebėtos 23,0 % golimumabu gydytų pacientų (dažnis per 100 tiriamųjų metų: 132,0; 95 % PI: 123,3; 141,1), lyginant su 20,2 % kontrolinės grupės pacientų (dažnis per 100 tiriamųjų metų: 122,3; 95 % PI: 109,5; 136,2). Kontroliuojamose ir nekontroliuojamose klinikinių tyrimų dalyse, kai stebėsenos trukmės mediana buvo maždaug 4 metai, infekcijų dažnis golimumabu gydytiems pacientams buvo 81,1 reiškinio per 100 tiriamųjų metų; 95 % PI: 79,5; 82,8.

RA, PsA, AS ir nr-ašinio SpA klinikinių tyrimų kontroliuojamojo periodo metu sunkios infekcijos buvo stebėtos 1,2 % golimumabu gydytų pacientų ir 1,2 % kontrolinės grupės pacientų. RA, PsA, AS ir nr-ašinio SpA klinikinių tyrimų kontroliuojamojo periodo metu sunkių infekcijų dažnis stebėsenos laikotarpiu per 100 tiriamųjų metų golimumabo 100 mg grupėje buvo 7,3 (95 % PI: 4,6; 11,1), golimumabo 50 mg grupėje – 2,9 (95 % PI: 1,2; 6,0), o placebo grupėje – 3,6 (95 % PI: 1,5; 7,0). Golimumabo indukcijos klinikinių tyrimų su OK sergančiais pacientais kontroliuojamojo periodo metu sunkios infekcijos buvo stebėtos 0,8 % golimumabu gydytų pacientų ir 1,5 % kontroliniu preparatu gydytų pacientų. Golimumabu gydytiems pacientams pastebėtos sunkios infekcijos buvo tuberkuliozė, bakterinės infekcijos, įskaitant sepsį ir pneumoniją, invazinės grybelinės infekcijos ir kitos oportunistinės infekcijos. Kai kurios šių infekcijų buvo mirtinos. Pagrindinių klinikinių tyrimų kontroliuojamose ir nekontroliuojamose dalyse, kai stebėsenos trukmės mediana buvo iki 3 metų, didesnis sunkių infekcijų, įskaitant oportunistines infekcijas ir TB, dažnis buvo stebėtas golimumabo 100 mg doze gydytiems pacientams, lyginant su gydytaisiais golimumabo 50 mg doze. Visų sunkių infekcijų dažnis per 100 tiriamųjų metų golimumabo 100 mg doze gydytiems pacientams buvo 4,1 (95 % PI: 3,6; 4,5), o golimumabo 50 mg doze – 2,5 (95 % PI: 2,0; 3,1).

Piktybiniai navikai

Limfoma

Pagrindinių klinikinių tyrimų metu golimumabu gydytiems pacientams limfomos dažnis buvo didesnis, nei tikėtinas bendrojoje populiacijoje. Šių klinikinių tyrimų kontroliuojamųjų ir nekontroliuojamųjų dalių metu, kai stebėsenos trukmės mediana buvo iki 3 metų, didesnis limfomos dažnis buvo stebėtas golimumabo 100 mg doze gydytiems pacientams, lyginant su gydytaisiais golimumabo 50 mg doze. Limfoma buvo nustatyta 11 tiriamųjų (1 gydymo golimumabo 50 mg doze grupėje ir 10 - golimumabo 100 mg grupėje), jos dažnis (95 % PI) stebėjimo laikotarpiu per 100 tiriamųjų metų golimumabo 50 mg grupėje buvo 0,03 (0,00; 0,15) reiškinio, golimumabo 100 mg grupėje – 0,13 (0,06; 0,24) reiškinio, o placebo grupėje – 0,00 (0,00; 0,57). Dauguma limfomų išsivystė klinikinio tyrimo GO-AFTER metu, į kurį buvo įtraukti jau anksčiau gydyti anti-TNF vaistiniais preparatais, ilgiau sirgę pacientai, arba kurių liga buvo labiau atspari gydymui (žr. 4.4 skyrių).

Kiti nei limfoma piktybiniai navikai

Pagrindinių klinikinių tyrimų kontroliuojamojo periodo bei maždaug 4 metų trukmės stebėsenos laikotarpio metu kitokių, nei limfoma, piktybinių navikų (išskyrus nemelanominį odos vėžį) dažnis gydymo golimumabu ir kontrolinėje grupėse buvo panašus. Maždaug 4 metų trukmės stebėsenos laikotarpio metu kitokių, nei limfoma, piktybinių navikų (išskyrus nemelanominį odos vėžį) dažnis buvo panašus į dažnį bendrojoje populiacijoje.

Pagrindinių klinikinių tyrimų kontroliuojamojo ir nekontroliuojamojo periodų, kai stebėsenos mediana buvo iki 3 metų, metu nemelanominis odos vėžys buvo diagnozuotas 5 placebo grupės, 10 golimumabo 50 mg dozės grupės bei 31 golimumabo 100 mg dozės grupės tiriamųjų, jo dažnis (95 % PI) per 100 tiriamųjų stebėjimo metų buvo 0,36 (0,26; 0,49) atvejų sudėtinėje golimumabo grupėje ir 0,87 (0,28; 2,04) atvejų placebo grupėje.

Pagrindinių klinikinių tyrimų kontroliuojamojo ir nekontroliuojamojo periodų, kai stebėsenos mediana buvo iki 3 metų, metu kiti, nei melanoma, nemelanominis odos vėžys ir limfoma, piktybiniai navikai buvo diagnozuoti 5 placebo grupės, 21 golimumabo 50 mg dozės grupės bei 34 golimumabo 100 mg dozės grupės tiriamųjų, jų dažnis (95 % PI) per 100 tiriamųjų stebėsenos metų buvo 0,48 (0,36; 0,62) atvejo sudėtinėje golimumabo grupėje ir 0,87 (0,28; 2,04) atvejo placebo grupėje (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimai, gauti iš astmos klinikinių tyrimų

Žvalgomajame klinikiniame tyrime dalyvavusiems sunkia nuolatine astma sergantiems pacientams buvo paskirta poodinė įsotinamoji golimumabo dozė (150 % paskirtos gydymosi dozės) 0-ą savaitę, po kurios buvo skiriamos 200 mg, 100 mg arba 50 mg golimumabo dozės po oda kas 4 savaites iki 52-osios savaitės. Aštuoni piktybinių navikų atvejai buvo pastebėti kombinuotoje golimumabo grupėje (n = 230) ir nei vieno tokio atvejo placebo grupėje (n = 79). 1 pacientui pasireiškė limfoma, 2 pacientams – nemelanominis odos vėžys ir 5 pacientams – kiti piktybiniai navikai. Jokio piktybinių navikų tipo specifinio susigrupavimo nepastebėta.

Placebu kontroliuojamoje tyrimo dalyje visų piktybinių navikų dažnis (95 % PI) stebėjimo laikotarpiu per 100 tiriamųjų metų buvo 3,19 (1,38; 6,28) golimumabo grupėje. Šiame tyrime stebėjimo laikotarpiu per 100 tiriamųjų metų golimumabo grupėje limfomos dažnis (95 % PI) buvo 0,40 (0,01; 2,20), nemelanominio odos vėžio – 0,79 (0,10; 2,86) ir kitų piktybinių navikų – 1,99 (0,64; 4,63). Placebo grupėje šių piktybinių navikų dažnis (95 % PI) stebėjimo laikotarpiu per 100 tiriamųjų metų buvo 0,00 (0,00; 2,94). Šio atradimo reikšmingumas nežinomas.

Neurologiniai reiškiniai

Pagrindinių klinikinių tyrimų kontroliuojamojo ir nekontroliuojamojo periodų metu, kai stebėsenos mediana buvo iki 3 metų, didesnis demielinizacijos dažnis buvo stebėtas golimumabo 100 mg doze gydytiems pacientams, lyginant su gydytaisiais golimumabo 50 mg doze (žr. 4.4 skyrių).

Kepenų fermentų kiekio padidėjimas

Pagrindinių RA ir PsA klinikinių tyrimų kontroliuojamojo periodo metu buvo nedidelio ALT kiekio padidėjimo (> 1 ir < 3 kartus aukščiau už viršutinę normos ribą (VNR)) dažnis golimumabo ir kontrolinės grupės pacientams buvo panašus (22,1 % - 27,4 % pacientų); AS ir nr-ašinio SpA klinikinių tyrimų metu nedidelis ALT kiekio padidėjimas buvo dažnesnis golimumabu gydytiems pacientams (26,9 %), negu kontrolinės grupės pacientams (10,6 %). Pagrindinių RA ir PsA klinikinių tyrimų kontroliuojamojo ir nekontroliuojamojo periodų metu, kai stebėsenos mediana buvo maždaug 5 metai, nedidelio ALT kiekio padidėjimo dažnis golimumabu gydytiems pacientams ir kontrolinės grupės pacientams buvo panašus. Golimumabo indukcijos pagrindinių klinikinių tyrimų su OK sergančiais pacientais kontroliuojamojo periodo metu nedidelio ALT kiekio padidėjimo (> 1 ir < 3 kartus aukščiau už VNR) dažnis golimumabo ir kontrolinės grupės pacientams buvo panašus (atitinkamai, 8,0 % ir 6,9 %). Pagrindinių OK klinikinių tyrimų kontroliuojamojo ir nekontroliuojamojo periodų metu, kai stebėsenos trukmės mediana buvo maždaug 2 metai, pacientų, kuriems ALT kiekis padidėjo nedaug, dalis iš OK tyrimo palaikomojo gydymo fazės metu golimumabu gydytų pacientų buvo 24,7 %.

Pagrindinių RA ir AS klinikinių tyrimų kontroliuojamojo periodo metu ALT kiekio padidėjimas ≥ 5 kartus už VNR buvo nedažnas ir daugiau pasitaikė golimumabu gydytiems pacientams (0,4 % - 0,9 %), lyginant su kontrolinės grupės pacientais (0,00 %). Ši tendencija psoriazinio artrito populiacijoje nebuvo pastebėta. Pagrindinių RA, PsA ir AS klinikinių tyrimų kontroliuojamojo ir nekontroliuojamojo periodų metu, kai stebėsenos mediana buvo 5 metai, ALT kiekio padidėjimo ≥ 5 kartus už VNR dažnis golimumabu gydytiems ir kontrolinės grupės pacientams buvo panašus. Įprastai toks kiekio padidėjimas buvo besimptomis ir nukrypimas sumažėdavo arba praeidavo tęsiant ar nutraukiant golimumabo vartojimą arba pakeičiant kartu skiriamų vaistinių preparatų derinį. Nr-ašinio SpA tyrimo (iki 1 metų trukmės) kontroliuojamojo ir nekontroliuojamojo periodų metu tokių atvejų nepastebėta. Golimumabo indukcijos pagrindinių klinikinių tyrimų su OK sergančiais pacientais kontroliuojamojo periodo metu ALT kiekio padidėjimo ≥ 5 kartus už VNR dažnis golimumabu ir placebo gydytiems pacientams buvo panašus (atitinkamai, 0,3 % ir 1,0 %). Pagrindinių OK klinikinių tyrimų kontroliuojamojo ir nekontroliuojamojo periodų metu, kai stebėsenos trukmės mediana buvo maždaug 2 metai, pacientų, kuriems ALT kiekis padidėjo ≥ 5 kartus už VNR, dalis iš OK tyrimo palaikomojo gydymo fazės metu golimumabu gydytų pacientų buvo 0,8 %.

Pagrindinių RA, PsA, AS ir nr-ašinio SpA klinikinių tyrimų metu vienam RA tyrime dalyvavusiam pacientui, kuriam jau buvo kepenų sutrikimų ir kuris vartojo tyrimo rezultatus galinčius iškreipti vaistus, skyrus golimumabą, pasireiškė neinfekcinis hepatitas kartu su gelta, kuris baigėsi mirtimi. Golimumabo įtaka, kaip prisidedančio ar sunkinančio faktoriaus, negali būti atmesta.

Injekcijos vietos reakcijos

Pagrindinių klinikinių tyrimų kontroliuojamojo periodo metu injekcijos vietos reakcijos pasireiškė 5,4 % golimumabu gydytų pacientų, lyginant su 2,0 % kontrolinės grupės pacientų. Antikūnų prieš golimumabą buvimas gali padidinti injekcijos vietos reakcijų riziką. Didžiausia dalis injekcijos vietos reakcijų buvo lengvos arba vidutinio sunkumo ir dažniausiai pasireiškė injekcijos vietos eritema. Bendrai, dėl injekcijos vietos reakcijų neprireikė nutraukti vaistinio preparato vartojimo.

Kontroliuojamųjų IIb ir (arba) III fazės RA, PsA, AS, nr-ašinio SpA, sunkios nuolatinės astmos klinikinių tyrimų metu bei II ir III fazės OK klinikinių tyrimų metu nė vienam golimumabu gydytam pacientui nepasireiškė anafilaksinė reakcija.

Autoimuniniai antikūnai

Pagrindinių klinikinių tyrimų kontroliuojamojo ir nekontroliuojamojo periodų metu bei per vienerius stebėsenos metus 3,5 % golimumabu gydytų pacientų ir 2,3 % kontrolinės grupės pacientų buvo nustatyti nauji ANA-teigiami atvejai (titrai - 1:160 ar didesni). Anti-dgDNR antikūnų po vienerių stebėsenos metų nustatyta 1,1 % pacientų, kuriems gydymo pradžioje anti-dgDNR nebuvo.

Vaikų populiacija

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas

Golimumabo saugumas buvo tirtas III fazės klinikiniu tyrimu, kuriame dalyvavo 173 JIpA sirgę nuo 2 iki 17 metų amžiaus pacientai. Stebėsenos laikotarpio vidurkis buvo maždaug dveji metai. Šiame tyrime pastebėtų nepageidaujamų reiškinių tipas ir dažnis įprastai buvo panašūs į RA klinikinių tyrimų metu pasireiškusių suaugusiems pacientams.

Opinis kolitas

Golimumabo saugumas buvo tirtas III fazės tyrime su 69-iais 4–17 metų amžiaus pacientais, sergančiais vidutinio sunkumo ar sunkiu aktyviu opiniu kolitu. Šiame tyrime stebėtos nepageidaujamos reakcijos atitiko nustatytus golimumabo saugumo duomenis OK sergantiems suaugusiems pacientams.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

4.9 Perdozavimas

Vienkartinės iki 10 mg/kg dozės į veną buvo vartojamos klinikinio tyrimo metu ir toksiškumas, dėl kurio reiktų riboti dozę, nepasireiškė. Perdozavus, rekomenduojama stebėti pacientą, ar nepasireiškė bet kokie nepageidaujamų reakcijų požymiai ar simptomai ir nedelsiant turi būti pradėtas tinkamas simptominis gydymas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, tumor nekrozės faktoriaus alfa (TNF α) inhibitoriai, ATC kodas – L04AB06

Veikimo mechanizmas

Golimumabas - žmogaus monokloninis antikūnas, kuris labai specifiskai jungiasi ir sudaro stabilius kompleksus su tirpiomis ir biologiškai aktyviomis transmembraninio žmogaus TNF- α formomis, o tai neleidžia TNF- α prisijungti prie jo receptoriaus.

Farmakodinaminės savybės

Golimumabui surišus žmogaus TNF, buvo neutralizuota TNF- α sukelta žmogaus endotelio ląstelių adhezinės molekulės E-selektino, kraujagyslių ląstelių adhezijos molekulės (KLA-1) ir tarpląstelinės adhezinės molekulės (TLAM-1) ląstelės paviršiaus ekspresija.

In vitro, TNF sukelta interleukino (IL)-6, IL-8 ir granulocitų-makrofagų kolonijas stimuliuojančio faktoriaus (GM-KSF) sekrecija iš žmogaus endotelio ląstelių taip pat buvo slopinama golimumabo.

Stebėtas C reaktyviojo baltymo (CRP) lygio pagerėjimas, palyginus su placebo grupe, ir gydant Simponi, nuo gydymo pradžios reikšmingai sumažėjo IL-6, ILAM-1, matrikso-metaloproteinazės (MMP)-3 ir kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (KEAF) kiekis kraujo serume lyginant su kontroliniu gydymu. Taip pat, RA ir AS sergantiems pacientams sumažėjo TNF- α kiekis, o psoriaziniu artritu sergantiems pacientams sumažėjo IL-8 kiekis. Pradėjus gydymą Simponi, šie pokyčiai buvo pastebėti pirmojo vertinimo metu (4-ą savaitę) ir išliko 24 savaites.

Klinikinis veiksmingumas

Suaugusiųjų reumatoidinis artritas

Simponi veiksmingumas buvo įrodytas trijuose daugiacentriuose, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotuose, placebo kontroliuojamuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo daugiau kaip 1500 pacientų, ≥ 18 metų amžiaus, kurie bent 3 mėnesius prieš atranką sirgo vidutinio sunkumo arba sunkiu aktyviu RA, diagnozuotu pagal Amerikos reumatologijos kolegijos (ARK) kriterijus. Šių pacientų bent 4 sąnariai buvo sutinę ir 4 sąnariai buvo skausmingi. Kas 4 savaites po oda buvo leidžiamas Simponi arba placebo.

GO-FORWARD tyrime buvo vertinami 444 pacientai, kurie sirgo aktyviu RA nepaisant, vartojamos mažiausiai 15 mg/per savaitę MTX dozės ir kurie anksčiau nebuvo gydyti anti-TNF preparatu. Pacientams buvo skiriama placebo ir MTX derinys, 50 mg Simponi ir MTX derinys, 100 mg Simponi ir MTX derinys arba 100 mg Simponi ir placebo derinys. Placebo ir MTX derinį vartojusiems pacientams šis gydymas po 24-osios savaitės buvo pakeistas 50 mg Simponi ir MTX deriniu. Nuo 52-osios savaitės pacientai pradėjo dalyvauti atvirame ilgalaikiame tyrimo tęsinyje.

GO-AFTER tyrime buvo vertinti 445 pacientai, kurie anksčiau buvo gydyti vienu ar daugiau anti-TNF preparatu – adalimumabu, etanerceptu arba infliksimabu. Pacientams atsitiktine tvarka buvo skiriamas placebo, 50 mg Simponi arba 100 mg Simponi. Tyrimo metu pacientams buvo leista tęsti gydymą ligą modifikuojančiais vaistais nuo reumato (LMVNR) - MTX, sulfasalazinu (SSZ) ir/arba hidroksichlorokvinu (HQC). Nurodytos ankstesnio gydymo anti-TNF preparatais nutraukimo priežastys buvo veiksmingumo stoka (58 %), netoleravimas (13 %) bei/ar kitos priežastys, nesusiję su saugumu ar veiksmingumu (29 %, dažniausiai - finansinės priežastys).

GO-BEFORE tyrime buvo vertinti 637 aktyviu RA sirgę pacientai, kurie nebuvo vartoję MTX ir nebuvo gydyti anti-TNF preparatu. Pacientams atsitiktine tvarka buvo paskirta vartoti arba placebo + MTX, arba Simponi 50 mg + MTX, arba Simponi 100 mg + MTX, arba Simponi 100 mg + placebo. 52-ąją savaitę pacientai pradėjo atvirą ilgalaikį tyrimo tęsinį, kurio metu vartojusiems placebo + MTX ir turėjusiems bent 1 skaudamą ar patinusį sąnarį pacientams šis gydymas buvo pakeistas gydymu Simponi 50 mg + MTX.

(Bendri) pagrindiniai GO-FORWARD tyrimo tikslai buvo pacientų, kuriems 14-ąją savaitę pasireiškė atsakas pagal ARK 20, dalis procentais ir būklės pagerėjimas 24-ąją savaitę pagal sveikatos vertinimo klausimyną (SVK), lyginant su būkle gydymo pradžioje. Pagrindinis GO-AFTER tyrimo tikslas buvo pacientų, kuriems 14-ąją savaitę pasireiškė atsakas pagal ARK 20, dalis procentais. (Bendri) pagrindiniai GO-BEFORE tyrimo tikslai buvo pacientų, kuriems 24-ąją savaitę pasireiškė atsakas pagal ARK 50, dalis procentais ir van der Heijde modifikuoto Sharp (vdH-S) balų pokytis 52-ąją savaitę, lyginant su balais gydymo pradžioje. Kartu su pagrindiniais tyrimo tikslais papildomai buvo įvertinamas gydymo Simponi poveikis artrito požymiams ir simptomams, radiografiniam atsakui, fizinei funkcijai ir su sveikata susijusiai gyvenimo kokybei.

Klinikinių tyrimų GO-FORWARD ir GO-BEFORE metu iki 104-osios savaitės ir klinikinio tyrimo GO-AFTER metu iki 24-osios savaitės skiriant 50 mg ir 100 mg Simponi derinius su MTX, kliniškai reikšmingo veiksmingumo skirtumo iš esmės nepastebėta. Kiekvieno iš paminėtų RA klinikinių tyrimų ilgalaikio pratęsimo metu, atsižvelgiant į tyrimo schemą, tyrimą atliekantis gydytojas savo nuožiūra galėjo keisti 50 mg ir 100 mg Simponi dozes vieną kita.

Požymiai ir simptomai

Pagrindiniai ARK rezultatai 14-ąją, 24-ąją ir 52-ąją savaitėmis, vartojant Simponi 50 mg dozę GO-FORWARD, GO-AFTER ir GO-BEFORE tyrimų metu, yra nurodyti 3 lentelėje ir aprašyti toliau. Atsakas buvo stebėtas pirmojo vertinimo metu (4-ą savaitę) po gydymo Simponi pradžios.

Iš 89 tiriamųjų, kurie buvo GO-FORWARD tyrimo metu randomizuoti vartoti 50 mg Simponi ir MTX derinį, 104-ąją savaitę vis dar buvo gydomi 48 tiriamieji. Iš jų 104-ąją savaitę atsakas pagal ARK 20 buvo 40 pacientų, pagal ARK 50 – 33 pacientams, o pagal ARK 70 – 24 pacientams. Šiame tyrime likusiems dalyvauti ir gydytiems Simponi pacientams nuo 104-osios iki 256-osios savaitės buvo stebėti panašūs ARK 20/50/70 atsakų dažniai.

GO-AFTER tyrimo metu pacientų, kuriems buvo atsakas pagal ARK 20, skaičius procentais buvo didesnis gydytiems Simponi, negu gydytiems placebo, nepriklausomai nuo priežasties, dėl kurios buvo nutrauktas ankstesnis gydymas vienu ar keliais anti-TNF preparatais.

3 lentelė
Pagrindiniai tyrimų GO-FORWARD, GO-AFTER ir GO-BEFORE kontroliuotų dalių veiksmingumo rezultatai

	GO-FORWARD Aktyvus RA, nepaisant gydymo MTX		GO-AFTER Aktyvus RA, anksčiau gydytas vienu ar daugiau anti-TNF preparatu		GO-BEFORE Aktyvus RA, negydytas MTX	
	Placebas + MTX	Simponi 50 mg + MTX	Placebas	Simponi 50 mg	Placebas + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n ^a	133	89	150	147	160	159
Pacientai, kuriems buvo atsakas į gydymą (%)						
ARK 20						
14-oji savaitė	33 %	55 %*	18 %	35 %*	NA	NA
24-oji savaitė	28 %	60 %*	16 %	31 % p = 0,002	49 %	62 %
52-oji savaitė	NA	NA	NA	NA	52 %	60 %
ARK 50						
14-oji savaitė	10 %	35 %*	7 %	15 % p = 0,021	NA	NA
24-oji savaitė	14 %	37 %*	4 %	16 %*	29 %	40 %
52-oji savaitė	NA	NA	NA	NA	36 %	42 %
ARK 70						
14-oji savaitė	4 %	14 % p = 0,008	2 %	10 % p = 0,005	NA	NA
24-oji savaitė	5 %	20 %*	2 %	9 % p = 0,009	16 %	24 %
52-oji savaitė	NA	NA	NA	NA	22 %	28 %

^a n atspindi atsitiktinai atrinktus pacientus; pacientų skaičius, vertintas pagal kiekvieną tyrimo tikslą, gali kisti priklausomai nuo vertinimo laiko

* p ≤ 0,001

NA: Neaktualu

Tyrimė GO-BEFORE dalyvavusių pacientų, sirgusių vidutinio sunkumo arba sunkiu reumatoidiniu artritu (sudėtinė Simponi 50 mg ir 100 mg + MTX grupė palyginta su vienu MTX pagal ARK 50), pagrindinė analizė 24-ąją savaitę nebuvo statistiškai svarbi ($p = 0,053$). 52-ąją savaitę bendrojoje populiacijoje, Simponi 50 mg + MTX vartojusiųjų grupėje pacientų dalis procentais, kuriai pasireiškė ARK atsakas, paprastai buvo didesnė, bet ne reikšmingai skirtinga, lyginant su viena MTX vartojusiais pacientais (žr. 3 lentelę). Buvo atliktos papildomos analizės pogrupiuose, atspindinčiuose nurodytą sunkiu, aktyviu ir progresuojančiu RA sergančių pacientų populiaciją. Bendrai paėmus, buvo įrodytas didesnis Simponi 50 mg + MTX poveikis už vieno MTX poveikį nurodytoje populiacijoje, lyginant su bendrąja populiacija.

GO-FORWARD ir GO-AFTER tyrimuose, kliniškai reikšmingas ir statistiškai reikšmingas atsakas ligos aktyvumo skalėje (LAS)28 buvo stebimas kiekvienu iš anksto nustatytu laikotarpiu 14-ą ir 24-ą savaitę ($p \leq 0,001$). Pacientams, kurie buvo gydomi Simponi nuo pat randomizacijos klinikinio tyrimo pradžioje, atsakas ligos aktyvumo skalėje (LAS)28 išliko iki 104-osios savaitės. Šiame tyrime likusiems dalyvauti ir gydytiems Simponi pacientams nuo 104-osios iki 256-osios savaitės buvo stebėtas panašus LAS28 atsakas.

Tyrimo GO-BEFORE metu buvo matuojamas pagrindinis klinikinis atsakas, apibrėžtas kaip ARK 70 atsako palaikymas 6 mėnesius iš eilės. 52-ąją savaitę 15 % Simponi 50 mg + MTX grupės pacientų pasiekė pagrindinį klinikinį atsaką, lyginant su 7 % pacientų placebo + MTX grupėje ($p = 0,018$). Iš 159 tiriamųjų, randomizuotų vartoti Simponi 50 mg + MTX, 104-ąją savaitę vis dar buvo gydomi 96 tiriamieji. Iš jų 104-ąją savaitę atsakas pagal ARK 20 buvo 85 pacientams, pagal ARK 50 – 66 pacientams, o pagal ARK 70 – 53 pacientams. Šiame tyrime likusiems dalyvauti ir gydytiems Simponi pacientams nuo 104-osios iki 256-osios savaitės buvo stebėti panašūs atsakų ARK 20/50/70 dažniai.

Rentgenologinis atsakas

Tyrimė GO-BEFORE vdH-S balo pokytis nuo pradinio, struktūrinio pažeidimo sudėtinis balas, kuris, rentgenologiniu tyrimu išmatavus riešo ir pėdų sąnarių erozijų skaičių ir dydžius bei sąnarinio tarpo susiaurėjimą, buvo naudojamas įvertinti struktūrinio pažeidimo laipsnį. Svarbiausi 52-osios savaitės rezultatai, gauti vartojusių Simponi 50 mg dozė pacientų grupėje, išdėstyti 4 lentelėje.

Pacientų skaičius, kuriems naujų erozijų neatsirado arba bendrojo vdH-S balo pokytis nuo pradinio buvo lygus arba mažesnis už 0, buvo reikšmingai didesnis gydymo Simponi grupėje, lyginant su kontroline grupe ($p = 0,003$). 52-ąją savaitę stebėti rentgenologiniai poveikiai iki 104-osios savaitės išliko. Šiame tyrime likusiems dalyvauti ir gydytiems Simponi pacientams nuo 104-osios iki 256-osios savaitės buvo stebėti panašūs rentgenologiniai poveikiai.

4 lentelė

Bendrojo vdH-S balo pokyčių, lyginant su pradiniu, rentgenologinis vidurkis (SD) 52-ąją savaitę bendrojoje tyrimo GO-BEFORE populiacijoje

	Placebas + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n ^a	160	159
Bendras balas		
Prieš pradėdant tyrimą	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Pokytis nuo pradinio	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Erozijos balai		
Prieš pradėdant tyrimą	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Pokytis nuo pradinio	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
Sąnarinio tarpo susiaurėjimo balai		
Prieš pradėdant tyrimą	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Pokytis nuo pradinio	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

^a n parodo randomizuotų pacientų skaičių

* $p = 0,015$

** $p = 0,044$

Fizinė funkcija ir su sveikata susijusi gyvenimo kokybė

Fizinė funkcija ir neįgalumas buvo vertinami kaip atskiras GO-FORWARD ir GO-AFTER tyrimų tikslas pagal sveikatos vertinimo klausimyno neįgalumo rodiklį (SVK NR). Šių tyrimų metu Simponi sąlygojo kliniškai reikšmingą ir statistiškai reikšmingą būklės pagerėjimą pagal SVK NR nuo pradinės būklės lyginant su kontroline grupe 24-ą savaitę. Pacientams, kurie buvo gydomi Simponi nuo pat randomizacijos klinikinio tyrimo pradžioje, būklės gerėjimas pagal SVK NR išliko iki 104-osios savaitės. Šiame tyrime likusiems dalyvauti ir gydytiems Simponi pacientams nuo 104-osios iki 256-osios savaitės buvo stebėtas panašus būklės gerėjimas pagal SVK NR.

GO-FORWARD tyrimo metu 24-ąją savaitę stebėtas kliniškai reikšmingas ir statistiškai reikšmingas gyvenimo kokybės, susijusios su sveikata, pagerėjimas, įvertintas pagal sveikatos tyrimo SF-36 fizinių komponentų rezultatus, pacientams, gydytiems Simponi lyginant su gavusiais placebo. Pacientams, kurie buvo gydomi Simponi nuo pat randomizacijos klinikinio tyrimo pradžioje, SF-36 fizinių komponentų gerėjimas išliko iki 104-osios savaitės. Šiame tyrime likusiems dalyvauti ir gydytiems Simponi pacientams nuo 104-osios iki 256-osios savaitės buvo stebėtas panašus SF-36 fizinių komponentų gerėjimas. GO-FORWARD ir GO-AFTER tyrimų metu pastebėtas statistiškai reikšmingas nuovargio sumažėjimas pagal lėtinės ligos gydymo funkcinio įvertinimo klausimyno nuovargio skalę (FACIT-F).

Suaugusiųjų psoriazinis artritas

Simponi saugumas ir veiksmingumas buvo vertinti daugiacentriame, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotame, placebo kontroliuojamame tyrime GO-REVEAL, kuriame dalyvavo 405 suaugę pacientai, sergantys aktyviu PsA (≥ 3 sutinę sąnariai ir ≥ 3 skausmingi sąnariai), gydomi nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU) ar ligą modifikuojančiais vaistais nuo reumato (LMVNR). Šiame tyrime dalyvavę pacientai mažiausiai 6 mėnesius sirgo PsA ir bent lengva psoriaze. Įtraukti buvo visų potipių psoriazinio artritu sergantys pacientai, taip pat dauginiu artritu be reumatoidinių mazgų (43 %), asimetriniu periferiniu artritu (30 %), tolimųjų tarppirštakaulinių (TTP) sąnarių artritu (15 %), spondilitu su periferiniu artritu (11 %) ir luošinančiu artritu (1 %). Prieš tai gydymas anti-TNF preparatu nebuvo leidžiamas. Simponi arba placebo po oda buvo leidžiama kas 4 savaites. Pacientams atsitiktine tvarka buvo paskirtas placebo, 50 mg Simponi arba 100 mg Simponi. Placebą vartojusiems pacientams po 24-osios savaitės vietoje jo buvo paskirta Simponi 50 mg dozė. 52-ąją savaitę pacientai pradėjo dalyvauti atviraime ilgalaikiame tyrimo tęsinyje. Apytikriai keturiasdešimt aštuoni procentai pacientų toliau buvo gydomi pastoviomis metotreksato dozėmis (≤ 25 mg per savaitę). Bendri pagrindiniai tyrimo tikslai buvo pacientų, kurie 14-ą savaitę pasiekė atsaką pagal ARK 20, dalis procentais ir bendro pagal PsA modifikuoto vdH-S balo pokytis 24-ąją savaitę, lyginant su buvusiu prieš pradedant tyrimą.

Apibendrinant, kliniškai reikšmingų veiksmingumo skirtumų, skiriant 50 mg ir 100 mg dozes, iki 104-osios savaitės nestebėta. Atsižvelgiant į tyrimo schemą, ilgalaikio pratęsimo metu jame dalyvaujantiems pacientams tyrimą atliekantis gydytojas savo nuožiūra galėjo keisti 50 mg ir 100 mg Simponi dozes vieną kita.

Požymiai ir simptomai

Pagrindiniai rezultatai 14-ąją ir 24-ąją savaitėmis, vartojant 50 mg dozę, pateikti 5 lentelėje ir aprašyti toliau.

5 lentelė
Pagrindiniai veiksmingumo rezultatai GO-REVEAL tyrime

	Placebas	Simponi 50 mg*
n ^a	113	146
Pacientai, kuriems buvo atsakas į gydymą (%)		
ARK 20		
14-oji savaitė	9 %	51 %
24-oji savaitė	12 %	52 %
ARK 50		
14-oji savaitė	2 %	30 %
24-oji savaitė	4 %	32 %

ARK 70		
14-oji savaitė	1 %	12 %
24-oji savaitė	1 %	19 %
PPSI^b 75^c		
14-oji savaitė	3 %	40 %
24-oji savaitė	1 %	56 %

* $p < 0,05$ visiems palyginimams;

^a n parodo atsitiktinai atrinktus pacientus; pacientų skaičius, vertintas pagal kiekvieną tikslą, gali kisti priklausomai nuo vertinimo laiko.

^b *Psoriazės plotas ir sunkumo indeksas*

^c paremtas pacientų poaibiu, kuriems buvo pažeista ≥ 3 % KPP gydymo pradžioje, 79 pacientai (69,9 %) placebo grupėje ir 109 (74,3 %) grupėje, gydytoje 50 mg Simponi doze.

Pradėjus vartoti Simponi, pagerėjimas buvo pastebėtas pirmojo vertinimo metu (4-ą savaitę). Panašus atsakas pagal ARK 20 buvo pastebėtas 14-ąją savaitę pacientams, sergantiems šiais PsA potipiais - dauginiu artritu be reumatoidinių mazgų ir asimetriniu periferiniu artritu. Kitais PsA potipiais sergančių pacientų skaičius buvo per mažas, kad būtų galima daryti reikšmingą vertinimą. Simponi gydytų pacientų grupėse atsakas į gydymą buvo panašus, nepriklausomai nuo to, ar kartu buvo vartojamas MTX. Iš 146 pacientų, kuriems atsitiktine tvarka buvo paskirta vartoti Simponi 50 mg, 104-ąją savaitę vis dar buvo taip gydomi 70 pacientų. Iš šių 70 pacientų atsakas į gydymą pagal ARK20, AKR50 ir ARK70 pasireiškė, atitinkamai, 64, 46 ir 31 pacientui. Šiame tyrime likusiems dalyvauti ir gydytiems Simponi pacientams nuo 104-osios iki 256-osios savaitės buvo stebėti panašūs atsakų ARK 20/50/70 dažniai.

Statistiškai reikšmingas atsakas pagal LAS28 taip pat buvo stebėtas 14-ąją ir 24-ąją savaitėmis ($p < 0,05$).

Simponi gydytiems pacientams 24-ąją savaitę buvo stebėtas psoriazinio artrito periferinio aktyvumo charakteristikų (pvz. sutinusių sąnarių skaičiaus, skausmingų/jautrių sąnarių skaičiaus, daktilito ir entezito) pagerėjimas. Gydymas Simponi reikšmingai pagerino fizinę funkciją, vertinant pagal SVK NR, taip pat žymiai pagerino su sveikata susijusią gyvenimo kokybę, vertinant pagal SF-36 fizinių ir protinių komponentų rezultatus. Pacientams, kuriems visą laiką buvo taikytas toks gydymas Simponi, koks buvo atsitiktine tvarka paskirtas tyrimo pradžioje, atsakas į gydymą pagal LAS28 ir SVK NR išliko iki pat 104-osios savaitės. Šiame tyrime likusiems dalyvauti ir gydytiems Simponi pacientams nuo 104-osios iki 256-osios savaitės buvo stebėti panašūs atsakai pagal LAS28 ir SVK NR.

Rentgenologinis atsakas

Struktūriniai pažeidimai rankose ir kojose buvo įvertinti rentgenologiniu tyrimu nustatant vdH-S balo, modifikuoto pagal PsA pridodant plaštakų tolimuosius tarppirštakaulinius (TTP) sąnarius, pokytį, lyginant su buvusiu prieš pradedant klinikinį tyrimą.

24-ąją savaitę gydymas Simponi 50 mg doze sumažino periferinių sąnarių pažeidimo progresavimo greitį, lyginant su gydymu placebo, matuojant bendro modifikuoto vdH-S balo pokytį nuo buvusio prieš pradedant tyrimą (balo vidurkis $\pm$ SD buvo $0,27 \pm 1,3$ placebo grupėje, lyginant su $-0,16 \pm 1,3$ Simponi grupėje; $p = 0,011$). Iš 146 pacientų, kuriems atsitiktine tvarka buvo paskirta vartoti Simponi 50 mg dozė, 52-ąją savaitę buvo turimi 126 pacientų rentgenologinio tyrimo duomenys, iš kurių 77 % ligos progresavimo nuo tyrimo pradžios nenustatyta. 104-ąją savaitę buvo turimi 114 pacientų rentgenologinio tyrimo duomenys, iš kurių 77 % ligos progresavimo nuo tyrimo pradžios nenustatyta. Panašiai daliai likusių dalyvauti šiame tyrime ir gydytų Simponi pacientų nuo 104-osios iki 256-osios savaitės ligos progresavimo, lyginant su pradine būkle, nenustatyta.

Suaugusiųjų ašinis spondiloartritas

Suaugusiųjų ankilozinis spondilitas

Simponi saugumas ir veiksmingumas buvo vertinti daugiacentrio, atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamo tyrimo GO-RAISE metu, kuriame dalyvavo 356 aktyviu ankiloziniu spondilitu sergantys suaugę pacientai (pagal Bath ankilozinio spondilito ligos aktyvumo indeksą (BASDAI) ≥ 4 ir nugaros skausmas (≥ 4) vizualinėje analoginėje skalėje (VAS) nuo 0 iki 10 cm).

Pacientai, įtraukti į šį tyrimą, sirgo aktyvia ligos forma, nors tuo metu arba anksčiau buvo gydomi NVNU arba LMVNR, bet nebuvo gydyti anti-TNF preparatu. Simponi ir placebo buvo leidžiami po oda kas 4 savaites. Atsitiktinai atrinktiems pacientams buvo skirtas placebo arba 50 mg ar 100 mg Simponi dozė ir buvo leista tęsti gydymą LMVNR (MTX, SSZ ir/ar HCQ). Pirminis tikslas buvo pacientų skaičius procentais, kuriems 14-ą savaitę pasiektas atsakas buvo 20 pagal ankilozinio spondilito vertinimo skalę (ASAS). Placebu kontroliuojamo veiksmingumo duomenys buvo renkami ir analizuojami 24 savaites.

Pagrindiniai rezultatai, vartojant 50 mg dozę, pateikiami toliau, 6 lentelėje. Apibendrinant, kliniškai reikšmingo skirtumo, skiriant 50 mg ir 100 mg dozes, iki 24-osios savaitės nepastebėta. Atsižvelgiant į tyrimo schemą, ilgalaikio pratęsimo metu jame dalyvaujantiems pacientams tyrimą atliekantis gydytojas savo nuožiūra galėjo keisti 50 mg ir 100 mg Simponi dozes vieną kita.

6 lentelė
Pagrindiniai veiksmingumo rezultatai GO-RAISE tyrime

	Placebas	Simponi 50 mg*
n ^a	78	138
Pacientai, kuriems buvo atsakas į gydymą (%)		
ASAS 20		
14-oji savaitė	22 %	59 %
24-oji savaitė	23 %	56 %
ASAS 40		
14-oji savaitė	15 %	45 %
24-oji savaitė	15 %	44 %
ASAS 5/6		
14-oji savaitė	8 %	50 %
24-oji savaitė	13 %	49 %

* $p \leq 0,001$ lyginant visas reikšmes

^a n parodo atsitiktinai atrinktus pacientus; pacientų skaičius, vertintas pagal kiekvieną tikslą, gali kisti priklausomai nuo vertinimo laiko.

Šiame tyrime likusių dalyvauti ir gydytų Simponi pacientų, patyrusių ASAS20 ar ASAS40 atsaką į gydymą, dalis nuo 24-osios iki 256-osios savaitės buvo panaši.

Statistiškai reikšmingas atsakas pagal BASDAI 50, 70 ir 90 ($p \leq 0,017$) buvo pastebėtas 14-ą ir 24-ą savaitėmis. Pradėjus vartoti Simponi, pagerėjimas pagal pagrindinius ligos aktyvumo kriterijus buvo pastebėtas pirmojo vertinimo metu (4-ą savaitę) ir išliko 24 savaites. Šiame tyrime likusiems dalyvauti ir gydytiems Simponi pacientams nuo 24-osios iki 256-osios savaitės stebėti BASDAI pokyčiai nuo pradinio lygmens buvo panašūs. Pastovus veiksmingumas buvo stebimas pacientams, neatsižvelgiant į LMVNR (MTX, sulfasalazino ir/ar hidrokсихlorokvino) vartojimą, ŽLA-B27 antigeno būklę ar CRB kiekį gydymo pradžioje vertinant pagal ASAS 20 14-ąją savaitę.

Gydymas Simponi sąlygojo reikšmingą fizinės funkcijos pagerėjimą 14-ą ir 24-ą savaitėmis lyginant pokyčius pagal BASFI nuo gydymo pradžios. 14-ą ir 24-ą savaitėmis žymiai pagerėjo su sveikata susijusi gyvenimo kokybė, vertinta pagal SF-36 fizinių komponentų rezultatus. Šiame tyrime likusiems dalyvauti ir gydytiems Simponi pacientams nuo 24-osios iki 256-osios savaitės stebėtas fizinės funkcijos bei su sveikata susijusios gyvenimo kokybės pagerėjimas buvo panašus.

Suaugusiųjų neradiografinis ašinis spondiloartritas

GO-AHEAD

Simponi saugumas ir veiksmingumas buvo vertintas daugiacentriu, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotu, placebo kontroliuojamu klinikiu tyrimu (GO-AHEAD), kuriame dalyvavo 197 suaugę pacientai, sirgę sunkiu aktyviu nr-ašiniu SpA (apibrėžtis: pacientas, atitinkantis ašinio spondiloartrito ASAS klasifikavimo kriterijus, bet neatitinkantis modifikuotų Niujorko AS kriterijų). Į šį klinikinį

tyrimą įtraukti aktyvia liga sergantys pacientai (apibrėžtis: BASDAI indeksas ≥ 4 , visos nugaros skausmas pagal Vaizdinio atitikmens skalę (VAS) ≥ 4 , kiekvieno iš jų skalė nuo 0 iki 10 cm), nepaisant dabar arba anksčiau taikyto gydymo NVNU bei anksčiau nebuvo gydyti jokių biologiniu vaistiniu preparatu, įskaitant anti TNF terapiją. Pacientams atsitiktine tvarka buvo paskirtas gydymas placebo arba kas 4 savaites po oda leidžiama 50 mg Simponi doze. 16-ąją savaitę pacientai pradėjo atvirąjį laikotarpį, kurio metu visi pacientai iki 48-osios savaitės buvo gydomi 50 mg Simponi doze, leidžiama po oda kas 4 savaites, veiksmingumas buvo įvertinamas iki 52-osios savaitės, o saugumas buvo stebimas iki 60-osios savaitės. Maždaug 93 % pacientų, kurie vartojo Simponi pradedant atvirąjį tyrimo pratęsimą (16-ąją savaitę), buvo gydomi iki pat šio klinikinio tyrimo pabaigos (52-osios savaitės). Buvo atlikta ir Visų gydytų (VG, N = 197), ir Tikslinius uždegimo požymius turinčių (TUP, N = 158; apibrėžtis: prieš pradedant tyrimą nustatytas padidėjęs CRB kiekis ir (arba) MRT tyrimu nustatyti sakroileito įrodymai) pacientų populiacijų analizė. Placebu kontroliuoti veiksmingumo duomenys buvo renkami ir analizuojami iki 16-osios savaitės. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo pacientų, 16-ąją savaitę pasiekusių ASAS 20 atsaką, procentinė dalis. Svarbiausieji rezultatai yra pateikti 7 lentelėje ir aprašyti toliau.

7 lentelė
Svarbiausios klinikinio tyrimo GO-AHEAD vertinamosios baigtys 16-ąją savaitę

Požymių ir simptomų pagerėjimas				
	Visų gydytų pacientų populiacija (VG)		Tikslinius uždegimo požymius turinčių pacientų populiacija (TUP)	
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n ^a	100	97	80	78
Reagavusieji į gydymą, % nuo visų pacientų				
ASAS 20	40 %	71 %**	38 %	77 %**
ASAS 40	23 %	57 %**	23 %	60 %**
ASAS 5/6	23 %	54 %**	23 %	63 %**
ASAS dalinė remisija	18 %	33 %*	19 %	35 %*
ASDAS-C ^b < 1,3	13 %	33 %*	16 %	35 %*
BASDAI 50	30 %	58 %**	29 %	59 %**
Kryžmens ir klubų sąnarių (KKS) uždegimo slopinimas, matuojant MRT				
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n ^c	87	74	69	61
Vidutinis SPARCC ^d MRI kryžmens ir klubų sąnarių balo pokytis	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

^a n parodo randomizuotus ir gydytus pacientus

^b Ankilozinio spondilito ligos aktyvumo balas C-reaktyvus baltymas (VG-Placebo, N = 90; VG-Simponi 50 mg, N = 88; TUP-Placebo, N = 71; TUP-Simponi 50 mg, N = 71)

^c n parodo pacientų, kuriems prieš pradedant tyrimą ir 16-ąją savaitę buvo atliktas MRT, skaičių

^d SPARCC (angl. *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) – Kanados spondiloartrito tyrimų konsorciumas

** p < 0,0001 Simponi lyginant su placebo

* p < 0,05 Simponi lyginant su placebo

Simponi 50 mg gydytiems pacientams buvo įrodytas statistiškai reikšmingas, lyginant su placebo, sunkaus aktyvaus nr-ašinio SpA požymių ir simptomų pagerėjimas 16-ąją savaitę (7 lentelė). Pagerėjimai buvo stebėti pirmojo įvertinimo metu (4-ąją savaitę) po pradinės Simponi dozės. MRT nustatyti SPARCC balai parodė statistiškai reikšmingą KKS uždegimo sumažėjimą 16-ąją savaitę Simponi 50 mg doze gydytiems pacientams, lyginant su placebo (7 lentelė). Be to, Simponi 50 mg doze gydytiems pacientams statistiškai reikšmingai, lyginant su placebo, nuo buvusio prieš pradedant tyrimą iki 16-osios savaitės sumažėjo skausmas, įvertintas Visos nugaros skausmo ir Naktinio nugaros skausmo VAS, bei ligos aktyvumas, matuojamas ASDAS-C ($p < 0,0001$).

Simponi 50 mg doze gydytiems pacientams, lyginant su placebo gydytais pacientais, buvo įrodytas statistiškai reikšmingas stuburo mobilumo, įvertinto pagal BASMI (Bath ankilozinio spondilito metrologijos indeksas) ir fizinės funkcijos, įvertintos pagal BASFI, ($p < 0,0001$), pagerėjimas.

Simponi gydytiems pacientams reikšmingai labiau pagerėjo su sveikata susijusi gyvenimo kokybė, įvertinta pagal ASQoL, EQ-5D ir SF36 klausimyno fizinėmis bei psichikos komponentėmis, reikšmingai daugiau pagerėjo produktyvumas, įvertinant pagal žymesnį bendrojo darbingumo sutrikimo ir veiklos sutrikimo sumažinimą, įvertinant pagal WPAI klausimyną, nei placebo vartojusiems pacientams.

Šių visų aukščiau aprašytų 16-osios savaitės vertinamųjų baigčių statistškai reikšmingi rezultatai taip pat buvo įrodyti TUP populiacijoje.

Simponi 50 mg doze gydytiems ir VG, ir TUP populiacijų pacientams požymių ir simptomų, stuburo mobilumo, fizinės funkcijos, gyvenimo kokybės bei darbingumo pagerėjimai, stebėti 16-ąją savaitę, toliau dalyvavusiems šiame tyrime išliko iki 52-osios savaitės.

GO-BACK

Tęstinio gydymo golimumabu (skiriant visą ar mažesnio dažnio dozavimo schemą) veiksmingumas ir saugumas, lyginant su gydymo nutraukimu, buvo įvertinti aktyviu nr-ašiniu SpA sirgusiems suaugusiems pacientams (18-45 metų), kuriems buvo nustatyta ilgalaikė remisija atviruoju būdu skiriant Simponi kartą per mėnesį 10 mėnesių (GO-BACK klinikinis tyrimas). Į tyrimą įtraukti pacientai (kuriems 4-ąjį mėnesį buvo pasiektas klinikinis atsakas bei kuriems tiek 7-ąjį, tiek ir 10-ąjį mėnesį buvo nustatyta neaktyvi liga [ASDAS < 1,3]) dvigubai koduoto gydymo nutraukimo laikotarpio pradžioje buvo atsitiktiniu būdu suskirstyti į grupes ir jiems iki maždaug 12 mėnesių buvo arba tęsiamas gydymas kas mėnesį skiriamomis Simponi dozėmis (visa gydymo schema, N = 63), arba tęsiamas gydymas kas 2 mėnesius skiriamomis Simponi dozėmis (mažesnio dažnio gydymo schema, N = 63), arba kas mėnesį skiriamas placebo (gydymo nutraukimo grupė, N = 62).

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo pacientų dalis, kuriems nebuvo nustatyta ligos aktyvumo paūmėjimų. Pacientams, kuriems pasireiškė ligos paūmėjimas, t. y. jiems 2 paeiliui buvusių vertinimų metu nustatytas ASDAS balas absoliučiais skaičiais buvo $\geq 2,1$ arba po gydymo nutraukimo padidėjo $\geq 1,1$, lyginant su 10-ojo mėnesio (atvirojo gydymo laikotarpio pabaigos) įvertinimu, vėl buvo atnaujinamas gydymas atviruoju būdu kas mėnesį skiriamomis Simponi dozėmis; šis pakartotinio gydymo laikotarpis buvo skirtas klinikiniam atsakui apibūdinti.

Klinikinis atsakas po dvigubai koduoto gydymo nutraukimo laikotarpio

Tarp 188 pacientų, kuriems buvo nustatyta neaktyvi liga ir kuriems buvo skirta bent viena vaistinio preparato dozė dvigubai koduotu gydymo laikotarpiu, reikšmingai ($p < 0,001$) didesnei pacientų daliai nepasireiškė ligos paūmėjimų, kai jiems buvo tęsiamas gydymas Simponi skiriant arba visą gydymo schemą (84,1 %), arba mažesnio dažnio gydymo schemą (68,3 %), lyginant su gydymą nutraukusiais pacientais (33,9 %) (8 lentelė).

8 lentelė
Tiriamųjų asmenų, kuriems nepasireiškė ligos paūmėjimas^a, dalies analizė
Išsamios analizės populiacija (2-asis dvigubai koduotas tyrimo laikotarpis)

Gydymo grupė	n/N	%	Procentinis skirtumas, lyginant su placebo	
			Apskaičiuota reikšmė (95 % PI) ^b	p reikšmė ^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
Placebas	21/62	33,9		

Išsamios analizės populiaciją sudaro visi randomizuoti tiriamieji asmenys, kuriems 1-uoju tyrimo laikotarpiu buvo pasiekta neaktyvios ligos būseną ir kuriems buvo skirta bent viena vaistinio preparato dozė dvigubai koduotu gydymo laikotarpiu.

^a Apibrėžiamas kaip 2 paeiliui buvusių vizitų metu nustatytas ASDAS balas absoliučiais skaičiais buvo $\geq 2,1$ arba po gydymo nutraukimo padidėjo $\geq 1,1$, lyginant su 10-ojo mėnesio (23 vizito) įvertinimu.

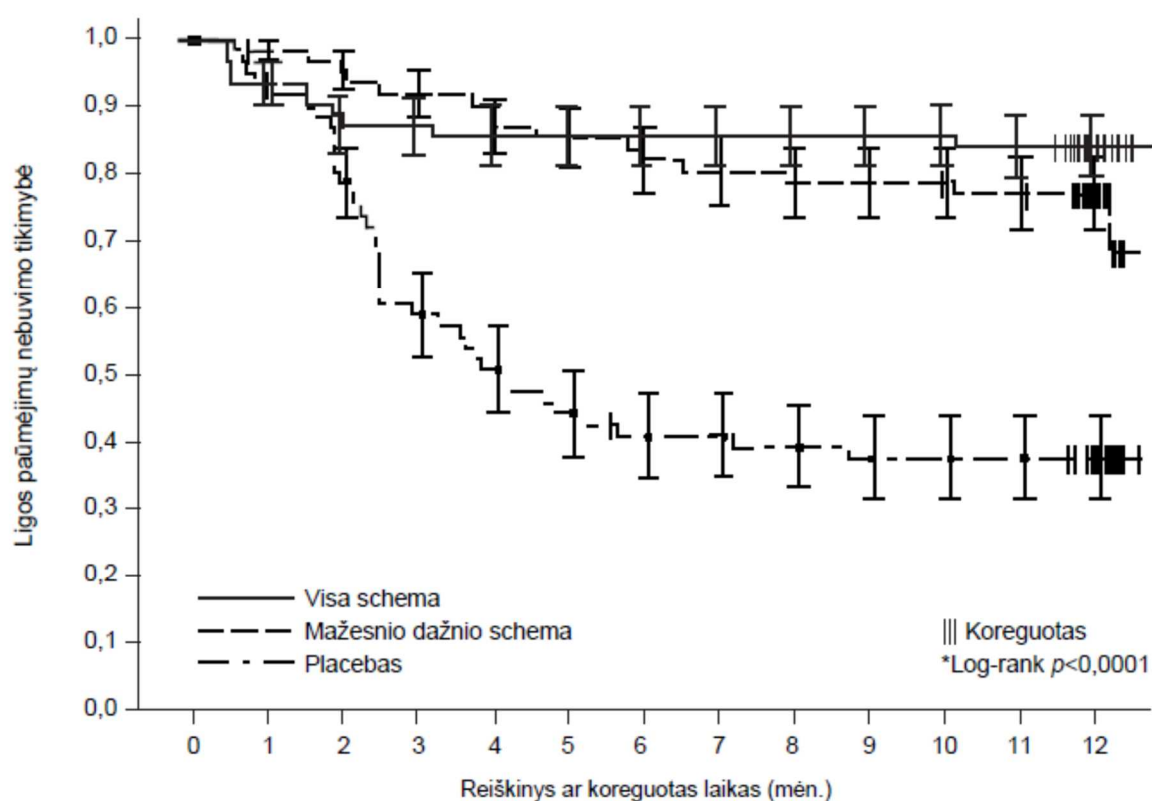
^b I tipo klaidos dažnis lyginant įvairius gydymo variantus (GLM SC QMT plg. su placebo ir GLM SC Q2MT plg. su placebo) buvo kontroliuojamas naudojant nuoseklią (žemėjančią) testavimo procedūrą. Nustatyta remiantis stratifikuotu *Miettinen* ir *Nurminen* metodu kaip stratifikavimo veiksnį imant CRB kiekį (> 6 mg/l arba ≤ 6 mg/l). Tiriamieji asmenys, kurie anksčiau laiko nutraukė dalyvavimą 2-ajame tyrimo laikotarpyje arba iki pasireiškiant ligos paūmėjimui, buvo vertinami kaip patyrę paūmėjimą.

N – bendras tiriamųjų asmenų skaičius; n – tiriamųjų asmenų, kuriems nepasireiškė ligos paūmėjimas, skaičius;

GLM – golimumabas; SC – po oda, QMT – dozavimas kartą per mėnesį; Q2MT – dozavimas kas antrą mėnesį.

Laiko iki pirmojo ligos paūmėjimo pasireiškimo skirtumas tarp nustatytojo gydymo nutraukimo grupėje ir bet kurioje tęstinio gydymo Simponi grupėje pavaizduotas 1 pav. (*log-rank* $p < 0,0001$ kiekvienos iš grupių palyginimo atveju). Placebo grupėje ligos paūmėjimai prasidėjo praėjus maždaug 2 mėnesiams nuo gydymo Simponi nutraukimo, o dauguma paūmėjimo atvejų nustatyta per 4 mėnesius nuo gydymo nutraukimo (žr. 1 pav.).

1 pav. Laiko iki pirmojo ligos paūmėjimo pasireiškimo Kaplan-Meier analizė



Pacientų, kuriems yra rizika, skaičius

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

* Vertinamoji baigtis nekoreguota pagal daugialypes reikšmes. Stratifikuota pagal CRB kiekį (> 6 mg/l arba ≤ 6 mg/l). Paūmėjimas apibrėžiamas kaip 2 paeiliui buvusių vizitų metu nustatytas ASDAS balas absoliučiais skaičiais buvo $\geq 2,1$ arba po gydymo nutraukimo padidėjo $\geq 1,1$, lyginant su 10-ojo mėnesio (23 vizito) įvertinimu. Pacientų, kuriems nepasireiškė ligos paūmėjimas, skaičius buvo koreguotas dalyvavimo tyrime nutraukimo metu arba dvigubai koduoto gydymo 2-ojo laikotarpio 13-ojo mėnesio vizito metu. 2-ojo laikotarpio pradžia yra 1-oji *Kaplan-Meier* analizės diena išsamios analizės populiacijoje.

Klinikinis atsakas po pakartotinio gydymo dėl ligos paūmėjimo pradėjimo

Klinikinis atsakas buvo apibrėžiamas kaip BASDAI indekso įvertinimo pagerėjimas ≥ 2 arba ≥ 50 %, lyginant su vidutine BASDAI indekso, įvertinto 2 paeiliui vizitų metu, kai buvo nustatytas ligos

paūmėjimas, reikšmė. Tarp 53 tiriamųjų asmenų mažesnio dažnio gydymo schemos arba gydymo nutraukimo grupėse, kuriems buvo patvirtintas ligos paūmėjimas, 51 pacientui (96,2 %) vėl buvo pasiektas klinikinis atsakas skiriant Simponi per pirmuosius 3 pakartotinio gydymo mėnesius, tačiau mažesnei pacientų daliai (71,7 %) pavyko išlaikyti atsaką visu 3 mėnesių trukmės laikotarpiu.

Suaugusiųjų opinis kolitas

Simponi veiksmingumas buvo vertinamas dviejų atsitiktinių imčių, dvigubai koduotu būdu atliktų, placebo kontroliuotų klinikinių tyrimų metu su suaugusiais pacientais.

Indukcijos tyrimo (*PURSUIT-Induction*) metu buvo vertinami pacientai, sirgę vidutinio sunkumo arba sunkiu aktyviu opiniu kolitu (nuo 6 iki 12 balų pagal Mayo skalę; 2 ar daugiau endoskopijos subskalės balų), kurių atsakas į įprastą gydymą buvo nepakankamas arba kurie tokio gydymo visai netoleravo, arba kurie buvo priklausomi nuo kortikosteroidų. Atliekant klinikinio tyrimo dozės patvirtinimo dalį, 761 pacientui atsitiktine tvarka buvo paskirtas gydymas arba 400 mg Simponi doze po oda 0-nę savaitę ir 200 mg doze 2-ąją savaitę, arba 200 mg Simponi doze po oda 0-nę savaitę ir 100 mg doze 2-ąją savaitę, arba placebo po oda 0-nę ir 2-ąją savaitėmis. Buvo leidžiama kartu vartoti pastoviomis dozėmis geriamųjų aminosalicilatų, kortikosteroidų ir (arba) imunomoduliatorių. Šio klinikinio tyrimo metu buvo įvertintas Simponi veiksmingumas iki 6-osios savaitės.

Palaikomojo gydymo klinikinio tyrimo (*PURSUIT-Maintenance*) rezultatai buvo pagrįsti 456 pacientų, kuriems buvo pasiektas klinikinis atsakas į ankstesnį indukcinį gydymą Simponi, vertinimu. Atsitiktine tvarka pacientams buvo paskirtas gydymas kas 4 savaites suleidžiant po oda arba 50 mg Simponi, arba 100 mg Simponi, arba placebo dozę. Buvo leidžiama kartu vartoti pastoviomis dozėmis geriamųjų aminosalicilatų ir (arba) imunomoduliatorių. Nuo palaikomojo gydymo klinikinio tyrimo pradžios kortikosteroidų dozės buvo palaipsniui mažinamos. Šio klinikinio tyrimo metu buvo įvertintas Simponi veiksmingumas iki 54-osios savaitės. Pacientai, kurie iki 54-osios savaitės užbaigė palaikomojo gydymo tyrimą, toliau buvo gydomi klinikinio tyrimo pratęsimu, kurio metu veiksmingumas buvo vertintas iki 216-osios savaitės. Klinikinio tyrimo pratęsimu veiksmingumo vertinimas buvo grindžiamas kortikosteroidų vartojimo pokyčiais, Gydytojo bendruoju ligos aktyvumo vertinimu (GBV) ir gyvenimo kokybės pagerėjimu, matuojamu Uždegiminės žarnyno ligos klausimynu (angl. *IBDQ*).

9 lentelė
Svarbiausi klinikinių tyrimų *PURSUIT - Induction* ir *PURSUIT - Maintenance* veiksmingumo rezultatai

PURSUIT-Induction			
	Placebas N = 251	Simponi 200/100 mg N = 253	
Pacientų dalis procentais			
Pacientai, kuriems 6-ąją savaitę nustatytas klinikinis atsakas ^a	30 %	51 %**	
Pacientai, kuriems 6-ąją savaitę nustatyta klinikinė remisija ^b	6 %	18 %**	
Pacientai, kuriems 6-ąją savaitę nustatytas gleivinės gijimas ^c	29 %	42 %*	
PURSUIT-Maintenance			
	Placebas ^d N = 154	Simponi 50 mg N = 151	Simponi 100 mg N = 151
Pacientų dalis procentais			
Atsako išlikimas (pacientai, kuriems klinikinis atsakas išliko iki 54-osios savaitės) ^e	31 %	47 %*	50 %**
Tvari remisija (pacientai, kuriems klinikinė remisija nustatyta ir 30-ąją, ir 54-ąją savaitę) ^f	16 %	23 % ^g	28 %*

N = pacientų skaičius

** $p \leq 0,001$

* $p \leq 0,01$

^a Apibrėžiama kaip balų skaičiaus pagal *Mayo* skalę sumažėjimas nuo buvusio prieš pradedant tyrimą ≥ 30 % ir ≥ 3 balų, lydimas kraujavimo iš tiesiosios žarnos subskalės balo sumažėjimo ≥ 1 arba kraujavimo iš tiesiosios žarnos subskalės balui esant 0 ar 1.

^b Apibrėžiamas kaip 2 ir mažiau balų pagal *Mayo* skalę, kai nėra nei vieno individualaus subskalės balo, didesnio už 1.

^c Apibrėžiamas kaip 0 ar 1 *Mayo* skalės endoskopijos subskalės balas.

^d Tik indukcija Simponi.

^e Pacientų OK ligos aktyvumas buvo įvertinamas kas 4 savaites panaudojant dalinę *Mayo* skalę (atsako praradimas buvo patvirtinamas endoskopiniu tyrimu). Dėl to pacientas, kuriam atsakas išliko, kiekvieno vertinimo metu iki pat 54-osios savaitės išliko nuolatinio klinikinio atsako būsenoje.

^f Kad pasiektų ilgalaikę remisiją, pacientas ir 30-ąją, ir 54-ąją savaitėmis turėjo būti remisijos būsenoje (nesant atsako praradimo įrodymų visais laiko momentais iki pat 54-osios savaitės).

^g Mažiau kaip 80 kg svėrusių pacientų grupėje daugiau buvo tokių, kuriems skiriant palaikomąjį gydymą 50 mg doze buvo nustatyta tvari klinikinė remisija, lyginant su vartojusiais placebo.

Tvarus gleivinės gijimas (pacientai, kuriems gleivinės gijimas nustatytas ir 30-ąją, ir 54-ąją savaitę) buvo nustatytas didesnei daliai Simponi gydytų pacientų: 50 mg grupėje (42 %, nominalinis $p < 0,05$) ir 100 mg grupėje (42 %, $p < 0,005$), lyginant su placebo grupės pacientais (27 %).

Tarp 54 % pacientų (247 iš 456), kurie klinikinio tyrimo *PURSUIT-Maintenance* pradžioje kartu vartojo kortikosteroidų, pacientų, kuriems iki 54-osios savaitės išliko klinikinis atsakas ir 54-ąją savaitę jie kortikosteroidų nebevartojo, dalis 50 mg grupėje (38 %, 30 iš 78) ir 100 mg grupėje (30 %, 25 iš 82) buvo didesnė, lyginant su placebo grupe (21 %, 18 iš 87). Pacientų, kurie 54-ąją savaitę kortikosteroidų jau nebevartojo, dalis 50 mg grupėje (41 %, 32 iš 78) ir 100 mg grupėje (33 %, 27 iš 82) buvo didesnė, lyginant su placebo grupe (22 %, 19 iš 87). Tarp pacientų, kurie buvo įtraukti į tyrimo pratęsimą, kortikosteroidų ir toliau nebevartojusių tiriamųjų dalis iki 216-osios savaitės išliko pastovi.

Pacientams, kuriems *PURSUIT* indukcinio gydymo tyrimų metu po 6 savaitžių nebuvo klinikinio atsako, buvo leidžiama po 100 mg Simponi kas 4 savaites *PURSUIT* palaikomojo gydymo tyrimo metu. 14-ąją savaitę 28 % šių pacientų buvo pasiekę atsaką, apibrėžtą pagal dalinę *Mayo* skalės įvertį

(jo sumažėjimą ≥ 3 balais, palyginus su buvusiu pradedant indukcinį gydymą). 54-ąją savaitę klinikiniai rezultatai šiems pacientams buvo panašūs į klinikinius rezultatus pacientams, pasiekusiems klinikinį atsaką 6-ąją savaitę.

Vartojant Simponi, 6-ąją savaitę reikšmingai pagerėjo gyvenimo kokybė, matuojama specifinės ligai vertinimo priemonės, uždegiminės žarnyno ligos klausimyno (angl. *IBDQ, inflammatory bowel disease questionnaire*), pokyčiu nuo buvusio prieš pradedant tyrimą. Tarp Simponi palaikomajam gydymui vartojusių pacientų gyvenimo kokybės pagerėjimas, matuojant IBDQ, išliko iki pat 54-osios savaitės.

Maždaug 63 % pacientų, kurie vartojo Simponi pradedant tyrimo pratęsimą (56-ąją savaitę), buvo gydomi iki pat šio klinikinio tyrimo pabaigos (paskutinioji golimumabo dozė buvo suleista 212-ąją savaitę).

Vaikų populiacija

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas

Simponi saugumas ir veiksmingumas buvo vertintas atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, placebo kontroliuoto, pasitraukimo klinikinio tyrimo (GO-KIDS) metu, kuriame dalyvavo 173 vaikai (nuo 2 iki 17 metų), sirgę aktyviu JIpA su ne mažiau kaip 5 patologiškai aktyviais sąnariais ir nepakankamai reagavę į gydymą MTX. JIA sirgę vaikai, kurių liga apėmė daug sąnarių (pagal reumatoidinį faktorių seropozityvius arba seronegatyvius poliartritus, užsitęsęs oligoartritas, jaunatvinis psoriazinis artritas arba sisteminis JIA be jokių tuo metu esančių sisteminių simptomų) buvo įtraukti į tyrimą. Prieš pradedant tyrimą patologiškai aktyvių sąnarių skaičiaus mediana buvo 12, o CRB mediana buvo 0,17 mg/dl.

Pirmoji šio tyrimo dalis buvo 16 savaičių trukmės atviroji fazė, kurios metu 173 tiriamieji vaikai buvo gydomi Simponi 30 mg/m² (ne daugiau kaip 50 mg) doze po oda kas 4 savaites ir MTX. 154 vaikai, kuriems 16-ąją savaitę gautas Amerikos reumatologijos kolegijos (ARK) Ped 30 atsakas, pradėjo antrąją, atsitiktinių imčių ir pasitraukimo, šio tyrimo dalį, kurios metu kas 4 savaites jie buvo gydomi Simponi 30 mg/m² (ne daugiau kaip 50 mg) dozės ir MTX deriniu arba placebo ir MTX deriniu. Po ligos paūmėjimo vaikai buvo gydomi Simponi 30 mg/m² (ne daugiau kaip 50 mg) dozės ir MTX deriniu. 48-ąją savaitę vaikai buvo įtraukti į ilgalaikį tęstinį tyrimą.

Šio tyrimo metu ARK Ped 30, 50, 70 ar 90 atsaką vaikai patyrė nuo 4-osios savaitės.

16-ąją savaitę 87 % vaikų buvo patyrę ARK Ped 30 atsaką, 79 % - ARK Ped 50 atsaką, 66 % - ARK Ped 70 atsaką, o 36 % - ARK Ped 90 atsaką. 16-ąją savaitę 34 % vaikų liga buvo neaktyvi, kuri apibrėžiama kaip visų išvardintų sąlygų buvimas: nėra vieno sąnario su aktyviu artritu; nėra karščiavimo, išbėrimo, serozito, splenomegalijos, hepatomegalijos ar JIA priskirtinos generalizuotos limfadenopatijos; nėra aktyvaus uveito; normalus ENG (< 20 mm/val.) arba CRB ($< 1,0$ mg/dl); gydytojo bendrasis ligos aktyvumo įvertinimas (≤ 5 mm pagal VAS); rytinio sustingimo trukmė mažesnė kaip 15 minučių.

Įrodyta, kad 16-ąją savaitę, lyginant su būkle prieš pradedant tyrimą, kliniškai reikšmingai pagerėjo visi ARK Ped komponentai (žr. 10 lentelę).

10 lentelė

ARK Ped komponentų pagerėjimas 16-ąją savaitę^a, lyginant su būkle prieš pradedant tyrimą

	Pagerėjimo procento mediana
	Simponi 30 mg/m ² n ^b = 173
Gydytojo bendrasis ligos įvertinimas (VAS ^c 0-10 cm)	88 %
Tiriamąjo ar tėvo bendrasis geros savijautos įvertinimas (VAS 0-10 cm)	67 %
Patologiškai aktyvių sąnarių skaičius	92 %
Sąnarių, kurių judrumas yra apribotas, skaičius	80 %

Fizinė funkcija pagal CHAQ ^d	50 %
ENG (mm/h) ^e	33 %

^a prieš pradedant tyrimą = 0-nė savaitė

^b „n“ parodo į tyrimą įtrauktus pacientus

^c VAS: Vizualinės analogijos skalė (angl. *Visual Analogue Scale*)

^d CHAQ: Vaikų sveikatos įvertinimo klausimynas (angl. *Child Health Assessment Questionnaire*)

^e ENG (mm/h): eritrocitų nusėdimo greitis (milimetrai per valandą)

Pirminė vertinamoji baigtis buvo vaikų, kurie 16-ąją savaitę buvo patyrę ARK Ped 30 atsaką ir nuo 16-osios iki 48-osios savaitės nepatyrę ligos paūmėjimų, dalis procentais ir ji nebuvo pasiekta. Dauguma vaikų nuo 16-osios iki 48-osios savaitės ligos paūmėjimų nepatyrė (59 % Simponi ir MTX derinio bei 53 % placebo ir MTX derinio grupėse; p reikšmė = 0,41).

Pirminės vertinamosios baigties iš anksto numatyta analize pagal pradinę CRB koncentraciją (≥ 1 mg/dl palyginus su < 1 mg/dl) įrodyta, kad tarp tiriamųjų, kurių organizme prieš pradedant tyrimą buvo nustatyta ≥ 1 mg/dl CRB koncentracija, placebo ir MTX deriniu gydytiems tiriamiesiems ligos paūmėjimas pasitaikė dažniau, nei gydytiems Simponi ir MTX deriniu (87 % ir 40 %; p = 0,0068).

48-ąją savaitę 53 % vaikų gydymo Simponi + MTX deriniu grupėje ir 55 % vaikų gydymo placebo ir MTX deriniu grupėje patyrė ARK Ped 30 atsaką, o 40 % vaikų gydymo Simponi + MTX deriniu grupėje ir 28 % vaikų gydymo placebo ir MTX deriniu grupėje liga tapo neaktyvi.

Vaikų opinis kolitas

Simponi saugumas ir veiksmingumas buvo vertinami III fazės daugiacentriame atvirajame tyrime (PURSUIT 2), į kurį buvo įtraukiami 2–17 metų vaikai, sergantys vidutinio sunkumo arba sunkiu aktyviu OK, apibrėžtu kaip pradinis visas *Mayo* skalės balas nuo 6 iki 12 balų imtinai ir 2 ar daugiau endoskopijos subskalės balų. Vaikai, kurie anksčiau buvo gydyti anti-TNF- α vaistiniaisiais preparatais, tyrime dalyvauti negalėjo. Dauguma iš 69 dalyvių (97,1 %) vartojo su OK susijusius vaistinius preparatus (kortikosteroidus, imunomodulatorius ir [arba] 5-ASA); 52,2 % dalyvių vartojo kortikosteroidus ir 88,4 % vartojo geriamąjį 5-ASA. Vidutinis dalyvių amžius buvo 13,4 metų (intervalas 4–17). 53,6 % (37) dalyvių buvo moteriškos lyties. Vidutinis svoris buvo 52,4 kg (intervalas 16–107). Visai golimumabo populiacijai būdingos pradinės ligos charakteristikos buvo būdingos ir vaikams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkiu aktyviu OK.

Indukcijos fazės metu (0–6 savaitę) vaikai 0-inę ir 2-ąją savaitę pagal kūno svorį vartojo golimumabo po oda. Vaikai, kurie svėrė ≥ 45 kg, 0-inę savaitę vartojo fiksuotas 200 mg indukcinės dozės po oda ir 2-ąją savaitę - 100 mg fiksuotas dozės po oda. Mažiau kaip 45 kg svėrę vaikai 0-inę savaitę vartojo pagal kūno paviršiaus plotą pakoreguotas indukcinės 120 mg/m² (iki didžiausios 200 mg) dozės po oda ir 2-ąją savaitę - 60 mg/m² (iki didžiausios 100 mg) dozės po oda. Saugumas ir veiksmingumas vaikams buvo vertinami 6-ąją savaitę.

Palaikomojo gydymo fazės metu (6–54 savaitę), vaikai, kuriems pasireiškė atsakas į gydymą golimumabu (visos *Mayo* skalės balo sumažėjimas ≥ 30 % ir ≥ 3 balais nuo pradinio vertinimo su arba nuo pradinio vertinimo ≥ 1 balu sumažėjusiu kraujavimo iš išangės subskalės balu, arba kai kraujavimo iš išangės subskalės balas yra 0 ar 1 endoskopijos subskalės balą vertinant vietoje), toliau iki 50-osios savaitės kas 4 savaites vartojo po 100 mg golimumabo po oda (≥ 45 kg sveriantys vaikai) arba po 60 mg/m² (mažiau kaip 45 kg sveriantys vaikai). Tiems vaikams, kuriems 6-ąją savaitę nepasireiškė klinikinis atsakas, 6-ąją ir 10-ąją savaitę galėjo būti skiriamos papildomos dozės ir po to 14-ąją savaitę buvo vertinamas atsakas siekiant įvertinti, ar tęsti jų gydymą golimumabu kas 4 savaites iki 50-osios savaitės. Iš 41 į palaikomojo gydymo fazę įtraukto vaiko, 54-ąją savaitę tyrime buvo likę 39 vaikai (jiems buvo nustatytas visos *Mayo* skalės veiksmingumo balas).

Pirminė klinikinės remisijos, išmatuotos naudojant *Mayo* skalę, vertinamoji baigtis buvo apibrėžta kaip ≤ 2 *Mayo* skalės balai, be individualaus > 1 subskalės balo (remiantis vietinio endoskopo puotojo priskirtu *Mayo* endoskopijos subskalės balu). Bendrai 22 (31,9 %) vaikams 6-ąją savaitę pasireiškė klinikinė remisija. 54-ąją savaitę klinikinė remisija buvo 31,7 % tiriamųjų, kuriems 6-ąją savaitę buvo klinikinis atsakas.

11 lentelė
Pagrindiniai tyrimų PURSUIT 2 – *Induction* ir PURSUIT 2 – *Maintenance* veiksmingumo rezultatai

PURSUIT 2 - <i>Induction</i>	
Pirminė vertinamoji baigtis	Simponi N=69
Tiriamieji, kuriems pasireiškė klinikinė remisija, vertinant pagal Mayo skalės balą 6-ąją savaitę ^a	22 (31,9 %)
Svarbiausios antrinės vertinamosios baigtys	
Tiriamieji, kuriems 6-ąją savaitę nustatytas klinikinis atsakas ^b	39 (56,5 %)
Tiriamieji, kuriems 6-ąją savaitę nustatytas endoskopinis gijimas ^c	28 (40,6 %)
PURSUIT 2 – <i>Maintenance</i>	
Svarbiausios antrinės vertinamosios baigtys	Simponi N=41
Tiriamieji, kuriems pasireiškė klinikinė remisija, vertinant pagal Mayo skalės balą 54-ąją savaitę ^{a,e}	13 (31,7 %)
Tiriamieji, kuriems 54-ąją savaitę buvo nustatytas endoskopinis gijimas ^c	15 (36,6 %)
Tiriamieji, kuriems klinikinė remisija buvo 6-ąją savaitę ir kuriems klinikinė remisija buvo 54-ąją savaitę, vertinant pagal Mayo skalės balą ^{a,d,e}	12 (54,5 %)

N = pacientų skaičius

^a Klinikinė remisija apibrėžiama kaip ≤ 2 Mayo skalės balas be individualių didesnių už 1 subskalės balų.

^b Klinikinis atsakas apibrėžtas kaip Mayo skalės balo sumažėjimas ≥ 30 % ir ≥ 3 balais nuo pradinio vertinimo su arba nuo pradinio vertinimo ≥ 1 balu sumažėjusiu kraujavimo iš išangės subskalės balu, arba kai kraujavimo iš išangės subskalės balas yra 0 ar 1.

^c Endoskopinis gijimas apibrėžiamas kaip endoskopijos subskalės balas 0 arba 1, remiantis vietoje atlikta endoskopija.

^d Vardiklis yra tiriamieji, kuriems 6-ąją savaitę buvo klinikinė remisija.

^e Buvo laikoma, kad tiriamiesiems, kuriems 54-ąją savaitę trūko endoskopijos balo, nebuvo klinikinės remisijos.

Imunogeniškumas

III fazės RA, PsA ir AS klinikinių tyrimų metu tiriant fermentų imuninio tyrimo (angl. *enzyme immunoassay (EIA)*) metodu per 52 savaites 5 % (105 iš 2 062) golimumabu gydytų pacientų buvo aptikti antikūnai prieš golimumabą, kurie, jei buvo tirta, beveik visi buvo neutralizuojamieji *in vitro*. Panašūs rezultatai buvo tiriant visas reumatologines indikacijas. Skiriant kartu su MTX, mažiau pacientų atsirado antikūnų prieš golimumabą, lyginant su pacientais, kurie golimumabą vartojo be MTX (atitinkamai, apytikriai 3 % [41 iš 1 235] ir 8 % [64 iš 827]).

Iki 52-osios savaitės antikūnų prieš golimumabą EIA metodu buvo aptikta 7 % (14 iš 193) nr-ašiniu SpA sirgusių ir golimumabu gydytų pacientų.

II ir III fazės OK klinikinių tyrimų metu EIA metodu iki 54-osios savaitės antikūnų prieš golimumabą buvo aptikta 3 % (26 iš 946) golimumabu gydytų pacientų. Šešiasdešimt aštuoniems procentams (21 iš 31) pacientų, kuriems buvo aptikta antikūnų, *in vitro* buvo nustatyti neutralizuojantys antikūnai. Gydyti kartu su imunomodulatoriais (azatioprinu, 6-merkaptopurinu ir MTX) grupėje antikūnų prieš golimumabą atsirado mažesnei daliai pacientų, lyginant su golimumabu be imunomoduliatorių gydytais pacientais (atitinkamai 1 % (4 iš 308) ir 3 % (22 iš 638)). Iš visų pacientų, kurie toliau dalyvavo tyrimo pratęsime ir iš kurių iki 228-osios savaitės buvo paimti vertinimui tinkami mėginiai, antikūnų prieš golimumabą buvo aptikta 4 % (23 iš 604) golimumabu gydytų pacientų. Aštuoniasdešimt dviems procentams (18 iš 22) pacientų, kuriems buvo aptikta antikūnų, *in vitro* buvo nustatyti neutralizuojantieji antikūnai.

Norint aptikti antikūnus prieš golimumabą, JIpA klinikinio tyrimo metu buvo taikytas vaistui tolerantiškas (angl. *drug-tolerant*) EIA metodas. Dėl didesnio jautrumo ir pagerintos analizės

tolerancijos vaistui antikūnų prieš golimumabą buvo tikimasi aptikti dažniau vaistui tolerantišku EIA metodu, lyginant su EIA metodu. III fazės JIpA klinikinio tyrimo metu iki 48-osios savaitės antikūnų prieš golimumabą vaistui tolerantišku EIA metodu buvo aptikta 40 % (69 iš 172) golimumabu gydytų vaikų, iš kurių daugumos titras buvo mažesnis nei 1:1000. Poveikis golimumabo koncentracijai serume buvo stebėtas esant didesniai kaip 1:100 titrai, tuo tarpu kol titras neviršijo 1:1000, poveikis veiksmingumui nebuvo stebėtas, nors vaikų, kurių titras didesnis kaip 1:1000, buvo mažai ($n = 8$). Iš visų vaikų, kurių organizme buvo rasta antikūnų prieš golimumabą, 39 % (25 iš 65) susidarė neutralizuojančių antikūnų. Tiriant vaistui tolerantišku EIA metodu antikūnų būdavo nustatoma dažniau, nes jų titras daugiausia būdavo mažas, jie neturėjo pastebimos įtakos vaistinio preparato koncentracijai, veiksmingumui ir saugumui, taigi, jokio naujo saugumo signalo nerodo.

Antikūnų prieš golimumabą buvimas gali padidinti injekcijos vietos reakcijos riziką (žr. 4.8 skyrių). Esant mažam pacientų, kuriems atsirado antikūnų prieš golimumabą, skaičiui, negalima padaryti galutinių išvadų dėl ryšio tarp antikūnų prieš golimumabą ir klinikinio veiksmingumo ar saugumo masto.

Kadangi imunogeniškumo analizė yra specifinė preparatui ir analizei, vaistinių preparatų palyginimas pagal antikūnų kieki nėra tinkamas.

III fazės vaikų OK tyrimo galutinio saugumo vizito metu antikūnai prieš golimumabą tiriant vaistiniam preparatui tolerantišku EIA metodu buvo nustatyti 22 % Simponi gydytų pacientų. Daugumos šių pacientų antikūnų titras buvo mažas. Antikūnų prieš golimumabą dažnis OK sergantiems vaikams ir suaugusiems buvo panašus. OK sergančių pacientų, kuriems atsirado antikūnų prieš golimumabą, pastovi mažiausia golimumabo koncentracija serume buvo mažesnė.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Po vienkartinės poodinės golimumabo injekcijos sveikiems savanoriams arba pacientams, sergantiems RA, laiko, per kurį susidarė didžiausia koncentracija serume (T_{max}), mediana buvo 2 – 6 dienos. Po poodinės 50 mg golimumabo injekcijos sveikiems savanoriams didžiausios koncentracijos serume (C_{max}) vidurkis ir standartinis nuokrypis buvo $3,1 \pm 1,4 \mu\text{g/ml}$.

Po vienkartinės 100 mg poodinės injekcijos golimumabo absorbcija žaste, pilve ir šlaunyje buvo panaši, vidutinis absoliutus biologinis įsisavinimas buvo 51 %. Kadangi vartojant po oda golimumabo farmakokinetika buvo proporcinga dozei, manoma, kad 50 mg ar 200 mg golimumabo dozių absoliutus biologinis įsisavinimas turi būti panašus.

Pasiskirstymas

Po vienkartinės intraveninės dozės suleidimo vidutinis pasiskirstymo tūris buvo $115 \pm 19 \text{ ml/kg}$.

Eliminacija

Nustatyta, kad sisteminis golimumabo klirensas yra $6,9 \pm 2,0 \text{ ml/per parą/kg}$. Galutinis jo pusinės eliminacijos laikas buvo maždaug 12 ± 3 paros sveikų savanorių organizme, panašus laikas buvo ir RA, PsA, AS ar OK sergančių pacientų organizme.

Kai RA, PsA ar AS sergantiems pacientams 50 mg golimumabo dozės po oda buvo vartojamos kas 4 savaites, pastovi koncentracija serume susidarė 12-ą savaitę. Vartojant kartu su MTX, gydant 50 mg golimumabo doze po oda kas 4 savaites, vidutinis ($\pm$ standartinis nuokrypis) pastovios mažiausios koncentracijos serume pokytis buvo $0,6 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ aktyviu RA sergantiems pacientams, neatsižvelgiant į gydymą MTX, ir apytikriai $0,5 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ aktyviu PsA sergantiems pacientams bei apytikriai $0,8 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ AS sergantiems pacientams. Mažiausia vidutinė golimumabo koncentracija nusistovėjęs pusiausvyrai nr-ašiniu SpA sirgusių pacientų serume buvo panaši į stebėtą AS sirgusių ir kas 4 savaites 50 mg golimumabo po oda leidžiamą doze gydytų pacientų serume.

RA, PsA ar AS sergantiems pacientams, kuriems nebuvo skirta MTX vartoti kartu, golimumabo pastovi mažiausia koncentracija buvo apytikriai 30 % mažesnė nei pacientams, golimumabą

vartojusiems kartu su MTX. Nedideliu skaičiumi RA sergančių pacientų, ilgiau nei 6 mėnesius vartojusių golimumabą po oda, kartu vartojamas MTX sumažino golimumabo tariamą klirensą apytikriai 36 %. Tačiau, populiacijos farmakokinetikos duomenų analizė parodė, kad vartojant golimumabą kartu su NVNU, geriamaisiais kortikosteroidais ar sulfasalazinu, poveikio golimumabo tariamam klirensui nebuvo.

Po indukcijos, kurios metu skirtos 200 mg ir 100 mg golimumabo dozės, atitinkamai, 0-ą ir 2-ąją savaitėmis, toliau skiriant palaikomasias 50 mg arba 100 mg golimumabo dozes leidžiant po oda kas 4 savaites OK sergantiems pacientams, jų serume golimumabo koncentracija nusistovėjo praėjus maždaug 14 savaičių po gydymo pradžios. 50 mg arba 100 mg golimumabo dozę leidžiant po oda kas 4 savaites palaikomojo gydymo laikotarpiu, kraujo serume susidaranti vidutinė mažiausia pusiausvyrinė koncentracija yra, atitinkamai, maždaug $0,9 \pm 0,5 \mu\text{g/ml}$ ir $1,8 \pm 1,1 \mu\text{g/ml}$.

OK sirgusius pacientus gydant 50 mg arba 100 mg golimumabo doze, leidžiant ją po oda kas 4 savaites, kartu vartojami imunomodulatoriai mažiausiai pusiausvyrinei golimumabo koncentracijai kraujyje reikšmingos įtakos neturėjo.

Pacientų, kuriems atsirado antikūnų prieš golimumabą, pastovi mažiausia golimumabo koncentracija serume buvo maža (žr. 5.1 skyrių).

Tiesinis pobūdis

Vienkartinių nuo 0,1 iki 10,0 mg/kg į veną suleistų golimumabo dozių farmakokinetika buvo apytikriai proporcinga dozei RA sirgusių pacientų organizme. Be to, po vienkartinės po oda suleistos nuo 50 mg iki 400 mg dozės sveikų savanorių organizme buvo stebėta dozei maždaug proporcinga farmakokinetika.

Kūno masės poveikis farmakokinetikai

Pasireiškė golimumabo tariamojo klirenso didėjimo tendencija didesnio svorio populiacijoje (žr. 4.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas

Golimumabo farmakokinetika buvo nustatyta tiriant JIpA sirgusius 173 vaikus nuo 2 iki 17 metų amžiaus. JIpA tyrimo metu vaikų, kuriems kas 4 savaites po oda buvo leidžiama golimumabo 30 mg/m^2 (ne daugiau kaip 50 mg) dozė, organizme nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai golimumabo koncentracijos mediana įvairiose amžiaus grupėse buvo panaši, be to, ji buvo panaši arba šiek tiek didesnė negu RA sirgusių suaugusiųjų organizme, kas 4 savaites gavusių 50 mg golimumabo dozę.

Populiacijos farmakokinetikos / farmakodinamikos JIpA sergančių vaikų organizme modeliavimas ir imitavimas patvirtino ryšį tarp golimumabo koncentracijos serume ir klinikinio veiksmingumo bei pagrindė tai, kad JIpA sergantiems ir ne mažiau kaip 40 kg sveriantiems vaikams taikant golimumabo dozavimo režimą po 50 mg kas 4 savaites pasiekama ekspozicija yra panaši į tą, kuri įrodyta, kad yra veiksminga suaugusiems.

Opinis kolitas

Golimumabo farmakokinetika opiniu kolitu sergančių vaikų ir suaugusiųjų organizme buvo panaši. Populiacijos farmakokinetika patvirtino, kad dozuojant pagal rekomenduojamą Simponi dozavimo planą, golimumabo ekspozicija kraujo serume tiriamiems vaikams buvo panaši ar kiek didesnė lyginant su įvairaus svorio suaugusiais.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Mutageniškumo, gyvūnų vaisingumo, ilgos trukmės karcinogeniškumo tyrimų su golimumabu nebuvo atlikta.

Vaisingumo ir bendros reprodukcinės funkcijos tyrimo metu su pelėmis, kai buvo vartojami analogiški antikūnai, selektyviai slopinantys pelių TNF- α funkcinį aktyvumą, nėščių pelių patelių skaičius sumažėjo. Nežinoma, ar šis atradimas buvo susijęs su poveikiu patinėliams ir (arba) patelėms. Toksinio poveikio vystymuisi tyrimas, atliktas su pelėmis vartojant tą patį analogišką antikūną ir su ilgauodegėmis makakomis, vartojant golimumabą, neparodė toksiškumo motinai, embriotoksiškumo ar teratogeniškumo.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Sorbitolis (E420)
Histidinas
Histidino hidrochloridas monohidratas
Polisorbatas 80 (E433)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos. Simponi vieną kartą galima laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje iki 30 dienų trukmės laikotarpiu, tačiau neviršijant pradinio ant dėžutės nurodyto tinkamumo laiko. Ant dėžutės būtina užrašyti naują tinkamumo laiką (iki 30 dienų nuo išėmimo iš šaldytuvo datos).

Jeigu Simponi buvo laikomas kambario temperatūroje, jo negalima grąžinti į šaldytuvą. Jeigu per 30 dienų laikant kambario temperatūroje Simponi nesuvartojamas, vaistinį preparatą reikia išmesti.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Simponi 50 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

0,5 ml tirpalo užpildytame švirkšte (I tipo stiklo) su pritvirtinta adata (nerūdijančio plieno) ir adatos dangteliu (iš gumos, kurioje yra latekso). Simponi tiekiamas pakuotėmis, kuriose yra 1 užpildytas švirkštas ir sudėtinėmis pakuotėmis, kuriose yra 3 (3 pakuotės po 1) užpildyti švirkštai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Simponi tiekiamas vienkartiniais užpildytais švirkštais. Kiekvienoje pakuotėje yra instrukcija, kurioje išsamiai yra aprašytas švirkšto vartojimas. Prieš leidžiant Simponi, užpildytą švirkštą, išėmus iš šaldytuvo, reikia palaikyti 30 minučių, kad sušiltų iki kambario temperatūros. Švirkšto negalima purtyti.

Tirpalas yra skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis arba gelsvas, jame gali būti keletas smulkių permatomų arba baltų baltymo dalelių. Tokia išvaizda nėra neįprasta tirpalams, kurių sudėtyje yra baltymo. Simponi negalima vartoti, jeigu tirpalo spalva pakitusi, tirpalas drumzlinas ar yra matomų priemaišų dalelių.

Išsami Simponi užpildyto švirkšto paruošimo ir vartojimo instrukcija pateikta pakuotės lapelyje.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

EU/1/09/546/003 1 užpildytas švirkštas
EU/1/09/546/004 3 užpildyti švirkštai

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2009 m. spalio 01 d.
Paskutinio perregistravimo data: 2014 m. birželio 19 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Simponi 50 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename 0,5 ml užpildytame švirkštiklyje yra 50 mg golimumabo (*golimumabum*)*.

* Žmogaus IgG1κ monokloninis antikūnas, pagamintas pelių hibridomos ląstelių linijoje rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekviename užpildytame švirkštiklyje yra 20,5 mg sorbitolio (E420) 50 mg dozėje.

Kiekviename užpildytame švirkštiklyje yra 0,075 mg polisorbato 80 (E433) 50 mg dozėje.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija) užpildytame švirkštiklyje (SmartJect).

Skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis ar gelsvas tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Reumatoidinis artritas (RA)

Simponi ir metotreksato (MTX) derinys skirtas:

- vidutinio sunkumo ir sunkaus aktyvaus reumatoidinio artrito gydymui suaugusiesiems, kai gydymas ligą modifikuojančiais vaistiniais preparatais nuo reumato (LMVNR), įskaitant MTX, buvo nepakankamas;
- sunkaus, aktyvaus ir progresuojančio reumatoidinio artrito gydymui suaugusiesiems, dar negydytiems MTX.

Matuojant rentgenologiniu tyrimu įrodyta, kad Simponi ir MTX derinys sumažino sąnarių pažeidimo progresavimo greitį bei pagerino fizinę funkciją.

Jaunatvinis idiopatinis artritas

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas (JIpA)

Simponi ir MTX derinys skirtas jaunatviniu idiopatinio poliartritu sergančių 2 metų ir vyresnių vaikų gydymui, kurių organizmo atsakas į prieš tai taikytą gydymą MTX buvo nepakankamas.

Psoriazinis artritas (PsA)

Simponi monoterapija ar derinys su MTX skirtas aktyvaus ir progresuojančio psoriazinio artrito gydymui suaugusiesiems, kai ankstesnis gydymas ligą LMVNR buvo nepakankamas. Įrodyta, kad Simponi simetrinio poliartrito potipiu sergantiems pacientams, matuojant rentgenologiniu tyrimu, sumažina periferinių sąnarių pažeidimo progresavimo greitį (žr. 5.1 skyrių) ir pagerina fizinę funkciją.

Ašinis spondiloartritas

Ankilozinis spondilitas (AS)

Simponi skirtas sunkaus, aktyvaus ankilozinio spondilito gydymui suaugusiesiems, kurių atsakas į įprastinį gydymą buvo nepakankamas.

Neradiografinis ašinis spondiloartritas (nr-ašinis SpA)

Simponi skirtas sunkaus, aktyvaus neradiografinio ašinio spondiloartrito su objektyviais uždegimo požymiais, kuriuos nurodo padidėjęs C reaktyvaus baltymo (CRB) kiekis ir (arba) magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) įrodymai, gydymui suaugusiems, kurių atsakas į gydymą nesteroidiniais vaistinėmis preparatais nuo uždegimo (NVNU) yra nepakankamas arba jie šių vaistinių preparatų netoleruoja.

Opinis kolitas (OK)

Simponi skirtas vidutinio sunkumo ar sunkaus aktyvaus opinio kolito gydymui suaugusiems pacientams, kuriems skirtas įprastas gydymas, įskaitant kortikosteroidais ir 6-merkaptopurinu (6-MP) arba azatioprinu (AZA), buvo nepakankamai veiksmingas, arba kurie šio gydymo netoleruoja ar jis jiems kontraindikuotinas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą gali pradėti ir stebėti tik kvalifikuotas gydytojas, turintis reumatoidinio artrito, jaunatvinio idiopatinio poliartrito, psoriazinio artrito, ankilozinio spondilito, neradiografinio ašinio spondiloartrito ar opinio kolito diagnozavimo bei gydymo patirties. Pacientams, gydomiems Simponi, turi būti išduodama Paciento kortelė.

Dozavimas

Reumatoidinis artritas

Simponi 50 mg skiriamas kartą per mėnesį, tą pačią kiekvieno mėnesio dieną.
Simponi turi būti skiriamas kartu su MTX.

Psoriazinis artritas, ankilozinis spondilitas ar neradiografinis ašinis spondiloartritas

Simponi 50 mg skiriamas vieną kartą per mėnesį, tą pačią kiekvieno mėnesio dieną.

Turimi duomenys rodo, kad visoms aukščiau paminėtoms indikacijoms klinikinis atsakas paprastai pasiekiamas per 12 – 14 gydymo savaitių (po 3-4 dozių). Gydymo tęsimas turi būti iš naujo apsvarstomas tiems pacientams, kuriems per šį laikotarpį nebuvo terapinės naudos.

Pacientams, kurių kūno svoris yra didesnis nei 100 kg

Visoms aukščiau paminėtoms indikacijoms, RA, PsA, AS ar nr-ašiniu SpA sergantiems pacientams, kurių kūno svoris yra didesnis nei 100 kg ir kuriems po 3 ar 4 dozių nepasireiškia adekvatus klinikinis atsakas, galima apsvarstyti golimumabo dozės padidinimą iki 100 mg kartą per mėnesį, atsižvelgiant į padidėjusį tam tikrų sunkių nepageidaujamų reakcijų pavojų vartojant 100 mg dozę vietoje 50 mg dozės (žr. 4.8 skyrių). Gydymo tęsą turi būti iš naujo apsvarstoma tiems pacientams, kuriems po 3 – 4 papildomų 100 mg dozių terapinės naudos nebuvo.

Suaugusiųjų opinis kolitas

Mažiau nei 80 kg sveriantys pacientai

Skiriama pradinė 200 mg Simponi dozė, po kurios 2-ąją savaitę skiriama 100 mg dozė. Jeigu pasireiškia reikiamas atsakas, pacientams skiriama 50 mg dozė 6-ąją savaitę ir po to kas 4 savaites. Jeigu reikiamo atsako nepasireiškia, gali būti naudinga toliau skirti pacientams 100 mg dozė 6-ąją savaitę ir po to kas 4 savaites (žr. 5.1 skyrių).

80 kg ir daugiau sveriantys pacientai

Skiriama pradinė 200 mg Simponi dozė, po kurios 2-ąją savaitę skiriama 100 mg dozė, po to kas 4 savaites skiriamos 100 mg dozės (žr. 5.1 skyrių).

Palaikomojo gydymo metu, vadovaujantis klinikinės praktikos gairėmis, kortikosteroidų dozę galima palaipsniui mažinti.

Turimi duomenys rodo, kad įprastai klinikinis atsakas yra pasiekiamas per 12 - 14 gydymo savaitių (po 4 dozių). Reikia iš naujo apsvarstyti, ar toliau tęsti gydymą pacientams, kuriems per šį laikotarpį terapinės naudos įrodymų negauta.

Praleista dozė

Jei pacientas pamiršta susileisti Simponi planuotą dieną, pamirštą dozę reikia susileisti tuoj pat, kai pacientas prisimena. Pacientams reikia paaiškinti, kad negalima leisti dvigubos dozės, norint kompensuoti praleistą dozę.

Kita dozė turi būti paskiriama remiantis šiais nurodymais:

- jei dozę buvo pamiršta susileisti trumpiau nei 2 savaites, pacientas turi susileisti užmirštą dozę ir toliau vaistinį preparatą vartoti laikydamasis įprasto grafiko;
- jei dozę buvo pamiršta susileisti ilgiau nei 2 savaites, pacientas turi susileisti užmirštą dozę ir nuo tos injekcijos datos turi būti sudaromas kitas vartojimo grafikas.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams (≥ 65 metų)

Senyviems pacientams dozės keisti nereikia.

Pacientams, kurių inkstų ir kepenų funkcija sutrikusi

Simponi su šiomis pacientų grupėmis netirtas. Dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vaikų populiacija

Simponi saugumas ir veiksmingumas skiriant jį pagal kitas, nei JIpA ir vOK, indikacijas vaikams iki 18 metų neištirti. Duomenų nėra. Simponi nėra skirtas vartoti jaunesniems kaip 2 metų vaikams JIpA ar vOK indikacijai. Simponi 50 mg užpildytas švirkštiklis nebuvo tirtas su pacientais, sergančiais vOK, ir nerekomenduojamas vartoti šioje vaikų populiacijoje. Dozavimas ir vartojimo metodas vOK pacientams pateikiamas 50 mg arba 100 mg užpildyto švirkšto ar 45 mg/0,45 ml užpildyto švirkštiklio PCS 4.2 skyriuje.

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas

Simponi 50 mg skiriamas vieną kartą per mėnesį, tą pačią kiekvieno mėnesio dieną, ne mažiau kaip 40 kg sveriantiems vaikams. Jaunatvinis idiopatinis poliartritu sergantiems vaikams, sveriantiems mažiau kaip 40 kg, gydyti tiekiamas 45 mg/0,45 ml užpildytas švirkštiklis.

Turimi duomenys rodo, kad klinikinis atsakas įprastai pasireiškia per 12–14 gydymo savaitių (po 3-4 dozių). Reikia dar kartą apsvarstyti, ar verta pratęsti gydymą vaikams, kuriems per šį laikotarpį jokių gydymo poveikio įrodymų negaunama.

Vartojimo metodas

Simponi skirtas leisti po oda. Tinkamai apmokius poodinės injekcijos technikos, pacientas gali pats susileisti vaistinio preparato, jei gydytojas nuspręs, kad taip vartoti yra tinkama ir, esant būtinybei, stebės pacientą. Pacientai turi būti išmokyti susileisti visą Simponi kiekį pagal pakuotės lapelyje išdėstytas išsamias vartojimo instrukcijas. Jeigu reikia suleisti keletą injekcijų, jas reikia suleisti į skirtingas kūno vietas. Kiekvienas užpildytas švirkštiklis yra skirtas vienkartiniam vartojimui vienam pacientui ir panaudojus jį reikia nedelsiant išmesti.

Vartojimo instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Aktyvi tuberkuliozė (TB) arba kitos sunkios infekcijos, tokios kaip sepsis ir oportunistinės infekcijos (žr. 4.4 skyrių).

Vidutinio sunkumo ar sunkus širdies nepakankamumas (III/IV NYHA klasė) (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai įrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Infekcijos

Prieš pradėdant gydymą, gydymo metu ir pabaigus gydymą golimumabu, pacientai turi būti atidžiai stebimi, ar neserga infekcijomis, taip pat tuberkulioze. Kadangi golimumabo eliminacija gali užtrukti iki 5 mėnesių, visą šį laikotarpį pacientą reikia stebėti. Gydymo golimumabu tęsti negalima, jei pacientui išsivysto sunki infekcija ar sepsis (žr. 4.3 skyrių).

Golimumabo negalima skirti pacientams, kuriems yra kliniškai svarbi, aktyvi infekcija. Atsargiai skirti golimumabo pacientams, kuriems yra lėtinė infekcija arba kuriems infekcija buvo pasikartojusi. Pacientai turi būti informuoti, kad reikia vengti galimų infekcijos rizikos faktorių poveikio.

Pacientai, vartojantys TNF blokatorius, yra imlesni sunkioms infekcijoms.

Pacientus gydant golimumabu, buvo gauta pranešimų apie bakterines (įskaitant sepsį, pneumoniją), mikobakterijų infekcijas (įskaitant tuberkuliozę), invazines grybelines ir oportunistines infekcijas, taip pat mirties atvejus. Kai kurios šių sunkių infekcijų pasireiškė pacientams, jau gydomiems imunosupresantais, kurie, kartu su jau esančia liga, galėjo predisponuoti infekcijoms. Pacientai, kuriems gydymo golimumabu metu išsivysto nauja infekcija, turi būti atidžiai stebimi ir jiems turi būti atliktas pilnas diagnostinis įvertinimas. Golimumabo vartojimas turi būti nutrauktas, jei pacientui išsivysto nauja sunki infekcija ar sepsis ir tinkamas antimikrobinis arba priešgrybelinis gydymas turi būti pradėtas, kol infekcija tampa kontroliuojama.

Pacientams, kurie gyveno arba keliavo po regionus, kur invazinės grybelinės infekcijos, tokios kaip histoplazmozė, kokcidiodomikozė ar blastomikozė yra endeminės, prieš pradėdant gydymą golimumabu, reikia atidžiai įvertinti gydymo golimumabu naudą bei riziką. Rizikos grupių pacientams, gydytiems golimumabu, invazinę grybelių infekciją reikia įtarti, jeigu jie susergera sunkia sisteminė liga. Tokiems pacientams nustatyti diagnozę ir paskirti empirinį priešgrybelinį gydymą reikia, jeigu įmanoma, pasikonsultavus su gydytoju, turinčiu invazinėmis grybelių infekcijomis sergančių pacientų priežiūros patirties.

Tuberkuliozė

Buvo gauta pranešimų apie tuberkuliozės atvejus pacientams, gydomiems golimumabu. Reikia pažymėti, kad dauguma atvejų tai buvo ekstrapulmoninė tuberkuliozė, pasireiškianti kaip lokali ar išplitusi liga.

Prieš pradėdant gydymą golimumabu, visi pacientai turi būti ištirti, ar neserga aktyvia arba neaktyvia (latentine) tuberkulioze. Šis įvertinimas turi apimti išsamią medicininę istoriją, buvusius tuberkuliozės atvejus ar galimą ankstesnį kontaktą su tuberkulioze sergančiu asmeniu bei buvusį ir (arba) esamą imunosupresinį gydymą. Tinkami profilaktinio patikrinimo tyrimai, t.y. odos tuberkulino mėginys ar kraujo tyrimas ir krūtinės ląstos rentgenologiniai tyrimai turi būti atlikti visiems pacientams (gali būti taikomos vietinės rekomendacijos). Rekomenduojama atliktus šiuos tyrimus įrašyti į Paciento kortelę. Vaistinių preparatų skiriantiems gydytojams reikia atsiminti apie klaidingai neigiamus tuberkulino odos mėginio rezultatus, ypač sunkiai sergantiems pacientams arba pacientams, kurių imunitetas yra slopinamas.

Diagnozavus aktyvią tuberkuliozę, gydymo golimumabu pradėti negalima (žr. 4.3 skyrių).

Jei įtariama latentinė tuberkuliozė, reikia pasikonsultuoti su gydytoju, kompetentingu gydant tuberkuliozę. Visais atvejais, aprašytais toliau, reikia labai atidžiai įvertinti gydymo golimumabu naudos ir rizikos santykį.

Jei diagnozuojama neaktyvi (latentinė) tuberkuliozė, prieš pradėdant gydymą golimumabu, turi būti pradėtas latentinės tuberkuliozės gydymas prieštuberkulioziniais vaistiniais preparatais ir remiantis vietinėmis rekomendacijomis.

Pacientams, kuriems yra keletas arba reikšmingų tuberkuliozės rizikos faktorių ir kurių latentinės tuberkuliozės tyrimas yra neigiamas, prieš pradėdant gydymą golimumabu, reikia apsvarstyti antituberkuliozinio gydymo galimybę. Prieš pradėdant gydymą golimumabu, antituberkuliozinio gydymo galimybė turi būti apsvarstyta taip pat tiems pacientams, kuriems yra buvusi latentinė arba aktyvi tuberkuliozė ir kuriems adekvataus gydymo kursas negali būti patvirtintas.

Kai kuriems golimumabu gydytiems pacientams aktyvi tuberkuliozė pasireiškė latentinės tuberkuliozės gydymo metu ar po jo. Golimumabu gydomi pacientai turi būti atidžiai stebimi, ar nepasireiškė aktyvios tuberkuliozės požymių ir simptomų, įskaitant pacientus, kuriuos ištyrus nenustatyta latentinės tuberkuliozės, pacientus, kurie yra gydomi dėl latentinės tuberkuliozės, bei pacientus, kurie jau buvo gydyti dėl tuberkuliozės infekcijos.

Visi pacientai turi būti informuoti kreiptis medicinos pagalbos, jeigu gydymo golimumabu metu arba po jo pasireiškia požymiai ir (arba) simptomai, galintys rodyti tuberkuliozę (pvz., nepraeinantis kosulys, išsekimas arba svorio netekimas, nedidelis karščiavimas).

Hepatito B viruso infekcijos atsinaujinimas

TNF antagonistais, taip pat golimumabu gydomiems pacientams, kurie yra lėtiniai viruso nešiotojai (pvz., paviršiaus antigeno teigiami), pasireiškė hepatito B atsinaujinimas. Kai kurie atvejai baigėsi mirtimi.

Prieš pradėdant gydymą golimumabu pacientai turi būti ištirti dėl HBV infekcijos. Pacientams, kuriems yra gautas teigiamas HBV infekcijos tyrimo rezultatas, rekomenduojama pasikonsultuoti su gydytoju, turinčiu hepatito B gydymo patirties.

HBV nešiotojai, kuriems reikalingas gydymas golimumabu, gydymo metu ir keletą mėnesių jį užbaigus, turi būti atidžiai stebimi, ar neatsirado aktyvaus HBV požymių ir simptomų. Nėra pakankamai duomenų, kaip išvengti HBV atsinaujinimo šį virusą nešiojantiems pacientams, gydomiems priešvirusiniais vaistiniais preparatais kartu su TNF antagonistais. Pacientams, kuriems atsinaujina HBV, gydymas golimumabu turi būti nutrauktas ir pradėtas veiksmingas priešvirusinis gydymas kartu su tinkamu palaikomoju gydymu.

Piktybiniai navikai ir limfoproliferaciniai sutrikimai

Galimas gydymo TNF blokatoriais vaidmuo piktybinių navikų išsivystyme nežinomas. Remiantis turimomis žiniomis, TNF antagonistais gydytiems pacientams negalima atmesti galimos limfomų, leukemijos ar kitų piktybinių navikų atsiradimo rizikos. Atsargiai reikia svarstyti gydymo TNF blokatoriais galimybę pacientams, kuriems yra buvę piktybinių navikų arba kai reikia svarstyti tokio gydymo tęsimą pacientams, kuriems išsivysto piktybiniai navikai.

Vaikų piktybiniai navikai

Po patekimo į rinką buvo pranešta apie piktybinių navikų, kai kuriais atvejais mirtinų, atvejus TNF blokatoriais gydytų vaikų, paauglių ir jaunų suaugusių asmenų (iki 22 metų amžiaus) tarpe (gydymas pradėtas ne vyresniems kaip 18 metų asmenims). Apie pusę visų aprašytų atvejų sudarė limfomos. Kitais atvejais pasireiškė įvairūs piktybiniai navikai, tarp jų reti piktybiniai navikai, paprastai susiję su imunosupresija. Negalima atmesti piktybinių navikų atsiradimo rizikos TNF blokatoriais gydomiems vaikams ir paaugliams.

Limfoma ir leukemija

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų su TNF blokatoriais, taip pat su golimumabu, duomenimis, daugiau limfomos atvejų buvo pastebėta anti-TNF gydymą gavusiems pacientams, negu kontrolinės grupės pacientams. RA, PsA ir AS IIB ir III fazės klinikiniuose tyrimuose su Simponi, limfomos atvejų dažnis pacientams, gydytiems golimumabu, buvo didesnis negu buvo tikimasi bendroje populiacijoje. Golimumabu gydytiems pacientams yra pastebėta leukemijos atvejų. Pacientams, sergantiems

reumatoidiniu artritu, kai yra ilgai trunkanti, labai aktyvi uždegiminė liga, apsunkinanti rizikos įvertinimą, yra padidėjusi rizika susirgti limfoma ir leukemija.

Vaistiniam preparatui jau esant rinkoje, buvo pastebėti reti hepatospleninės T-ląstelių limfomos (HSTLL) atvejai kitais TNF blokuojančiais vaistiniais preparatais gydytiems pacientams (žr. 4.8 skyrių). Šio reto tipo T - ląstelių limfoma pasižymi labai agresyvia ligos eiga ir dažniausiai baigiasi mirtimi. Dauguma atvejų pasireiškė paaugliams arba jauniems suaugusiems vyrams, kurie beveik visada nuo uždegiminės storosios žarnos ligos kartu vartojo azatioprino (AZA) arba 6-merkaptopurino (6-MP). Būtina gerai apsvarstyti galimą AZA ar 6-MP ir golimumabo derinio vartojimo pavojų. NNF blokuojančiais vaistiniais preparatais gydomiems pacientams hepatospleninės T-ląstelių limfomos atsiradimo pavojus negalima atmesti.

Kiti nei limfoma piktybiniai navikai

Kontroliuojamų IIb ir III fazės RA, PsA, AS ir OK gydymo Simponi klinikinių tyrimų duomenimis, kitų nei limfoma piktybinių navikų dažnis (išskyrus nemelanominį odos vėžį) buvo panašus tarp golimumabo ir kontrolinių grupių.

Storosios žarnos displazija arba karcinoma

Ar gydymas golimumabu turi įtakos storosios žarnos displazijos arba karcinomos išsivystymui, nėra žinoma. Visus opiniu kolitu sergančius pacientus, kuriems yra padidėjęs storosios žarnos displazijos arba karcinomos atsiradimo pavojus (pvz., ilgai lėtiniu opiniu kolitu arba pirminiu sklerozuojančiuoju cholangitu sergantys pacientai), arba storosios žarnos displazija arba karcinoma jau sirgusius pacientus būtina patikrinti dėl displazijos prieš pradedant gydymą ir reguliariai vėliau jų ligos eigoje. Šio patikrinimo metu, laikantis vietinių rekomendacijų, turi būti atlikta kolonoskopija ir paimta biopsija. Golimumabu gydomam pacientui pirmą kartą nustatčius displaziją, reikia atidžiai apsvarstyti individualią paciento gydymo naudą ir riziką bei apsvarstyti, ar gydymą toliau tęsti.

Žvalgomajame klinikiniame tyrime, kurio metu buvo vertinamas golimumabo vartojimas pacientams, sergantiems sunkia nepraeinančia astma, buvo gauta daugiau pranešimų apie piktybinius navikus pacientams, gydytiems golimumabu, lyginant su kontrolinės grupės pacientais (žr. 4.8 skyrių). Šio atradimo reikšmingumas nežinomas.

Žvalgomajame klinikiniame tyrime, kurio metu buvo vertinamas kito anti-TNF preparato infliksimabo vartojimas pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkia lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL), lyginant su kontroline grupe, buvo gauta daugiau pranešimų apie piktybinius navikus, dažniausiai plaučiuose ar galvoje ir kakle, pacientams, gydytiems infliksimabu. Visi pacientai praeityje daug rūkė. Todėl reikia atsargiai gydyti TNF antagonistais LOPL sergančius pacientus, taip pat pacientus, kuriems yra padidėjusi su intensyviu rūkymu susijusių piktybinių navikų rizika.

Odos vėžiai

NNF blokuojančiais vaistiniais preparatais, įskaitant golimumabą, gydytiems pacientams yra pastebėta melanoma ir Merkel'io ląstelių karcinoma (žr. 4.8 skyrių). Visiems pacientams, o ypač turintiems odos vėžio rizikos veiksnių, rekomenduojama periodiškai atlikti odos tyrimus.

Stazinis širdies nepakankamumas (SŠN)

TNF blokatoriais, tarp jų ir golimumabu, gydytiems pacientams buvo pastebėti stazinio širdies nepakankamumo (SŠN) pasunkėjimo ir pirmą kartą pasireiškusio SŠN atvejai. Kai kurie iš jų baigėsi mirtimi. Klinikinio tyrimo su kitu TNF antagonistu metu, buvo pastebėtas stazinio širdies nepakankamumo pasunkėjimas ir didesnis mirtingumas dėl SŠN. Golimumabo poveikis nebuvo tirtas pacientams, sergantiems SŠN. Golimumabo reikia atsargiai skirti pacientams, sergantiems lengvu širdies nepakankamumu (I/II NYHA klasė). Pacientai turi būti atidžiai stebimi ir tiems, kuriems išsivysto nauji arba pasunkėja širdies nepakankamumo simptomai, gydymas golimumabu turi būti nutrauktas (žr. 4.3 skyrių).

Neurologiniai reiškiniai

TNF blokuojančių preparatų, taip pat golimumabo, vartojimas siejamas su centrinės nervų sistemos demielinizuojančių sutrikimų, įskaitant išsėtinę sklerozę ir periferinius nervus demielinizuojančius

sutrikimus, simptomų pasunkėjimo ir (arba) rentgenologiškai nustatomų naujų pasireiškimų atvejais. Prieš pradėdant gydymą golimumabu, gydymo anti-TNF preparatais nauda ir rizika turi būti atidžiai apsvaistyta pacientams, kuriems jau yra demielinizuojančių sutrikimų arba jie neseniai prasidėjo. Jeigu šie sutrikimai išsivysto, golimumabo vartojimą reikia nutraukti (žr. 4.8 skyrių).

Chirurgija

Saugumo patirtis, golimumabu gydant pacientus, kuriems buvo atliktos chirurginės procedūros, įskaitant artroplastiką, yra ribota. Planuojant chirurginę procedūrą, omenyje reikia turėti ilgą vaistinio preparato pusinės eliminacijos periodą. Golimumabu gydomas pacientas, kuriam reikalinga operacija, turi būti atidžiai stebimas dėl infekcijų pavojaus ir turi būti imamasi tinkamų veiksmų.

Imunosupresija

Egzistuoja tikimybė, kad TNF blokatoriai, taip pat ir golimumabas, gali paveikti apsauginius mechanizmus, saugančius nuo infekcijų bei piktybinių navikų, nes TNF medijuoja uždegimą ir moduliuoja ląstelių imuninį atsaką.

Autoimuniniai procesai

Sąlyginis TNF- α trūkumas, sukeltas anti-TNF gydymo, gali būti autoimuninio proceso pradžia. Jei gydant golimumabu atsiranda simptomų, panašių į vilkligės ir aptinkama antikūnų prieš dvigrandę DNR, gydymą golimumabu reikia nutraukti (žr. 4.8 skyrių).

Hematologinės reakcijos

Gauta pranešimų apie pancitopenijos, leukopenijos, neutropenijos, agranulocitozės, aplazinės anemijos ir trombocitopenijos pasireiškimą vartojant TNF blokatorių, įskaitant golimumabą. Visiems pacientams reikia patarti nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos, jei pasireiškia kraujo diskrazijų požymiai ir simptomai (pvz., nepraeinantis karščiavimas, kraujosruvos, kraujavimas, blyškumas). Reikia svarstyti apie gydymo golimumabu nutraukimą pacientams, kuriems patvirtinamos reikšmingos hematologinės anomalijos.

TNF antagonistų vartojimas kartu su anakinra

Klinikinių tyrimų metu, anakinrą vartojant kartu su kitu TNF blokuojančiu preparatu etanerceptu, buvo pastebėtos sunkios infekcijos bei neutropenija, o klinikinė nauda nebuvo didesnė. Vertinant pagal nepageidaujamų reiškinių, pastebėtų gydant šiuo deriniu, pobūdį, panašaus toksinio poveikio galima tikėtis anakinrą vartojant kartu ir su kitais TNF blokuojančiais preparatais. Golimumabo derinys su anakinra nerekomenduojamas.

TNF antagonistų vartojimas kartu su abataceptu

Klinikinių tyrimų metu TNF antagonistų vartojimas kartu su abataceptu buvo susijęs su padidėjusia infekcijų, įskaitant sunkių, rizika, lyginant kai buvo vartojamas tik TNF antagonistas, o klinikinė nauda nebuvo didesnė. Golimumabo derinys su abataceptu nerekomenduojamas.

Vartojimas kartu su kitais biologiniais vaistiniais preparatais

Kaip golimumabo skirti kartu su kitais biologiniais vaistiniais preparatais, vartojamais toms pačioms būklėms gydyti, kaip ir golimumabas, informacijos nepakanka. Golimumabo skirti kartu su kitais biologiniais vaistiniais preparatais nerekomenduojama dėl padidėjusios infekcijų pavojaus galimybės ar dėl kitų galimų farmakologinių sąveikų.

Biologinių ligą modifikuojančių vaistų nuo reumato (LMVNR) keitimas

Gydymą vienu biologiniu vaistiniu preparatu keisti kitu biologiniu vaistiniu preparatu reikia atsargiai bei pacientus reikia toliau stebėti, nes sutapę biologinių vaistinių preparatų poveikiai gali padidinti nepageidaujamų reiškinių, tarp jų ir infekcijos, pavojų.

Vakcinavimas ar infekcinės kilmės vaistinės medžiagos

Pacientai, gydomi golimumabu, tuo pat metu gali būti vakcinuojami, išskyrus gyvosiomis vakcinomis (žr. 4.5 ir 4.6 skyrius). Apie NNF blokuojantį gydymą gaunančių pacientų atsaką į skiepijimą gyvosiomis vakcinomis ar į antrinę infekcijos perdavimą per gyvasias vakcinas duomenų yra nedaug.

Skiepijimas gyvosiomis vakcinomis gali sukelti kliniškai pasireiškiančias infekcijas, tarp jų ir išplitusias infekcijas.

Kitoks infekcinės kilmės vaistinių medžiagų, tokių kaip gyvosios susilpnintos bakterijos (pvz., gydant vėžį šlapimo pūslės instiliacija BCG), vartojimas galėtų sukelti kliniškai pasireiškiančias infekcijas, tarp jų ir išplitusias infekcijas. Gydymo golimumabu metu infekcinės kilmės vaistinių medžiagų rekomenduojama neskirti.

Alerginės reakcijos

Preparatui jau esant rinkoje, pavartojus golimumabo buvo pastebėtos sunkios sisteminės padidėjusio jautrumo reakcijos (įskaitant anafilaksines reakcijas). Kai kurios iš jų pasireiškė po pirmosios golimumabo dozės. Jei pasireiškia anafilaksinė reakcija arba kitos sunkios alerginės reakcijos, golimumabo vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir pradėti atitinkamą gydymą.

Jautrumas lateksui

Užpildyto švirkštiklio arba užpildyto švirkšto adatos dangtelis yra pagamintas iš sausos natūralios gumos, kurios sudėtyje yra latekso ir gali sukelti alergines reakcijas lateksui jautriems pacientams.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams (≥ 65 metų)

III fazės RA, PsA, AS ir OK klinikinių tyrimų metu senyviems pacientams, kurių amžius 65 metai ar daugiau, vartojant golimumabo nebuvo pastebėta bendro nepageidaujamų reiškinių (NR), sunkių nepageidaujamų reiškinių (SNR) ir sunkių infekcijų skirtumo, lyginant su jaunesniais pacientais. Vis dėlto senyvus pacientus gydyti reikia atsargiai ir ypač kreipti dėmesį į infekcijų atsiradimą. Nr-ašinio SpA klinikiniame tyrime 45 metų amžiaus ir vyresni pacientai nedalyvavo.

Pacientams, kurių inkstų ir kepenų funkcija sutrikusi

Golimumabo tyrimų su pacientais, kuriems yra inkstų ar kepenų nepakankamumas, nebuvo atlikta. Golimumabo reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Skiepijimai

Rekomenduojama, kad, prieš pradedant gydymą golimumabu, jeigu įmanoma, vaikai būtų paskiepyti taip, kaip numato galiojantis skiepų kalendorius (žr. ankstesnį skyrelį „Vakcinavimas ar infekcinės kilmės vaistinės medžiagos“).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Sorbitolis

Simponi sudėtyje yra sorbitolio (E420). Pacientams, kuriems yra retas įgimtas sutrikimas fruktozės netoleravimas, reikia atsižvelgti į adityvų kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra sorbitolio (ar fruktozės), ir su maistu vartojamo sorbitolio (ar fruktozės) poveikį (žr. 2 skyrių).

Polisorbatas 80

Kiekviename Simponi užpildytame švirkštiklyje yra 0,075 mg polisorbato 80 (E433). Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų (žr. 2 skyrių).

Vaistinio preparato vartojimo klaidų galimybė

Simponi 50 mg ir 100 mg stiprumai registruoti leisti po oda. Svarbu, kad būtų pasirenkamas reikiamas vaisto stiprumas, kad būtų suleista tiksli dozė, kaip nurodyta dozavimo poskyryje (žr. 4.2 skyrių). Reikia būti atidiems pasirenkant tinkamą stiprumą, kad pacientams nebūtų suleidžiama per maža arba per didelė dozė.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

Vartojimas kartu su kitais biologiniais vaistiniais preparatais

Golimumabo kartu su kitais biologiniais vaistiniais preparatais, kuriais gydomos tokios pačios būklės, kaip ir golimumabu, įskaitant anakinrą ir abataceptą, skirti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Gyvosios vakcinės ar infekcinės kilmės vaistinės medžiagos

Vartojant golimumabo, gyvomis vakcinomis skiepyti negalima (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).

Rekomenduojama golimumabo vartojimo metu infekcinės kilmės vaistinių medžiagų neskirti (žr. 4.4 skyrių).

Metotreksatas

Nors derinys su MTX sąlygoja didesnes pastovias mažiausias golimumabo koncentracijas pacientams, sergantiems RA, PsA ar AS, turimais duomenimis golimumabo ar MTX dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Kad išvengtų nėštumo, vaisingos moterys gydymosi golimumabu metu ir bent 6 mėnesius po paskutinės injekcijos turi naudotis tinkama kontracepcija.

Nėštumas

Turimas vidutinis kiekis prospektyviai surinktų duomenų apie nėštumo atvejus (maždaug 400), kurių metu buvo vartojama golimumabo, kai moterys pagimdė gyvus naujagimius ir kai yra žinomos nėštumų išeitys; tarp jų 220 atvejų vaistinio preparato buvo vartota pirmuoju nėštumo trimestru. Šiaurės Europoje atlikto populiacijos tyrimo duomenimis, apimančiais 131 nėštumo atvejį (ir 134 kūdikius), nustatyta 6/134 (4,5 %) didžiųjų įgimtų formavimosi ydų atvejai po to, kai moterys nėštumo metu vartojo Simponi, lyginant su 599/10 823 (5,5 %) atvejais, kai buvo vartota ne biologinių sisteminio poveikio vaistinių preparatų, ir su 4,6 % dažniu bendrojoje tyrimo populiacijoje. Pagal klaidinančius veiksnius koreguoto šansų santykio (ŠS) rodmuo buvo atitinkamai 0,79 (95 % PI 0,35-1,81) vartojusiųjų Simponi grupėje, lyginant su vartojusiomis ne biologinių sisteminio poveikio vaistinių preparatų, bei 0,95 ŠS rodmuo (95 % PI 0,42-2,16) vartojusiųjų Simponi grupėje, lyginant su bendrojoje populiacijoje nustatytu dažniu.

Dėl TNF slopinimo, golimumabo vartojimas nėštumo metu gali paveikti normalų naujagimio imuninį atsaką. Tyrimų su gyvūnais duomenys nerodo tiesioginio ar netiesioginio žalingo poveikio nėštumui, embriono arba vaisiaus vystymuisi, gimdymui ar naujagimio vystymuisi (žr. 5.3 skyrių). Turimi klinikinės patirties duomenys yra riboti. Golimumabo nėštumo metu turi būti skiriama tik tuomet, jeigu tai tikrai reikalinga.

Golimumabas praeina per placentos barjerą. Po gydymo TNF blokuojančiais monokloniniais antikūnais nėštumo metu gydytos motinos naujagimio serume antikūnų buvo randama iki 6 mėnesių. Dėl to tokiems naujagimiams gali būti padidėjęs infekcijų pavojus. Kūdikiams, kurie motinos išsčiose buvo paveikti golimumabu, gyvųjų vakcinų leisti nerekomenduojama 6 mėnesius po paskutinės golimumabo injekcijos motinai nėštumo metu (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Žindymas

Nežinoma, ar golimumabas išsiskiria į žmogaus pieną ir, ar prarijus, sistemiškai absorbuojamas. Golimumabas patenka į beždžionių patelių pieną, ir, kadangi, žmogaus imunoglobulinai išsiskiria į pieną, moterys, vartojančios golimumabą ir bent 6 mėnesius po gydymo pabaigos, žindyti negali.

Vaisingumas

Golimumabo poveikio vaisingumui tyrimai su gyvūnais neatlikti. Su pelėmis atlikti analogiško antikūno, kuris selektyviai slopina pelių TNF alfa funkcinį aktyvumą, poveikio vaisingumui tyrimai su vaistiniu preparatu susijusio poveikio neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Simponi gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus veikia silpnai. Nepaisant to, po Simponi vartojimo gali pradėti svaigti galva (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Pagrindinių RA, PsA, AS, nr-ašinio SpA ir OK klinikinių tyrimų kontroliuojamojo periodo metu dažniausios nepageidaujamos reakcijos (NR) buvo viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, pastebėtos 12,6 % golimumabu gydytų pacientų, lyginant su 11,0 % kontrolinės grupės pacientų. Sunkiausios NR į golimumabą buvo sunkios infekcinės ligos (tarp jų sepsis, pneumonija, TB, invazinės grybelinės ir oportunistinės infekcijos), demielinizuojantys sutrikimai, HBV infekcijos suaktyvėjimas, SŠN, autoimuniniai procesai (į vilkligę panašus sindromas), hematologinės reakcijos, sunkios sisteminės padidėjusio jautrumo (įskaitant anafilaksinę) reakcijos, vaskulitas, limfoma ir leukemija (žr.

4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

NR, pastebėtos klinikinių golimumabo tyrimų metu ir visame pasaulyje vaistiniam preparatui esant rinkoje, yra išvardintos 1 lentelėje. Tam tikros organų sistemų klasės NR yra suskirstytos pagal dažnį, naudojant tokius apibūdinimus: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai retas ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvieno dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė
NR sąrašas lentelėje

Infekcijos ir infestacijos	
Labai dažnas	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija (nazofaringitas, faringitas, laringitas ir rinitas)
Dažnas	Bakterinės infekcijos (tokios kaip celiulitas), apatinių kvėpavimo takų infekcija (tokia kaip pneumonija), virusinės infekcijos (tokios kaip gripas ir pūslelinė), bronchitas, sinusitas, paviršinės grybelinės infekcijos, abscesas
Nedažnas	Sepsis, įskaitant septinį šoką, pielonefritas
Retas	Tuberkuliozė, oportunistinės infekcijos (tokios kaip invazinės grybelinės infekcijos [histoplazmozė, kokcidioidomikozė, pneumocistozė], bakterinė, atipinė mikobakterinė ir pirmuonių infekcija), hepatito B atsinaujinimas, bakterinis artritas, infekcinis bursitas
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai	
Nedažnas	Neoplazmos (tokios kaip odos vėžys, žvyninių ląstelių karcinoma ir melanocitinis apgamas)
Retas	Limfoma, leukemija, melanoma, Merkel'io ląstelių karcinoma
Dažnis nežinomas	Hepatospleninė T-ląstelių limfoma*, Kapoši sarkoma
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Dažnas	Leukopenija (įskaitant neutropeniją), anemija
Nedažnas	Trombocitopenija, pancitopenija
Retas	Aplazinė anemija, agranulocitozė
Imuninės sistemos sutrikimai	
Dažnas	Alerginės reakcijos (bronchospazmas, padidėjęs jautrumas, dilgėlinė), autoantikūnų atsiradimas
Retas	Sunkios sisteminės padidėjusio jautrumo reakcijos (įskaitant anafilaksines reakcijas), vaskulitas (sisteminis), sarkoidozė

Endokrininiai sutrikimai	Nedažnas	Skydliaukės sutrikimai (tokie kaip hipotiroidizmas, hipertiroidizmas ir gūžys)
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Nedažnas	Gliukozės kiekio kraujyje padidėjimas, lipidų kiekio kraujyje padidėjimas
Psichikos sutrikimai	Dažnas	Depresija, nemiga
Nervų sistemos sutrikimai	Dažnas Nedažnas Retas	Galvos svaigimas, galvos skausmas, parestezija Pusiausvyros sutrikimai Demyelinizuojantys (centrinės ir periferinės nervų sistemos) sutrikimai, skonio pojūčio sutrikimas
Akių sutrikimai	Nedažnas	Regėjimo sutrikimai (tokie kaip neryškus matymas ir sumažėjęs regėjimo aštrumas), konjunktyvitas, akių alergija (niežėjimas ir sudirginimas)
Širdies sutrikimai	Nedažnas Retas	Aritmija, ischeminiai vainikinės arterijos sutrikimai Stazinis širdies nepakankamumas (prasidėjęs ar pasunkėjęs)
Kraujagyslių sutrikimai	Dažnas Nedažnas Retas	Hipertenzija Trombozė (giliųjų venų ir aortos), karščio pylimas Raynaud fenomenas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dažnas Nedažnas	Bronchų astma ir susiję simptomai (tokie kaip švokštimas ir bronchų hiperaktyvumas) Intersticinė plaučių liga
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažnas Nedažnas	Dispepsija, virškinimo trakto ir pilvo skausmas, pykinimas, virškinimo trakto uždegiminiai sutrikimai (tokie kaip gastritas ir kolitas), stomatitas Vidurių užkietėjimas, gastroezofaginio reflukso liga
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Dažnas Nedažnas	Padidėjęs alaninaminotransferazės kiekis, padidėjęs aspartataminotransferazės kiekis Cholelitiazė, kepenų sutrikimai
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnas Nedažnas Retas Dažnis nežinomas	Niežėjimas, išbėrimas, alopecija, dermatitas Pūslinės odos reakcijos, psoriazė (prasidėjusi ar anksčiau buvusios psoriazės pablogėjimas, delnų/pėdų ir pustulinė), dilgėlinė Lichenoidinės reakcijos, odos lupimasis, vaskulitas (odos) Dermatomiozito simptomų pasunkėjimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Retas	I vilkligę panašus sindromas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Retas	Šlapimo pūslės sutrikimai, inkstų veiklos sutrikimas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Nedažnas	Krūties sutrikimai, menstruacijų sutrikimai

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Dažnas	Karščiavimas, astenija, injekcijos vietos reakcija (tokios kaip injekcijos vietos eritema, dilgėlinė, sukietėjimas, skausmas, kraujosruva, niežėjimas, sudirginimas ir parestezija), diskomfortas krūtinėje
Retas	Pablogėjęs gijimas
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	
Dažnas	Kaulų lūžiai

* pastebėta vartojant kitus TNF blokuojančius preparatus.

Šiame skyriuje stebėsenos trukmės mediana (maždaug 4 metai) įprastai pateikiama visoms golimumabo indikacijoms. Kur golimumabo skyrimas yra aprašytas pagal dozę, stebėsenos trukmės mediana yra skirtinga (maždaug 2 metai vartojant 50 mg dozę ir maždaug 3 metai – 100 mg dozę), kadangi pacientams dozės galėjo būti keičiamos viena kita.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Infekcijos

Pagrindinių klinikinių tyrimų kontroliuojamojo periodo metu dažniausia nepageidaujama reakcija buvo viršutinių kvėpavimo takų infekcija, pastebėta 12,6 % golimumabu gydytų pacientų (dažnis per 100 tiriamųjų metų: 60,8; 95 % PI: 55,0; 67,1), lyginant su 11,0 % kontrolinės grupės pacientų (dažnis per 100 tiriamųjų metų: 54,5; 95 % PI: 46,1; 64,0). Kontroliuojamose ir nekontroliuojamose klinikinių tyrimų dalyse, kai stebėsenos trukmės mediana buvo maždaug 4 metai, viršutinių kvėpavimo takų infekcijų dažnis golimumabu gydytiems pacientams buvo 34,9 reiškinio per 100 tiriamųjų metų; 95 % PI: 33,8; 36,0.

Pagrindinių klinikinių tyrimų kontroliuojamojo periodo metu infekcijos buvo pastebėtos 23,0 % golimumabu gydytų pacientų (dažnis per 100 tiriamųjų metų: 132,0; 95 % PI: 123,3; 141,1), lyginant su 20,2 % kontrolinės grupės pacientų (dažnis per 100 tiriamųjų metų: 122,3; 95 % PI: 109,5; 136,2). Kontroliuojamose ir nekontroliuojamose klinikinių tyrimų dalyse, kai stebėsenos trukmės mediana buvo maždaug 4 metai, infekcijų dažnis golimumabu gydytiems pacientams buvo 81,1 reiškinio per 100 tiriamųjų metų; 95 % PI: 79,5; 82,8.

RA, PsA, AS ir nr-ašinio SpA klinikinių tyrimų kontroliuojamojo periodo metu sunkios infekcijos buvo stebėtos 1,2 % golimumabu gydytų pacientų ir 1,2 % kontrolinės grupės pacientų. RA, PsA, AS ir nr-ašinio SpA klinikinių tyrimų kontroliuojamojo periodo metu sunkių infekcijų dažnis stebėsenos laikotarpiu per 100 tiriamųjų metų golimumabo 100 mg grupėje buvo 7,3 (95 % PI: 4,6; 11,1), golimumabo 50 mg grupėje – 2,9 (95 % PI: 1,2; 6,0), o placebo grupėje – 3,6 (95 % PI: 1,5; 7,0). Golimumabo indukcijos klinikinių tyrimų su OK sergančiais pacientais kontroliuojamojo periodo metu sunkios infekcijos buvo stebėtos 0,8 % golimumabu gydytų pacientų ir 1,5 % kontroliniu preparatu gydytų pacientų. Golimumabu gydytiems pacientams pastebėtos sunkios infekcijos buvo tuberkuliozė, bakterinės infekcijos, įskaitant sepsį ir pneumoniją, invazinės grybelinės infekcijos ir kitos oportunistinės infekcijos. Kai kurios šių infekcijų buvo mirtinos. Pagrindinių klinikinių tyrimų kontroliuojamose ir nekontroliuojamose dalyse, kai stebėsenos trukmės mediana buvo iki 3 metų, didesnis sunkių infekcijų, įskaitant oportunistines infekcijas ir TB, dažnis buvo stebėtas golimumabo 100 mg doze gydytiems pacientams, lyginant su gydytaisiais golimumabo 50 mg doze. Visų sunkių infekcijų dažnis per 100 tiriamųjų metų golimumabo 100 mg doze gydytiems pacientams buvo 4,1 (95 % PI: 3,6; 4,5), o golimumabo 50 mg doze – 2,5 (95 % PI: 2,0; 3,1).

Piktybiniai navikai

Limfoma

Pagrindinių klinikinių tyrimų metu golimumabu gydytiems pacientams limfomos dažnis buvo didesnis, nei tikėtinas bendrojoje populiacijoje. Šių klinikinių tyrimų kontroliuojamųjų ir nekontroliuojamųjų dalių metu, kai stebėsenos trukmės mediana buvo iki 3 metų, didesnis limfomos dažnis buvo stebėtas golimumabo 100 mg doze gydytiems pacientams, lyginant su gydytaisiais

golimumabo 50 mg doze. Limfoma buvo nustatyta 11 tiriamųjų (1 gydymo golimumabo 50 mg doze grupėje ir 10 - golimumabo 100 mg grupėje), jos dažnis (95 % PI) stebėjimo laikotarpiu per 100 tiriamųjų metų golimumabo 50 mg grupėje buvo 0,03 (0,00; 0,15) reiškinio, golimumabo 100 mg grupėje – 0,13 (0,06; 0,24) reiškinio, o placebo grupėje – 0,00 (0,00; 0,57). Dauguma limfomų išsivystė klinikinio tyrimo GO-AFTER metu, į kurį buvo įtraukti jau anksčiau gydyti anti-TNF vaistiniais preparatais, ilgiau sirgę pacientai, arba kurių liga buvo labiau atspari gydymui (žr. 4.4 skyrių).

Kiti nei limfoma piktybiniai navikai

Pagrindinių klinikinių tyrimų kontroliuojamojo periodo bei maždaug 4 metų trukmės stebėsenos laikotarpio metu kitokių, nei limfoma, piktybinių navikų (išskyrus nemelanominį odos vėžį) dažnis gydymo golimumabu ir kontrolinėje grupėse buvo panašus. Maždaug 4 metų trukmės stebėsenos laikotarpio metu kitokių, nei limfoma, piktybinių navikų (išskyrus nemelanominį odos vėžį) dažnis buvo panašus į dažnį bendrojoje populiacijoje.

Pagrindinių klinikinių tyrimų kontroliuojamojo ir nekontroliuojamojo periodų, kai stebėsenos mediana buvo iki 3 metų, metu nemelanominis odos vėžys buvo diagnozuotas 5 placebo grupės, 10 golimumabo 50 mg dozės grupės bei 31 golimumabo 100 mg dozės grupės tiriamųjų, jo dažnis (95 % PI) per 100 tiriamųjų stebėjimo metų buvo 0,36 (0,26; 0,49) atvejų sudėtinėje golimumabo grupėje ir 0,87 (0,28; 2,04) atvejų placebo grupėje.

Pagrindinių klinikinių tyrimų kontroliuojamojo ir nekontroliuojamojo periodų, kai stebėsenos mediana buvo iki 3 metų, metu kiti, nei melanoma, nemelanominis odos vėžys ir limfoma, piktybiniai navikai buvo diagnozuoti 5 placebo grupės, 21 golimumabo 50 mg dozės grupės bei 34 golimumabo 100 mg dozės grupės tiriamųjų, jų dažnis (95 % PI) per 100 tiriamųjų stebėsenos metų buvo 0,48 (0,36; 0,62) atvejo sudėtinėje golimumabo grupėje ir 0,87 (0,28; 2,04) atvejo placebo grupėje (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimai, gauti iš astmos klinikinių tyrimų

Žvalgomajame klinikiniame tyrime dalyvavusiems sunkia nuolatine astma sergantiems pacientams buvo paskirta poodinė įsotinamoji golimumabo dozė (150 % paskirtos gydymosi dozės) 0-ą savaitę, po kurios buvo skiriamos 200 mg, 100 mg arba 50 mg golimumabo dozės po oda kas 4 savaites iki 52-osios savaitės. Aštuoni piktybinių navikų atvejai buvo pastebėti kombinuotoje golimumabo grupėje (n = 230) ir nei vieno tokio atvejo placebo grupėje (n = 79). 1 pacientui pasireiškė limfoma, 2 pacientams – nemelanominis odos vėžys ir 5 pacientams – kiti piktybiniai navikai. Jokio piktybinių navikų tipo specifinio susigrupavimo nepastebėta.

Placebu kontroliuojamoje tyrimo dalyje visų piktybinių navikų dažnis (95 % PI) stebėjimo laikotarpiu per 100 tiriamųjų metų buvo 3,19 (1,38; 6,28) golimumabo grupėje. Šiame tyrime stebėjimo laikotarpiu per 100 tiriamųjų metų golimumabo grupėje limfomos dažnis (95 % PI) buvo 0,40 (0,01; 2,20), nemelanominio odos vėžio – 0,79 (0,10; 2,86) ir kitų piktybinių navikų – 1,99 (0,64; 4,63). Placebo grupėje šių piktybinių navikų dažnis (95 % PI) stebėjimo laikotarpiu per 100 tiriamųjų metų buvo 0,00 (0,00; 2,94). Šio atradimo reikšmingumas nežinomas.

Neurologiniai reiškiniai

Pagrindinių klinikinių tyrimų kontroliuojamojo ir nekontroliuojamojo periodų metu, kai stebėsenos mediana buvo iki 3 metų, didesnis demielinizacijos dažnis buvo stebėtas golimumabo 100 mg doze gydytiems pacientams, lyginant su gydytais golimumabo 50 mg doze (žr. 4.4 skyrių).

Kepenų fermentų kiekio padidėjimas

Pagrindinių RA ir PsA klinikinių tyrimų kontroliuojamojo periodo metu buvo nedidelio ALT kiekio padidėjimo (> 1 ir < 3 kartus aukščiau už viršutinę normos ribą (VNR)) dažnis golimumabo ir kontrolinės grupės pacientams buvo panašus (22,1 % - 27,4 % pacientų); AS ir nr-ašinio SpA klinikinių tyrimų metu nedidelis ALT kiekio padidėjimas buvo dažnesnis golimumabu gydytiems pacientams (26,9 %), negu kontrolinės grupės pacientams (10,6 %). Pagrindinių RA ir PsA klinikinių tyrimų kontroliuojamojo ir nekontroliuojamojo periodų metu, kai stebėsenos mediana buvo maždaug 5 metai, nedidelio ALT kiekio padidėjimo dažnis golimumabu gydytiems pacientams ir kontrolinės grupės pacientams buvo panašus. Golimumabo indukcijos pagrindinių klinikinių tyrimų su OK

sergančiais pacientais kontroliuojamojo periodo metu nedidelio ALT kiekio padidėjimo (> 1 ir < 3 kartus aukščiau už VNR) dažnis golimumabo ir kontrolinės grupės pacientams buvo panašus (atitinkamai, 8,0 % ir 6,9 %). Pagrindinių OK klinikinių tyrimų kontroliuojamojo ir nekontroliuojamojo periodų metu, kai stebėsenos trukmės mediana buvo maždaug 2 metai, pacientų, kuriems ALT kiekis padidėjo nedaug, dalis iš OK tyrimo palaikomojo gydymo fazės metu golimumabu gydytų pacientų buvo 24,7 %.

Pagrindinių RA ir AS klinikinių tyrimų kontroliuojamojo periodo metu ALT kiekio padidėjimas ≥ 5 kartus už VNR buvo nedažnas ir daugiau pasitaikė golimumabu gydytiems pacientams (0,4 % - 0,9 %), lyginant su kontrolinės grupės pacientais (0,00 %). Ši tendencija psoriazinio artrito populiacijoje nebuvo pastebėta. Pagrindinių RA, PsA ir AS klinikinių tyrimų kontroliuojamojo ir nekontroliuojamojo periodų metu, kai stebėsenos mediana buvo 5 metai, ALT kiekio padidėjimo ≥ 5 kartus už VNR dažnis golimumabu gydytiems ir kontrolinės grupės pacientams buvo panašus. Įprastai toks kiekio padidėjimas buvo besimptomis ir nukrypimas sumažėdavo arba praeidavo tęsiant ar nutraukiant golimumabo vartojimą arba pakeičiant kartu skiriamų vaistinių preparatų derinį. Nr-ašinio SpA tyrimo (iki 1 metų trukmės) kontroliuojamojo ir nekontroliuojamojo periodų metu tokių atvejų nepastebėta. Golimumabo indukcijos pagrindinių klinikinių tyrimų su OK sergančiais pacientais kontroliuojamojo periodo metu ALT kiekio padidėjimo ≥ 5 kartus už VNR dažnis golimumabu ir placebo gydytiems pacientams buvo panašus (atitinkamai, 0,3 % ir 1,0 %). Pagrindinių OK klinikinių tyrimų kontroliuojamojo ir nekontroliuojamojo periodų metu, kai stebėsenos trukmės mediana buvo maždaug 2 metai, pacientų, kuriems ALT kiekis padidėjo ≥ 5 kartus už VNR, dalis iš OK tyrimo palaikomojo gydymo fazės metu golimumabu gydytų pacientų buvo 0,8 %.

Pagrindinių RA, PsA, AS ir nr-ašinio SpA klinikinių tyrimų metu vienam RA tyrime dalyvavusiam pacientui, kuriam jau buvo kepenų sutrikimų ir kuris vartojo tyrimo rezultatus galinčius iškreipti vaistus, skyrus golimumabą, pasireiškė neinfekcinis hepatitas kartu su gelta, kuris baigėsi mirtimi. Golimumabo įtaka, kaip prisidedančio ar sunkinančio faktoriaus, negali būti atmesta.

Injekcijos vietos reakcijos

Pagrindinių klinikinių tyrimų kontroliuojamojo periodo metu injekcijos vietos reakcijos pasireiškė 5,4 % golimumabu gydytų pacientų, lyginant su 2,0 % kontrolinės grupės pacientų. Antikūnų prieš golimumabą buvimas gali padidinti injekcijos vietos reakcijų riziką. Didžiausia dalis injekcijos vietos reakcijų buvo lengvos arba vidutinio sunkumo ir dažniausiai pasireiškė injekcijos vietos eritema. Bendrai, dėl injekcijos vietos reakcijų neprireikė nutraukti vaistinio preparato vartojimo.

Kontroliuojamųjų IIb ir (arba) III fazės RA, PsA, AS, nr-ašinio SpA, sunkios nuolatinės astmos klinikinių tyrimų metu bei II ir III fazės OK klinikinių tyrimų metu nė vienam golimumabu gydytam pacientui nepasireiškė anafilaksinė reakcija.

Autoimuniniai antikūnai

Pagrindinių klinikinių tyrimų kontroliuojamojo ir nekontroliuojamojo periodų metu bei per vienerius stebėsenos metus 3,5 % golimumabu gydytų pacientų ir 2,3 % kontrolinės grupės pacientų buvo nustatyti nauji ANA-teigiami atvejai (titrai - 1:160 ar didesni). Anti-dgDNR antikūnų po vienerių stebėsenos metų nustatyta 1,1 % pacientų, kuriems gydymo pradžioje anti-dgDNR nebuvo.

Vaikų populiacija

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas

Golimumabo saugumas buvo tirtas III fazės klinikiniu tyrimu, kuriame dalyvavo 173 JIpA sirgę nuo 2 iki 17 metų amžiaus pacientai. Stebėsenos laikotarpio vidurkis buvo maždaug dveji metai. Šiame tyrime pastebėtų nepageidaujamų reiškinių tipas ir dažnis įprastai buvo panašūs į RA klinikinių tyrimų metu pasireiškusių suaugusiems pacientams.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.**

4.9 Perdozavimas

Vienkartinės iki 10 mg/kg dozės į veną buvo vartojamos klinikinio tyrimo metu ir toksiškumas, dėl kurio reikėtų riboti dozę, nepasireiškė. Perdozavus, rekomenduojama stebėti pacientą, ar nepasireiškė bet kokios nepageidaujamų reakcijų požymiai ar simptomai ir nedelsiant turi būti pradėtas tinkamas simptominis gydymas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, tumor nekrozės faktoriaus alfa (TNF α) inhibitoriai, ATC kodas – L04AB06

Veikimo mechanizmas

Golimumabas - žmogaus monokloninis antikūnas, kuris labai specifiskai jungiasi ir sudaro stabilius kompleksus su tirpiomis ir biologiškai aktyviomis transmembraninio žmogaus TNF- α formomis, o tai neleidžia TNF- α prisijungti prie jo receptoriaus.

Farmakodinaminės savybės

Golimumabui surišus žmogaus TNF, buvo neutralizuota TNF- α sukelta žmogaus endotelio ląstelių adhezinės molekulės E-selektino, kraujagyslių ląstelių adhezijos molekulės (KLAM)-1 ir tarpląstelinės adhezinės molekulės (TLAM)-1 ląstelės paviršiaus ekspresija.

In vitro, TNF sukelta interleukino (IL)-6, IL-8 ir granulocitų-makrofagų kolonijas stimuliuojančio faktoriaus (GM-KSF) sekrecija iš žmogaus endotelio ląstelių taip pat buvo slopinama golimumabo.

Stebėtas C reaktyviojo baltymo (CRB) lygio pagerėjimas, palyginus su placebo grupe, ir gydant Simponi, nuo gydymo pradžios reikšmingai sumažėjo IL-6, ILAM-1, matrikso-metaloproteinazės (MMP)-3 ir kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (KEAF) kiekis kraujo serume lyginant su kontroliniu gydymu. Taip pat, RA ir AS sergantiems pacientams sumažėjo TNF- α kiekis, o psoriaziniu artritu sergantiems pacientams sumažėjo IL-8 kiekis. Pradėjus gydymą Simponi, šie pokyčiai buvo pastebėti pirmojo vertinimo metu (4-ą savaitę) ir išliko 24 savaites.

Klinikinis veiksmingumas

Suaugusiųjų reumatoidinis artritas

Simponi veiksmingumas buvo įrodytas trijuose daugiacentriuose, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotuose, placebo kontroliuojamuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo daugiau kaip 1500 pacientų, ≥ 18 metų amžiaus, kurie bent 3 mėnesius prieš atranką sirgo vidutinio sunkumo arba sunkiu aktyviu RA, diagnozuotu pagal Amerikos reumatologijos kolegijos (ARK) kriterijus. Šių pacientų bent 4 sąnariai buvo sutinę ir 4 sąnariai buvo skausmingi. Kas 4 savaites po oda buvo leidžiamas Simponi arba placebo.

GO-FORWARD tyrime buvo vertinami 444 pacientai, kurie sirgo aktyviu RA nepaisant, vartojamos mažiausiai 15 mg/per savaitę MTX dozės ir kurie anksčiau nebuvo gydyti anti-TNF preparatu. Pacientams buvo skiriama placebo ir MTX derinys, 50 mg Simponi ir MTX derinys, 100 mg Simponi ir MTX derinys arba 100 mg Simponi ir placebo derinys. Placebo ir MTX derinį vartojusiems pacientams šis gydymas po 24-osios savaitės buvo pakeistas 50 mg Simponi ir MTX deriniu. Nuo 52-osios savaitės pacientai pradėjo dalyvauti atviraime ilgalaikiame tyrimo tęsinyje.

GO-AFTER tyrime buvo vertinti 445 pacientai, kurie anksčiau buvo gydyti vienu ar daugiau anti-TNF preparatu – adalimumabu, etanerceptu arba infliksimabu. Pacientams atsitiktine tvarka buvo skiriamas placebo, 50 mg Simponi arba 100 mg Simponi. Tyrimo metu pacientams buvo leista tęsti gydymą ligą modifikuojančiais vaistais nuo reumato (LMVNR) - MTX, sulfasalazinu (SSZ) ir/arba hidroksichlorokvinu (HQC). Nurodytos ankstesnio gydymo anti-TNF preparatais nutraukimo

priežastys buvo veiksmingumo stoka (58 %), netoleravimas (13 %) bei/ar kitos priežastys, nesusiję su saugumu ar veiksmingumu (29 %, dažniausiai - finansinės priežastys).

GO-BEFORE tyrime buvo vertinti 637 aktyviu RA sirgę pacientai, kurie nebuvo vartoję MTX ir nebuvo gydyti anti-TNF preparatu. Pacientams atsitiktine tvarka buvo paskirta vartoti arba placebą + MTX, arba Simponi 50 mg + MTX, arba Simponi 100 mg + MTX, arba Simponi 100 mg + placebo. 52-ąją savaitę pacientai pradėjo atvirą ilgalaikį tyrimo tęsinį, kurio metu vartojusiems placebą + MTX ir turėjusiems bent 1 skaudamą ar patinusį sąnarį pacientams šis gydymas buvo pakeistas gydymu Simponi 50 mg + MTX.

(Bendri) pagrindiniai GO-FORWARD tyrimo tikslai buvo pacientų, kuriems 14-ąją savaitę pasireiškė atsakas pagal ARK 20, dalis procentais ir būklės pagerėjimas 24-ąją savaitę pagal sveikatos vertinimo klausimyną (SVK), lyginant su būkle gydymo pradžioje. Pagrindinis GO-AFTER tyrimo tikslas buvo pacientų, kuriems 14-ąją savaitę pasireiškė atsakas pagal ARK 20, dalis procentais. (Bendri) pagrindiniai GO-BEFORE tyrimo tikslai buvo pacientų, kuriems 24-ąją savaitę pasireiškė atsakas pagal ARK 50, dalis procentais ir van der Heijde modifikuoto Sharp (vdH-S) balų pokytis 52-ąją savaitę, lyginant su balais gydymo pradžioje. Kartu su pagrindiniais tyrimo tikslais papildomai buvo įvertinamas gydymo Simponi poveikis artrito požymiams ir simptomams, radiografiniam atsakui, fizinei funkcijai ir su sveikata susijusiai gyvenimo kokybei.

Klinikinių tyrimų GO-FORWARD ir GO-BEFORE metu iki 104-osios savaitės ir klinikinio tyrimo GO-AFTER metu iki 24-osios savaitės skiriant 50 mg ir 100 mg Simponi derinius su MTX, kliniškai reikšmingo veiksmingumo skirtumo iš esmės nepastebėta. Kiekvieno iš paminėtų RA klinikinių tyrimų ilgalaikio pratęsimo metu, atsižvelgiant į tyrimo schemą, tyrimą atliekantis gydytojas savo nuožiūra galėjo keisti 50 mg ir 100 mg Simponi dozes vieną kita.

Požymiai ir simptomai

Pagrindiniai ARK rezultatai 14-ąją, 24-ąją ir 52-ąją savaitėmis, vartojant Simponi 50 mg dozę GO-FORWARD, GO-AFTER ir GO-BEFORE tyrimų metu, yra nurodyti 2 lentelėje ir aprašyti toliau. Atsakas buvo stebėtas pirmojo vertinimo metu (4-ą savaitę) po gydymo Simponi pradžios.

Iš 89 tiriamųjų, kurie buvo GO-FORWARD tyrimo metu randomizuoti vartoti 50 mg Simponi ir MTX derinį, 104-ąją savaitę vis dar buvo gydomi 48 tiriamieji. Iš jų 104-ąją savaitę atsakas pagal ARK 20 buvo 40 pacientų, pagal ARK 50 – 33 pacientams, o pagal ARK 70 – 24 pacientams. Šiame tyrime likusiems dalyvauti ir gydytiems Simponi pacientams nuo 104-osios iki 256-osios savaitės buvo stebėti panašūs ARK 20/50/70 atsakų dažniai.

GO-AFTER tyrimo metu pacientų, kuriems buvo atsakas pagal ARK 20, skaičius procentais buvo didesnis gydytiems Simponi, negu gydytiems placebo, nepriklausomai nuo priežasties, dėl kurios buvo nutrauktas ankstesnis gydymas vienu ar keliais anti-TNF preparatais.

2 lentelė
Pagrindiniai tyrimų GO-FORWARD, GO-AFTER ir GO-BEFORE kontroliuotų dalių
veiksmingumo rezultatai

	GO-FORWARD Aktyvus RA, nepaisant gydymo MTX		GO-AFTER Aktyvus RA, anksčiau gydytas vienu ar daugiau anti-TNF preparatu		GO-BEFORE Aktyvus RA, negydytas MTX	
	Placebas + MTX	Simponi 50 mg + MTX	Placebas	Simponi 50 mg	Placebas + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n ^a	133	89	150	147	160	159
Pacientai, kuriems buvo atsakas į gydymą (%)						
ARK 20						
14-oji savaitė	33 %	55 %*	18 %	35 %*	NA	NA
24-oji savaitė	28 %	60 %*	16 %	31 % p = 0,002	49 %	62 %
52-oji savaitė	NA	NA	NA	NA	52 %	60 %
ARK 50						
14-oji savaitė	10 %	35 %*	7 %	15 % p = 0,021	NA	NA
24-oji savaitė	14 %	37 %*	4 %	16 %*	29 %	40 %
52-oji savaitė	NA	NA	NA	NA	36 %	42 %
ARK 70						
14-oji savaitė	4 %	14 % p = 0,008	2 %	10 % p = 0,005	NA	NA
24-oji savaitė	5 %	20 %*	2 %	9 % p = 0,009	16 %	24 %
52-oji savaitė	NA	NA	NA	NA	22 %	28 %

^a n atspindi atsitiktinai atrinktus pacientus; pacientų skaičius, vertintas pagal kiekvieną tyrimo tikslą, gali kisti priklausomai nuo vertinimo laiko

* p ≤ 0,001

NA: Neaktuali

Tyrimė GO-BEFORE dalyvavusių pacientų, sirgusių vidutinio sunkumo arba sunkiu reumatoidiniu artritu (sudėtinė Simponi 50 mg ir 100 mg + MTX grupė palyginta su vienu MTX pagal ARK 50), pagrindinė analizė 24-ąją savaitę nebuvo statistiškai svarbi (p = 0,053). 52-ąją savaitę bendrojoje populiacijoje, Simponi 50 mg + MTX vartojusiųjų grupėje pacientų dalis procentais, kuriai pasireiškė ARK atsakas, paprastai buvo didesnė, bet ne reikšmingai skirtinga, lyginant su viena MTX vartojusiais pacientais (žr. 2 lentelę). Buvo atliktos papildomos analizės pogrupiuose, atspindinčiuose nurodytą sunkiu, aktyviu ir progresuojančiu RA sergančių pacientų populiaciją. Bendrai paėmus, buvo įrodytas didesnis Simponi 50 mg + MTX poveikis už vieno MTX poveikį nurodytoje populiacijoje, lyginant su bendrąja populiacija.

GO-FORWARD ir GO-AFTER tyrimuose, kliniškai reikšmingas ir statistiškai reikšmingas atsakas ligos aktyvumo skalėje (LAS)28 buvo stebimas kiekvienu iš anksto nustatytu laikotarpiu 14-ą ir 24-ą savaitę (p ≤ 0,001). Pacientams, kurie buvo gydomi Simponi nuo pat randomizacijos klinikinio tyrimo pradžioje, atsakas ligos aktyvumo skalėje (LAS)28 išliko iki 104-osios savaitės. Šiame tyrime likusiems dalyvauti ir gydytiems Simponi pacientams nuo 104-osios iki 256-osios savaitės buvo stebėtas panašus LAS28 atsakas.

Tyrimo GO-BEFORE metu buvo matuojamas pagrindinis klinikinis atsakas, apibrėžtas kaip ARK 70 atsako palaikymas 6 mėnesius iš eilės. 52-ąją savaitę 15 % Simponi 50 mg + MTX grupės pacientų pasiekė pagrindinį klinikinį atsaką, lyginant su 7 % pacientų placebo + MTX grupėje (p = 0,018). Iš 159 tiriamųjų, randomizuotų vartoti Simponi 50 mg + MTX, 104-ąją savaitę vis dar buvo gydomi 96 tiriamieji. Iš jų 104-ąją savaitę atsakas pagal ARK 20 buvo 85 pacientams, pagal ARK 50 –

66 pacientams, o pagal ARK 70 – 53 pacientams. Šiame tyrime likusiems dalyvauti ir gydytiems Simponi pacientams nuo 104-osios iki 256-osios savaitės buvo stebėti panašūs atsakų ARK 20/50/70 dažniai.

Rentgenologinis atsakas

Tyrime GO-BEFORE vdH-S balo pokytis nuo pradinio, struktūrinio pažeidimo sudėtinis balas, kuris, rentgenologiniu tyrimu išmatavus riešo ir pėdų sąnarių erozijų skaičių ir dydžius bei sąnarinio tarpo susiaurėjimą, buvo naudojamas įvertinti struktūrinio pažeidimo laipsnį. Svarbiausi 52-osios savaitės rezultatai, gauti vartojusių Simponi 50 mg dozę pacientų grupėje, išdėstyti 3 lentelėje.

Pacientų skaičius, kuriems naujų erozijų neatsirado arba bendrojo vdH-S balo pokytis nuo pradinio buvo lygus arba mažesnis už 0, buvo reikšmingai didesnis gydymo Simponi grupėje, lyginant su kontroline grupe ($p = 0,003$). 52-ąją savaitę stebėti rentgenologiniai poveikiai iki 104-osios savaitės išliko. Šiame tyrime likusiems dalyvauti ir gydytiems Simponi pacientams nuo 104-osios iki 256osios savaitės buvo stebėti panašūs rentgenologiniai poveikiai.

3 lentelė

Bendrojo vdH-S balo pokyčių, lyginant su pradiniu, rentgenologinis vidurkis (SD) 52-ąją savaitę bendrojoje tyrimo GO-BEFORE populiacijoje

	Placebas + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n ^a	160	159
Bendras balas		
Prieš pradėdant tyrimą	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Pokytis nuo pradinio	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Erozijos balai		
Prieš pradėdant tyrimą	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Pokytis nuo pradinio	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
Sąnarinio tarpo susiaurėjimo balai		
Prieš pradėdant tyrimą	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Pokytis nuo pradinio	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

^a n parodo randomizuotų pacientų skaičių

* $p = 0,015$

** $p = 0,044$

Fizinė funkcija ir su sveikata susijusi gyvenimo kokybė

Fizinė funkcija ir neįgalumas buvo vertinami kaip atskiras GO-FORWARD ir GO-AFTER tyrimų tikslas pagal sveikatos vertinimo klausimyno neįgalumo rodiklį (SVK NR). Šių tyrimų metu Simponi sąlygojo kliniškai reikšmingą ir statistiškai reikšmingą būklės pagerėjimą pagal SVK NR nuo pradinės būklės lyginant su kontroline grupe 24-ą savaitę. Pacientams, kurie buvo gydomi Simponi nuo pat randomizacijos klinikinio tyrimo pradžioje, būklės gerėjimas pagal SVK NR išliko iki 104-osios savaitės. Šiame tyrime likusiems dalyvauti ir gydytiems Simponi pacientams nuo 104-osios iki 256-osios savaitės buvo stebėtas panašus būklės gerėjimas pagal SVK NR.

GO-FORWARD tyrimo metu 24-ąją savaitę stebėtas kliniškai reikšmingas ir statistiškai reikšmingas gyvenimo kokybės, susijusios su sveikata, pagerėjimas, įvertintas pagal sveikatos tyrimo SF-36 fizinių komponentų rezultatus, pacientams, gydytiems Simponi lyginant su gavusiais placebo. Pacientams, kurie buvo gydomi Simponi nuo pat randomizacijos klinikinio tyrimo pradžioje, SF-36 fizinių komponentų gerėjimas išliko iki 104-osios savaitės. Šiame tyrime likusiems dalyvauti ir gydytiems Simponi pacientams nuo 104-osios iki 256-osios savaitės buvo stebėtas panašus SF-36 fizinių komponentų gerėjimas. GO-FORWARD ir GO-AFTER tyrimų metu pastebėtas statistiškai reikšmingas nuovargio sumažėjimas pagal lėtinės ligos gydymo funkcinio įvertinimo klausimyno nuovargio skalę (FACIT-F).

Suaugusiųjų psoriazinis artritas

Simponi saugumas ir veiksmingumas buvo vertinti daugiacentriame, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotame, placebo kontroliuojamame tyrime GO-REVEAL, kuriame dalyvavo 405 suaugę pacientai,

sergantys aktyviu PsA (≥ 3 sutinę sąnariai ir ≥ 3 skausmingi sąnariai), gydomi nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU) ar ligą modifikuojančiais vaistais nuo reumato (LMVNR). Šiame tyrime dalyvavę pacientai mažiausiai 6 mėnesius sirgo PsA ir bent lengva psoriaze. Įtraukti buvo visų potipių psoriazinio artritu sergantys pacientai, taip pat dauginiu artritu be reumatoidinių mazgų (43 %), asimetriniu periferiniu artritu (30 %), tolimųjų tarppirštakaulinių (TTP) sąnarių artritu (15 %), spondilitu su periferiniu artritu (11 %) ir luošinančiu artritu (1 %). Prieš tai gydymas anti-TNF preparatu nebuvo leidžiamas. Simponi arba placebo po oda buvo leidžiama kas 4 savaites. Pacientams atsikirtine tvarka buvo paskirtas placebo, 50 mg Simponi arba 100 mg Simponi. Placebą vartojusiems pacientams po 24-osios savaitės vietoje jo buvo paskirta Simponi 50 mg dozė. 52-ąją savaitę pacientai pradėjo dalyvauti atvirame ilgalaikiame tyrimo tęsinyje. Apytikriai keturiasdešimt aštuoni procentai pacientų toliau buvo gydomi pastoviomis metotreksato dozėmis (≤ 25 mg per savaitę). Bendri pagrindiniai tyrimo tikslai buvo pacientų, kurie 14-ą savaitę pasiekė atsaką pagal ARK 20, dalis procentais ir bendro pagal PsA modifikuoto vdH-S balo pokytis 24-ąją savaitę, lyginant su buvusiu prieš pradedant tyrimą.

Apibendrinant, kliniškai reikšmingų veiksmingumo skirtumų, skiriant 50 mg ir 100 mg dozes, iki 104-osios savaitės nestebėta. Atsižvelgiant į tyrimo schemą, ilgalaikio pratęsimo metu jame dalyvaujantiems pacientams tyrimą atliekantis gydytojas savo nuožiūra galėjo keisti 50 mg ir 100 mg Simponi dozes vieną kita.

Požymiai ir simptomai

Pagrindiniai rezultatai 14-ąją ir 24-ąją savaitėmis, vartojant 50 mg dozę, pateikti 4 lentelėje ir aprašyti toliau.

4 lentelė
Pagrindiniai veiksmingumo rezultatai GO-REVEAL tyrime

	Placebas	Simponi 50 mg*
n ^a	113	146
Pacientai, kuriems buvo atsakas į gydymą (%)		
ARK 20		
14-oji savaitė	9 %	51 %
24-oji savaitė	12 %	52 %
ARK 50		
14-oji savaitė	2 %	30 %
24-oji savaitė	4 %	32 %
ARK 70		
14-oji savaitė	1 %	12 %
24-oji savaitė	1 %	19 %
PPSI^b 75^c		
14-oji savaitė	3 %	40 %
24-oji savaitė	1 %	56 %

* p < 0,05 visiems palyginimams;

^a n parodo atsiktinai atrinktus pacientus; pacientų skaičius, vertintas pagal kiekvieną tikslą, gali kisti priklausomai nuo vertinimo laiko.

^b Psoriazės plotas ir sunkumo indeksas

^c paremtas pacientų poaibiu, kuriems buvo pažeista ≥ 3 % KPP gydymo pradžioje, 79 pacientai (69,9 %) placebo grupėje ir 109 (74,3 %) grupėje, gydytoje 50 mg Simponi doze.

Pradėjus vartoti Simponi, pagerėjimas buvo pastebėtas pirmojo vertinimo metu (4-ą savaitę). Panašus atsakas pagal ARK 20 buvo pastebėtas 14-ąją savaitę pacientams, sergantiems šiais PsA potipiais - dauginiu artritu be reumatoidinių mazgų ir asimetriniu periferiniu artritu. Kitais PsA potipiais sergančių pacientų skaičius buvo per mažas, kad būtų galima daryti reikšmingą vertinimą. Simponi gydytų pacientų grupėse atsakas į gydymą buvo panašus, nepriklausomai nuo to, ar kartu buvo vartojamas MTX. Iš 146 pacientų, kuriems atsikirtine tvarka buvo paskirta vartoti Simponi 50 mg, 104-ąją savaitę vis dar buvo taip gydomi 70 pacientų. Iš šių 70 pacientų atsakas į gydymą pagal ARK20, AKR50 ir ARK70 pasireiškė, atitinkamai, 64, 46 ir 31 pacientui. Šiame tyrime

likusiems dalyvauti ir gydytiems Simponi pacientams nuo 104-osios iki 256-osios savaitės buvo stebėti panašūs atsakai ARK 20/50/70 dažniai.

Statistiškai reikšmingas atsakas pagal LAS28 taip pat buvo stebėtas 14-ąją ir 24-ąją savaitėmis ($p < 0,05$).

Simponi gydytiems pacientams 24-ąją savaitę buvo stebėtas psoriazinio artrito periferinio aktyvumo charakteristikų (pvz. sutinusių sąnarių skaičiaus, skausmingų/jautrių sąnarių skaičiaus, daktilito ir entezito) pagerėjimas. Gydydamas Simponi reikšmingai pagerino fizinę funkciją, vertinant pagal SVK NR, taip pat žymiai pagerino su sveikata susijusią gyvenimo kokybę, vertinant pagal SF-36 fizinių ir protinių komponentų rezultatus. Pacientams, kuriems visą laiką buvo taikytas toks gydymas Simponi, koks buvo atsitiktine tvarka paskirtas tyrimo pradžioje, atsakas į gydymą pagal LAS28 ir SVK NR išliko iki pat 104-osios savaitės. Šiame tyrime likusiems dalyvauti ir gydytiems Simponi pacientams nuo 104-osios iki 256-osios savaitės buvo stebėti panašūs atsakai pagal LAS28 ir SVK NR.

Rentgenologinis atsakas

Struktūriniai pažeidimai rankose ir kojose buvo įvertinti rentgenologiniu tyrimu nustatant vdH-S balo, modifikuoto pagal PsA pridodant plaštakų tolimuosius tarppirštakaulinius (TTP) sąnarius, pokytį, lyginant su buvusiu prieš pradedant klinikinį tyrimą.

24-ąją savaitę gydymas Simponi 50 mg doze sumažino periferinių sąnarių pažeidimo progresavimo greitį, lyginant su gydymu placebo, matuojant bendro modifikuoto vdH-S balo pokytį nuo buvusio prieš pradedant tyrimą (balo vidurkis $\pm$ SD buvo $0,27 \pm 1,3$ placebo grupėje, lyginant su $-0,16 \pm 1,3$ Simponi grupėje; $p = 0,011$). Iš 146 pacientų, kuriems atsitiktine tvarka buvo paskirta vartoti Simponi 50 mg dozė, 52-ąją savaitę buvo turimi 126 pacientų rentgenologinio tyrimo duomenys, iš kurių 77 % ligos progresavimo nuo tyrimo pradžios nenustatyta. 104-ąją savaitę buvo turimi 114 pacientų rentgenologinio tyrimo duomenys, iš kurių 77 % ligos progresavimo nuo tyrimo pradžios nenustatyta. Panašiai daliai likusių dalyvauti šiame tyrime ir gydytų Simponi pacientų nuo 104-osios iki 256-osios savaitės ligos progresavimo, lyginant su pradine būkle, nenustatyta.

Suaugusiųjų ašinis spondiloartritas

Suaugusiųjų ankilozinis spondilitas

Simponi saugumas ir veiksmingumas buvo vertinti daugiacentrio, atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamo tyrimo GO-RAISE metu, kuriame dalyvavo 356 aktyviu ankiloziniu spondilitu sergantys suaugę pacientai (pagal Bath ankilozinio spondilito ligos aktyvumo indeksą (BASDAI) ≥ 4 ir nugaros skausmas (≥ 4) vizualinėje analoginėje skalėje (VAS) nuo 0 iki 10 cm). Pacientai, įtraukti į šį tyrimą, sirgo aktyvia ligos forma, nors tuo metu arba anksčiau buvo gydomi NVNU arba LMVNR, bet nebuvo gydyti anti-TNF preparatu. Simponi ir placebo buvo leidžiami po oda kas 4 savaites. Atsitiktinai atrinktiems pacientams buvo skirtas placebo arba 50 mg ar 100 mg Simponi dozė ir buvo leista tęsti gydymą LMVNR (MTX, SSZ ir/ar HCQ). Pirminis tikslas buvo pacientų skaičius procentais, kuriems 14-ą savaitę pasiektas atsakas buvo 20 pagal ankilozinio spondilito vertinimo skalę (ASAS). Placebu kontroliuojamo veiksmingumo duomenys buvo renkami ir analizuojami 24 savaites.

Pagrindiniai rezultatai, vartojant 50 mg dozę, pateikiami toliau, 5 lentelėje. Apibendrinant, kliniškai reikšmingo skirtumo, skiriant 50 mg ir 100 mg dozes, iki 24-osios savaitės nepastebėta. Atsižvelgiant į tyrimo schemą, ilgalaikio pratęsimo metu jame dalyvaujantiems pacientams tyrimą atliekantis gydytojas savo nuožiūra galėjo keisti 50 mg ir 100 mg Simponi dozes vieną kita.

5 lentelė
Pagrindiniai veiksmingumo rezultatai GO-RAISE tyrime

	Placebas	Simponi 50 mg*
n ^a	78	138
Pacientai, kuriems buvo atsakas į gydymą (%)		
ASAS 20		
14-oji savaitė	22 %	59 %

	Placebas	Simponi 50 mg*
24-oji savaitė	23 %	56 %
ASAS 40		
14-oji savaitė	15 %	45 %
24-oji savaitė	15 %	44 %
ASAS 5/6		
14-oji savaitė	8 %	50 %
24-oji savaitė	13 %	49 %

* $p \leq 0,001$ lyginant visas reikšmes

^a n parodo atsitiktinai atrinktus pacientus; pacientų skaičius, vertintas pagal kiekvieną tikslą, gali kisti priklausomai nuo vertinimo laiko.

Šiame tyrime likusių dalyvauti ir gydytų Simponi pacientų, patyrusių ASAS20 ar ASAS40 atsaką į gydymą, dalis nuo 24-osios iki 256-osios savaitės buvo panaši.

Statistiškai reikšmingas atsakas pagal BASDAI 50, 70 ir 90 ($p \leq 0,017$) buvo pastebėtas 14-ą ir 24-ą savaitėmis. Pradėjus vartoti Simponi, pagerėjimas pagal pagrindinius ligos aktyvumo kriterijus buvo pastebėtas pirmojo vertinimo metu (4-ą savaitę) ir išliko 24 savaites. Šiame tyrime likusiems dalyvauti ir gydytiems Simponi pacientams nuo 24-osios iki 256-osios savaitės stebėti BASDAI pokyčiai nuo pradinio lygmens buvo panašūs. Pastovus veiksmingumas buvo stebimas pacientams, neatsižvelgiant į LMVNR (MTX, sulfasalazino ir/ar hidroksichlorokvino) vartojimą, ŽLA-B27 antigeno būklę ar CRB kiekį gydymo pradžioje vertinant pagal ASAS 20 14-ąją savaitę.

Gydymas Simponi sąlygojo reikšmingą fizinės funkcijos pagerėjimą 14-ą ir 24-ą savaitėmis lyginant pokyčius pagal BASFI nuo gydymo pradžios. 14-ą ir 24-ą savaitėmis žymiai pagerėjo su sveikata susijusi gyvenimo kokybė, vertinta pagal SF-36 fizinių komponentų rezultatus. Šiame tyrime likusiems dalyvauti ir gydytiems Simponi pacientams nuo 24-osios iki 256-osios savaitės stebėtas fizinės funkcijos bei su sveikata susijusios gyvenimo kokybės pagerėjimas buvo panašus.

Suaugusiųjų neradiografinis ašinis spondiloartritas

GO-AHEAD

Simponi saugumas ir veiksmingumas buvo vertintas daugiacentriu, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotu, placebo kontroliuojamu klinikiu tyrimu (GO-AHEAD), kuriame dalyvavo 197 suaugę pacientai, sirgę sunkiu aktyviu nr-ašiniu SpA (apibrėžtis: pacientas, atitinkantis ašinio spondiloartrito ASAS klasifikavimo kriterijus, bet neatitinkantis modifikuotų Niujorko AS kriterijų). Į šį klinikinį tyrimą įtraukti aktyvia liga sergantys pacientai (apibrėžtis: BASDAI indeksas ≥ 4 , visos nugaros skausmas pagal Vaizdinio atitikmens skalę (VAS) ≥ 4 , kiekvieno iš jų skalė nuo 0 iki 10 cm), nepaisant dabar arba anksčiau taikyto gydymo NVNU bei anksčiau nebuvo gydyti jokių biologinių vaistinių preparatu, įskaitant anti TNF terapiją. Pacientams atsitiktine tvarka buvo paskirtas gydymas placebo arba kas 4 savaites po oda leidžiama 50 mg Simponi doze. 16-ąją savaitę pacientai pradėjo atvirąjį laikotarpį, kurio metu visi pacientai iki 48-osios savaitės buvo gydomi 50 mg Simponi doze, leidžiama po oda kas 4 savaites, veiksmingumas buvo įvertinamas iki 52-osios savaitės, o saugumas buvo stebimas iki 60-osios savaitės. Maždaug 93 % pacientų, kurie vartojo Simponi pradedant atvirąjį tyrimo pratęsimą (16-ąją savaitę), buvo gydomi iki pat šio klinikinio tyrimo pabaigos (52-osios savaitės). Buvo atlikta ir Visų gydytų (VG, N = 197), ir Tikslinius uždegimo požymius turinčių (TUP, N = 158; apibrėžtis: prieš pradedant tyrimą nustatytas padidėjęs CRB kiekis ir (arba) MRT tyrimu nustatyti sakroileito įrodymai) pacientų populiacijų analizė. Placebu kontroliuoti veiksmingumo duomenys buvo renkami ir analizuojami iki 16-osios savaitės. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo pacientų, 16-ąją savaitę pasiekusių ASAS 20 atsaką, procentinė dalis. Svarbiausieji rezultatai yra pateikti 6 lentelėje ir aprašyti toliau.

6 lentelė
Svarbiausios klinikinio tyrimo GO-AHEAD vertinamosios baigtys 16-ąją savaitę

Požymių ir simptomų pagerėjimas				
	Visų gydytų pacientų populiacija (VG)		Tikslinius uždegimo požymius turinčių pacientų populiacija (TUP)	
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n ^a	100	97	80	78
Reagavusieji į gydymą, % nuo visų pacientų				
ASAS 20	40 %	71 %**	38 %	77 %**
ASAS 40	23 %	57 %**	23 %	60 %**
ASAS 5/6	23 %	54 %**	23 %	63 %**
ASAS dalinė remisija	18 %	33 %*	19 %	35 %*
ASDAS-C ^b < 1,3	13 %	33 %*	16 %	35 %*
BASDAI 50	30 %	58 %**	29 %	59 %**
Kryžmens ir klubų sąnarių (KKS) uždegimo slopinimas, matuojant MRT				
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n ^c	87	74	69	61
Vidutinis SPARCC ^d MRI kryžmens ir klubų sąnarių balo pokytis	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

^a n parodo randomizuotus ir gydytus pacientus

^b Ankilozinio spondilito ligos aktyvumo balas C-reaktyvus baltymas (VG-Placebo, N = 90; VG-Simponi 50 mg, N = 88; TUP-Placebo, N = 71; TUP-Simponi 50 mg, N = 71)

^c n parodo pacientų, kuriems prieš pradedant tyrimą ir 16-ąją savaitę buvo atliktas MRT, skaičių

^d SPARCC (angl. *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) – Kanados spondiloartrito tyrimų konsorciumas

** p < 0,0001 Simponi lyginant su placebo

* p < 0,05 Simponi lyginant su placebo

Simponi 50 mg gydytiems pacientams buvo įrodytas statistiškai reikšmingas, lyginant su placebo, sunkaus aktyvaus nr-ašinio SpA požymių ir simptomų pagerėjimas 16-ąją savaitę (6 lentelė). Pagerėjimai buvo stebėti pirmojo įvertinimo metu (4-ąją savaitę) po pradinės Simponi dozės. MRT nustatyti SPARCC balai parodė statistiškai reikšmingą KKS uždegimo sumažėjimą 16-ąją savaitę Simponi 50 mg doze gydytiems pacientams, lyginant su placebo (6 lentelė). Be to, Simponi 50 mg doze gydytiems pacientams statistiškai reikšmingai, lyginant su placebo, nuo buvusio prieš pradedant tyrimą iki 16-osios savaitės sumažėjo skausmas, įvertintas Visos nugaros skausmo ir Naktinio nugaros skausmo VAS, bei ligos aktyvumas, matuojamas ASDAS-C (p < 0,0001).

Simponi 50 mg doze gydytiems pacientams, lyginant su placebo gydytais pacientais, buvo įrodytas statistiškai reikšmingas stuburo mobilumo, įvertinto pagal BASMI (Bath ankilozinio spondilito metrologijos indeksas) ir fizinės funkcijos, įvertintos pagal BASFI, (p < 0,0001), pagerėjimas. Simponi gydytiems pacientams reikšmingai labiau pagerėjo su sveikata susijusi gyvenimo kokybė, įvertinta pagal ASQoL, EQ-5D ir SF36 klausimyno fizinėmis bei psichikos komponentėmis, reikšmingai daugiau pagerėjo produktyvumas, įvertinant pagal žymesnį bendrojo darbingumo sutrikimo ir veiklos sutrikimo sumažinimą, įvertinant pagal WPAI klausimyną, nei placebo vartojusiems pacientams.

Šių visų aukščiau aprašytų 16-osios savaitės vertinamųjų baigčių statistiškai reikšmingi rezultatai taip pat buvo įrodyti TUP populiacijoje.

Simponi 50 mg doze gydytiems ir VG, ir TUP populiacijų pacientams požymių ir simptomų, stuburo mobilumo, fizinės funkcijos, gyvenimo kokybės bei darbingumo pagerėjimai, stebėti 16-ąją savaitę, toliau dalyvavusiems šiame tyrime išliko iki 52-osios savaitės.

GO-BACK

Tęstinio gydymo golimumabu (skiriant visą ar mažesnio dažnio dozavimo schemą) veiksmingumas ir saugumas, lyginant su gydymo nutraukimu, buvo įvertinti aktyviu nr-ašiniu SpA sirgusiems suaugusiems pacientams (18–45 metų), kuriems buvo nustatyta ilgalaikė remisija atviruoju būdu skiriant Simponi kartą per mėnesį 10 mėnesių (GO-BACK klinikinis tyrimas). Į tyrimą įtraukti pacientai (kuriems 4-ąjį mėnesį buvo pasiektas klinikinis atsakas bei kuriems tiek 7-ąjį, tiek ir 10-ąjį mėnesį buvo nustatyta neaktyvi liga [ASDAS < 1,3]) dvigubai koduoto gydymo nutraukimo laikotarpio pradžioje buvo atsitiktiniu būdu suskirstyti į grupes ir jiems iki maždaug 12 mėnesių buvo arba tęsiamas gydymas kas mėnesį skiriamomis Simponi dozėmis (visa gydymo schema, N = 63), arba tęsiamas gydymas kas 2 mėnesius skiriamomis Simponi dozėmis (mažesnio dažnio gydymo schema, N = 63), arba kas mėnesį skiriamas placebo (gydymo nutraukimo grupė, N = 62).

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo pacientų dalis, kuriems nebuvo nustatyta ligos aktyvumo paūmėjimų. Pacientams, kuriems pasireiškė ligos paūmėjimas, t. y. jiems 2 paeiliui buvusių vertinimų metu nustatytas ASDAS balas absoliučiais skaičiais buvo $\geq 2,1$ arba po gydymo nutraukimo padidėjo $\geq 1,1$, lyginant su 10-ojo mėnesio (atvirojo gydymo laikotarpio pabaigos) įvertinimu, vėl buvo atnaujinamas gydymas atviruoju būdu kas mėnesį skiriamomis Simponi dozėmis; šis pakartotinio gydymo laikotarpis buvo skirtas klinikiniam atsakui apibūdinti.

Klinikinis atsakas po dvigubai koduoto gydymo nutraukimo laikotarpio

Tarp 188 pacientų, kuriems buvo nustatyta neaktyvi liga ir kuriems buvo skirta bent viena vaistinio preparato dozė dvigubai koduotu gydymo laikotarpiu, reikšmingai ($p < 0,001$) didesnei pacientų daliai nepasireiškė ligos paūmėjimų, kai jiems buvo tęsiamas gydymas Simponi skiriant arba visą gydymo schemą (84,1 %), arba mažesnio dažnio gydymo schemą (68,3 %), lyginant su gydymą nutraukusiais pacientais (33,9 %) (7 lentelė).

7 lentelė
Tiriamųjų asmenų, kuriems nepasireiškė ligos paūmėjimas^a, dalies analizė
Išsamios analizės populiacija (2-asis dvigubai koduotas tyrimo laikotarpis)

Gydymo grupė	n/N	%	Procentinis skirtumas, lyginant su placebo	
			Apskaičiuota reikšmė (95 % PI) ^b	p reikšmė ^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
Placebas	21/62	33,9		

Išsamios analizės populiaciją sudaro visi randomizuoti tiriamieji asmenys, kuriems 1-uoju tyrimo laikotarpiu buvo pasiekta neaktyvios ligos būseną ir kuriems buvo skirta bent viena vaistinio preparato dozė dvigubai koduotu gydymo laikotarpiu.

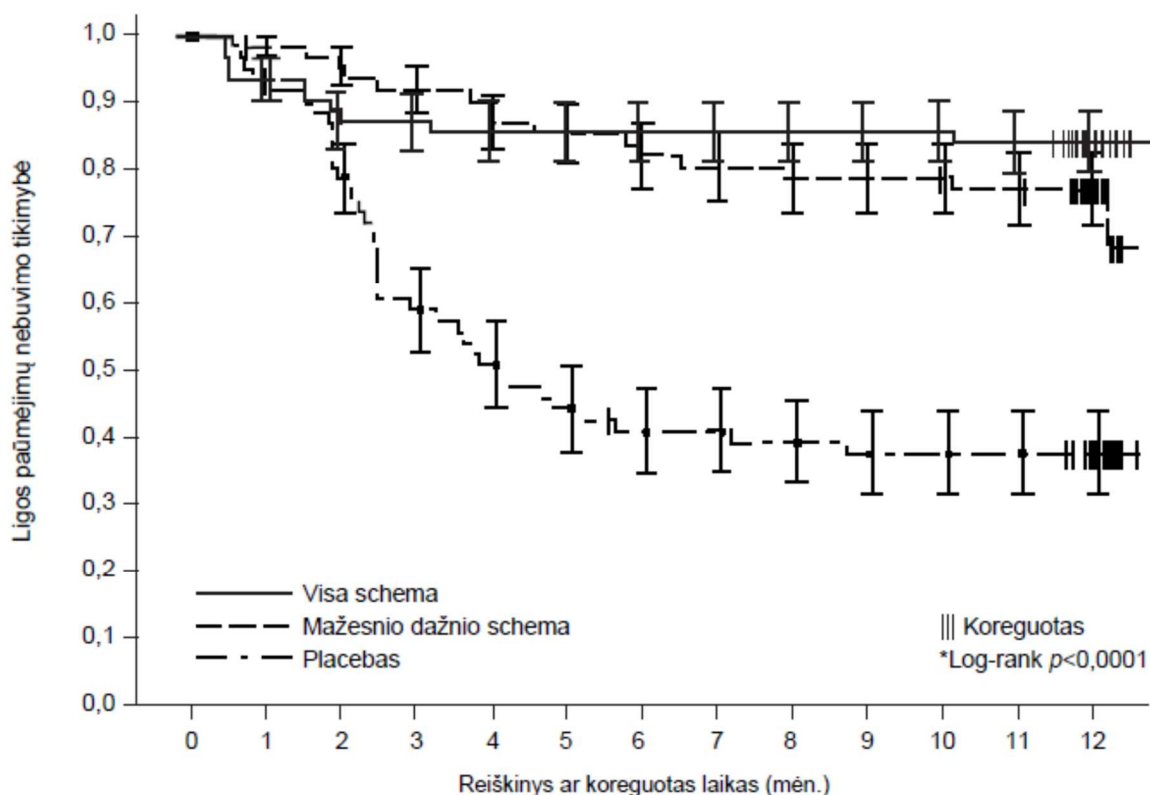
^a Apibrėžiamas kaip 2 paeiliui buvusių vizitų metu nustatytas ASDAS balas absoliučiais skaičiais buvo $\geq 2,1$ arba po gydymo nutraukimo padidėjo $\geq 1,1$, lyginant su 10-ojo mėnesio (23 vizito) įvertinimu.

^b I tipo klaidos dažnis lyginant įvairius gydymo variantus (GLM SC QMT plg. su placebo ir GLM SC Q2MT plg. su placebo) buvo kontroliuojamas naudojant nuoseklią (žemėjančią) testavimo procedūrą. Nustatyta remiantis stratifikuotu *Miettinen* ir *Nurminen* metodu kaip stratifikavimo veiksnį imant CRB kiekį (> 6 mg/l arba ≤ 6 mg/l). Tiriamieji asmenys, kurie anksčiau laiko nutraukė dalyvavimą 2-ajame tyrimo laikotarpyje arba iki pasireiškiant ligos paūmėjimui, buvo vertinami kaip patyrę paūmėjimą.

N – bendras tiriamųjų asmenų skaičius; n – tiriamųjų asmenų, kuriems nepasireiškė ligos paūmėjimas, skaičius; GLM – golimumabas; SC – po oda, QMT – dozavimas kartą per mėnesį; Q2MT – dozavimas kas antrą mėnesį.

Laiko iki pirmojo ligos paūmėjimo pasireiškimo skirtumas tarp nustatytojo gydymo nutraukimo grupėje ir bet kurioje tęstinio gydymo Simponi grupėje pavaizduotas 1 pav. (*log-rank* $p < 0,0001$ kiekvienos iš grupių palyginimo atveju). Placebo grupėje ligos paūmėjimai prasidėjo praėjus maždaug 2 mėnesiams nuo gydymo Simponi nutraukimo, o dauguma paūmėjimo atvejų nustatyta per 4 mėnesius nuo gydymo nutraukimo (žr. 1 pav.).

1 pav. Laiko iki pirmojo ligos paūmėjimo pasireišimo *Kaplan-Meier* analizė



Pacientų, kuriems yra rizika, skaičius

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

* Vertinamoji baigtis nekoreguota pagal daugialypes reikšmes. Stratifikuota pagal CRB kiekį (> 6 mg/l arba ≤ 6 mg/l). Paūmėjimas apibrėžiamas kaip 2 paeiliui buvusių vizitų metu nustatytas ASDAS balas absoliučiais skaičiais buvo $\geq 2,1$ arba po gydymo nutraukimo padidėjo $\geq 1,1$, lyginant su 10-ojo mėnesio (23 vizito) įvertinimu. Pacientų, kuriems nepasireiškė ligos paūmėjimas, skaičius buvo koreguotas dalyvavimo tyrime nutraukimo metu arba dvigubai koduoto gydymo 2-ojo laikotarpio 13-ojo mėnesio vizito metu. 2-ojo laikotarpio pradžia yra 1-oji *Kaplan-Meier* analizės diena išsamios analizės populiacijoje.

Klinikinis atsakas po pakartotinio gydymo dėl ligos paūmėjimo pradėjimo

Klinikinis atsakas buvo apibrėžiamas kaip BASDAI indekso įvertinimo pagerėjimas ≥ 2 arba ≥ 50 %, lyginant su vidutine BASDAI indekso, įvertinto 2 paeiliui vizitų metu, kai buvo nustatytas ligos paūmėjimas, reikšme. Tarp 53 tiriamųjų asmenų mažesnio dažnio gydymo schemos arba gydymo nutraukimo grupėse, kuriems buvo patvirtintas ligos paūmėjimas, 51 pacientui (96,2 %) vėl buvo pasiektas klinikinis atsakas skiriant Simponi per pirmuosius 3 pakartotinio gydymo mėnesius, tačiau mažesnei pacientų daliai (71,7 %) pavyko išlaikyti atsaką visu 3 mėnesių trukmės laikotarpiu.

Suaugusiųjų opinis kolitas

Simponi veiksmingumas buvo vertinamas dviejų atsitiktinių imčių, dvigubai koduotu būdu atliktų, placebo kontroliuotų klinikinių tyrimų metu su suaugusiais pacientais.

Indukcijos tyrimo (*PURSUIT-Induction*) metu buvo vertinami pacientai, sirgę vidutinio sunkumo arba sunkiu aktyviu opiniu kolitu (nuo 6 iki 12 balų pagal *Mayo* skalę; 2 ar daugiau endoskopijos subskalės balų), kurių atsakas į įprastą gydymą buvo nepakankamas arba kurie tokio gydymo visai netoleravo, arba kurie buvo priklausomi nuo kortikosteroidų. Atliekant klinikinio tyrimo dozės patvirtinimo dalį, 761 pacientui atsitiktine tvarka buvo paskirtas gydymas arba 400 mg Simponi doze po oda 0-inę savaitę ir 200 mg doze 2-ąją savaitę, arba 200 mg Simponi doze po oda 0-inę savaitę ir 100 mg doze 2-ąją savaitę, arba placebo po oda 0-inę ir 2-ąją savaitėmis. Buvo leidžiama kartu vartoti pastovias per

burną vartojamų aminosalicilatų, kortikosteroidų ir (arba) imunomoduliatorių dozes. Šio klinikinio tyrimo metu buvo įvertintas Simponi veiksmingumas iki 6-osios savaitės.

Palaikomojo gydymo klinikinio tyrimo (*PURSUIT-Maintenance*) rezultatai buvo pagrįsti 456 pacientų, kuriems pasireiškė klinikinis atsakas į ankstesnį indukcinį gydymą Simponi, vertinimu. Atsitiktine tvarka pacientams buvo paskirtas gydymas kas 4 savaites suleidžiant po oda arba 50 mg Simponi, arba 100 mg Simponi, arba placebo dozę. Buvo leidžiama kartu vartoti pastovias per burną vartojamų aminosalicilatų ir (arba) imunomoduliatorių dozes. Nuo palaikomojo gydymo klinikinio tyrimo pradžios kortikosteroidų dozės buvo palaipsniui mažinamos. Šio klinikinio tyrimo metu buvo įvertintas Simponi veiksmingumas iki 54-osios savaitės. Pacientai, kurie iki 54-osios savaitės užbaigė palaikomojo gydymo tyrimą, toliau buvo gydomi klinikinio tyrimo pratęsime, kurio metu veiksmingumas buvo vertintas iki 216-osios savaitės. Klinikinio tyrimo pratęsime veiksmingumo vertinimas buvo grindžiamas kortikosteroidų vartojimo pokyčiais, Gydytojo bendruoju ligos aktyvumo vertinimu (GBV) ir gyvenimo kokybės pagerėjimu, matuojamu Uždegiminės žarnyno ligos klausimynu (angl. *IBDQ*).

8 lentelė
Svarbiausi klinikinių tyrimų *PURSUIT - Induction* ir *PURSUIT - Maintenance* veiksmingumo rezultatai

PURSUIT-Induction			
	Placebas N = 251	Simponi 200/100 mg N = 253	
Pacientų dalis procentais			
Pacientai, kuriems 6-ąją savaitę nustatytas klinikinis atsakas ^a	30 %	51 %**	
Pacientai, kuriems 6-ąją savaitę nustatyta klinikinė remisija ^b	6 %	18 %**	
Pacientai, kuriems 6-ąją savaitę nustatytas gleivinės gijimas ^c	29 %	42 %*	
PURSUIT-Maintenance			
	Placebas ^d N = 154	Simponi 50 mg N = 151	Simponi 100 mg N = 151
Pacientų dalis procentais			
Atsako išlikimas (pacientai, kuriems klinikinis atsakas išliko iki 54-osios savaitės) ^e	31 %	47 %*	50 %**
Tvari remisija (pacientai, kuriems klinikinė remisija nustatyta ir 30-ąją, ir 54-ąją savaitę) ^f	16 %	23 % ^g	28 %*

N = pacientų skaičius

** p ≤ 0,001

* p ≤ 0,01

^a Apibrėžiama kaip balų skaičiaus pagal *Mayo* skalę sumažėjimas nuo buvusio prieš pradedant tyrimą ≥ 30 % ir ≥ 3 balų, lydimas kraujavimo iš tiesiosios žarnos subskalės balo sumažėjimo ≥ 1 arba kraujavimo iš tiesiosios žarnos subskalės balui esant 0 ar 1.

^b Apibrėžiamas kaip 2 ir mažiau balų pagal *Mayo* skalę, kai nėra nei vieno individualaus subskalės balo, didesnio už 1.

^c Apibrėžiamas kaip 0 ar 1 *Mayo* skalės endoskopijos subskalės balas.

^d Tik indukcija Simponi.

^e Pacientų OK ligos aktyvumas buvo įvertinamas kas 4 savaites panaudojant dalinę *Mayo* skalę (atsako praradimas buvo patvirtinamas endoskopiniu tyrimu). Dėl to pacientas, kuriam atsakas išliko, kiekvieno vertinimo metu iki pat 54-osios savaitės išliko nuolatinio klinikinio atsako būsenoje.

^f Kad pasiektų ilgalaikę remisiją, pacientas ir 30-ąją, ir 54-ąją savaitėmis turėjo būti remisijos būsenoje (nesant atsako praradimo įrodymų visais laiko momentais iki pat 54-osios savaitės).

^g Mažiau kaip 80 kg svėrusių pacientų grupėje daugiau buvo tokių, kuriems skiriant palaikomąjį gydymą 50 mg doze buvo nustatyta tvari klinikinė remisija, lyginant su vartojusiaisiais placebo.

Tvarus gleivinės gijimas (pacientai, kuriems gleivinės gijimas nustatytas ir 30-ąją, ir 54-ąją savaitę) buvo nustatytas didesnei daliai Simponi gydytų pacientų: 50 mg grupėje (42 %, nominalinis $p < 0,05$) ir 100 mg grupėje (42 %, $p < 0,005$), lyginant su placebo grupės pacientais (27 %).

Tarp 54 % pacientų (247 iš 456), kurie klinikinio tyrimo PURSUIT-Maintenance pradžioje kartu vartojo kortikosteroidų, pacientų, kuriems iki 54-osios savaitės išliko klinikinis atsakas ir 54-ąją savaitę jie kortikosteroidų nebevartojo, dalis 50 mg grupėje (38 %, 30 iš 78) ir 100 mg grupėje (30 %, 25 iš 82) buvo didesnė, lyginant su placebo grupe (21 %, 18 iš 87). Pacientų, kurie 54-ąją savaitę kortikosteroidų jau nebevartojo, dalis 50 mg grupėje (41 %, 32 iš 78) ir 100 mg grupėje (33 %, 27 iš 82) buvo didesnė, lyginant su placebo grupe (22 %, 19 iš 87). Tarp pacientų, kurie buvo įtraukti į tyrimo pratęsimą, kortikosteroidų ir toliau nebevartojusių tiriamųjų dalis iki 216-osios savaitės išliko pastovi.

Pacientams, kuriems PURSUIT-Induction tyrimų metu po 6 savaitių nebuvo klinikinio atsako, buvo leidžiama po 100 mg Simponi kas 4 savaites PURSUIT-Maintenance tyrimo metu. 14-ąją savaitę 28 % šių pacientų buvo pasiekę atsaką, apibrėžtą pagal dalinį Mayo skalės įvertį (jo sumažėjimą ≥ 3 balais, palyginus su buvusiu pradedant indukcinį gydymą). 54-ąją savaitę klinikiniai rezultatai šiems pacientams buvo panašūs į kliniktinius rezultatus pacientams, pasiekusiems klinikinį atsaką 6-ąją savaitę.

Vartojant Simponi, 6-ąją savaitę reikšmingai pagerėjo gyvenimo kokybė, matuojama specifinės ligai vertinimo priemonės, uždegiminės žarnyno ligos klausimyno (angl. *IBDQ (inflammatory bowel disease questionnaire)*), pokyčiu nuo buvusio prieš pradedant tyrimą. Tarp Simponi palaikomajam gydymui vartojusių pacientų gyvenimo kokybės pagerėjimas, matuojant IBDQ, išliko iki pat 54-osios savaitės.

Maždaug 63 % pacientų, kurie vartojo Simponi pradedant tyrimo pratęsimą (56-ąją savaitę), buvo gydomi iki pat šio klinikinio tyrimo pabaigos (paskutinioji golimumabo dozė buvo suleista 212-ąją savaitę).

Imunogeniškumas

III fazės RA, PsA ir AS klinikinių tyrimų metu tiriant fermentų imuninio tyrimo (angl. *enzyme immunoassay (EIA)*) metodu per 52 savaites 5 % (105 iš 2 062) golimumabu gydytų pacientų buvo aptikti antikūnai prieš golimumabą, kurie, jei buvo tirta, beveik visi buvo neutralizuojamieji *in vitro*. Panašūs rezultatai buvo tiriant visas reumatologines indikacijas. Skiriant kartu su MTX, mažiau pacientų atsirado antikūnų prieš golimumabą, lyginant su pacientais, kurie golimumabą vartojo be MTX (atitinkamai, apytikriai 3 % [41 iš 1 235] ir 8 % [64 iš 827]).

Iki 52-osios savaitės antikūnų prieš golimumabą EIA metodu buvo aptikta 7 % (14 iš 193) nr-ašiniu SpA sirgusių ir golimumabu gydytų pacientų.

II ir III fazės OK klinikinių tyrimų metu EIA metodu iki 54-osios savaitės antikūnų prieš golimumabą buvo aptikta 3 % (26 iš 946) golimumabu gydytų pacientų. Šešiasdešimt aštuoniems procentams (21 iš 31) pacientų, kuriems buvo aptikta antikūnų, *in vitro* buvo nustatyti neutralizuojantys antikūnai. Gydymo kartu su imunomodulatoriais (azatioprinu, 6-merkaptopurinu ir MTX) grupėje antikūnų prieš golimumabą atsirado mažesnei daliai pacientų, lyginant su golimumabu be imunomoduliatorių gydytais pacientais (atitinkamai 1 % (4 iš 308) ir 3 % (22 iš 638)). Iš visų pacientų, kurie toliau dalyvavo tyrimo pratęsimе ir iš kurių iki 228-osios savaitės buvo paimti vertinimui tinkami mėginiai, antikūnų prieš golimumabą buvo aptikta 4 % (23 iš 604) golimumabu gydytų pacientų. Aštuoniasdešimt dviems procentams (18 iš 22) pacientų, kuriems buvo aptikta antikūnų, *in vitro* buvo nustatyti neutralizuojantieji antikūnai.

Norint aptikti antikūnus prieš golimumabą, JIpA klinikinio tyrimo metu buvo taikytas vaistui tolerantiškas (angl. *drug-tolerant*) EIA metodas. Dėl didesnio jautrumo ir pagerintos analizės tolerancijos vaistui antikūnų prieš golimumabą buvo tikimasi aptikti dažniau vaistui tolerantišku EIA metodu, lyginant su EIA metodu. III fazės JIpA klinikinio tyrimo metu iki 48-osios savaitės antikūnų prieš golimumabą vaistui tolerantišku EIA metodu buvo aptikta 40 % (69 iš 172) golimumabu gydytų

vaikų, iš kurių daugumos titras buvo mažesnis nei 1:1000. Poveikis golimumabo koncentracijai serume buvo stebėtas esant didesniai kaip 1:100 titrai, tuo tarpu kol titras neviršijo 1:1000, poveikis veiksmingumui nebuvo stebėtas, nors vaikų, kurių titras didesnis kaip 1:1000, buvo mažai (n = 8). Iš visų vaikų, kurių organizme buvo rasta antikūnų prieš golimumabą, 39 % (25 iš 65) susidarė neutralizuojančių antikūnų. Tiriant vaistui tolerantišku EIA metodu antikūnų būdavo nustatoma dažniau, nes jų titras daugiausia būdavo mažas, jie neturėjo pastebimos įtakos vaistinio preparato koncentracijai, veiksmingumui ir saugumui, taigi, jokio naujo saugumo signalo nerodo.

Antikūnų prieš golimumabui buvimas gali padidinti injekcijos vietos reakcijos riziką (žr. 4.8 skyrių). Esant mažam pacientų, kuriems atsirado antikūnų prieš golimumabą, skaičiui, negalima padaryti galutinių išvadų dėl ryšio tarp antikūnų prieš golimumabą ir klinikinio veiksmingumo ar saugumo masto.

Kadangi imunogeniškumo analizė yra specifinė preparatui ir analizei, vaistinių preparatų palyginimas pagal antikūnų kiekį nėra tinkamas.

Vaikų populiacija

Vaikų jaunatvinis idiopatinis poliartritas

Simponi saugumas ir veiksmingumas buvo vertintas atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, placebo kontroliuoto, pasitraukimo klinikinio tyrimo (GO-KIDS) metu, kuriame dalyvavo 173 vaikai (nuo 2 iki 17 metų amžiaus), sirgę aktyviu JIA su ne mažiau kaip 5 patologiškai aktyviais sąnariais ir nepakankamai reagavę į gydymą MTX. JIA sirgę vaikai, kurių liga apėmė daug sąnarių (pagal reumatoidinį faktorių seropozityvus arba seronegatyvus poliartritas, užsitęsęs oligoartritas, jaunatvinis psoriazinis artritas arba sisteminis JIA be jokių tuo metu esančių sisteminių simptomų) buvo įtraukti į tyrimą. Prieš pradedant tyrimą patologiškai aktyvių sąnarių skaičiaus mediana buvo 12, o CRB mediana buvo 0,17 mg/dl.

Pirmoji šio tyrimo dalis buvo 16 savaičių trukmės atvirosi fazė, kurios metu 173 tiriamieji vaikai buvo gydomi Simponi 30 mg/m² (ne daugiau kaip 50 mg) doze po oda kas 4 savaites ir MTX. 154 vaikai, kuriems 16-ąją savaitę gautas ARK Ped 30 atsakas, pradėjo antrąją, atsitiktinių imčių ir pasitraukimo, šio tyrimo dalį, kurios metu kas 4 savaites jie buvo gydomi Simponi 30 mg/m² (ne daugiau kaip 50 mg) dozės ir MTX deriniu arba placebo ir MTX deriniu. Po ligos paūmėjimo vaikai buvo gydomi Simponi 30 mg/m² (ne daugiau kaip 50 mg) dozės ir MTX deriniu. 48-ąją savaitę vaikai buvo įtraukti į ilgalaikį tęstinį tyrimą.

Šio tyrimo metu ARK Ped 30, 50, 70 ar 90 atsaką vaikai patyrė nuo 4-osios savaitės.

16-ąją savaitę 87 % vaikų buvo patyrę ARK Ped 30 atsaką, 79 % - ARK Ped 50 atsaką, 66 % - ARK Ped 70 atsaką, o 36 % - ARK Ped 90 atsaką. 16-ąją savaitę 34 % vaikų liga buvo neaktyvi, kuri apibrėžiama kaip visų išvardintų sąlygų buvimas: nė vieno sąnario su aktyviu artritu; nėra karščiavimo, išbėrimo, serozito, splenomegalijos, hepatomegalijos ar JIA priskirtinos generalizuotos limfadenopatijos; nėra aktyvaus uveito; normalus ENG (< 20 mm/val.) arba CRB (< 1,0 mg/dl); gydytojo bendrasis ligos aktyvumo įvertinimas (≤ 5 mm pagal VAS); rytinio sustingimo trukmė mažesnė kaip 15 minučių.

Įrodyta, kad 16-ąją savaitę, lyginant su būkle prieš pradedant tyrimą, kliniškai reikšmingai pagerėjo visi ARK Ped komponentai (žr. 9 lentelę).

9 lentelė

ARK Ped komponentų pagerėjimas 16-ąją savaitę^a, lyginant su būkle prieš pradedant tyrimą

	Pagerėjimo procento mediana
	Simponi 30 mg/m ² n ^b = 173
Gydytojo bendrasis ligos įvertinimas (VAS ^c 0-10 cm)	88 %
Tiriamojo ar tėvo bendrasis geros savijautos įvertinimas (VAS 0-10 cm)	67 %

Patologiškai aktyvių sąnarių skaičius	92 %
Sąnarių, kurių judrumas yra apribotas, skaičius	80 %
Fizinė funkcija pagal CHAQ ^d	50 %
ENG (mm/h) ^e	33 %

^a prieš pradėdant tyrimą = 0-nė savaitė

^b "n" parodo į tyrimą įtrauktus pacientus

^c VAS: Vizualinės analogijos skalė (angl. *Visual Analogue Scale*)

^d CHAQ: Vaikų sveikatos įvertinimo klausimynas (angl. *Child Health Assessment Questionnaire*)

^e ENG (mm/h): eritrocitų nusėdimo greitis (milimetrai per valandą)

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo vaikų, kurie 16-ąją savaitę buvo patyrę ARK Ped 30 atsaką ir nuo 16-osios iki 48-osios savaitės nepatyrę ligos paūmėjimų, dalis procentais ir ji nebuvo pasiekta. Dauguma vaikų nuo 16-osios iki 48-osios savaitės ligos paūmėjimų nepatyrė (59 % Simponi ir MTX derinio bei 53 % placebo ir MTX derinio grupėse; p reikšmė = 0,41).

Pagrindinės vertinamosios baigties iš anksto numatyta analize pagal pradinę CRB koncentraciją (≥ 1 mg/dl palyginus su < 1 mg/dl) įrodyta, kad tarp tiriamųjų, kurių organizme prieš pradėdant tyrimą buvo nustatyta ≥ 1 mg/dl CRB koncentracija, placebo ir MTX deriniu gydytiems tiriamiesiems ligos paūmėjimas pasitaikė dažniau, nei gydytiems Simponi ir MTX deriniu (87 % ir 40 %; $p = 0,0068$).

48-ąją savaitę 53 % vaikų gydymo Simponi + MTX deriniu grupėje ir 55 % vaikų gydymo placebo ir MTX deriniu grupėje patyrė ARK Ped 30 atsaką, o 40 % vaikų gydymo Simponi + MTX deriniu grupėje ir 28 % vaikų gydymo placebo ir MTX deriniu grupėje liga tapo neaktyvi.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Po vienkartinės poodinės golimumabo injekcijos sveikiems savanoriams arba pacientams, sergantiems RA, laiko, per kurį susidarė didžiausia koncentracija serume (T_{max}), mediana buvo 2 – 6 dienos. Po poodinės 50 mg golimumabo injekcijos sveikiems savanoriams didžiausios koncentracijos serume (C_{max}) vidurkis ir standartinis nuokrypis buvo $3,1 \pm 1,4$ µg/ml.

Po vienkartinės 100 mg poodinės injekcijos golimumabo absorbcija žaste, pilve ir šlaunyje buvo panaši, vidutinis absoliutus biologinis įsisavinimas buvo 51 %. Kadangi vartojant po oda golimumabo farmakokinetika buvo proporcinga dozei, manoma, kad 50 mg ar 200 mg golimumabo dozių absoliutus biologinis įsisavinimas turi būti panašus.

Pasiskirstymas

Po vienkartinės intraveninės dozės suleidimo vidutinis pasiskirstymo tūris buvo 115 ± 19 ml/kg.

Eliminacija

Nustatyta, kad sisteminis golimumabo klirensas yra $6,9 \pm 2,0$ ml/per parą/kg. Galutinis jo pusinės eliminacijos laikas buvo maždaug 12 ± 3 paros sveikų savanorių organizme, panašus laikas buvo ir RA, PsA, AS ar OK sergančių pacientų organizme.

Kai RA, PsA ar AS sergantiems pacientams 50 mg golimumabo dozės po oda buvo vartojamos kas 4 savaites, pastovi koncentracija serume susidarė 12-ąją savaitę. Vartojant kartu su MTX, gydant 50 mg golimumabo doze po oda kas 4 savaites, vidutinis ($\pm$ standartinis nuokrypis) pastovios mažiausios koncentracijos serume pokytis buvo $0,6 \pm 0,4$ µg/ml aktyviu RA sergantiems pacientams, neatsižvelgiant į gydymą MTX, ir apytikriai $0,5 \pm 0,4$ µg/ml aktyviu PsA sergantiems pacientams bei apytikriai $0,8 \pm 0,4$ µg/ml AS sergantiems pacientams. Mažiausia vidutinė golimumabo koncentracija nusistovėjęs pusiausvyrai nr-ašiniu SpA sirgusių pacientų serume buvo panaši į stebėtą AS sirgusių ir kas 4 savaites 50 mg golimumabo po oda leidžiama doze gydytų pacientų serume.

RA, PsA ar AS sergantiems pacientams, kuriems nebuvo skirta MTX vartoti kartu, golimumabo pastovi mažiausia koncentracija buvo apytikriai 30 % mažesnė nei pacientams, golimumabą vartojusiems kartu su MTX. Nedideliame skaičiui RA sergančių pacientų, ilgiau nei 6 mėnesius

vartojusių golimumabą po oda, kartu vartojamas MTX sumažino golimumabo tariamą klirensą apytikriai 36 %. Tačiau, populiacijos farmakokinetikos duomenų analizė parodė, kad vartojant golimumabą kartu su NVNU, geriamaisiais kortikosteroidais ar sulfasalazinu, poveikio golimumabo tariamam klirensui nebuvo.

Po indukcijos, kurios metu skirtos 200 mg ir 100 mg golimumabo dozės, atitinkamai, 0-ą ir 2-ąją savaitėmis, toliau skiriant palaikomasias 50 mg arba 100 mg golimumabo dozes leidžiant po oda kas 4 savaites OK sergantiems pacientams, jų serume golimumabo koncentracija nusistovėjo praėjus maždaug 14 savaitių po gydymo pradžios. 50 mg arba 100 mg golimumabo dozę leidžiant po oda kas 4 savaites palaikomojo gydymo laikotarpiu, kraujo serume susidaranti vidutinė mažiausia pusiausvyrinė koncentracija yra, atitinkamai, maždaug $0,9 \pm 0,5$ µg/ml ir $1,8 \pm 1,1$ µg/ml.

OK sirgusius pacientus gydant 50 mg arba 100 mg golimumabo doze, leidžiant ją po oda kas 4 savaites, kartu vartojami imunomodulatoriai mažiausiai pusiausvyrinei golimumabo koncentracijai kraujyje reikšmingos įtakos neturėjo.

Pacientų, kuriems atsirado antikūnų prieš golimumabą, pastovi mažiausia golimumabo koncentracija serume buvo maža (žr. 5.1 skyrių).

Tiesinis pobūdis

Vienkartinių nuo 0,1 iki 10,0 mg/kg į veną suleistų golimumabo dozių farmakokinetika buvo apytikriai proporcinga dozei RA sirgusių pacientų organizme. Be to, po vienkartinės po oda suleistos nuo 50 mg iki 400 mg dozės sveikų savanorių organizme buvo stebėta dozei maždaug proporcinga farmakokinetika.

Kūno masės poveikis farmakokinetikai

Pasireiškė golimumabo tariamojo klirenso didėjimo tendencija didesnio svorio populiacijoje (žr. 4.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas

Golimumabo farmakokinetika buvo nustatyta tiriant JIpA sirgusius 173 vaikus nuo 2 iki 17 metų amžiaus. JIpA tyrimo metu vaikų, kuriems kas 4 savaites po oda buvo leidžiama golimumabo 30 mg/m² (ne daugiau kaip 50 mg) dozė, organizme nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai golimumabo koncentracijos mediana įvairiose amžiaus grupėse buvo panaši, be to, ji buvo panaši arba šiek tiek didesnė negu RA sirgusių suaugusiųjų organizme, kas 4 savaites gavusių 50 mg golimumabo dozę.

Populiacijos farmakokinetikos / farmakodinamikos JIpA sergančių vaikų organizme modeliavimas ir imitavimas patvirtino ryšį tarp golimumabo koncentracijos serume ir klinikinio veiksmingumo bei pagrindė tai, kad JIpA sergantiems ir ne mažiau kaip 40 kg sveriantiems vaikams taikant golimumabo dozavimo režimą po 50 mg kas 4 savaites pasiekama ekspozicija yra panaši į tą, kuri įrodyta, kad yra veiksminga suaugusiesiems.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Iprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Mutageniškumo, gyvūnų vaisingumo, ilgos trukmės karcinogeniškumo tyrimų su golimumabu nebuvo atlikta.

Vaisingumo ir bendros reprodukcinės funkcijos tyrimo metu su pelėmis, kai buvo vartojami analogiški antikūnai, selektyviai slopinantys pelių TNF-α funkcinį aktyvumą, nėščių pelių patelių skaičius sumažėjo. Nežinoma, ar šis atradimas buvo susijęs su poveikiu patinėliams ir (arba) patelėms. Toksinio poveikio vystymuisi tyrimas, atliktas su pelėmis vartojant tą patį analogišką antikūną ir su

ilgauodegėmis makakomis, vartojant golimumabą, neparodė toksiškumo motinai, embriotoksiškumo ar teratogeniškumo.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Sorbitolis (E420)
Histidinas
Histidino hidrochloridas monohidratas
Polisorbatas 80 (E433)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštiklį laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos. Simponi vieną kartą galima laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje iki 30 dienų trukmės laikotarpiu, tačiau neviršijant pradinio ant dėžutės nurodyto tinkamumo laiko. Ant dėžutės būtina užrašyti naują tinkamumo laiką (iki 30 dienų nuo išėmimo iš šaldytuvo datos).

Jeigu Simponi buvo laikomas kambario temperatūroje, jo negalima grąžinti į šaldytuvą. Jeigu per 30 dienų laikant kambario temperatūroje Simponi nesuvartojamas, vaistinį preparatą reikia išmesti.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Simponi 50 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

0,5 ml tirpalo užpildytame švirkšte (I tipo stiklo) su pritvirtinta adata (nerūdijančio plieno) ir adatos dangteliu (iš gumos, kurioje yra latekso), kuris yra užpildytame švirkštiklyje. Simponi tiekiamas pakuotėmis, kuriose yra 1 užpildytas švirkštiklis ir sudėtinėmis pakuotėmis, kuriose yra 3 (3 pakuotės po 1) užpildyti švirkštikliai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Simponi tiekiamas vienkartiniais užpildytais švirkštikliais, vadinamais SmartJect. Kiekvienoje pakuotėje yra instrukcija, kurioje išsamiai yra aprašytas švirkštiklio vartojimas. Prieš leidžiant Simponi, užpildytą švirkštiklį, išėmus iš šaldytuvo, reikia palaikyti 30 minučių, kad sušiltų iki kambario temperatūros. Švirkštiklio negalima purtyti.

Tirpalas yra skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis arba gelsvas, jame gali būti keletas smulkių permatomų arba baltų baltymo dalelių. Tokia išvaizda nėra neįprasta tirpalams, kurių sudėtyje yra baltymo. Simponi negalima vartoti, jeigu tirpalo spalva pakitusi, tirpalas drumzlinas ar yra matomų priemaišų dalelių.

Išsami Simponi užpildyto švirkštiklio paruošimo ir vartojimo instrukcija pateikta pakuotės lapelyje.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

EU/1/09/546/001 1 užpildytas švirkštiklis
EU/1/09/546/002 3 užpildyti švirkštikliai

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2009 m. spalio 1 d.
Paskutinio perregistravimo data: 2014 m. birželio 19 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Simponi 100 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename 1 ml užpildytame švirkšte yra 100 mg golimumabo (*golimumabum*)*.

* Žmogaus IgG1κ monokloninis antikūnas, pagamintas pelių hibridomos ląstelių linijoje rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 41 mg sorbitolio (E420) 100 mg dozėje.

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 0,15 mg polisorbato 80 (E433) 100 mg dozėje.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija).

Skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis ar gelsvas tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Reumatoidinis artritas (RA)

Simponi ir metotreksato (MTX) derinys skirtas:

- vidutinio sunkumo ir sunkaus aktyvaus reumatoidinio artrito gydymui suaugusiesiems, kai gydymas ligą modifikuojančiais vaistiniais preparatais nuo reumato (LMVNR), įskaitant MTX, buvo nepakankamas;
- sunkaus, aktyvaus ir progresuojančio reumatoidinio artrito gydymui suaugusiesiems, dar negydytiems MTX.

Matuojant rentgenologiniu tyrimu įrodyta, kad Simponi ir MTX derinys sumažino sąnarių pažeidimo progresavimo greitį bei pagerino fizinę funkciją.

Informaciją apie jaunatvinio idiopatinio poliartrito indikaciją rasite Simponi 50 mg preparato charakteristikų santraukoje (PCS).

Psoriazinis artritas (PsA)

Simponi monoterapija ar derinys su MTX skirtas aktyvaus ir progresuojančio psoriazinio artrito gydymui suaugusiesiems, kai ankstesnis gydymas ligą LMVNR buvo nepakankamas. Įrodyta, kad Simponi simetrinio poliartrito potipiu sergantiems pacientams, matuojant rentgenologiniu tyrimu, sumažina periferinių sąnarių pažeidimo progresavimo greitį (žr. 5.1 skyrių) ir pagerina fizinę funkciją.

Ašinis spondiloartritas

Ankilozinis spondilitas (AS)

Simponi skirtas sunkaus, aktyvaus ankilozinio spondilito gydymui suaugusiesiems, kurių atsakas į įprastinį gydymą buvo nepakankamas.

Neradiografinis ašinis spondiloartritas (nr-ašinis SpA)

Simponi skirtas sunkaus, aktyvaus neradiografinio ašinio spondiloartrito su objektyviais uždegimo požymiais, kuriuos nurodo padidėjęs C reaktyvaus baltymo (CRB) kiekis ir (arba) magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) įrodymai, gydymui suaugusiems, kurių atsakas į gydymą nesteroidiniais vaistinėmis preparatais nuo uždegimo (NVNU) yra nepakankamas arba jie šių vaistinių preparatų netoleruoja.

Opinis kolitas (OK)

Simponi skirtas vidutinio sunkumo ar sunkaus opinio kolito gydymui suaugusiems pacientams, kuriems skirtas įprastas gydymas, įskaitant kortikosteroidais ir 6-merkaptopurinu (6-MP) arba azatioprinu (AZA), buvo nepakankamai veiksmingas, arba kurie šio gydymo netoleruoja ar jis jiems kontraindikuotinas.

Vaikų opinis kolitas (vOK)

Simponi skirtas vidutinio sunkumo ir sunkiu aktyviu opiniu kolitu sergančių 2 metų ir vyresnių vaikų, sveriančių mažiausiai 15 kg, kuriems buvo nepakankamas atsakas į įprastinį gydymą, įskaitant kortikosteroidus ir 6-merkaptopuriną (6-MP) ar azatiopriną (AZA), arba tų, kurie tokio gydymo netoleruoja arba yra medicininių kontraindikacijų, gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą gali pradėti ir stebėti tik kvalifikuotas gydytojas, turintis reumatoidinio artrito, psoriazinio artrito, ankilozinio spondilito, neradiografinio ašinio spondiloartrito ar opinio kolito diagnozavimo bei gydymo patirties. Pacientams, gydomiems Simponi, turi būti išduodama Paciento kortelė.

Dozavimas

Reumatinis artritas

Simponi 50 mg skiriamas kartą per mėnesį, tą pačią kiekvieno mėnesio dieną.
Simponi turi būti skiriamas kartu su MTX.

Psoriazinis artritas, ankilozinis spondilitas ar neradiografinis ašinis spondiloartritas

Simponi 50 mg skiriamas vieną kartą per mėnesį, tą pačią kiekvieno mėnesio dieną.

Turimi duomenys rodo, kad visoms aukščiau paminėtoms indikacijoms klinikinis atsakas paprastai pasiekiamas per 12 – 14 gydymo savaitių (po 3-4 dozių). Gydymo tęsimas turi būti iš naujo apvarstomas tiems pacientams, kuriems per šį laikotarpį nebuvo terapinės naudos.

Pacientams, kurių kūno svoris yra didesnis nei 100 kg

Visoms aukščiau paminėtoms indikacijoms, RA, PsA, AS ar nr-ašiniu SpA sergantiems pacientams, kurių kūno svoris yra didesnis nei 100 kg ir kuriems po 3 ar 4 dozių nepasireiškia adekvatus klinikinis atsakas, galima apvarstyti golimumabo dozės padidinimą iki 100 mg kartą per mėnesį, atsižvelgiant į padidėjusį tam tikrų sunkių nepageidaujamų reakcijų pavojų vartojant 100 mg dozę vietoje 50 mg dozės (žr. 4.8 skyrių). Gydymo tęsa turi būti iš naujo apvarstoma tiems pacientams, kuriems po 3 – 4 papildomų 100 mg dozių terapinės naudos nebuvo.

Suaugusiųjų opinis kolitas

Mažiau nei 80 kg sveriantys pacientai

Skiriama pradinė 200 mg Simponi dozė, po kurios 2-ąją savaitę skiriama 100 mg dozė. Jeigu pasireiškia reikiamas atsakas, pacientams skiriama 50 mg dozė 6-ąją savaitę ir po to kas 4 savaites. Jeigu reikiamo atsako nepasireiškia, gali būti naudinga toliau skirti pacientams 100 mg dozę 6-ąją savaitę ir po to kas 4 savaites (žr. 5.1 skyrių).

80 kg ir daugiau sveriantys pacientai

Skiriama pradinė 200 mg Simponi dozė, po kurios 2-ąją savaitę skiriama 100 mg dozė, po to kas 4 savaites skiriamos 100 mg dozės (žr. 5.1 skyrių).

Palaikomojo gydymo metu, vadovaujantis klinikinės praktikos gairėmis, kortikosteroidų dozę galima palaipsniui mažinti.

Turimi duomenys rodo, kad įprastai klinikinis atsakas yra pasiekiamas per 12 - 14 gydymo savaitių (po 4 dozių). Reikia iš naujo apsvarstyti, ar toliau tęsti gydymą pacientams, kuriems per šį laikotarpį terapinės naudos įrodymų negauta.

Vaikų opinis kolitas (vOK)

Rekomenduojama Simponi dozė 2–17 metų pacientams, sergantiems opiniu kolitu, apskaičiuojama pagal kūno svorį (žr. 1 lentelę). Simponi vartojamas kaip poodinė injekcija.

1 lentelė. Simponi dozė opiniu kolitu sergantiems vaikams

Paciento svoris	Indukcinė dozė	Palaikomoji dozė nuo 6-osios savaitės	Neprivalomas palaikomosios dozės sumažinimas *
≥ 80 kg	• 200 mg 0-inę savaitę ir • 100 mg 2-ąją savaitę	• 100 mg kas keturias savaites	Netaikoma
Nuo ≥ 40 kg iki < 80 kg	• 200 mg 0-inę savaitę ir • 100 mg 2-ąją savaitę	• 100 mg kas keturias savaites	• 50 mg kas keturias savaites
Nuo ≥ 15 kg iki < 40 kg	• 100 mg 0-inę savaitę ir • 50 mg 2-ąją savaitę	• 50 mg kas keturias savaites	• 25 mg kas keturias savaites

* Gydytojas gali nuspręsti sumažinti palaikomąją dozę pacientams, kuriems yra remisija 54-ąją savaitę ar po 54-osios savaitės.

Informacija apie 25 mg golimumabo dozavimą ir vartojimą pateikiama 45 mg/0,45 ml injekcinio tirpalo užpildytame švirkštiklyje PCS 4.2 skyriuje.

Informacija apie 50 mg golimumabo dozavimą ir vartojimą pateikiama 50 mg injekcinio tirpalo užpildytame švirkšte PCS 4.2 skyriuje.

Turimi duomenys leidžia manyti, kad klinikinis atsakas paprastai pasireiškia 12–14 gydymo savaitę (po 4 dozių). Reikia dar kartą apsvarstyti, ar tęsti gydymą vaikams, kuriems šiuo laikotarpiu nebuvo terapinės naudos įrodymų.

Praleista dozė

Jei pacientas pamiršta susileisti Simponi planuotą dieną, pamirštą dozę reikia susileisti tuoj pat, kai pacientas prisimena. Pacientams reikia paaiškinti, kad negalima leisti dvigubos dozės, norint kompensuoti praleistą dozę.

Kita dozė turi būti paskiriama remiantis šiais nurodymais:

- jei dozė buvo pamiršta susileisti trumpiau nei 2 savaites, pacientas turi susileisti užmirštą dozę ir toliau vaistinį preparatą vartoti laikydamasis įprasto grafiko;
- jei dozė buvo pamiršta susileisti ilgiau nei 2 savaites, pacientas turi susileisti užmirštą dozę ir nuo tos injekcijos datos turi būti sudaromas kitas vartojimo grafikas.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams (≥ 65 metų)

Senyviems pacientams dozės keisti nereikia.

Pacientams, kurių inkstų ir kepenų funkcija sutrikusi

Simponi su šiomis pacientų grupėmis netirtas. Dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vaikų populiacija

Simponi saugumas ir veiksmingumas skiriant jį pagal kitas, nei JIpA ir vOK, indikacijas jaunesniems kaip 18 metų pacientams neištirti. Duomenų nėra.

Simponi nėra skirtas vartoti jaunesniems kaip 2 metų vaikams JIpA ar vOK indikacijai.

Vartojimo metodas

Simponi skirtas leisti po oda. Tinkamai apmokius poodinės injekcijos technikos, pacientas gali pats susileisti vaistinio preparato, jei gydytojas nuspręs, kad taip vartoti yra tinkama ir, esant būtinybei, stebės pacientą. Pacientai turi būti išmokyti susileisti visą Simponi kiekį pagal pakuotės lapelyje išdėstytas išsamias vartojimo instrukcijas. Jeigu reikia suleisti keletą injekcijų, jas reikia suleisti į skirtingas kūno vietas. Kiekvienas užpildytas švirkštas yra skirtas vienkartiniam vartojimui vienam pacientui ir panaudojus jį reikia nedelsiant išmesti.

Vartojimo instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Aktyvi tuberkuliozė (TB) arba kitos sunkios infekcijos, tokios kaip sepsis ir oportunistinės infekcijos (žr. 4.4 skyrių).

Vidutinio sunkumo ar sunkus širdies nepakankamumas (III/IV NYHA klasė) (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai įrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Infekcijos

Prieš pradėdant gydymą, gydymo metu ir pabaigus gydymą golimumabu, pacientai turi būti atidžiai stebimi, ar neserga infekcijomis, taip pat tuberkulioze. Kadangi golimumabo eliminacija gali užtrukti iki 5 mėnesių, visą šį laikotarpį pacientą reikia stebėti. Gydymo golimumabu tęsti negalima, jei pacientui išsivysto sunki infekcija ar sepsis (žr. 4.3 skyrių).

Golimumabo negalima skirti pacientams, kuriems yra kliniškai svarbi, aktyvi infekcija. Atsargiai skirti golimumabo pacientams, kuriems yra lėtinė infekcija arba kuriems infekcija buvo pasikartojusi. Pacientai turi būti informuoti, kad reikia vengti galimų infekcijos rizikos faktorių poveikio.

Pacientai, vartojantys TNF blokatorius, yra imlesni sunkioms infekcijoms.

Pacientus gydant golimumabu, buvo gauta pranešimų apie bakterines (įskaitant sepsį, pneumoniją), mikobakterijų infekcijas (įskaitant tuberkuliozę), invazines grybelines ir oportunistines infekcijas, taip pat mirties atvejus. Kai kurios šių sunkių infekcijų pasireiškė pacientams, jau gydomiems imunosupresantais, kurie, kartu su jau esančia liga, galėjo predisponuoti infekcijoms. Pacientai, kuriems gydymo golimumabu metu išsivysto nauja infekcija, turi būti atidžiai stebimi ir jiems turi būti atliktas pilnas diagnostinis įvertinimas. Golimumabo vartojimas turi būti nutrauktas, jei pacientui išsivysto nauja sunki infekcija ar sepsis ir tinkamas antimikrobinis arba priešgrybelinis gydymas turi būti pradėtas, kol infekcija tampa kontroliuojama.

Pacientams, kurie gyvena arba keliavo po regionus, kur invazinės grybelinės infekcijos, tokios kaip histoplazmozė, kokcidiodomikozė ar blastomikozė yra endeminės, prieš pradėdant gydymą golimumabu, reikia atidžiai įvertinti gydymo golimumabu naudą bei riziką. Rizikos grupių pacientams, gydytiems golimumabu, invazinę grybelių infekciją reikia įtarti, jeigu jie susergera sunkia sisteminė liga. Tokiems pacientams nustatyti diagnozę ir paskirti empirinį priešgrybelinį gydymą reikia, jeigu įmanoma, pasikonsultavus su gydytoju, turinčiu invazinėmis grybelių infekcijomis sergančių pacientų priežiūros patirties.

Tuberkuliozė

Buvo gauta pranešimų apie tuberkuliozės atvejus pacientams, gydomiems golimumabu. Reikia pažymėti, kad dauguma atvejų tai buvo ekstrapulmoninė tuberkuliozė, pasireiškianti kaip lokali ar išplitusi liga.

Prieš pradėdant gydymą golimumabu, visi pacientai turi būti ištirti, ar neserga aktyvia arba neaktyvia (latentine) tuberkulioze. Šis įvertinimas turi apimti išsamią medicininę istoriją, buvusius tuberkuliozės atvejus ar galimą ankstesnį kontaktą su tuberkulioze sergančiu asmeniu bei buvusį ir (arba) esamą imunosupresinį gydymą. Tinkami profilaktinio patikrinimo tyrimai, t.y. odos tuberkulino mėginys ar kraujo tyrimas ir krūtinės ląstos rentgenologiniai tyrimai turi būti atlikti visiems pacientams (gali būti taikomos vietinės rekomendacijos). Rekomenduojama atliktus šiuos tyrimus įrašyti į Paciento kortelę. Vaistinių preparatų skiriančioms gydytojoms reikia atsiminti apie klaidingai neigiamus tuberkulino odos mėginio rezultatus, ypač sunkiai sergantiems pacientams arba pacientams, kurių imunitetas yra slopinamas.

Diagnozavus aktyvią tuberkuliozę, gydymo golimumabu pradėti negalima (žr. 4.3 skyrių).

Jei įtariama latentinė tuberkuliozė, reikia pasikonsultuoti su gydytoju, kompetentingu gydant tuberkuliozę. Visais atvejais, aprašytais toliau, reikia labai atidžiai įvertinti gydymo golimumabu naudos ir rizikos santykį.

Jei diagnozuojama neaktyvi (latentinė) tuberkuliozė, prieš pradėdant gydymą golimumabu, turi būti pradėtas latentinės tuberkuliozės gydymas prieštuberkulioziniais vaistiniais preparatais ir remiantis vietinėmis rekomendacijomis.

Pacientams, kuriems yra keletas arba reikšmingų tuberkuliozės rizikos faktorių ir kurių latentinės tuberkuliozės tyrimas yra neigiamas, prieš pradėdant gydymą golimumabu, reikia apsvarstyti antituberkuliozinio gydymo galimybę. Prieš pradėdant gydymą golimumabu, antituberkuliozinio gydymo galimybė turi būti apsvarstyta taip pat tiems pacientams, kuriems yra buvusi latentinė arba aktyvi tuberkuliozė ir kuriems adekvataus gydymo kursas negali būti patvirtintas.

Kai kuriems golimumabu gydytiems pacientams aktyvi tuberkuliozė pasireiškė latentinės tuberkuliozės gydymo metu ar po jo. Golimumabu gydomi pacientai turi būti atidžiai stebimi, ar nepasireiškė aktyvios tuberkuliozės požymių ir simptomų, įskaitant pacientus, kuriuos ištyrus nenustatyta latentinės tuberkuliozės, pacientus, kurie yra gydomi dėl latentinės tuberkuliozės, bei pacientus, kurie jau buvo gydyti dėl tuberkuliozės infekcijos.

Visi pacientai turi būti informuoti kreiptis medicinos pagalbos, jeigu gydymo golimumabu metu arba po jo pasireiškia požymiai ir (arba) simptomai, galintys rodyti tuberkuliozę (pvz., nepraeinantis kosulys, išsekimas arba svorio netekimas, nedidelis karščiavimas).

Hepatito B viruso infekcijos atsinaujinimas

TNF antagonistais, taip pat golimumabu gydomiems pacientams, kurie yra lėtiniai viruso nešiotojai (pvz., paviršiaus antigeno teigiami), pasireiškė hepatito B atsinaujinimas. Kai kurie atvejai baigėsi mirtimi.

Prieš pradėdant gydymą golimumabu pacientai turi būti ištirti dėl HBV infekcijos. Pacientams, kuriems yra gautas teigiamas HBV infekcijos tyrimo rezultatas, rekomenduojama pasikonsultuoti su gydytoju, turinčiu hepatito B gydymo patirties.

HBV nešiotojai, kuriems reikalingas gydymas golimumabu, gydymo metu ir keletą mėnesių jį užbaigus, turi būti atidžiai stebimi, ar neatsirado aktyvaus HBV požymių ir simptomų. Nėra pakankamai duomenų, kaip išvengti HBV atsinaujinimo šį virusą nešiojantiems pacientams, gydomiems priešvirusiniais vaistiniais preparatais kartu su TNF antagonistais. Pacientams, kuriems atsinaujina HBV, gydymas golimumabu turi būti nutrauktas ir pradėtas veiksmingas priešvirusinis gydymas kartu su tinkamu palaikomuoju gydymu.

Piktybiniai navikai ir limfoproliferaciniai sutrikimai

Galimas gydymo TNF blokatoriais vaidmuo piktybinių navikų išsivystyme nežinomas. Remiantis turimomis žiniomis, TNF antagonistais gydytiems pacientams negalima atmesti galimos limfomų, leukemijos ar kitų piktybinių navikų atsiradimo rizikos. Atsargiai reikia svarstyti gydymo TNF

blokatoriais galimybę pacientams, kuriems yra buvę piktybinių navikų arba kai reikia svarstyti tokio gydymo tęsimą pacientams, kuriems išsivysto piktybiniai navikai.

Vaikų piktybiniai navikai

Po patekimo į rinką buvo pranešta apie piktybinių navikų, kai kuriais atvejais mirtinų, atvejus TNF blokatoriais gydytų vaikų, paauglių ir jaunų suaugusių asmenų (iki 22 metų amžiaus) tarpe (gydymas pradėtas ne vyresniems kaip 18 metų asmenims). Apie pusę visų aprašytų atvejų sudarė limfomos. Kitais atvejais pasireiškė įvairūs piktybiniai navikai, tarp jų reti piktybiniai navikai, paprastai susiję su imunosupresija. Negalima atmesti piktybinių navikų atsiradimo rizikos TNF blokatoriais gydomiems vaikams ir paaugliams.

Limfoma ir leukemija

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų su TNF blokatoriais, taip pat su golimumabu, duomenimis, daugiau limfomos atvejų buvo pastebėta anti-TNF gydymą gavusiems pacientams, negu kontrolinės grupės pacientams. RA, PsA ir AS IIB ir III fazės klinikiniuose tyrimuose su Simponi, limfomos atvejų dažnis pacientams, gydytiems golimumabu, buvo didesnis negu buvo tikimasi bendroje populiacijoje. Golimumabu gydytiems pacientams yra pastebėta leukemijos atvejų. Pacientams, sergantiems reumatoidiniu artritu, kai yra ilgai trunkanti, labai aktyvi uždegiminė liga, apsunkinanti rizikos įvertinimą, yra padidėjusi rizika susirgti limfoma ir leukemija.

Vaistiniam preparatui jau esant rinkoje, buvo pastebėti reti hepatospleninės T-ląstelių limfomos (HSTLL) atvejai kitais TNF blokuojančiais vaistiniais preparatais gydytiems pacientams (žr. 4.8 skyrių). Šio reto tipo T - ląstelių limfoma pasižymi labai agresyvia ligos eiga ir dažniausiai baigiasi mirtimi. Dauguma atvejų pasireiškė paaugliams arba jauniems suaugusiems vyrams, kurie beveik visada nuo uždegiminės storosios žarnos ligos kartu vartojo azatioprino (AZA) arba 6-merkaptopurino (6-MP). Būtina gerai apsvarstyti galimą AZA ar 6-MP ir golimumabo derinio vartojimo pavojų. TNF blokuojančiais vaistiniais preparatais gydomiems pacientams hepatospleninės T-ląstelių limfomos atsiradimo pavojaus negalima atmesti.

Kiti nei limfoma piktybiniai navikai

Kontroliuojamų IIB ir III fazės RA, PsA, AS ir OK gydymo Simponi klinikinių tyrimų duomenimis, kitų nei limfoma piktybinių navikų dažnis (išskyrus nemelanominį odos vėžį) buvo panašus tarp golimumabo ir kontrolinių grupių.

Storosios žarnos displazija arba karcinoma

Ar gydymas golimumabu turi įtakos storosios žarnos displazijos arba karcinomos išsivystymui, nėra žinoma. Visus opiniu kolitu sergančius pacientus, kuriems yra padidėjęs storosios žarnos displazijos arba karcinomos atsiradimo pavojus (pvz., ilgai lėtiniu opiniu kolitu arba pirminiu sklerozuojančiu cholangitu sergantys pacientai), arba storosios žarnos displazija arba karcinoma jau sirgusius pacientus būtina patikrinti dėl displazijos prieš pradedant gydymą ir reguliariai vėliau jų ligos eigoje. Šio patikrinimo metu, laikantis vietinių rekomendacijų, turi būti atlikta kolonoskopija ir paimta biopsija. Golimumabu gydomam pacientui pirmą kartą nustatčius displaziją, reikia atidžiai apsvarstyti individualią paciento gydymo naudą ir riziką bei apsvarstyti, ar gydymą toliau tęsti.

Žvalgomajame klinikiniame tyrime, kurio metu buvo vertinamas golimumabo vartojimas pacientams, sergantiems sunkia nepraeinančia astma, buvo gauta daugiau pranešimų apie piktybinius navikus pacientams, gydytiems golimumabu, lyginant su kontrolinės grupės pacientais (žr. 4.8 skyrių). Šio atradimo reikšmingumas nežinomas.

Žvalgomajame klinikiniame tyrime, kurio metu buvo vertinamas kito anti-TNF preparato infliksimabo vartojimas pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkia lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL), lyginant su kontroline grupe, buvo gauta daugiau pranešimų apie piktybinius navikus, dažniausiai plaučiuose ar galvoje ir kakle, pacientams, gydytiems infliksimabu. Visi pacientai praeityje daug rūkė. Todėl reikia atsargiai gydyti TNF antagonistais LOPL sergančius pacientus, taip pat pacientus, kuriems yra padidėjusi su intensyviu rūkymu susijusių piktybinių navikų rizika.

Odos vėžiai

NNF blokuojančiais vaistiniais preparatais, įskaitant golimumabą, gydytiems pacientams yra pastebėta melanoma ir Merkel'io ląstelių karcinoma (žr. 4.8 skyrių). Visiems pacientams, o ypač turintiems odos vėžio rizikos veiksnių, rekomenduojama periodiškai atlikti odos tyrimus.

Stazinis širdies nepakankamumas (SŠN)

TNF blokatoriais, tarp jų ir golimumabu, gydytiems pacientams buvo pastebėti stazinio širdies nepakankamumo (SŠN) pasunkėjimo ir pirmą kartą pasireiškusio SŠN atvejai. Kai kurie iš jų baigėsi mirtimi. Klinikinio tyrimo su kitu TNF antagonistu metu, buvo pastebėtas stazinio širdies nepakankamumo pasunkėjimas ir didesnis mirtingumas dėl SŠN. Golimumabo poveikis nebuvo tirtas pacientams, sergantiems SŠN. Golimumabo reikia atsargiai skirti pacientams, sergantiems lengvu širdies nepakankamumu (I/II NYHA klasė). Pacientai turi būti atidžiai stebimi ir tiems, kuriems išsivysto nauji arba pasunkėja širdies nepakankamumo simptomai, gydymas golimumabu turi būti nutrauktas (žr. 4.3 skyrių).

Neurologiniai reiškiniai

TNF blokuojančių preparatų, taip pat golimumabo, vartojimas siejamas su centrinės nervų sistemos demielinizuojančių sutrikimų, įskaitant išsėtinę sklerozę ir periferinius nervus demielinizuojančius sutrikimus, simptomų pasunkėjimo ir (arba) rentgenologiškai nustatomų naujų pasireiškimų atvejais. Prieš pradedant gydymą golimumabu, gydymo anti-TNF preparatais nauda ir rizika turi būti atidžiai apsvaistyta pacientams, kuriems jau yra demielinizuojančių sutrikimų arba jie neseniai prasidėjo. Jeigu šie sutrikimai išsivysto, golimumabo vartojimą reikia nutraukti (žr. 4.8 skyrių).

Chirurgija

Saugumo patirtis, golimumabu gydant pacientus, kuriems buvo atliktos chirurginės procedūros, įskaitant artroplastiką, yra ribota. Planuojant chirurginę procedūrą, omenyje reikia turėti ilgą vaistinio preparato pusinės eliminacijos periodą. Golimumabu gydomas pacientas, kuriam reikalinga operacija, turi būti atidžiai stebimas dėl infekcijų pavojaus ir turi būti imamasi tinkamų veiksmų.

Imunosupresija

Egzistuoja tikimybė, kad TNF blokatoriai, taip pat ir golimumabas, gali paveikti apsauginius mechanizmus, saugančius nuo infekcijų bei piktybinių navikų, nes TNF medijuoja uždegimą ir moduliuoja ląstelių imuninį atsaką.

Autoimuniniai procesai

Sąlyginis TNF- α trūkumas, sukeltas anti-TNF gydymo, gali būti autoimuninio proceso pradžia. Jei gydant golimumabu atsiranda simptomų, panašių į vilkligę ir aptinkama antikūnų prieš dvigrandę DNR, gydymą golimumabu reikia nutraukti (žr. 4.8 skyrių).

Hematologinės reakcijos

Gauta pranešimų apie pancitopenijos, leukopenijos, neutropenijos, agranulocitozės, aplazinės anemijos ir trombocitopenijos pasireiškimą vartojant TNF blokatorių, įskaitant golimumabą. Visiems pacientams reikia patarti nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos, jei pasireiškia kraujo diskrazijų požymiai ir simptomai (pvz., nepraeinantis karščiavimas, kraujosruvos, kraujavimas, blyškumas). Reikia svarstyti apie gydymo golimumabu nutraukimą pacientams, kuriems patvirtinamos reikšmingos hematologinės anomalijos.

TNF antagonistų vartojimas kartu su anakinra

Klinikinių tyrimų metu, anakinrą vartojant kartu su kitu TNF blokuojančiu preparatu etanerceptu, buvo pastebėtos sunkios infekcijos bei neutropenija, o klinikinė nauda nebuvo didesnė. Vertinant pagal nepageidaujamų reiškinių, pastebėtų gydant šiuo deriniu, pobūdį, panašaus toksinio poveikio galima tikėtis anakinrą vartojant kartu ir su kitais TNF blokuojančiais preparatais. Golimumabo derinys su anakinra nerekomenduojamas.

TNF antagonistų vartojimas kartu su abataceptu

Klinikinių tyrimų metu TNF antagonistų vartojimas kartu su abataceptu buvo susijęs su padidėjusia infekcijų, įskaitant sunkių, rizika, lyginant kai buvo vartojamas tik TNF antagonistas, o klinikinė nauda nebuvo didesnė. Golimumabo derinys su abataceptu nerekomenduojamas.

Vartojimas kartu su kitais biologiniais vaistiniais preparatais

Kaip golimumabo skirti kartu su kitais biologiniais vaistiniais preparatais, vartojamais toms pačioms būklėms gydyti, kaip ir golimumabas, informacijos nepakanka. Golimumabo skirti kartu su kitais biologiniais vaistiniais preparatais nerekomenduojama dėl padidėjusios infekcijų pavojaus galimybės ar dėl kitų galimų farmakologinių sąveikų.

Biologinių ligą modifikuojančių vaistų nuo reumato (LMVNR) keitimas

Gydymą vienu biologiniu vaistiniu preparatu keisti kitu biologiniu vaistiniu preparatu reikia atsargiai bei pacientus reikia toliau stebėti, nes sutapę biologinių vaistinių preparatų poveikiai gali padidinti nepageidaujamų reiškinių, tarp jų ir infekcijos, pavojų.

Vakcinavimas ar infekcinės kilmės vaistinės medžiagos

Pacientai, gydomi golimumabu, tuo pat metu gali būti vakcinuojami, išskyrus gyvosiomis vakcinomis (žr. 4.5 ir 4.6 skyrius). Apie NNF blokuojantį gydymą gaunančių pacientų atsaką į skiepijimą gyvosiomis vakcinomis ar į antrinę infekcijos perdavimą per gyvasias vakcinas duomenų yra nedaug. Skiepijimas gyvosiomis vakcinomis gali sukelti kliniškai pasireiškiančias infekcijas, tarp jų ir išplitusias infekcijas.

Kitoks infekcinės kilmės vaistinių medžiagų, tokių kaip gyvosios susilpnintos bakterijos (pvz., gydant vėžį šlapimo pūslės instiliacija BCG), vartojimas galėtų sukelti kliniškai pasireiškiančias infekcijas, tarp jų ir išplitusias infekcijas. Gydymo golimumabu metu infekcinės kilmės vaistinių medžiagų rekomenduojama neskirti.

Alerginės reakcijos

Preparatui jau esant rinkoje, pavartojus golimumabo buvo pastebėtos sunkios sisteminės padidėjusio jautrumo reakcijos (įskaitant anafilaksines reakcijas). Kai kurios iš jų pasireiškė po pirmosios golimumabo dozės. Jei pasireiškia anafilaksinė reakcija arba kitos sunkios alerginės reakcijos, golimumabo vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir pradėti atitinkamą gydymą.

Jautrumas lateksui

Užpildyto švirkštiklio arba užpildyto švirkšto adatos dangtelis yra pagamintas iš sausos natūralios gumos, kurios sudėtyje yra latekso ir gali sukelti alergines reakcijas lateksui jautriems pacientams.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams (≥ 65 metų)

III fazės RA, PsA, AS ir OK klinikinių tyrimų metu senyviems pacientams, kurių amžius 65 metai ar daugiau, vartojant golimumabo nebuvo pastebėta bendro nepageidaujamų reiškinių (NR), sunkių nepageidaujamų reiškinių (SNR) ir sunkių infekcijų skirtumo, lyginant su jaunesniais pacientais. Vis dėlto senyvus pacientus gydyti reikia atsargiai ir ypač kreipti dėmesį į infekcijų atsiradimą. Nr-ašinio SpA klinikiniame tyrime 45 metų amžiaus ir vyresni pacientai nedalyvavo.

Pacientams, kurių inkstų ir kepenų funkcija sutrikusi

Golimumabo tyrimų su pacientais, kuriems yra inkstų ar kepenų nepakankamumas, nebuvo atlikta. Golimumabo reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Skiepijimai

Rekomenduojama, kad, prieš pradedant gydymą golimumabu, jeigu įmanoma, vaikai būtų paskiepyti taip, kaip numato galiojantis skiepų kalendorius (žr. ankstesnį skyrelį „Vakcinavimas ar infekcinės kilmės vaistinės medžiagos“).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Sorbitolis

Simponi sudėtyje yra sorbitolio (E420). Pacientams, kuriems yra retas įgimtas sutrikimas fruktozės netoleravimas, reikia atsižvelgti į adityvų kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra sorbitolio (ar fruktozės), ir su maistu vartojamo sorbitolio (ar fruktozės) poveikį (žr. 2 skyrių).

Polisorbatas 80

Kiekviename Simponi užpildytame švirkšte yra 0,15 mg polisorbato 80 (E433). Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų (žr. 2 skyrių).

Vaistinio preparato vartojimo klaidų galimybė

Simponi 50 mg ir 100 mg stiprumai registruoti leisti po oda. Svarbu, kad būtų pasirenkamas reikiamas vaisto stiprumas, kad būtų suleista tiksli dozė, kaip nurodyta dozavimo poskyryje (žr. 4.2 skyrių). Reikia būti atidiems pasirenkant tinkamą stiprumą, kad pacientams nebūtų suleidžiama per maža arba per didelė dozė.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

Vartojimas kartu su kitais biologiniais vaistiniais preparatais

Golimumabo kartu su kitais biologiniais vaistiniais preparatais, kuriais gydomos tokios pačios būklės, kaip ir golimumabu, įskaitant anakinrą ir abataceptą, skirti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Gyvosios vakcinės ar infekcinės kilmės vaistinės medžiagos

Vartojant golimumabo, gyvomis vakcinomis skiepyti negalima (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).

Rekomenduojama golimumabo vartojimo metu infekcinės kilmės vaistinių medžiagų neskirti (žr. 4.4 skyrių).

Metotreksatas

Nors derinys su MTX sąlygoja didesnes pastovias mažiausias golimumabo koncentracijas pacientams, sergantiems RA, PsA ar AS, turimais duomenimis golimumabo ar MTX dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Kad išvengtų nėštumo, vaisingos moterys gydymosi golimumabu metu ir bent 6 mėnesius po paskutinės injekcijos turi naudotis tinkama kontracepcija.

Nėštumas

Turimas vidutinis kiekis prospektyviai surinktų duomenų apie nėštumo atvejus (maždaug 400), kurių metu buvo vartojama golimumabo, kai moterys pagimdė gyvus naujagimius ir kai yra žinomos nėštumų išeitys; tarp jų 220 atvejų vaistinio preparato buvo vartota pirmuoju nėštumo trimestru. Šiaurės Europoje atlikto populiacijos tyrimo duomenimis, apimančiais 131 nėštumo atvejį (ir 134 kūdikius), nustatyta 6/134 (4,5 %) didžiųjų įgimtų formavimosi ydų atvejai po to, kai moterys nėštumo metu vartojo Simponi, lyginant su 599/10 823 (5,5 %) atvejais, kai buvo vartota ne biologinių sisteminio poveikio vaistinių preparatų, ir su 4,6 % dažniu bendrojoje tyrimo populiacijoje. Pagal klaidinančius veiksnius koreguoto šansų santykio (ŠS) rodmuo buvo atitinkamai 0,79 (95 % PI 0,35-1,81) vartojusiųjų Simponi grupėje, lyginant su vartojusiomis ne biologinių sisteminio poveikio vaistinių preparatų, bei 0,95 ŠS rodmuo (95 % PI 0,42-2,16) vartojusiųjų Simponi grupėje, lyginant su bendrojoje populiacijoje nustatytu dažniu.

Dėl TNF slopinimo, golimumabo vartojimas nėštumo metu gali paveikti normalų naujagimio imuninį atsaką. Tyrimų su gyvūnais duomenys nerodo tiesioginio ar netiesioginio žalingo poveikio nėštumui,

embriono arba vaisiaus vystymuisi, gimdymui ar naujagimio vystymuisi (žr. 5.3 skyrių). Turimi klinikinės patirties duomenys yra riboti. Golimumabo nėštumo metu turi būti skiriamas tik tuomet, jeigu tai tikrai reikalinga.

Golimumabas praeina per placentos barjerą. Po gydymo TNF blokuojančiais monokloniniais antikūnais nėštumo metu gydytos motinos naujagimio serume antikūnų buvo randama iki 6 mėnesių. Dėl to tokiems naujagimiams gali būti padidėjęs infekcijų pavojus. Kūdikiams, kurie motinos iščiose buvo paveikti golimumabu, gyvųjų vakcinų leisti nerekomenduojama 6 mėnesius po paskutinės golimumabo injekcijos motinai nėštumo metu (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Žindymas

Nežinoma, ar golimumabas išsiskiria į žmogaus pieną ir, ar prarijus, sistemiškai absorbuojamas. Golimumabas patenka į beždžionių patelių pieną, ir, kadangi, žmogaus imunoglobulinai išsiskiria į pieną, moterys, vartojančios golimumabą ir bent 6 mėnesius po gydymo pabaigos, žindyti negali.

Vaisingumas

Golimumabo poveikio vaisingumui tyrimai su gyvūnais neatlikti. Su pelėmis atlikti analogiško antikūno, kuris selektyviai slopina pelių TNF alfa funkcinį aktyvumą, poveikio vaisingumui tyrimai su vaistiniu preparatu susijusio poveikio neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Simponi gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus veikia silpnai. Nepaisant to, po Simponi vartojimo gali pradėti svaigti galva (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Pagrindinių RA, PsA, AS, nr-ašinio SpA ir OK klinikinių tyrimų kontroliuojamojo periodo metu dažniausios nepageidaujamos reakcijos (NR) buvo viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, pastebėtos 12,6 % golimumabu gydytų pacientų, lyginant su 11,0 % kontrolinės grupės pacientų. Sunkiausios NR į golimumabą buvo sunkios infekcinės ligos (tarp jų sepsis, pneumonija, TB, invazinės grybelinės ir oportunistinės infekcijos), demielinizuojantys sutrikimai, HBV infekcijos suaktyvėjimas, SŠN, autoimuniniai procesai (į vilkligę panašus sindromas), hematologinės reakcijos, sunkios sisteminės padidėjusio jautrumo (įskaitant anafilaksinę) reakcijos, vaskulitas, limfoma ir leukemija (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

NR, pastebėtos klinikinių golimumabo tyrimų metu ir visame pasaulyje vaistiniam preparatui esant rinkoje, yra išvardintos 2 lentelėje. Tam tikros organų sistemų klasės NR yra suskirstytos pagal dažnį, naudojant tokius apibūdinimus: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$); labai retas ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvieno dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

2 lentelė
NR sąrašas lentelėje

Infekcijos ir infestacijos	
Labai dažnas	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija (nazofaringitas, faringitas, laringitas ir rinitas)
Dažnas	Bakterinės infekcijos (tokios kaip celiulitas), apatinių kvėpavimo takų infekcija (tokia kaip pneumonija), virusinės infekcijos (tokios kaip gripas ir pūslelinė), bronchitas, sinusitas, paviršinės grybelinės infekcijos, abscesas
Nedažnas	Sepsis, įskaitant septinį šoką, pielonefritas

	Retas	Tuberkuliozė, oportunistinės infekcijos (tokios kaip invazinės grybelinės infekcijos [histoplazmozė, kokcidioidomikozė, pneumocistozė], bakterinė, atipinė mikobakterinė ir pirmuonių infekcija), hepatito B atsinaujinimas, bakterinis artritas, infekcinis bursitas
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai	Nedažnas	Neoplazmos (tokios kaip odos vėžys, žvyninių ląstelių karcinoma ir melanocitinis apgamas)
	Retas	Limfoma, leukemija, melanoma, Merkel'io ląstelių karcinoma
	Dažnis nežinomas	Hepatospleninė T-ląstelių limfoma*, Kapoši sarkoma
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Dažnas	Leukopenija (įskaitant neutropeniją), anemija
	Nedažnas	Trombocitopenija, pancitopenija
	Retas	Aplazinė anemija, agranulocitozė
Imuninės sistemos sutrikimai	Dažnas	Alerginės reakcijos (bronchospazmas, padidėjęs jautrumas, dilgėlinė), autoantikūnų atsiradimas
	Retas	Sunkios sisteminės padidėjusio jautrumo reakcijos (įskaitant anafilaksines reakcijas), vaskulitas (sisteminis), sarkoidozė
Endokrininiai sutrikimai	Nedažnas	Skydliaukės sutrikimai (tokie kaip hipotiroidizmas, hipertiroidizmas ir gūžys)
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Nedažnas	Gliukozės kiekio kraujyje padidėjimas, lipidų kiekio kraujyje padidėjimas
Psichikos sutrikimai	Dažnas	Depresija, nemiga
Nervų sistemos sutrikimai	Dažnas	Galvos svaigimas, galvos skausmas, parestezija
	Nedažnas	Pusiausvyros sutrikimai
	Retas	Demielinizuojantys (centrinės ir periferinės nervų sistemos) sutrikimai, skonio pojūčio sutrikimas
Akių sutrikimai	Nedažnas	Regėjimo sutrikimai (tokie kaip neryškus matymas ir sumažėjęs regėjimo aštrumas), konjunktyvitas, akių alergija (niežėjimas ir sudirginimas)
Širdies sutrikimai	Nedažnas	Aritmija, ischeminiai vainikinės arterijos sutrikimai
	Retas	Stazinis širdies nepakankamumas (prasidėjęs ar pasunkėjęs)
Kraujagyslių sutrikimai	Dažnas	Hipertenzija
	Nedažnas	Trombozė (giliųjų venų ir aortos), karščio pylimas
	Retas	<i>Raynaud</i> fenomenas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dažnas	Bronchų astma ir susiję simptomai (tokie kaip švokštimas ir bronchų hiperaktyvumas)
	Nedažnas	Intersticinė plaučių liga
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažnas	Dispepsija, virškinimo trakto ir pilvo skausmas, pykinimas, virškinimo trakto uždegiminiai sutrikimai (tokie kaip gastritas ir kolitas), stomatitas
	Nedažnas	Vidurių užkietėjimas, gastroezofaginio reflukso liga

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Dažnas	Padidėjęs alaninaminotransferazės kiekis, padidėjęs aspartataminotransferazės kiekis
	Nedažnas	Cholelitiazė, kepenų sutrikimai
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnas	Niežėjimas, išbėrimas, alopecija, dermatitas
	Nedažnas	Pūslinės odos reakcijos, psoriazė (prasidėjusi ar anksčiau buvusios psoriazės pablogėjimas, delnų/pėdų ir pustulinė), dilgėlinė
	Retas Dažnis nežinomas	Lichenoidinės reakcijos, odos lupimasis, vaskulitas (odos) Dermatomiozito simptomų pasunkėjimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Retas	I vilkligę panašus sindromas
	Retas	Šlapimo pūslės sutrikimai, inkstų veiklos sutrikimas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Retas	Šlapimo pūslės sutrikimai, inkstų veiklos sutrikimas
	Nedažnas	Krūties sutrikimai, menstruacijų sutrikimai
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Dažnas	Karščiavimas, astenija, injekcijos vietos reakcija (tokios kaip injekcijos vietos eritema, dilgėlinė, sukietėjimas, skausmas, kraujosruva, niežėjimas, sudirginimas ir parestezija), diskomfortas krūtinėje
	Retas	Pablogėjęs gijimas
Sužalojimai, apsinaudijimai ir procedūrų komplikacijos	Dažnas	Kaulų lūžiai

* pastebėta vartojant kitus TNF blokuojančius preparatus.

Šiame skyriuje stebėsenos trukmės mediana (maždaug 4 metai) įprastai pateikiama visoms golimumabo indikacijoms. Kur golimumabo skyrimas yra aprašytas pagal dozę, stebėsenos trukmės mediana yra skirtinga (maždaug 2 metai vartojant 50 mg dozę ir maždaug 3 metai – 100 mg dozę), kadangi pacientams dozės galėjo būti keičiamos viena kita.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Infekcijos

Pagrindinių klinikinių tyrimų kontroliuojamojo periodo metu dažniausia nepageidaujama reakcija buvo viršutinių kvėpavimo takų infekcija, pastebėta 12,6 % golimumabu gydytų pacientų (dažnis per 100 tiriamųjų metų: 60,8; 95 % PI: 55,0; 67,1), lyginant su 11,0 % kontrolinės grupės pacientų (dažnis per 100 tiriamųjų metų: 54,5; 95 % PI: 46,1; 64,0). Kontroliuojamose ir nekontroliuojamose klinikinių tyrimų dalyse, kai stebėsenos trukmės mediana buvo maždaug 4 metai, viršutinių kvėpavimo takų infekcijų dažnis golimumabu gydytiems pacientams buvo 34,9 reiškinio per 100 tiriamųjų metų; 95 % PI: 33,8; 36,0.

Pagrindinių klinikinių tyrimų kontroliuojamojo periodo metu infekcijos buvo pastebėtos 23,0 % golimumabu gydytų pacientų (dažnis per 100 tiriamųjų metų: 132,0; 95 % PI: 123,3; 141,1), lyginant su 20,2 % kontrolinės grupės pacientų (dažnis per 100 tiriamųjų metų: 122,3; 95 % PI: 109,5; 136,2). Kontroliuojamose ir nekontroliuojamose klinikinių tyrimų dalyse, kai stebėsenos trukmės mediana buvo maždaug 4 metai, infekcijų dažnis golimumabu gydytiems pacientams buvo 81,1 reiškinio per 100 tiriamųjų metų; 95 % PI: 79,5; 82,8.

RA, PsA, AS ir nr-ašinio SpA klinikinių tyrimų kontroliuojamojo periodo metu sunkios infekcijos buvo stebėtos 1,2 % golimumabu gydytų pacientų ir 1,2 % kontrolinės grupės pacientų. RA, PsA, AS

ir nr-ašinio SpA klinikinių tyrimų kontroliuojamojo periodo metu sunkių infekcijų dažnis stebėsenos laikotarpiu per 100 tiriamųjų metų golimumabo 100 mg grupėje buvo 7,3 (95 % PI: 4,6; 11,1), golimumabo 50 mg grupėje – 2,9 (95 % PI: 1,2; 6,0), o placebo grupėje – 3,6 (95 % PI: 1,5; 7,0). Golimumabo indukcijos klinikinių tyrimų su OK sergančiais pacientais kontroliuojamojo periodo metu sunkios infekcijos buvo stebėtos 0,8 % golimumabu gydytų pacientų ir 1,5 % kontroliniu preparatu gydytų pacientų. Golimumabu gydytiems pacientams pastebėtos sunkios infekcijos buvo tuberkuliozė, bakterinės infekcijos, įskaitant sepsį ir pneumoniją, invazinės grybelinės infekcijos ir kitos oportunistinės infekcijos. Kai kurios šių infekcijų buvo mirtinos. Pagrindinių klinikinių tyrimų kontroliuojamose ir nekontroliuojamose dalyse, kai stebėsenos trukmės mediana buvo iki 3 metų, didesnis sunkių infekcijų, įskaitant oportunistines infekcijas ir TB, dažnis buvo stebėtas golimumabo 100 mg doze gydytiems pacientams, lyginant su gydytaisiais golimumabo 50 mg doze. Visų sunkių infekcijų dažnis per 100 tiriamųjų metų golimumabo 100 mg doze gydytiems pacientams buvo 4,1 (95 % PI: 3,6; 4,5), o golimumabo 50 mg doze – 2,5 (95 % PI: 2,0; 3,1).

Piktybiniai navikai

Limfoma

Pagrindinių klinikinių tyrimų metu golimumabu gydytiems pacientams limfomos dažnis buvo didesnis, nei tikėtinas bendrojoje populiacijoje. Šių klinikinių tyrimų kontroliuojamųjų ir nekontroliuojamųjų dalių metu, kai stebėsenos trukmės mediana buvo iki 3 metų, didesnis limfomos dažnis buvo stebėtas golimumabo 100 mg doze gydytiems pacientams, lyginant su gydytaisiais golimumabo 50 mg doze. Limfoma buvo nustatyta 11 tiriamųjų (1 gydymo golimumabo 50 mg doze grupėje ir 10 - golimumabo 100 mg grupėje), jos dažnis (95 % PI) stebėjimo laikotarpiu per 100 tiriamųjų metų golimumabo 50 mg grupėje buvo 0,03 (0,00; 0,15) reiškinio, golimumabo 100 mg grupėje – 0,13 (0,06; 0,24) reiškinio, o placebo grupėje – 0,00 (0,00; 0,57). Dauguma limfomų išsivystė klinikinio tyrimo GO-AFTER metu, į kurį buvo įtraukti jau anksčiau gydyti anti-TNF vaistiniais preparatais, ilgiau sirgę pacientai, arba kurių liga buvo labiau atspari gydymui (žr. 4.4 skyrių).

Kiti nei limfoma piktybiniai navikai

Pagrindinių klinikinių tyrimų kontroliuojamojo periodo bei maždaug 4 metų trukmės stebėsenos laikotarpio metu kitokių, nei limfoma, piktybinių navikų (išskyrus nemelanominį odos vėžį) dažnis gydymo golimumabu ir kontrolinėje grupėse buvo panašus. Maždaug 4 metų trukmės stebėsenos laikotarpio metu kitokių, nei limfoma, piktybinių navikų (išskyrus nemelanominį odos vėžį) dažnis buvo panašus į dažnį bendrojoje populiacijoje.

Pagrindinių klinikinių tyrimų kontroliuojamojo ir nekontroliuojamojo periodų, kai stebėsenos mediana buvo iki 3 metų, metu nemelanominis odos vėžys buvo diagnozuotas 5 placebo grupės, 10 golimumabo 50 mg dozės grupės bei 31 golimumabo 100 mg dozės grupės tiriamųjų, jo dažnis (95 % PI) per 100 tiriamųjų stebėjimo metų buvo 0,36 (0,26; 0,49) atvejų sudėtinėje golimumabo grupėje ir 0,87 (0,28; 2,04) atvejų placebo grupėje.

Pagrindinių klinikinių tyrimų kontroliuojamojo ir nekontroliuojamojo periodų, kai stebėsenos mediana buvo iki 3 metų, metu kiti, nei melanoma, nemelanominis odos vėžys ir limfoma, piktybiniai navikai buvo diagnozuoti 5 placebo grupės, 21 golimumabo 50 mg dozės grupės bei 34 golimumabo 100 mg dozės grupės tiriamųjų, jų dažnis (95 % PI) per 100 tiriamųjų stebėsenos metų buvo 0,48 (0,36; 0,62) atvejo sudėtinėje golimumabo grupėje ir 0,87 (0,28; 2,04) atvejo placebo grupėje (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimai, gauti iš astmos klinikinių tyrimų

Žvalgomajame klinikiniame tyrime dalyvavusiems sunkia nuolatine astma sergantiems pacientams buvo paskirta poodinė įsotinamoji golimumabo dozė (150 % paskirtos gydomosios dozės) 0-ą savaitę, po kurios buvo skiriamos 200 mg, 100 mg arba 50 mg golimumabo dozės po oda kas 4 savaites iki 52-osios savaitės. Aštuoni piktybinių navikų atvejai buvo pastebėti kombinuotoje golimumabo grupėje (n = 230) ir nei vieno tokio atvejo placebo grupėje (n = 79). 1 pacientui pasireiškė limfoma, 2 pacientams – nemelanominis odos vėžys ir 5 pacientams – kiti piktybiniai navikai. Jokio piktybinių navikų tipo specifinio susigrupavimo nepastebėta.

Placebu kontroliuojamoje tyrimo dalyje visų piktybinių navikų dažnis (95 % PI) stebėjimo laikotarpiu per 100 tiriamųjų metų buvo 3,19 (1,38; 6,28) golimumabo grupėje. Šiame tyrime stebėjimo laikotarpiu per 100 tiriamųjų metų golimumabo grupėje limfomos dažnis (95 % PI) buvo 0,40 (0,01; 2,20), nemelanominio odos vėžio – 0,79 (0,10; 2,86) ir kitų piktybinių navikų – 1,99 (0,64; 4,63). Placebo grupėje šių piktybinių navikų dažnis (95 % PI) stebėjimo laikotarpiu per 100 tiriamųjų metų buvo 0,00 (0,00; 2,94). Šio atradimo reikšmingumas nežinomas.

Neurologiniai reiškiniai

Pagrindinių klinikinių tyrimų kontroliuojamojo ir nekontroliuojamojo periodų metu, kai stebėsenos mediana buvo iki 3 metų, didesnis demielinizacijos dažnis buvo stebėtas golimumabo 100 mg doze gydytiems pacientams, lyginant su gydytaisiais golimumabo 50 mg doze (žr. 4.4 skyrių).

Kepenų fermentų kiekio padidėjimas

Pagrindinių RA ir PsA klinikinių tyrimų kontroliuojamojo periodo metu buvo nedidelio ALT kiekio padidėjimo (> 1 ir < 3 kartus aukščiau už viršutinę normos ribą (VNR)) dažnis golimumabo ir kontrolinės grupės pacientams buvo panašus (22,1 % - 27,4 % pacientų); AS ir nr-ašinio SpA klinikinių tyrimų metu nedidelis ALT kiekio padidėjimas buvo dažnesnis golimumabu gydytiems pacientams (26,9 %), negu kontrolinės grupės pacientams (10,6 %). Pagrindinių RA ir PsA klinikinių tyrimų kontroliuojamojo ir nekontroliuojamojo periodų metu, kai stebėsenos mediana buvo maždaug 5 metai, nedidelio ALT kiekio padidėjimo dažnis golimumabu gydytiems pacientams ir kontrolinės grupės pacientams buvo panašus. Golimumabo indukcijos pagrindinių klinikinių tyrimų su OK sergančiais pacientais kontroliuojamojo periodo metu nedidelio ALT kiekio padidėjimo (> 1 ir < 3 kartus aukščiau už VNR) dažnis golimumabo ir kontrolinės grupės pacientams buvo panašus (atitinkamai, 8,0 % ir 6,9 %). Pagrindinių OK klinikinių tyrimų kontroliuojamojo ir nekontroliuojamojo periodų metu, kai stebėsenos trukmės mediana buvo maždaug 2 metai, pacientų, kuriems ALT kiekis padidėjo nedaug, dalis iš OK tyrimo palaikomojo gydymo fazės metu golimumabu gydytų pacientų buvo 24,7 %.

Pagrindinių RA ir AS klinikinių tyrimų kontroliuojamojo periodo metu ALT kiekio padidėjimas ≥ 5 kartus už VNR buvo nedažnas ir daugiau pasitaikė golimumabu gydytiems pacientams (0,4 % - 0,9 %), lyginant su kontrolinės grupės pacientais (0,00 %). Ši tendencija psoriazinio artrito populiacijoje nebuvo pastebėta. Pagrindinių RA, PsA ir AS klinikinių tyrimų kontroliuojamojo ir nekontroliuojamojo periodų metu, kai stebėsenos mediana buvo 5 metai, ALT kiekio padidėjimo ≥ 5 kartus už VNR dažnis golimumabu gydytiems ir kontrolinės grupės pacientams buvo panašus. Įprastai toks kiekio padidėjimas buvo besimptomis ir nukrypimas sumažėdavo arba praeidavo tęsiant ar nutraukiant golimumabo vartojimą arba pakeičiant kartu skiriamų vaistinių preparatų derinį. Nr-ašinio SpA tyrimo (iki 1 metų trukmės) kontroliuojamojo ir nekontroliuojamojo periodų metu tokių atvejų nepastebėta. Golimumabo indukcijos pagrindinių klinikinių tyrimų su OK sergančiais pacientais kontroliuojamojo periodo metu ALT kiekio padidėjimo ≥ 5 kartus už VNR dažnis golimumabu ir placebo gydytiems pacientams buvo panašus (atitinkamai, 0,3 % ir 1,0 %). Pagrindinių OK klinikinių tyrimų kontroliuojamojo ir nekontroliuojamojo periodų metu, kai stebėsenos trukmės mediana buvo maždaug 2 metai, pacientų, kuriems ALT kiekis padidėjo ≥ 5 kartus už VNR, dalis iš OK tyrimo palaikomojo gydymo fazės metu golimumabu gydytų pacientų buvo 0,8 %.

Pagrindinių RA, PsA, AS ir nr-ašinio SpA klinikinių tyrimų metu vienam RA tyrime dalyvavusiam pacientui, kuriam jau buvo kepenų sutrikimų ir kuris vartojo tyrimo rezultatus galinčius iškreipti vaistinius preparatus, skyrus golimumabą, pasireiškė neinfekcinis hepatitas kartu su gelta, kuris baigėsi mirtimi. Golimumabo įtaka, kaip prisidedančio ar sunkinančio faktoriaus, negali būti atmesta.

Injekcijos vietos reakcijos

Pagrindinių klinikinių tyrimų kontroliuojamojo periodo metu injekcijos vietos reakcijos pasireiškė 5,4 % golimumabu gydytų pacientų, lyginant su 2,0 % kontrolinės grupės pacientų. Antikūnų prieš golimumabą buvimas gali padidinti injekcijos vietos reakcijų riziką. Didžiausia dalis injekcijos vietos reakcijų buvo lengvos arba vidutinio sunkumo ir dažniausiai pasireiškė injekcijos vietos eritema. Bendrai, dėl injekcijos vietos reakcijų neprireikė nutraukti vaistinio preparato vartojimo.

Kontroliuojamųjų IIb ir (arba) III fazės RA, PsA, AS, nr-ašinio SpA, sunkios nuolatinės astmos klinikinių tyrimų metu bei II ir III fazės OK klinikinių tyrimų metu nė vienam golimumabu gydytam pacientui nepasireiškė anafilaksinė reakcija.

Autoimuniniai antikūnai

Pagrindinių klinikinių tyrimų kontroliuojamojo ir nekontroliuojamojo periodų metu bei per vienerius stebėsenos metus 3,5 % golimumabu gydytų pacientų ir 2,3 % kontrolinės grupės pacientų buvo nustatyti nauji ANA-teigiami atvejai (titrai - 1:160 ar didesni). Anti-dgDNR antikūnų po vienerių stebėsenos metų nustatyta 1,1 % pacientų, kuriems gydymo pradžioje anti-dgDNR nebuvo.

Vaikų populiacija

Opinis kolitas

Golimumabo saugumas buvo tirtas III fazės tyrime su 69-iais 4–17 metų pacientais, sergančiais vidutinio sunkumo ar sunkiu aktyviu opiniu kolitu. Šiame tyrime stebėtos nepageidaujamos reakcijos atitiko nustatytus golimumabo saugumo duomenis OK sergantiems suaugusiems pacientams.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Vienkartinės iki 10 mg/kg dozės į veną buvo vartojamos klinikinio tyrimo metu ir toksiškumas, dėl kurio reikėtų riboti dozę, nepasireiškė. Perdozavus, rekomenduojama stebėti pacientą, ar nepasireikš bet kokios nepageidaujamų reakcijų požymiai ar simptomai ir nedelsiant turi būti pradėtas tinkamas simptominis gydymas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, tumoro nekrozės faktoriaus alfa (TNF α) inhibitoriai, ATC kodas – L04AB06

Veikimo mechanizmas

Golimumabas - žmogaus monokloninis antikūnas, kuris labai specifiskai jungiasi ir sudaro stabilūs kompleksus su tirpiomis ir biologiškai aktyviomis transmembraninio žmogaus TNF α formomis, o tai neleidžia TNF α prisijungti prie jo receptoriaus.

Farmakodinaminės savybės

Golimumabui surišus žmogaus TNF, buvo neutralizuota TNF α sukelta žmogaus endotelio ląstelių adhezinės molekulės E-selektino, kraujagyslių ląstelių adhezijos molekulės (KLAM)-1 ir tarpląstelinės adhezinės molekulės (TLAM)-1 ląstelės paviršiaus ekspresija.

In vitro, TNF sukelta interleukino (IL)-6, IL-8 ir granulocitų-makrofagų kolonijas stimuliuojančio faktoriaus (GM-KSF) sekrecija iš žmogaus endotelio ląstelių taip pat buvo slopinama golimumabo.

Stebėtas C reaktyviojo baltymo (CRP) lygio pagerėjimas, palyginus su placebo grupe, ir gydant Simponi, nuo gydymo pradžios reikšmingai sumažėjo IL-6, ILAM-1, matrikso-metaloproteinazės (MMP)-3 ir kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (KEAF) kiekis kraujo serume lyginant su kontroliniu gydymu. Taip pat, RA ir AS sergantiems pacientams sumažėjo TNF α kiekis, o psoriazinio artrito sergantiems pacientams sumažėjo IL-8 kiekis. Pradėjus gydymą Simponi, šie pokyčiai buvo pastebėti pirmojo vertinimo metu (4-ą savaitę) ir išliko 24 savaites.

Klinikinis veiksmingumas

Suaugusiųjų reumatoidinis artritas

Simponi veiksmingumas buvo įrodytas trijuose daugiacentriuose, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotuose, placebo kontroliuojamuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo daugiau kaip 1500 pacientų, ≥ 18 metų amžiaus, kurie bent 3 mėnesius prieš atranką sirgo vidutinio sunkumo arba sunkiu aktyviu RA, diagnozuotu pagal Amerikos reumatologijos kolegijos (ARK) kriterijus. Šių pacientų bent 4 sąnariai buvo sutinę ir 4 sąnariai buvo skausmingi. Kas 4 savaites po oda buvo leidžiamas Simponi arba placebo.

GO-FORWARD tyrime buvo vertinami 444 pacientai, kurie sirgo aktyviu RA nepaisant, vartojamos mažiausiai 15 mg/per savaitę MTX dozės ir kurie anksčiau nebuvo gydyti anti-TNF preparatu. Pacientams buvo skiriama placebo ir MTX derinys, 50 mg Simponi ir MTX derinys, 100 mg Simponi ir MTX derinys arba 100 mg Simponi ir placebo derinys. Placebo ir MTX derinį vartojusiems pacientams šis gydymas po 24-osios savaitės buvo pakeistas 50 mg Simponi ir MTX deriniu. Nuo 52-osios savaitės pacientai pradėjo dalyvauti atviraime ilgalaikame tyrimo tęsinyje.

GO-AFTER tyrime buvo vertinti 445 pacientai, kurie anksčiau buvo gydyti vienu ar daugiau anti-TNF preparatu – adalimumabu, etanerceptu arba infliksimabu. Pacientams atsitiktine tvarka buvo skiriamas placebo, 50 mg Simponi arba 100 mg Simponi. Tyrimo metu pacientams buvo leista tęsti gydymą ligą modifikuojančiais vaistais nuo reumato (LMVNR) - MTX, sulfasalazinu (SSZ) ir/arba hidroksichlorokvinu (HQC). Nurodytos ankstesnio gydymo anti-TNF preparatais nutraukimo priežastys buvo veiksmingumo stoka (58 %), netoleravimas (13 %) bei/ar kitos priežastys, nesusiję su saugumu ar veiksmingumu (29 %, dažniausiai - finansinės priežastys).

GO-BEFORE tyrime buvo vertinti 637 aktyviu RA sirgę pacientai, kurie nebuvo vartoję MTX ir nebuvo gydyti anti-TNF preparatu. Pacientams atsitiktine tvarka buvo paskirta vartoti arba placebo + MTX, arba Simponi 50 mg + MTX, arba Simponi 100 mg + MTX, arba Simponi 100 mg + placebo. 52-ąją savaitę pacientai pradėjo atvirą ilgalaikį tyrimo tęsinį, kurio metu vartojusiems placebo + MTX ir turėjusiems bent 1 skaudamą ar patinusį sąnarį pacientams šis gydymas buvo pakeistas gydymu Simponi 50 mg + MTX.

(Bendri) pagrindiniai GO-FORWARD tyrimo tikslai buvo pacientų, kuriems 14-ąją savaitę pasireiškė atsakas pagal ARK 20, dalis procentais ir būklės pagerėjimas 24-ąją savaitę pagal sveikatos vertinimo klausimyną (SVK), lyginant su būkle gydymo pradžioje. Pagrindinis GO-AFTER tyrimo tikslas buvo pacientų, kuriems 14-ąją savaitę pasireiškė atsakas pagal ARK 20, dalis procentais. (Bendri) pagrindiniai GO-BEFORE tyrimo tikslai buvo pacientų, kuriems 24-ąją savaitę pasireiškė atsakas pagal ARK 50, dalis procentais ir van der Heijde modifikuoto Sharp (vdH-S) balų pokytis 52-ąją savaitę, lyginant su balais gydymo pradžioje. Kartu su pagrindiniais tyrimo tikslais papildomai buvo įvertinamas gydymo Simponi poveikis artrito požymiams ir simptomams, radiografiniam atsakui, fizinei funkcijai ir su sveikata susijusiai gyvenimo kokybei.

Klinikinių tyrimų GO-FORWARD ir GO-BEFORE metu iki 104-osios savaitės ir klinikinio tyrimo GO-AFTER metu iki 24-osios savaitės skiriant 50 mg ir 100 mg Simponi derinius su MTX, kliniškai reikšmingo veiksmingumo skirtumo iš esmės nepastebėta. Kiekvieno iš paminėtų RA klinikinių tyrimų ilgalaikio pratęsimo metu, atsižvelgiant į tyrimo schemą, tyrimą atliekantis gydytojas savo nuožiūra galėjo keisti 50 mg ir 100 mg Simponi dozes vieną kita.

Požymiai ir simptomai

Pagrindiniai ARK rezultatai 14-ąją, 24-ąją ir 52-ąją savaitėmis, vartojant Simponi 50 mg dozę GO-FORWARD, GO-AFTER ir GO-BEFORE tyrimų metu, yra nurodyti 3 lentelėje ir aprašyti toliau. Atsakas buvo stebėtas pirmojo vertinimo metu (4-ą savaitę) po gydymo Simponi pradžios.

Iš 89 tiriamųjų, kurie buvo GO-FORWARD tyrimo metu randomizuoti vartoti 50 mg Simponi ir MTX derinį, 104-ąją savaitę vis dar buvo gydomi 48 tiriamieji. Iš jų 104-ąją savaitę atsakas pagal ARK 20 buvo 40 pacientų, pagal ARK 50 – 33 pacientams, o pagal ARK 70 – 24 pacientams. Šiame tyrimo

likusiems dalyvauti ir gydytiems Simponi pacientams nuo 104-osios iki 256-osios savaitės buvo stebėti panašūs ARK 20/50/70 atsakų dažniai.

GO-AFTER tyrimo metu pacientų, kuriems buvo atsakas pagal ARK 20, skaičius procentais buvo didesnis gydytiems Simponi, negu gydytiems placebo, nepriklausomai nuo priežasties, dėl kurios buvo nutrauktas ankstesnis gydymas vienu ar keliais anti-TNF preparatais.

3 lentelė
Pagrindiniai tyrimų GO-FORWARD, GO-AFTER ir GO-BEFORE kontroliuotų dalių veiksmingumo rezultatai

	GO-FORWARD Aktyvus RA, nepaisant gydymo MTX		GO-AFTER Aktyvus RA, anksčiau gydytas vienu ar daugiau anti-TNF preparatu		GO-BEFORE Aktyvus RA, negydytas MTX	
	Placebas + MTX	Simponi 50 mg + MTX	Placebas	Simponi 50 mg	Placebas + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n ^a	133	89	150	147	160	159
Pacientai, kuriems buvo atsakas į gydymą (%)						
ARK 20						
14-oji savaitė	33 %	55 %*	18 %	35 %*	NA	NA
24-oji savaitė	28 %	60 %*	16 %	31 % p = 0,002	49 %	62 %
52-oji savaitė	NA	NA	NA	NA	52 %	60 %
ARK 50						
14-oji savaitė	10 %	35 %*	7 %	15 % p = 0,021	NA	NA
24-oji savaitė	14 %	37 %*	4 %	16 %*	29 %	40 %
52-oji savaitė	NA	NA	NA	NA	36 %	42 %
ARK 70						
14-oji savaitė	4 %	14 % p = 0,008	2 %	10 % p = 0,005	NA	NA
24-oji savaitė	5 %	20 %*	2 %	9 % p = 0,009	16 %	24 %
52-oji savaitė	NA	NA	NA	NA	22 %	28 %

^a n atspindi atsitiktinai atrinktus pacientus; pacientų skaičius, vertintas pagal kiekvieną tyrimo tikslą, gali kisti priklausomai nuo vertinimo laiko

* p ≤ 0,001

NA: Neaktualu

Tyrimė GO-BEFORE dalyvavusių pacientų, sirgusių vidutinio sunkumo arba sunkiu reumatoidiniu artritu (sudėtinė Simponi 50 mg ir 100 mg + MTX grupė palyginta su vienu MTX pagal ARK 50), pagrindinė analizė 24-ąją savaitę nebuvo statistiškai svarbi (p = 0,053). 52-ąją savaitę bendrojoje populiacijoje, Simponi 50 mg + MTX vartojusiųjų grupėje pacientų dalis procentais, kuriai pasireiškė ARK atsakas, paprastai buvo didesnė, bet ne reikšmingai skirtinga, lyginant su viena MTX vartojusiais pacientais (žr. 3 lentelę). Buvo atliktos papildomos analizės pogrupiuose, atspindinčiuose nurodytą sunkiu, aktyviu ir progresuojančiu RA sergančių pacientų populiaciją. Bendrai paėmus, buvo įrodytas didesnis Simponi 50 mg + MTX poveikis už vieno MTX poveikį nurodytoje populiacijoje, lyginant su bendrąja populiacija.

GO-FORWARD ir GO-AFTER tyrimuose, kliniškai reikšmingas ir statistiškai reikšmingas atsakas ligos aktyvumo skalėje (LAS)28 buvo stebimas kiekvienu iš anksto nustatytu laikotarpiu 14-ą ir 24-ą savaitę (p ≤ 0,001). Pacientams, kurie buvo gydomi Simponi nuo pat randomizacijos klinikinio tyrimo pradžioje, atsakas ligos aktyvumo skalėje (LAS)28 išliko iki 104-osios savaitės. Šiame tyrimė

likusiems dalyvauti ir gydytiems Simponi pacientams nuo 104-osios iki 256-osios savaitės buvo stebėtas panašus LAS28 atsakas.

Tyrimo GO-BEFORE metu buvo matuojamas pagrindinis klinikinis atsakas, apibrėžtas kaip ARK 70 atsako palaikymas 6 mėnesius iš eilės. 52-ąją savaitę 15 % Simponi 50 mg + MTX grupės pacientų pasiekė pagrindinį klinikinį atsaką, lyginant su 7 % pacientų placebo + MTX grupėje ($p = 0,018$). Iš 159 tiriamųjų, randomizuotų vartoti Simponi 50 mg + MTX, 104-ąją savaitę vis dar buvo gydomi 96 tiriamieji. Iš jų 104-ąją savaitę atsakas pagal ARK 20 buvo 85 pacientams, pagal ARK 50 – 66 pacientams, o pagal ARK 70 – 53 pacientams. Šiame tyrime likusiems dalyvauti ir gydytiems Simponi pacientams nuo 104-osios iki 256-osios savaitės buvo stebėti panašūs atsakų ARK 20/50/70 dažniai.

Rentgenologinis atsakas

Tyrimo GO-BEFORE vdH-S balo pokytis nuo pradinio, struktūrinio pažeidimo sudėtinis balas, kuris, rentgenologiniu tyrimu išmatavus riešo ir pėdų sąnarių erozijų skaičių ir dydžius bei sąnarinio tarpo susiaurėjimą, buvo naudojamas įvertinti struktūrinio pažeidimo laipsnį. Svarbiausi 52-osios savaitės rezultatai, gauti vartojusių Simponi 50 mg dozę pacientų grupėje, išdėstyti 4 lentelėje.

Pacientų skaičius, kuriems naujų erozijų neatsirado arba bendrojo vdH-S balo pokytis nuo pradinio buvo lygus arba mažesnis už 0, buvo reikšmingai didesnis gydymo Simponi grupėje, lyginant su kontroline grupe ($p = 0,003$). 52-ąją savaitę stebėti rentgenologiniai poveikiai iki 104-osios savaitės išliko. Šiame tyrime likusiems dalyvauti ir gydytiems Simponi pacientams nuo 104-osios iki 256-osios savaitės buvo stebėti panašūs rentgenologiniai poveikiai.

4 lentelė

Bendrojo vdH-S balo pokyčių, lyginant su pradiniu, rentgenologinis vidurkis (SD) 52-ąją savaitę bendrojoje tyrimo GO-BEFORE populiacijoje

	Placebas + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n ^a	160	159
Bendras balas		
Prieš pradedant tyrimą	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Pokytis nuo pradinio	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Erozijos balai		
Prieš pradedant tyrimą	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Pokytis nuo pradinio	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
Sąnarinio tarpo susiaurėjimo balai		
Prieš pradedant tyrimą	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Pokytis nuo pradinio	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

^a n parodo randomizuotų pacientų skaičių

* $p = 0,015$

** $p = 0,044$

Fizinė funkcija ir su sveikata susijusi gyvenimo kokybė

Fizinė funkcija ir neįgalumas buvo vertinami kaip atskiras GO-FORWARD ir GO-AFTER tyrimų tikslas pagal sveikatos vertinimo klausimyno neįgalumo rodiklį (SVK NR). Šių tyrimų metu Simponi sąlygojo kliniškai reikšmingą ir statistiškai reikšmingą būklės pagerėjimą pagal SVK NR nuo pradinės būklės lyginant su kontroline grupe 24-ąją savaitę. Pacientams, kurie buvo gydomi Simponi nuo pat randomizacijos klinikinio tyrimo pradžioje, būklės gerėjimas pagal SVK NR išliko iki 104-osios savaitės. Šiame tyrime likusiems dalyvauti ir gydytiems Simponi pacientams nuo 104-osios iki 256-osios savaitės buvo stebėtas panašus būklės gerėjimas pagal SVK NR.

GO-FORWARD tyrimo metu 24-ąją savaitę stebėtas kliniškai reikšmingas ir statistiškai reikšmingas gyvenimo kokybės, susijusios su sveikata, pagerėjimas, įvertintas pagal sveikatos tyrimo SF-36 fizinių komponentų rezultatus, pacientams, gydytiems Simponi lyginant su gavusiais placebo. Pacientams, kurie buvo gydomi Simponi nuo pat randomizacijos klinikinio tyrimo pradžioje, SF-36 fizinių komponentų gerėjimas išliko iki 104-osios savaitės. Šiame tyrime likusiems dalyvauti ir gydytiems

Simponi pacientams nuo 104-osios iki 256-osios savaitės buvo stebėtas panašus SF-36 fizinių komponentų gerėjimas. GO-FORWARD ir GO-AFTER tyrimų metu pastebėtas statistiškai reikšmingas nuovargio sumažėjimas pagal lėtinės ligos gydymo funkcinio įvertinimo klausimyno nuovargio skalę (FACIT-F).

Suaugusiųjų psoriazinis artritas

Simponi saugumas ir veiksmingumas buvo vertinti daugiacentriame, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotame, placebo kontroliuojamame tyrime GO-REVEAL, kuriame dalyvavo 405 suaugę pacientai, sergantys aktyviu PsA (≥ 3 sutinę sąnariai ir ≥ 3 skausmingi sąnariai), gydomi nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU) ar ligą modifikuojančiais vaistais nuo reumato (LMVNR). Šiame tyrime dalyvavę pacientai mažiausiai 6 mėnesius sirgo PsA ir bent lengva psoriaze. Įtraukti buvo visų potipių psoriazinio artritu sergantys pacientai, taip pat dauginiu artritu be reumatoidinių mazgų (43 %), asimetriniu periferiniu artritu (30 %), tolimųjų tarppirštakaulinių (TTP) sąnarių artritu (15 %), spondilitu su periferiniu artritu (11 %) ir luošinančiu artritu (1 %). Prieš tai gydymas anti-TNF preparatu nebuvo leidžiamas. Simponi arba placebo po oda buvo leidžiama kas 4 savaites. Pacientams atsitiktine tvarka buvo paskirtas placebo, 50 mg Simponi arba 100 mg Simponi. Placebą vartojusiems pacientams po 24-osios savaitės vietoje jo buvo paskirta Simponi 50 mg dozė. 52-ąją savaitę pacientai pradėjo dalyvauti atvirame ilgalaikiame tyrimo tęsinyje. Apytikriai keturiasdešimt aštuoni procentai pacientų toliau buvo gydomi pastoviomis metotreksato dozėmis (≤ 25 mg per savaitę). Bendri pagrindiniai tyrimo tikslai buvo pacientų, kurie 14-ą savaitę pasiekė atsaką pagal ARK 20, dalis procentais ir bendro pagal PsA modifikuoto vdH-S balo pokytis 24-ąją savaitę, lyginant su buvusiu prieš pradedant tyrimą.

Apibendrinant, kliniškai reikšmingų veiksmingumo skirtumų, skiriant 50 mg ir 100 mg dozes, iki 104-osios savaitės nestebėta. Atsižvelgiant į tyrimo schemą, ilgalaikio pratęsimo metu jame dalyvaujantiems pacientams tyrimą atliekantis gydytojas savo nuožiūra galėjo keisti 50 mg ir 100 mg Simponi dozes vieną kita.

Požymiai ir simptomai

Pagrindiniai rezultatai 14-ąją ir 24-ąją savaitėmis, vartojant 50 mg dozę, pateikti 5 lentelėje ir aprašyti toliau.

5 lentelė
Pagrindiniai veiksmingumo rezultatai GO-REVEAL tyrime

	Placebas	Simponi 50 mg*
n ^a	113	146
Pacientai, kuriems buvo atsakas į gydymą (%)		
ARK 20		
14-oji savaitė	9 %	51 %
24-oji savaitė	12 %	52 %
ARK 50		
14-oji savaitė	2 %	30 %
24-oji savaitė	4 %	32 %
ARK 70		
14-oji savaitė	1 %	12 %
24-oji savaitė	1 %	19 %
PPSI^b 75^c		
14-oji savaitė	3 %	40 %
24-oji savaitė	1 %	56 %

* p < 0,05 visiems palyginimams;

^a n parodo atsitiktinai atrinktus pacientus; pacientų skaičius, vertintas pagal kiekvieną tikslą, gali kisti priklausomai nuo vertinimo laiko.

^b Psoriazės plotas ir sunkumo indeksas

^c paremtas pacientų poaibių, kuriems buvo pažeista ≥ 3 % KPP gydymo pradžioje, 79 pacientai (69,9 %) placebo grupėje ir 109 (74,3 %) grupėje, gydytoje 50 mg Simponi doze.

Pradėjus vartoti Simponi, pagerėjimas buvo pastebėtas pirmojo vertinimo metu (4-ą savaitę). Panašus atsakas pagal ARK 20 buvo pastebėtas 14-ąją savaitę pacientams, sergantiems šiais PsA potipiais - dauginiu artritu be reumatoidinių mazgų ir asimetriniu periferiniu artritu. Kitais PsA potipiais sergančių pacientų skaičius buvo per mažas, kad būtų galima daryti reikšmingą vertinimą. Simponi gydytų pacientų grupėse atsakas į gydymą buvo panašus, nepriklausomai nuo to, ar kartu buvo vartojamas MTX. Iš 146 pacientų, kuriems atsitiktine tvarka buvo paskirta vartoti Simponi 50 mg, 104-ąją savaitę vis dar buvo taip gydomi 70 pacientų. Iš šių 70 pacientų atsakas į gydymą pagal ARK20, AKR50 ir ARK70 pasireiškė, atitinkamai, 64, 46 ir 31 pacientui. Šiame tyrime likusiems dalyvauti ir gydytiems Simponi pacientams nuo 104-osios iki 256-osios savaitės buvo stebėti panašūs atsakų ARK 20/50/70 dažniai.

Statistiškai reikšmingas atsakas pagal LAS28 taip pat buvo stebėtas 14-ąją ir 24-ąją savaitėmis ($p < 0,05$).

Simponi gydytiems pacientams 24-ąją savaitę buvo stebėtas psoriazinio artrito periferinio aktyvumo charakteristikų (pvz. sutinusių sąnarių skaičiaus, skausmingų/jautrių sąnarių skaičiaus, daktilito ir entezito) pagerėjimas. Gydymas Simponi reikšmingai pagerino fizinę funkciją, vertinant pagal SVK NR, taip pat žymiai pagerino su sveikata susijusią gyvenimo kokybę, vertinant pagal SF-36 fizinių ir protinių komponentų rezultatus. Pacientams, kuriems visą laiką buvo taikytas toks gydymas Simponi, koks buvo atsitiktine tvarka paskirtas tyrimo pradžioje, atsakas į gydymą pagal LAS28 ir SVK NR išliko iki pat 104-osios savaitės. Šiame tyrime likusiems dalyvauti ir gydytiems Simponi pacientams nuo 104-osios iki 256-osios savaitės buvo stebėti panašūs atsakai pagal LAS28 ir SVK NR.

Rentgenologinis atsakas

Struktūriniai pažeidimai rankose ir kojose buvo įvertinti rentgenologiniu tyrimu nustatant vdH-S balo, modifikuoto pagal PsA pridodant plaštakų tolimuosius tarppirštakaulinius (TTP) sąnarius, pokytį, lyginant su buvusiu prieš pradodant klinikinį tyrimą.

24-ąją savaitę gydymas Simponi 50 mg doze sumažino periferinių sąnarių pažeidimo progresavimo greitį, lyginant su gydymu placebo, matuojant bendro modifikuoto vdH-S balo pokytį nuo buvusio prieš pradodant tyrimą (balo vidurkis $\pm$ SD buvo $0,27 \pm 1,3$ placebo grupėje, lyginant su $-0,16 \pm 1,3$ Simponi grupėje; $p = 0,011$). Iš 146 pacientų, kuriems atsitiktine tvarka buvo paskirta vartoti Simponi 50 mg dozė, 52-ąją savaitę buvo turimi 126 pacientų rentgenologinio tyrimo duomenys, iš kurių 77 % ligos progresavimo nuo tyrimo pradžios nenustatyta. 104-ąją savaitę buvo turimi 114 pacientų rentgenologinio tyrimo duomenys, iš kurių 77 % ligos progresavimo nuo tyrimo pradžios nenustatyta. Panašiai daliai likusių dalyvauti šiame tyrime ir gydytų Simponi pacientų nuo 104-osios iki 256-osios savaitės ligos progresavimo, lyginant su pradine būkle, nenustatyta.

Suaugusiųjų ašinis spondiloartritas

Suaugusiųjų ankilozinis spondilitas

Simponi saugumas ir veiksmingumas buvo vertinti daugiacentrio, atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamo tyrimo GO-RAISE metu, kuriame dalyvavo 356 aktyviu ankiloziniu spondilitu sergantys suaugę pacientai (pagal Bath ankilozinio spondilito ligos aktyvumo indeksą (BASDAI) ≥ 4 ir nugaros skausmas (≥ 4) vizualinėje analoginėje skalėje (VAS) nuo 0 iki 10 cm). Pacientai, įtraukti į šį tyrimą, sirgo aktyvia ligos forma, nors tuo metu arba anksčiau buvo gydomi NVNU arba LMVNR, bet nebuvo gydyti anti-TNF preparatu. Simponi ir placebo buvo leidžiami po oda kas 4 savaites. Atsitiktinai atrinktiems pacientams buvo skirtas placebo arba 50 mg ar 100 mg Simponi dozė ir buvo leista tęsti gydymą LMVNR (MTX, SSZ ir/ar HCQ). Pirminis tikslas buvo pacientų skaičius procentais, kuriems 14-ą savaitę pasiektas atsakas buvo 20 pagal ankilozinio spondilito vertinimo skalę (ASAS). Placebu kontroliuojamo veiksmingumo duomenys buvo renkami ir analizuojami 24 savaites.

Pagrindiniai rezultatai, vartojant 50 mg dozę, pateikiami toliau, 6 lentelėje. Apibendrinant, kliniškai reikšmingo skirtumo, skiriant 50 mg ir 100 mg dozes, iki 24 osios savaitės nepastebėta. Atsižvelgiant į tyrimo schemą, ilgalaikio pratęsimo metu jame dalyvaujantiems pacientams tyrimą atliekantis gydytojas savo nuožiūra galėjo keisti 50 mg ir 100 mg Simponi dozes vieną kitą.

6 lentelė
Pagrindiniai veiksmingumo rezultatai GO-RAISE tyrime

	Placebas	Simponi 50 mg*
n ^a	78	138
Pacientai, kuriems buvo atsakas į gydymą (%)		
ASAS 20		
14-oji savaitė	22 %	59 %
24-oji savaitė	23 %	56 %
ASAS 40		
14-oji savaitė	15 %	45 %
24-oji savaitė	15 %	44 %
ASAS 5/6		
14-oji savaitė	8 %	50 %
24-oji savaitė	13 %	49 %

* p ≤ 0,001 lyginant visas reikšmes

^a n parodo atsitiktinai atrinktus pacientus; pacientų skaičius, vertintas pagal kiekvieną tikslą, gali kisti priklausomai nuo vertinimo laiko.

Šiame tyrime likusių dalyvauti ir gydytų Simponi pacientų, patyrusių ASAS20 ar ASAS40 atsaką į gydymą, dalis nuo 24-osios iki 256-osios savaitės buvo panaši.

Statistiškai reikšmingas atsakas pagal BASDAI 50, 70 ir 90 ($p \leq 0,017$) buvo pastebėtas 14-ą ir 24-ą savaitėmis. Pradėjus vartoti Simponi, pagerėjimas pagal pagrindinius ligos aktyvumo kriterijus buvo pastebėtas pirmojo vertinimo metu (4-ą savaitę) ir išliko 24 savaites. Šiame tyrime likusiems dalyvauti ir gydytiems Simponi pacientams nuo 24-osios iki 256-osios savaitės stebėti BASDAI pokyčiai nuo pradinio lygmens buvo panašūs. Pastovus veiksmingumas buvo stebimas pacientams, neatsižvelgiant į LMVNR (MTX, sulfasalazino ir/ar hidroksichlorokvino) vartojimą, ŽLA-B27 antigeno būklę ar CRB kiekį gydymo pradžioje vertinant pagal ASAS 20 14-ąją savaitę.

Gydymas Simponi sąlygojo reikšmingą fizinės funkcijos pagerėjimą 14-ą ir 24-ą savaitėmis lyginant pokyčius pagal BASFI nuo gydymo pradžios. 14-ą ir 24-ą savaitėmis žymiai pagerėjo su sveikata susijusi gyvenimo kokybė, vertinta pagal SF-36 fizinių komponentų rezultatus. Šiame tyrime likusiems dalyvauti ir gydytiems Simponi pacientams nuo 24-osios iki 256-osios savaitės stebėtas fizinės funkcijos bei su sveikata susijusios gyvenimo kokybės pagerėjimas buvo panašus.

Suaugusiųjų neradiografinis ašinis spondiloartritas

GO-AHEAD

Simponi saugumas ir veiksmingumas buvo vertintas daugiacentriu, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotu, placebo kontroliuojamu klinikiu tyrimu (GO-AHEAD), kuriame dalyvavo 197 suaugę pacientai, sirgę sunkiu aktyviu nr-ašiniu SpA (apibrėžtis: pacientas, atitinkantis ašinio spondiloartrito ASAS klasifikavimo kriterijus, bet neatitinkantis modifikuotų Niujorko AS kriterijų). Į šį klinikinį tyrimą įtraukti aktyvia liga sergantys pacientai (apibrėžtis: BASDAI indeksas ≥ 4 , visos nugaros skausmas pagal Vaizdinio atitikmens skalę (VAS) ≥ 4 , kiekvieno iš jų skalė nuo 0 iki 10 cm), nepaisant dabar arba anksčiau taikyto gydymo NVNU bei anksčiau nebuvo gydyti jokia biologiniu vaistiniu preparatu, įskaitant anti TNF terapiją. Pacientams atsitiktine tvarka buvo paskirtas gydymas placebo arba kas 4 savaites po oda leidžiama 50 mg Simponi doze. 16-ąją savaitę pacientai pradėjo atvirąjį laikotarpį, kurio metu visi pacientai iki 48-osios savaitės buvo gydomi 50 mg Simponi doze, leidžiama po oda kas 4 savaites, veiksmingumas buvo įvertinamas iki 52-osios savaitės, o saugumas buvo stebimas iki 60-osios savaitės. Maždaug 93 % pacientų, kurie vartojo Simponi pradedant atvirąjį tyrimo pratęsimą (16-ąją savaitę), buvo gydomi iki pat šio klinikinio tyrimo pabaigos (52-osios savaitės). Buvo atlikta ir Visų gydytų (VG, N = 197), ir Tikslinius uždegimo požymius turinčių (TUP, N = 158; apibrėžtis: prieš pradedant tyrimą nustatytas padidėjęs CRB kiekis ir (arba) MRT tyrimu nustatyti sakroileito įrodymai) pacientų populiacijų analizė. Placebu kontroliuoti veiksmingumo duomenys buvo renkami ir analizuojami iki 16-osios savaitės. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo

pacientų, 16-ąją savaitę pasiekusių ASAS 20 atsaką, procentinė dalis. Svarbiausieji rezultatai yra pateikti 7 lentelėje ir aprašyti toliau.

7 lentelė
Svarbiausios klinikinio tyrimo GO-AHEAD vertinamosios baigtys 16-ąją savaitę

Požymių ir simptomų pagerėjimas				
	Visų gydytų pacientų populiacija (VG)		Tikslinius uždegimo požymius turinčių pacientų populiacija (TUP)	
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n ^a	100	97	80	78
Reagavusieji į gydymą, % nuo visų pacientų				
ASAS 20	40 %	71 %**	38 %	77 %**
ASAS 40	23 %	57 %**	23 %	60 %**
ASAS 5/6	23 %	54 %**	23 %	63 %**
ASAS dalinė remisija	18 %	33 %*	19 %	35 %*
ASDAS-C ^b < 1,3	13 %	33 %*	16 %	35 %*
BASDAI 50	30 %	58 %**	29 %	59 %**
Kryžmens ir klubų sąnarių (KKS) uždegimo slopinimas, matuojant MRT				
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n ^c	87	74	69	61
Vidutinis SPARCC ^d MRI kryžmens ir klubų sąnarių balo pokytis	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

^a n parodo randomizuotus ir gydytus pacientus

^b Ankilozinio spondilito ligos aktyvumo balas C-reaktyvus baltymas (VG-Placebo, N = 90; VG-Simponi 50 mg, N = 88; TUP-Placebo, N = 71; TUP-Simponi 50 mg, N = 71)

^c n parodo pacientų, kuriems prieš pradedant tyrimą ir 16-ąją savaitę buvo atliktas MRT, skaičių

^d SPARCC (angl. *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) – Kanados spondiloartrito tyrimų konsorciumas

** p < 0,0001 Simponi lyginant su placebo

* p < 0,05 Simponi lyginant su placebo

Simponi 50 mg gydytiems pacientams buvo įrodytas statistiškai reikšmingas, lyginant su placebo, sunkaus aktyvaus nr-ašinio SpA požymių ir simptomų pagerėjimas 16-ąją savaitę (6 lentelė). Pagerėjimai buvo stebėti pirmojo įvertinimo metu (4-ąją savaitę) po pradinės Simponi dozės. MRT nustatyti SPARCC balai parodė statistiškai reikšmingą KKS uždegimo sumažėjimą 16-ąją savaitę Simponi 50 mg doze gydytiems pacientams, lyginant su placebo (6 lentelė). Be to, Simponi 50 mg doze gydytiems pacientams statistiškai reikšmingai, lyginant su placebo, nuo buvusio prieš pradedant tyrimą iki 16-osios savaitės sumažėjo skausmas, įvertintas Visos nugaros skausmo ir Naktinio nugaros skausmo VAS, bei ligos aktyvumas, matuojamas ASDAS-C (p < 0,0001).

Simponi 50 mg doze gydytiems pacientams, lyginant su placebo gydytais pacientais, buvo įrodytas statistiškai reikšmingas stuburo mobilumo, įvertinto pagal BASMI (Bath ankilozinio spondilito metrologijos indeksas) ir fizinės funkcijos, įvertintos pagal BASFI, (p < 0,0001), pagerėjimas. Simponi gydytiems pacientams reikšmingai labiau pagerėjo su sveikata susijusi gyvenimo kokybė, įvertinta pagal ASQoL, EQ-5D ir SF36 klausimyno fizinėmis bei psichikos komponentėmis, reikšmingai daugiau pagerėjo produktyvumas, įvertinant pagal žymesnį bendrojo darbingumo sutrikimo ir veiklos sutrikimo sumažinimą, įvertinant pagal WPAI klausimyną, nei placebo vartojusiems pacientams.

Šių visų aukščiau aprašytų 16-osios savaitės vertinamųjų baigčių statistiškai reikšmingi rezultatai taip pat buvo įrodyti TUP populiacijoje.

Simponi 50 mg doze gydytiems ir VG, ir TUP populiacijų pacientams požymių ir simptomų, stuburo mobilumo, fizinės funkcijos, gyvenimo kokybės bei darbingumo pagerėjimai, stebėti 16-ąją savaitę, toliau dalyvavusiems šiame tyrime išliko iki 52-osios savaitės.

GO-BACK

Tęstinio gydymo golimumabu (skiriant visą ar mažesnio dažnio dozavimo schemą) veiksmingumas ir saugumas, lyginant su gydymo nutraukimu, buvo įvertinti aktyviu nr-ašiniu SpA sirgusiems suaugusiems pacientams (18–45 metų), kuriems buvo nustatyta ilgalaikė remisija atviruoju būdu skiriant Simponi kartą per mėnesį 10 mėnesių (GO-BACK klinikinis tyrimas). Į tyrimą įtraukti pacientai (kuriems 4-ąjį mėnesį buvo pasiektas klinikinis atsakas bei kuriems tiek 7-ąjį, tiek ir 10-ąjį mėnesį buvo nustatyta neaktyvi liga [ASDAS < 1,3]) dvigubai koduoto gydymo nutraukimo laikotarpio pradžioje buvo atsitiktiniu būdu suskirstyti į grupes ir jiems iki maždaug 12 mėnesių buvo arba tęsiamas gydymas kas mėnesį skiriamomis Simponi dozėmis (visa gydymo schema, N = 63), arba tęsiamas gydymas kas 2 mėnesius skiriamomis Simponi dozėmis (mažesnio dažnio gydymo schema, N = 63), arba kas mėnesį skiriamas placebo (gydymo nutraukimo grupė, N = 62).

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo pacientų dalis, kuriems nebuvo nustatyta ligos aktyvumo paūmėjimų. Pacientams, kuriems pasireiškė ligos paūmėjimas, t. y. jiems 2 paeiliui buvusių vertinimų metu nustatytas ASDAS balas absoliučiais skaičiais buvo $\geq 2,1$ arba po gydymo nutraukimo padidėjo $\geq 1,1$, lyginant su 10-ojo mėnesio (atvirojo gydymo laikotarpio pabaigos) įvertinimu, vėl buvo atnaujinamas gydymas atviruoju būdu kas mėnesį skiriamomis Simponi dozėmis; šis pakartotinio gydymo laikotarpis buvo skirtas klinikiniam atsakui apibūdinti.

Klinikinis atsakas po dvigubai koduoto gydymo nutraukimo laikotarpio

Tarp 188 pacientų, kuriems buvo nustatyta neaktyvi liga ir kuriems buvo skirta bent viena vaistinio preparato dozė dvigubai koduotu gydymo laikotarpiu, reikšmingai ($p < 0,001$) didesnei pacientų daliai nepasireiškė ligos paūmėjimų, kai jiems buvo tęsiamas gydymas Simponi skiriant arba visą gydymo schemą (84,1 %), arba mažesnio dažnio gydymo schemą (68,3 %), lyginant su gydymą nutraukusiais pacientais (33,9 %) (8 lentelė).

8 lentelė
Tiriamųjų asmenų, kuriems nepasireiškė ligos paūmėjimas^a, dalies analizė
Išsamios analizės populiacija (2-asis dvigubai koduotas tyrimo laikotarpis)

Gydymo grupė	n/N	%	Procentinis skirtumas, lyginant su placebo	
			Apskaičiuota reikšmė (95 % PI) ^b	p reikšmė ^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
Placebas	21/62	33,9		

Išsamios analizės populiaciją sudaro visi randomizuoti tiriamieji asmenys, kuriems 1-uoju tyrimo laikotarpiu buvo pasiekta neaktyvios ligos būseną ir kuriems buvo skirta bent viena vaistinio preparato dozė dvigubai koduotu gydymo laikotarpiu.

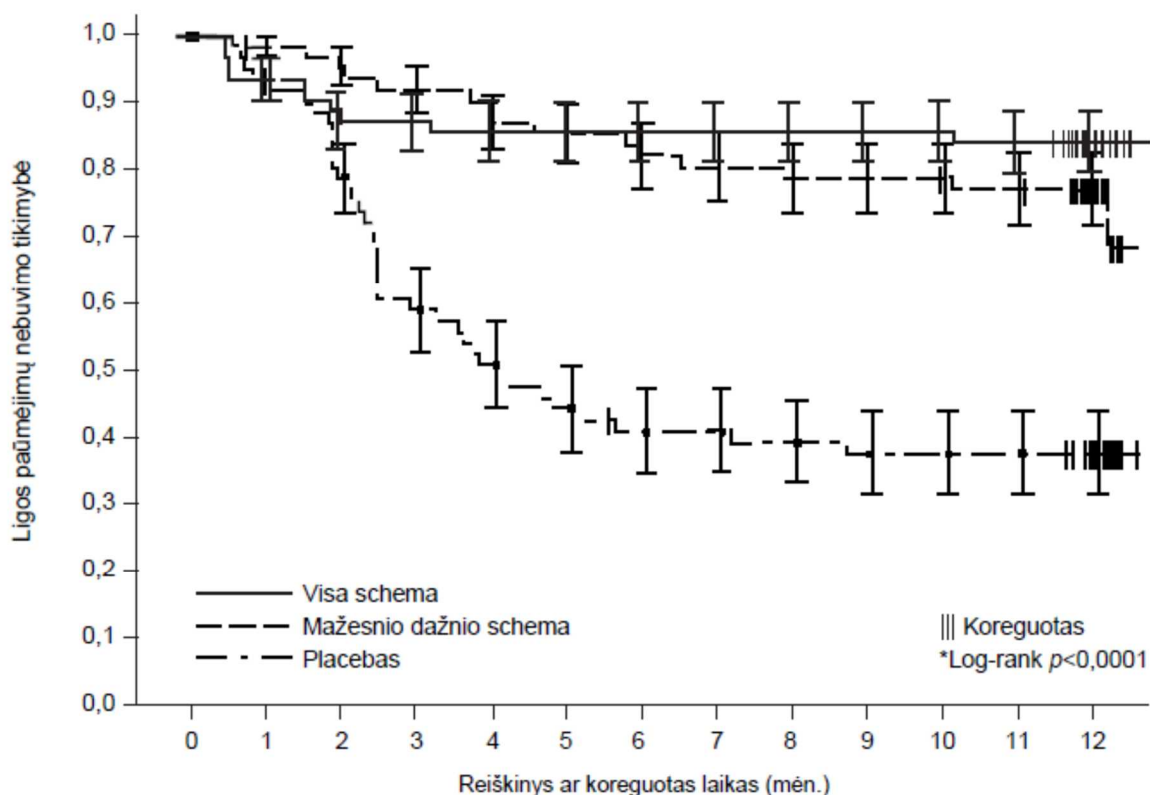
^a Apibrėžiamas kaip 2 paeiliui buvusių vizitų metu nustatytas ASDAS balas absoliučiais skaičiais buvo $\geq 2,1$ arba po gydymo nutraukimo padidėjo $\geq 1,1$, lyginant su 10-ojo mėnesio (23 vizito) įvertinimu.

^b I tipo klaidos dažnis lyginant įvairius gydymo variantus (GLM SC QMT plg. su placebo ir GLM SC Q2MT plg. su placebo) buvo kontroliuojamas naudojant nuoseklią (žemėjančią) testavimo procedūrą. Nustatyta remiantis stratifikuotu *Miettinen* ir *Nurminen* metodu kaip stratifikavimo veiksnį imant CRB kiekį (> 6 mg/l arba ≤ 6 mg/l). Tiriamieji asmenys, kurie anksčiau laiko nutraukė dalyvavimą 2-ajame tyrimo laikotarpyje arba iki pasireiškiant ligos paūmėjimui, buvo vertinami kaip patyrę paūmėjimą.

N – bendras tiriamųjų asmenų skaičius; n – tiriamųjų asmenų, kuriems nepasireiškė ligos paūmėjimas, skaičius; GLM – golimumabas; SC – po oda, QMT – dozavimas kartą per mėnesį; Q2MT – dozavimas kas antrą mėnesį.

Laiko iki pirmojo ligos paūmėjimo pasireiškimo skirtumas tarp nustatytojo gydymo nutraukimo grupėje ir bet kurioje tęstinio gydymo Simponi grupėje pavaizduotas 1 pav. (*log-rank* $p < 0,0001$ kiekvienos iš grupių palyginimo atveju). Placebo grupėje ligos paūmėjimai prasidėjo praėjus maždaug 2 mėnesiams nuo gydymo Simponi nutraukimo, o dauguma paūmėjimo atvejų nustatyta per 4 mėnesius nuo gydymo nutraukimo (žr. 1 pav.).

1 pav. Laiko iki pirmojo ligos paūmėjimo pasireiškimo *Kaplan-Meier* analizė



Pacientų, kuriems yra rizika, skaičius

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

* Vertinamoji baigtis nekoreguota pagal daugialypes reikšmes. Stratifikuota pagal CRB kiekį (> 6 mg/l arba ≤ 6 mg/l). Paūmėjimas apibrėžiamas kaip 2 paeiliui buvusių vizitų metu nustatytas ASDAS balas absoliučiais skaičiais buvo $\geq 2,1$ arba po gydymo nutraukimo padidėjo $\geq 1,1$, lyginant su 10-ojo mėnesio (23 vizito) įvertinimu. Pacientų, kuriems nepasireiškė ligos paūmėjimas, skaičius buvo koreguotas dalyvavimo tyrime nutraukimo metu arba dvigubai koduoto gydymo 2-ojo laikotarpio 13-ojo mėnesio vizito metu. 2-ojo laikotarpio pradžia yra 1-oji *Kaplan-Meier* analizės diena išsamios analizės populiacijoje.

Klinikinis atsakas po pakartotinio gydymo dėl ligos paūmėjimo pradėjimo

Klinikinis atsakas buvo apibrėžiamas kaip BASDAI indekso įvertinimo pagerėjimas ≥ 2 arba ≥ 50 %, lyginant su vidutine BASDAI indekso, įvertinto 2 paeiliui vizitų metu, kai buvo nustatytas ligos paūmėjimas, reikšme. Tarp 53 tiriamųjų asmenų mažesnio dažnio gydymo schemos arba gydymo nutraukimo grupėse, kuriems buvo patvirtintas ligos paūmėjimas, 51 pacientui (96,2 %) vėl buvo pasiektas klinikinis atsakas skiriant Simponi per pirmuosius 3 pakartotinio gydymo mėnesius, tačiau mažesnei pacientų daliai (71,7 %) pavyko išlaikyti atsaką visu 3 mėnesių trukmės laikotarpiu.

Suaugusiųjų opinis kolitas

Simponi veiksmingumas buvo vertinamas dviejų atsitiktinių imčių, dvigubai koduotu būdu atliktų, placebo kontroliuotų klinikinių tyrimų metu su suaugusiais pacientais.

Indukcijos tyrimo (*PURSUIT-Induction*) metu buvo vertinami pacientai, sirgę vidutinio sunkumo arba sunkiu aktyviu opiniu kolitu (nuo 6 iki 12 balų pagal Mayo skalę; 2 ar daugiau endoskopijos subskalės balų), kurių atsakas į įprastą gydymą buvo nepakankamas arba kurie tokio gydymo visai netoleravo, arba kurie buvo priklausomi nuo kortikosteroidų. Atliekant klinikinio tyrimo dozės patvirtinimo dalį, 761 pacientui atsitiktine tvarka buvo paskirtas gydymas arba 400 mg Simponi doze po oda 0-inę savaitę ir 200 mg doze 2-ąją savaitę, arba 200 mg Simponi doze po oda 0-inę savaitę ir 100 mg doze 2-ąją savaitę, arba placebo po oda 0-inę ir 2-ąją savaitėmis. Buvo leidžiama kartu vartoti pastoviomis

dozėmis geriamųjų aminosalicilatų, kortikosteroidų ir (arba) imunomoduliatorių. Šio klinikinio tyrimo metu buvo įvertintas Simponi veiksmingumas iki 6-osios savaitės.

Palaikomojo gydymo klinikinio tyrimo (*PURSUIT-Maintenance*) rezultatai buvo pagrįsti 456 pacientų, kuriems buvo pasiektas klinikinis atsakas į ankstesnį indukcinį gydymą Simponi, vertinimu. Atsitiktine tvarka pacientams buvo paskirtas gydymas kas 4 savaites suleidžiant po oda arba 50 mg Simponi, arba 100 mg Simponi, arba placebo dozę. Buvo leidžiama kartu vartoti pastoviomis dozėmis geriamųjų aminosalicilatų ir (arba) imunomoduliatorių. Nuo palaikomojo gydymo klinikinio tyrimo pradžios kortikosteroidų dozės buvo palaipsniui mažinamos. Šio klinikinio tyrimo metu buvo įvertintas Simponi veiksmingumas iki 54-osios savaitės. Pacientai, kurie iki 54-osios savaitės užbaigė palaikomojo gydymo tyrimą, toliau buvo gydomi klinikinio tyrimo pratęsimu, kurio metu veiksmingumas buvo vertintas iki 216-osios savaitės. Klinikinio tyrimo pratęsimu veiksmingumo vertinimas buvo grindžiamas kortikosteroidų vartojimo pokyčiais, Gydytojo bendruoju ligos aktyvumo vertinimu (GBV) ir gyvenimo kokybės pagerėjimu, matuojamu Uždegiminės žarnyno ligos klausimynu (angl. *IBDQ*).

9 lentelė
Svarbiausi klinikinių tyrimų *PURSUIT - Induction* ir *PURSUIT - Maintenance* veiksmingumo rezultatai

PURSUIT-Induction			
	Placebas N = 251	Simponi 200/100 mg N = 253	
Pacientų dalis procentais			
Pacientai, kuriems 6-ąją savaitę nustatytas klinikinis atsakas ^a	30 %	51 %**	
Pacientai, kuriems 6-ąją savaitę nustatyta klinikinė remisija ^b	6 %	18 %**	
Pacientai, kuriems 6-ąją savaitę nustatytas gleivinės gijimas ^c	29 %	42 %*	
PURSUIT-Maintenance			
	Placebas ^d N = 154	Simponi 50 mg N = 151	Simponi 100 mg N = 151
Pacientų dalis procentais			
Atsako išlikimas (pacientai, kuriems klinikinis atsakas išliko iki 54-osios savaitės) ^e	31 %	47 %*	50 %**
Tvari remisija (pacientai, kuriems klinikinė remisija nustatyta ir 30-ąją, ir 54-ąją savaitę) ^f	16 %	23 % ^g	28 %*

N = pacientų skaičius

** p ≤ 0,001

* p ≤ 0,01

^a Apibrėžiama kaip balų skaičiaus pagal *Mayo* skalę sumažėjimas nuo buvusio prieš pradedant tyrimą ≥ 30 % ir ≥ 3 balų, lydimas kraujavimo iš tiesiosios žarnos subskalės balo sumažėjimo ≥ 1 arba kraujavimo iš tiesiosios žarnos subskalės balui esant 0 ar 1.

^b Apibrėžiamas kaip 2 ir mažiau balų pagal *Mayo* skalę, kai nėra nei vieno individualaus subskalės balo, didesnio už 1.

^c Apibrėžiamas kaip 0 ar 1 *Mayo* skalės endoskopijos subskalės balas.

^d Tik indukcija Simponi.

^e Pacientų OK ligos aktyvumas buvo įvertinamas kas 4 savaites panaudojant dalinę *Mayo* skalę (atsako praradimas buvo patvirtinamas endoskopiniu tyrimu). Dėl to pacientas, kuriam atsakas išliko, kiekvieno vertinimo metu iki pat 54-osios savaitės išliko nuolatinio klinikinio atsako būsenoje.

^f Kad pasiektų ilgalaikę remisiją, pacientas ir 30-ąją, ir 54-ąją savaitėmis turėjo būti remisijos būsenoje (nesant atsako praradimo įrodymų visais laiko momentais iki pat 54-osios savaitės).

^g Mažiau kaip 80 kg svėrusių pacientų grupėje daugiau buvo tokių, kuriems skiriant palaikomąjį gydymą 50 mg doze buvo nustatyta tvari klinikinė remisija, lyginant su vartojusiais placebo.

Tvarus gleivinės gijimas (pacientai, kuriems gleivinės gijimas nustatytas ir 30-ąją, ir 54-ąją savaitę) buvo nustatytas didesnei daliai Simponi gydytų pacientų: 50 mg grupėje (42 %, nominalinis $p < 0,05$) ir 100 mg grupėje (42 %, $p < 0,005$), lyginant su placebo grupės pacientais (27 %).

Tarp 54 % pacientų (247 iš 456), kurie klinikinio tyrimo *PURSUIT-Maintenance* pradžioje kartu vartojo kortikosteroidų, pacientų, kuriems iki 54-osios savaitės išliko klinikinis atsakas ir 54-ąją savaitę jie kortikosteroidų nebevartojo, dalis 50 mg grupėje (38 %, 30 iš 78) ir 100 mg grupėje (30 %, 25 iš 82) buvo didesnė, lyginant su placebo grupe (21 %, 18 iš 87). Pacientų, kurie 54-ąją savaitę kortikosteroidų jau nebevartojo, dalis 50 mg grupėje (41 %, 32 iš 78) ir 100 mg grupėje (33 %, 27 iš 82) buvo didesnė, lyginant su placebo grupe (22 %, 19 iš 87). Tarp pacientų, kurie buvo įtraukti į tyrimo pratęsimą, kortikosteroidų ir toliau nebevartojusių tiriamųjų dalis iki 216-osios savaitės išliko pastovi.

Pacientams, kuriems *PURSUIT* indukcinio gydymo tyrimų metu po 6 savaičių nebuvo klinikinio atsako, buvo leidžiama po 100 mg Simponi kas 4 savaites *PURSUIT* palaikomojo gydymo tyrimo metu. 14-ąją savaitę 28 % šių pacientų buvo pasiekę atsaką, apibrėžtą pagal dalinį *Mayo* skalės įvertį (jo sumažėjimą ≥ 3 balais, palyginus su buvusiu pradedant indukcinį gydymą). 54-ąją savaitę klinikiniai rezultatai šiems pacientams buvo panašūs į klinikinius rezultatus pacientams, pasiekusiems klinikinį atsaką 6-ąją savaitę.

Vartojant Simponi, 6-ąją savaitę reikšmingai pagerėjo gyvenimo kokybė, matuojama specifinės ligai vertinimo priemonės, uždegiminės žarnyno ligos klausimyno (angl. *IBDQ (inflammatory bowel disease questionnaire)*), pokyčiu nuo buvusio prieš pradedant tyrimą. Tarp Simponi palaikomajam gydymui vartojusių pacientų gyvenimo kokybės pagerėjimas, matuojant *IBDQ*, išliko iki pat 54-osios savaitės.

Maždaug 63 % pacientų, kurie vartojo Simponi pradedant tyrimo pratęsimą (56-ąją savaitę), buvo gydomi iki pat šio klinikinio tyrimo pabaigos (paskutinioji golimumabo dozė buvo suleista 212-ąją savaitę).

Vaikų populiacija

Vaikų opinis kolitas

Simponi saugumas ir veiksmingumas buvo vertinami III fazės daugiacentriame atvirajame tyrime (*PURSUIT 2*), į kurį buvo įtraukiami 2–17 metų vaikai, sergantys vidutinio sunkumo arba sunkiu aktyviu OK, apibrėžtu kaip pradinis visas *Mayo* skalės balas nuo 6 iki 12 balų imtinai ir 2 ar daugiau endoskopijos subskalės balų. Vaikai, kurie anksčiau buvo gydyti anti-TNF- α vaistiniaisiais preparatais, tyrime dalyvauti negalėjo. Dauguma iš 69 dalyvių (97,1 %) vartojo su OK susijusius vaistinius preparatus (kortikosteroidus, imunomodulatorius ir [arba] 5-ASA); 52,2 % dalyvių vartojo kortikosteroidus ir 88,4 % vartojo geriamąjį 5-ASA. Vidutinis dalyvių amžius buvo 13,4 metų (intervalas 4–17). 53,6 % (37) dalyvių buvo moteriškos lyties. Vidutinis svoris buvo 52,4 kg (intervalas 16–107). Visai golimumabo populiacijai būdingos pradinės ligos charakteristikos buvo būdingos ir vaikams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkiu aktyviu OK.

Indukcijos fazės metu (0–6 savaitę) vaikai 0-inę ir 2-ąją savaitę pagal kūno svorį vartojo golimumabo po oda. Vaikai, kurie svėrė ≥ 45 kg, 0-inę savaitę vartojo fiksuotas 200 mg indukcinės dozės po oda ir 2-ąją savaitę - 100 mg fiksuotas dozės po oda. Mažiau kaip 45 kg svėrę vaikai 0-inę savaitę vartojo pagal kūno paviršiaus plotą pakoreguotas indukcinės 120 mg/m² (iki didžiausios 200 mg) dozės po oda ir 2-ąją savaitę - 60 mg/m² (iki didžiausios 100 mg) dozės po oda. Saugumas ir veiksmingumas vaikams buvo vertinami 6-ąją savaitę.

Palaikomojo gydymo fazės metu (6–54 savaitę), vaikai, kuriems pasireiškė atsakas į gydymą golimumabu (visos *Mayo* skalės balo sumažėjimas ≥ 30 % ir ≥ 3 balais nuo pradinio vertinimo su arba nuo pradinio vertinimo ≥ 1 balu sumažėjusiu kraujavimu iš išangės subskalės balu, arba kai kraujavimo iš išangės subskalės balas yra 0 ar 1 endoskopijos subskalės balą vertinant vietoje), toliau iki 50-osios savaitės kas 4 savaites vartojo po 100 mg golimumabo po oda (≥ 45 kg sveriantys vaikai) arba po 60 mg/m² (mažiau kaip 45 kg sveriantys vaikai). Tiems vaikams, kuriems 6-ąją savaitę nepasireiškė klinikinis atsakas, 6-ąją ir 10-ąją savaitę galėjo būti skiriamos papildomos dozės ir po to

14-ąją savaitę buvo vertinamas atsakas siekiant įvertinti, ar tęsti jų gydymą golimumabu kas 4 savaites iki 50-osios savaitės. Iš 41 į palaikomojo gydymo fazę įtraukto vaiko, 54-ąją savaitę tyrime buvo likę 39 vaikai (jiems buvo nustatytas visos Mayo skalės veiksmingumo balas).

Pirminė klinikinė remisija, išmatuotos naudojant Mayo skalę, vertinamoji baigtis buvo apibrėžta kaip ≤ 2 Mayo skalės balai, be individualaus > 1 subskalės balo (remiantis vietinio endoskopojuotojo priskirtu Mayo endoskopijos subskalės balu). Bendrai 22 (31,9 %) vaikams 6-ąją savaitę pasireiškė klinikinė remisija. 54-ąją savaitę klinikinė remisija buvo 31,7 % tiriamųjų, kuriems 6-ąją savaitę buvo klinikinis atsakas.

10 lentelė
Pagrindiniai tyrimų PURSUIT 2 – Induction ir PURSUIT 2 – Maintenance veiksmingumo rezultatai

PURSUIT 2 – Induction	
Pirminė vertinamoji baigtis	Simponi N=69
Tiriamieji, kuriems pasireiškė klinikinė remisija, vertinant pagal Mayo skalės balą 6-ąją savaitę ^a	22 (31,9 %)
Svarbiausios antrinės vertinamosios baigtys	
Tiriamieji, kuriems 6-ąją savaitę nustatytas klinikinis atsakas ^b	39 (56,5 %)
Tiriamieji, kuriems 6-ąją savaitę nustatytas endoskopinis gijimas ^c	28 (40,6 %)
PURSUIT 2 – Maintenance	
Svarbiausios antrinės vertinamosios baigtys	Simponi N=41
Tiriamieji, kuriems pasireiškė klinikinė remisija, vertinant pagal Mayo skalės balą 54-ąją savaitę ^{a,c}	13 (31,7 %)
Tiriamieji, kuriems 54-ąją savaitę buvo nustatytas endoskopinis gijimas ^c	15 (36,6 %)
Tiriamieji, kuriems klinikinė remisija buvo 6-ąją savaitę ir kuriems klinikinė remisija buvo 54-ąją savaitę, vertinant pagal Mayo skalės balą ^{a,d,e}	12 (54,5 %)

N = pacientų skaičius

^a Klinikinė remisija apibrėžiama kaip ≤ 2 Mayo skalės balas be individualių didesnių už 1 subskalės balų.

^b Klinikinis atsakas apibrėžtas kaip Mayo skalės balo sumažėjimas ≥ 30 % ir ≥ 3 balais nuo pradinio vertinimo su arba nuo pradinio vertinimo ≥ 1 balu sumažėjusiu kraujavimo iš išangės subskalės balu, arba kai kraujavimo iš išangės subskalės balas yra 0 ar 1.

^c Endoskopinis gijimas apibrėžiamas kaip endoskopijos subskalės balas 0 arba 1, remiantis vietoje atlikta endoskopija.

^d Vardiklis yra tiriamieji, kuriems 6-ąją savaitę buvo klinikinė remisija.

^e Buvo laikoma, kad tiriamiesiems, kuriems 54-ąją savaitę trūko endoskopijos balo, nebuvo klinikinės remisijos.

Imunogeniškumas

III fazės RA, PsA ir AS tyrimuose per 52 savaites 5 % (105 iš 2 062) golimumabu gydytų pacientų buvo aptikti antikūnai prieš golimumabą, kurie, jei buvo tirta, beveik visi buvo neutralizuojamieji *in vitro*. Panašūs rezultatai buvo tiriant visas reumatologines indikacijas. Skiriant kartu su MTX, mažiau pacientų atsirado antikūnų prieš golimumabą, lyginant su pacientais, kurie golimumabą vartojo be MTX (atitinkamai apytikriai 3 % [41 iš 1 235] ir 8 % [64 iš 827]).

Iki 52-osios savaitės antikūnų prieš golimumabą buvo aptikta 7 % (14 iš 193) nr-ašiniu SpA sirgusių ir golimumabu gydytų pacientų.

II ir III fazės OK klinikinių tyrimų metu iki 54-osios savaitės antikūnų prieš golimumabą buvo aptikta 3 % (26 iš 946) golimumabu gydytų pacientų. Šešiasdešimt aštuoniems procentams (21 iš 31) pacientų, kuriems buvo aptikta antikūnų, *in vitro* buvo nustatyti neutralizuojantys antikūnai. Gydymo kartu su imunomodulatoriais (azatioprinu, 6-merkaptopurinu ir MTX) grupėje antikūnų prieš golimumabą atsirado mažesnei daliai pacientų, lyginant su golimumabu be imunomoduliatorių

gydytais pacientais (atitinkamai 1 % (4 iš 308) ir 3 % (22 iš 638)). Iš visų pacientų, kurie toliau dalyvavo tyrimo pratęsimе ir iš kurių iki 228-osios savaitės buvo paimti vertinimui tinkami mėginiai, antikūnų prieš golimumabą buvo aptikta 4 % (23 iš 604) golimumabu gydytų pacientų. Aštuoniasdešimt dviem procentams (18 iš 22) pacientų, kuriems buvo aptikta antikūnų, *in vitro* buvo nustatyti neutralizuojantieji antikūnai.

Antikūnų prieš golimumabui buvimas gali padidinti injekcijos vietos reakcijos riziką (žr. 4.8 skyrių). Esant mažam pacientų, kuriems atsirado antikūnų prieš golimumabą, skaičiui, negalima padaryti galutinių išvadų dėl ryšio tarp antikūnų prieš golimumabą ir klinikinio veiksmingumo ar saugumo masto.

Kadangi imunogeniškumo analizė yra specifinė preparatui ir analizei, vaistinių preparatų palyginimas pagal antikūnų kiekį nėra tinkamas.

III fazės vaikų OK tyrimo galutinio saugumo vizito metu antikūnai prieš golimumabą tiriant vaistiniam preparatui tolerantišku EIA metodu buvo nustatyti 22 % (15 iš 69) Simponi gydytų pacientų. Daugumos šių pacientų antikūnų titras buvo mažas. Antikūnų prieš golimumabą dažnis OK sergantiems vaikams ir suaugusiesiems buvo panašus. OK sergančių pacientų, kuriems atsirado antikūnų prieš golimumabą, pastovi mažiausia golimumabo koncentracija serume buvo mažesnė.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Po vienkartinės poodinės golimumabo injekcijos sveikiems savanoriams arba pacientams, sergantiems RA, laiko, per kurį susidarė didžiausia koncentracija serume (T_{max}), mediana buvo 2 – 6 dienos. Po poodinės 50 mg golimumabo injekcijos sveikiems savanoriams didžiausios koncentracijos serume (C_{max}) vidurkis ir standartinis nuokrypis buvo $3,1 \pm 1,4$ µg/ml.

Po vienkartinės 100 mg poodinės injekcijos golimumabo absorbcija žaste, pilve ir šlaunyje buvo panaši, vidutinis absoliutus biologinis įsisavinimas buvo 51 %. Kadangi vartojant po oda golimumabo farmakokinetika buvo proporcinga dozei, manoma, kad 50 mg ar 200 mg golimumabo dozių absoliutus biologinis įsisavinimas turi būti panašus.

Pasiskirstymas

Po vienkartinės intraveninės dozės suleidimo vidutinis pasiskirstymo tūris buvo 115 ± 19 ml/kg.

Eliminacija

Nustatyta, kad sisteminis golimumabo klirensas yra $6,9 \pm 2,0$ ml/per parą/kg. Galutinis jo pusinės eliminacijos laikas buvo maždaug 12 ± 3 paros sveikų savanorių organizme, panašus laikas buvo ir RA, PsA, AS ar OK sergančių pacientų organizme.

Kai RA, PsA ar AS sergantiems pacientams 50 mg golimumabo dozės po oda buvo vartojamos kas 4 savaites, pastovi koncentracija serume susidarė 12-ą savaitę. Vartojant kartu su MTX, gydant 50 mg golimumabo doze po oda kas 4 savaites, vidutinis ($\pm$ standartinis nuokrypis) pastovios mažiausios koncentracijos serume pokytis buvo $0,6 \pm 0,4$ µg/ml aktyviu RA sergantiems pacientams, neatsižvelgiant į gydymą MTX, ir apytikriai $0,5 \pm 0,4$ µg/ml aktyviu PsA sergantiems pacientams bei apytikriai $0,8 \pm 0,4$ µg/ml AS sergantiems pacientams. Mažiausia vidutinė golimumabo koncentracija nusistovėjęs pusiausvyrai nr-ašiniu SpA sirgusių pacientų serume buvo panaši į stebėtą AS sirgusių ir kas 4 savaites 50 mg golimumabo po oda leidžiama doze gydytų pacientų serume.

RA, PsA ar AS sergantiems pacientams, kuriems nebuvo skirta MTX vartoti kartu, golimumabo pastovi mažiausia koncentracija buvo apytikriai 30 % mažesnė nei pacientams, golimumabą vartojusiems kartu su MTX. Nedideliu skaičiumi RA sergančių pacientų, ilgiau nei 6 mėnesius vartojusių golimumabą po oda, kartu vartojamas MTX sumažino golimumabo tariamą klirensą apytikriai 36 %. Tačiau, populiacijos farmakokinetikos duomenų analizė parodė, kad vartojant golimumabą kartu su NVNU, geriamaisiais kortikosteroidais ar sulfasalazinu, poveikio golimumabo tariamam klirensui nebuvo.

Po indukcijos, kurios metu skirtos 200 mg ir 100 mg golimumabo dozės, atitinkamai, 0-ąją ir 2-ąją savaitėmis, toliau skiriant palaikomąsias 50 mg arba 100 mg golimumabo dozes leidžiant po oda kas 4 savaites OK sergantiems pacientams, jų serume golimumabo koncentracija nusistovėjo praėjus maždaug 14 savaitių po gydymo pradžios. 50 mg arba 100 mg golimumabo dozę leidžiant po oda kas 4 savaites palaikomojo gydymo laikotarpiu, kraujo serume susidaranti vidutinė mažiausia pusiausvyrinė koncentracija yra, atitinkamai, maždaug $0,9 \pm 0,5$ µg/ml ir $1,8 \pm 1,1$ µg/ml.

OK sirgusius pacientus gydant 50 mg arba 100 mg golimumabo doze, leidžiant ją po oda kas 4 savaites, kartu vartojami imunomodulatoriai mažiausiai pusiausvyrinei golimumabo koncentracijai kraujyje reikšmingos įtakos neturėjo.

Pacientų, kuriems atsirado antikūnų prieš golimumabą, pastovi mažiausia golimumabo koncentracija serume buvo maža (žr. 5.1 skyrių).

Vaikų opinis kolitas

Golimumabo farmakokinetika opiniu kolitu sergančių vaikų ir suaugusiųjų organizme buvo panaši. Populiacijos farmakokinetika patvirtino, kad dozuojant pagal rekomenduojamą Simponi dozavimo planą, golimumabo ekspozicija kraujo serume tiriamiems vaikams buvo panaši ar kiek didesnė lyginant su įvairaus svorio suaugusiaisiais.

Tiesinis pobūdis

Vienkartinių nuo 0,1 iki 10,0 mg/kg į veną suleistų golimumabo dozių farmakokinetika buvo apytikriai proporcinga dozei RA sirgusių pacientų organizme. Be to, po vienkartinės po oda suleistos nuo 50 mg iki 400 mg dozės sveikų savanorių organizme buvo stebėta dozei maždaug proporcinga farmakokinetika.

Kūno masės poveikis farmakokinetikai

Pasireiškė golimumabo tariamojo klirenso didėjimo tendencija didesnio svorio populiacijoje (žr. 4.2 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Mutageniškumo, gyvūnų vaisingumo, ilgos trukmės karcinogeniškumo tyrimų su golimumabu nebuvo atlikta.

Vaisingumo ir bendros reprodukcinės funkcijos tyrimo metu su pelėmis, kai buvo vartojami analogiški antikūnai, selektyviai slopinantys pelių TNF- α funkcinį aktyvumą, nėščių pelių patelių skaičius sumažėjo. Nežinoma, ar šis atradimas buvo susijęs su poveikiu patinėliams ir (arba) patelėms. Toksinio poveikio vystymuisi tyrimas, atliktas su pelėmis vartojant tą patį analogišką antikūną ir su ilgauodegėmis makakomis, vartojant golimumabą, neparodė toksiškumo motinai, embriotoksiškumo ar teratogeniškumo.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Sorbitolis (E420)
Histidinas
Histidino hidrochloridas monohidratas
Polisorbatas 80 (E433)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos. Simponi vieną kartą galima laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje iki 30 dienų trukmės laikotarpiu, tačiau neviršijant pradinio ant dėžutės nurodyto tinkamumo laiko. Ant dėžutės būtina užrašyti naują tinkamumo laiką (iki 30 dienų nuo išėmimo iš šaldytuvo datos).

Jeigu Simponi buvo laikomas kambario temperatūroje, jo negalima grąžinti į šaldytuvą. Jeigu per 30 dienų laikant kambario temperatūroje Simponi nesuvartojamas, vaistinį preparatą reikia išmesti.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Simponi 100 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

1 ml tirpalo yra užpildytame švirkšte (I tipo stiklo) su pritvirtinta adata (nerūdijančio plieno) ir adatos dangteliu (iš gumos, kurioje yra latekso). Simponi tiekiamas pakuotėmis, kuriose yra 1 užpildytas švirkštas ir sudėtinėmis pakuotėmis, kuriose yra 3 (3 pakuotės po 1) užpildyti švirkštai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Simponi tiekiamas vienkartiniais užpildytais švirkštais. Kiekvienoje pakuotėje yra instrukcija, kurioje išsamiai yra aprašytas švirkšto vartojimas. Prieš leidžiant Simponi, užpildytą švirkštą, išėmus iš šaldytuvo, reikia palaikyti 30 minučių, kad sušiltų iki kambario temperatūros. Švirkšto negalima purtyti.

Tirpalas yra skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis arba gelsvas, jame gali būti keletas smulkių permatomų arba baltų baltymo dalelių. Tokia išvaizda nėra neįprasta tirpalams, kurių sudėtyje yra baltymo. Simponi negalima vartoti, jeigu tirpalo spalva pakitusi, tirpalas drumzlinas ar yra matomų priemaišų dalelių.

Išsami Simponi užpildyto švirkšto paruošimo ir vartojimo instrukcija pateikta pakuotės lapelyje.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

EU/1/09/546/007 1 užpildytas švirkštas

EU/1/09/546/008 3 užpildyti švirkštai

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2009 m. spalio 01 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2014 m. birželio 19 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Simponi 100 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename 1 ml užpildytame švirkštiklyje yra 100 mg golimumabo (*golimumabum*)*.

* Žmogaus IgG1κ monokloninis antikūnas, pagamintas pelių hibridomos ląstelių linijoje rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekviename užpildytame švirkštiklyje yra 41 mg sorbitolio (E420) 100 mg dozėje.

Kiekviename užpildytame švirkštiklyje yra 0,15 mg polisorbato 80 (E433) 100 mg dozėje.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija) užpildytame švirkštiklyje (SmartJect).

Skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis ar gelsvas tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Reumatoidinis artritas (RA)

Simponi ir metotreksato (MTX) derinys skirtas:

- vidutinio sunkumo ir sunkaus aktyvaus reumatoidinio artrito gydymui suaugusiesiems, kai gydymas ligą modifikuojančiais vaistiniais preparatais nuo reumato (LMVNR), įskaitant MTX, buvo nepakankamas;
- sunkaus, aktyvaus ir progresuojančio reumatoidinio artrito gydymui suaugusiesiems, dar negydytiems MTX.

Matuojant rentgenologiniu tyrimu įrodyta, kad Simponi ir MTX derinys sumažino sąnarių pažeidimo progresavimo greitį bei pagerino fizinę funkciją.

Informaciją apie jaunatvinio idiopatinio poliartrito indikaciją rasite Simponi 50 mg preparato charakteristikų santraukoje (PCS).

Psoriazinis artritas (PsA)

Simponi monoterapija ar derinys su MTX skirtas aktyvaus ir progresuojančio psoriazinio artrito gydymui suaugusiesiems, kai ankstesnis gydymas ligą LMVNR buvo nepakankamas. Įrodyta, kad Simponi simetrinio poliartrito potipiu sergantiems pacientams, matuojant rentgenologiniu tyrimu, sumažina periferinių sąnarių pažeidimo progresavimo greitį (žr. 5.1 skyrių) ir pagerina fizinę funkciją.

Ašinis spondiloartritas

Ankilozinis spondilitas (AS)

Simponi skirtas sunkaus, aktyvaus ankilozinio spondilito gydymui suaugusiesiems, kurių atsakas į įprastinį gydymą buvo nepakankamas.

Neradiografinis ašinis spondiloartritas (nr-ašinis SpA)

Simponi skirtas sunkaus, aktyvaus neradiografinio ašinio spondiloartrito su objektyviais uždegimo požymiais, kuriuos nurodo padidėjęs C reaktyvaus baltymo (CRB) kiekis ir (arba) magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) įrodymai, gydymui suaugusiems, kurių atsakas į gydymą nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU) yra nepakankamas arba jie šių vaistinių preparatų netoleruoja.

Opinis kolitas (OK)

Simponi skirtas vidutinio sunkumo ar sunkaus opinio kolito gydymui suaugusiems pacientams, kuriems skirtas įprastas gydymas, įskaitant kortikosteroidais ir 6-merkaptopurinu (6-MP) arba azatioprinu (AZA), buvo nepakankamai veiksmingas, arba kurie šio gydymo netoleruoja ar jis jiems kontraindikuotinas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą gali pradėti ir stebėti tik kvalifikuotas gydytojas, turintis reumatoidinio artrito, psoriazinio artrito, ankilozinio spondilito, neradiografinio ašinio spondiloartrito ar opinio kolito diagnozavimo bei gydymo patirties. Pacientams, gydomiems Simponi, turi būti išduodama Paciento kortelė.

Dozavimas

Reumatoidinis artritas

Simponi 50 mg skiriamas kartą per mėnesį, tą pačią kiekvieno mėnesio dieną.

Simponi turi būti skiriamas kartu su MTX.

Psoriazinis artritas, ankilozinis spondilitas ar neradiografinis ašinis spondiloartritas

Simponi 50 mg skiriamas vieną kartą per mėnesį, tą pačią kiekvieno mėnesio dieną.

Turimi duomenys rodo, kad visoms aukščiau paminėtoms indikacijoms klinikinis atsakas paprastai pasiekiamas per 12–14 gydymo savaitių (po 3–4 dozių). Gydymo tęsimas turi būti iš naujo apsvarstomas tiems pacientams, kuriems per šį laikotarpį nebuvo terapinės naudos.

Pacientams, kurių kūno svoris yra didesnis nei 100 kg

Visoms aukščiau paminėtoms indikacijoms, RA, PsA, AS ar nr-ašiniu SpA sergantiems pacientams, kurių kūno svoris yra didesnis nei 100 kg ir kuriems po 3 ar 4 dozių nepasireiškia adekvatus klinikinis atsakas, galima apsvarstyti golimumabo dozės padidinimą iki 100 mg kartą per mėnesį, atsižvelgiant į padidėjusį tam tikrų sunkių nepageidaujamų reakcijų pavojų vartojant 100 mg dozę vietoje 50 mg dozės (žr. 4.8 skyrių). Gydymo tęsimas turi būti iš naujo apsvarstoma tiems pacientams, kuriems po 3 – 4 papildomų 100 mg dozių terapinės naudos nebuvo.

Opinis kolitas

Mažiau nei 80 kg sveriantys pacientai

Skiriama pradinė 200 mg Simponi dozė, po kurios 2-ąją savaitę skiriama 100 mg dozė. Jeigu pasireiškia reikiamas atsakas, pacientams skiriama 50 mg dozė 6-ąją savaitę ir po to kas 4 savaites. Jeigu reikiamo atsako nepasireiškia, gali būti naudinga toliau skirti pacientams 100 mg dozę 6-ąją savaitę ir po to kas 4 savaites (žr. 5.1 skyrių).

80 kg ir daugiau sveriantys pacientai

Skiriama pradinė 200 mg Simponi dozė, po kurios 2-ąją savaitę skiriama 100 mg dozė, po to kas 4 savaites skiriamos 100 mg dozės (žr. 5.1 skyrių).

Palaikomojo gydymo metu, vadovaujantis klinikinės praktikos gairėmis, kortikosteroidų dozę galima palaipsniui mažinti.

Turimi duomenys rodo, kad įprastai klinikinis atsakas yra pasiekiamas per 12-14 gydymo savaitių (po 4 dozių). Reikia iš naujo apsvarstyti, ar toliau tęsti gydymą pacientams, kuriems per šį laikotarpį terapinės naudos įrodymų negauta.

Praleista dozė

Jei pacientas pamiršta susileisti Simponi planuotą dieną, pamirštą dozę reikia susileisti tuoj pat, kai pacientas prisimena. Pacientams reikia paaiškinti, kad negalima leisti dvigubos dozės, norint kompensuoti praleistą dozę.

Kita dozė turi būti paskiriama remiantis šiais nurodymais:

- jei dozę buvo pamiršta susileisti trumpiau nei 2 savaites, pacientas turi susileisti užmirštą dozę ir toliau vaistinį preparatą vartoti laikydamasis įprasto grafiko;
- jei dozę buvo pamiršta susileisti ilgiau nei 2 savaites, pacientas turi susileisti užmirštą dozę ir nuo tos injekcijos datos turi būti sudaromas kitas vartojimo grafikas.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams (≥ 65 metų)

Senyviems pacientams dozės keisti nereikia.

Pacientams, kurių inkstų ir kepenų funkcija sutrikusi

Simponi su šiomis pacientų grupėmis netirtas. Dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vaikų populiacija

Simponi saugumas ir veiksmingumas skiriant jį pagal kitas, nei JIpA ir vOK, indikacijas jaunesniems kaip 18 metų pacientams neištirti. Duomenų nėra. Jaunesniems kaip 2 metų vaikams Simponi neskirtinas JIpA ar vOK indikacijoms. Simponi 100 mg užpildytas švirkštiklis vaikų populiacijai tirtas nebuvo ir jo nerekomenduojama naudoti šioje populiacijoje. Dozavimas ir vartojimo metodas vOK pacientams (nuo 2-ųjų metų ir sveriantiems daugiau kaip 15 kg) pateikiamas 50 mg ar 100 mg užpildyto švirkšto arba 45 mg/0,45 ml užpildyto švirkštiklio PCS 4.2 skyriuje. Dozavimas ir vartojimo metodas JIpA pacientams pateikiamas 50 mg užpildyto švirkšto arba 50 mg ar 45 mg/0,45 ml užpildyto švirkštiklio PCS 4.2 skyriuje.

Vartojimo metodas

Simponi skirtas leisti po oda. Tinkamai apmokius poodinės injekcijos technikos, pacientas gali pats susileisti vaistinio preparato, jei gydytojas nuspręs, kad taip vartoti yra tinkama ir, esant būtinybei, stebės pacientą. Pacientai turi būti išmokyti susileisti visą Simponi kiekį pagal pakuotės lapelyje išdėstytas išsamias vartojimo instrukcijas. Jeigu reikia suleisti keletą injekcijų, jas reikia suleisti į skirtingas kūno vietas. Kiekvienas užpildytas švirkštiklis yra skirtas vienkartiniam vartojimui vienam pacientui ir panaudojus jį reikia nedelsiant išmesti.

Vartojimo instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Aktyvi tuberkuliozė (TB) arba kitos sunkios infekcijos, tokios kaip sepsis ir oportunistinės infekcijos (žr. 4.4 skyrių).

Vidutinio sunkumo ar sunkus širdies nepakankamumas (III/IV NYHA klasė) (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai įrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Infekcijos

Prieš pradėdant gydymą, gydymo metu ir pabaigus gydymą golimumabu, pacientai turi būti atidžiai stebimi, ar neserga infekcijomis, taip pat tuberkulioze. Kadangi golimumabo eliminacija gali užtrukti

iki 5 mėnesių, visą šį laikotarpį pacientą reikia stebėti. Gydomo golimumabu tęsti negalima, jei pacientui išsivysto sunki infekcija ar sepsis (žr. 4.3 skyrių).

Golimumabo negalima skirti pacientams, kuriems yra kliniškai svarbi, aktyvi infekcija. Atsargiai skirti golimumabo pacientams, kuriems yra lėtinė infekcija arba kuriems infekcija buvo pasikartojusi. Pacientai turi būti informuoti, kad reikia vengti galimų infekcijos rizikos faktorių poveikio.

Pacientai, vartojantys TNF blokatorius, yra imlesni sunkioms infekcijoms.

Pacientus gydant golimumabu, buvo gauta pranešimų apie bakterines (įskaitant sepsį, pneumoniją), mikobakterijų infekcijas (įskaitant tuberkuliozę), invazines grybelines ir oportunistines infekcijas, taip pat mirties atvejus. Kai kurios šių sunkių infekcijų pasireiškė pacientams, jau gydomiems imunosupresantais, kurie, kartu su jau esančia liga, galėjo predisponuoti infekcijoms. Pacientai, kuriems gydymo golimumabu metu išsivysto nauja infekcija, turi būti atidžiai stebimi ir jiems turi būti atliktas pilnas diagnostinis įvertinimas. Golimumabo vartojimas turi būti nutrauktas, jei pacientui išsivysto nauja sunki infekcija ar sepsis ir tinkamas antimikrobinis arba priešgrybelinis gydymas turi būti pradėtas, kol infekcija tampa kontroliuojama.

Pacientams, kurie gyvena arba keliauja po regionus, kur invazinės grybelinės infekcijos, tokios kaip histoplazmozė, kokcidiodomikozė ar blastomikozė yra endeminės, prieš pradedant gydymą golimumabu, reikia atidžiai įvertinti gydymo golimumabu naudą bei riziką. Rizikos grupių pacientams, gydytiems golimumabu, invazinę grybelių infekciją reikia įtarti, jeigu jie suserga sunkia sisteminė liga. Tokiems pacientams nustatyti diagnozę ir paskirti empirinį priešgrybelinį gydymą reikia, jeigu įmanoma, pasikonsultavus su gydytoju, turinčiu invazinėmis grybelių infekcijomis sergančių pacientų priežiūros patirties.

Tuberkuliozė

Buvo gauta pranešimų apie tuberkuliozės atvejus pacientams, gydomiems golimumabu. Reikia pažymėti, kad dauguma atvejų tai buvo ekstrapulmoninė tuberkuliozė, pasireiškianti kaip lokali ar išplitusi liga.

Prieš pradedant gydymą golimumabu, visi pacientai turi būti ištirti, ar neserga aktyvia arba neaktyvia (latentine) tuberkulioze. Šis įvertinimas turi apimti išsamią medicininę istoriją, buvusių tuberkuliozės atvejus ar galimą ankstesnį kontaktą su tuberkulioze sergančiu asmeniu bei buvusį ir (arba) esamą imunosupresinį gydymą. Tinkami profilaktinio patikrinimo tyrimai, t.y. odos tuberkulino mėginys ar kraujo tyrimas ir krūtinės ląstos rentgenologiniai tyrimai turi būti atlikti visiems pacientams (gali būti taikomos vietinės rekomendacijos). Rekomenduojama atliktus šiuos tyrimus įrašyti į Paciento kortelę. Vaistinių preparatų skiriantiems gydytojams reikia atsiminti apie klaidingai neigiamus tuberkulino odos mėginio rezultatus, ypač sunkiai sergantiems pacientams arba pacientams, kurių imunitetas yra slopinamas.

Diagnozavus aktyvią tuberkuliozę, gydymo golimumabu pradėti negalima (žr. 4.3 skyrių).

Jei įtariama latentinė tuberkuliozė, reikia pasikonsultuoti su gydytoju, kompetentingu gydant tuberkuliozę. Visais atvejais, aprašytais toliau, reikia labai atidžiai įvertinti gydymo golimumabu naudos ir rizikos santykį.

Jei diagnozuojama neaktyvi (latentinė) tuberkuliozė, prieš pradedant gydymą golimumabu, turi būti pradėtas latentinės tuberkuliozės gydymas prieštuberkulioziniais vaistinėmis preparatais ir remiantis vietinėmis rekomendacijomis.

Pacientams, kuriems yra keletas arba reikšmingų tuberkuliozės rizikos faktorių ir kurių latentinės tuberkuliozės tyrimas yra neigiamas, prieš pradedant gydymą golimumabu, reikia apsvarstyti antituberkuliozinio gydymo galimybę. Prieš pradedant gydymą golimumabu, antituberkuliozinio gydymo galimybė turi būti apsvarstyta taip pat tiems pacientams, kuriems yra buvusi latentinė arba aktyvi tuberkuliozė ir kuriems adekvataus gydymo kursas negali būti patvirtintas.

Kai kuriems golimumabu gydytiems pacientams aktyvi tuberkuliozė pasireiškė latentinės tuberkuliozės gydymo metu ar po jo. Golimumabu gydomi pacientai turi būti atidžiai stebimi, ar nepasireiškė aktyvios tuberkuliozės požymių ir simptomų, įskaitant pacientus, kuriuos ištyrus nenustatyta latentinės tuberkuliozės, pacientus, kurie yra gydomi dėl latentinės tuberkuliozės, bei pacientus, kurie jau buvo gydyti dėl tuberkuliozės infekcijos.

Visi pacientai turi būti informuoti kreiptis medicinos pagalbos, jeigu gydymo golimumabu metu arba po jo pasireiškia požymiai ir (arba) simptomai, galintys rodyti tuberkuliozę (pvz., nepraeinantis kosulys, išsekimas arba svorio netekimas, nedidelis karščiavimas).

Hepatito B viruso infekcijos atsinaujinimas

TNF antagonistais, taip pat golimumabu gydomiems pacientams, kurie yra lėtiniai viruso nešiotojai (pvz., paviršiaus antigeno teigiami), pasireiškė hepatito B atsinaujinimas. Kai kurie atvejai baigėsi mirtimi.

Prieš pradėdant gydymą golimumabu pacientai turi būti ištirti dėl HBV infekcijos. Pacientams, kuriems yra gautas teigiamas HBV infekcijos tyrimo rezultatas, rekomenduojama pasikonsultuoti su gydytoju, turinčiu hepatito B gydymo patirties.

HBV nešiotojai, kuriems reikalingas gydymas golimumabu, gydymo metu ir keletą mėnesių jį užbaigus, turi būti atidžiai stebimi, ar neatsirado aktyvaus HBV požymių ir simptomų. Nėra pakankamai duomenų, kaip išvengti HBV atsinaujinimo šį virusą nešiojantiems pacientams, gydomiems priešvirusiniais vaistiniais preparatais kartu su TNF antagonistais. Pacientams, kuriems atsinaujina HBV, gydymas golimumabu turi būti nutrauktas ir pradėtas veiksmingas priešvirusinis gydymas kartu su tinkamu palaikomuoju gydymu.

Piktybiniai navikai ir limfoproliferaciniai sutrikimai

Galimas gydymo TNF blokatoriais vaidmuo piktybinių navikų išsivystyme nežinomas. Remiantis turimomis žiniomis, TNF antagonistais gydytiems pacientams negalima atmesti galimos limfomų, leukemijos ar kitų piktybinių navikų atsiradimo rizikos. Atsargiai reikia svarstyti gydymo TNF blokatoriais galimybę pacientams, kuriems yra buvę piktybinių navikų arba kai reikia svarstyti tokio gydymo tęsimą pacientams, kuriems išsivysto piktybiniai navikai.

Vaikų piktybiniai navikai

Po patekimo į rinką buvo pranešta apie piktybinių navikų, kai kuriais atvejais mirtinų, atvejus TNF blokatoriais gydytų vaikų, paauglių ir jaunų suaugusių asmenų (iki 22 metų amžiaus) tarpe (gydymas pradėtas ne vyresniems kaip 18 metų asmenims). Apie pusę visų aprašytų atvejų sudarė limfomos. Kitais atvejais pasireiškė įvairūs piktybiniai navikai, tarp jų reti piktybiniai navikai, paprastai susiję su imunosupresija. Negalima atmesti piktybinių navikų atsiradimo rizikos TNF blokatoriais gydomiems vaikams ir paaugliams.

Limfoma ir leukemija

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų su TNF blokatoriais, taip pat su golimumabu, duomenimis, daugiau limfomos atvejų buvo pastebėta anti-TNF gydymą gavusiems pacientams, negu kontrolinės grupės pacientams. RA, PsA ir AS IIb ir III fazės klinikiniuose tyrimuose su Simponi, limfomos atvejų dažnis pacientams, gydytiems golimumabu, buvo didesnis negu buvo tikimasi bendroje populiacijoje. Golimumabu gydytiems pacientams yra pastebėta leukemijos atvejų. Pacientams, sergantiems reumatoidiniu artritu, kai yra ilgai trunkanti, labai aktyvi uždegiminė liga, apsunkinanti rizikos įvertinimą, yra padidėjusi rizika susirgti limfoma ir leukemija.

Vaistiniam preparatui jau esant rinkoje, buvo pastebėti reti hepatospleninės T-ląstelių limfomos (HSTLL) atvejai kitais TNF blokuojančiais vaistiniais preparatais gydytiems pacientams (žr. 4.8 skyrių). Šio reto tipo T - ląstelių limfoma pasižymi labai agresyvia ligos eiga ir dažniausiai baigiasi mirtimi. Dauguma atvejų pasireiškė paaugliams arba jauniems suaugusiems vyrams, kurie beveik visada nuo uždegiminės storiojo žarnyno ligos kartu vartojo azatioprino (AZA) arba 6-merkaptopurino (6-MP). Būtina gerai apsvarstyti galimą AZA ar 6-MP ir golimumabo derinio vartojimo pavojų. NNF

blokuojančiais vaistiniais preparatais gydomiems pacientams hepatospleninės T-ląstelių limfomos atsiradimo pavojus negalima atmesti.

Kiti nei limfoma piktybiniai navikai

Kontroliuojamų IIb ir III fazės RA, PsA, AS ir OK gydymo Simponi klinikinių tyrimų duomenimis, kitų nei limfoma piktybinių navikų dažnis (išskyrus nemelanominį odos vėžį) buvo panašus tarp golimumabo ir kontrolinių grupių.

Storosios žarnos displazija arba karcinoma

Ar gydymas golimumabu turi įtakos storosios žarnos displazijos arba karcinomos išsivystymui, nėra žinoma. Visus opiniu kolitu sergančius pacientus, kuriems yra padidėjęs storosios žarnos displazijos arba karcinomos atsiradimo pavojus (pvz., ilgai lėtiniu opiniu kolitu arba pirminiu sklerozuojančiu cholangitu sergantys pacientai), arba storosios žarnos displazija arba karcinoma jau sirgusius pacientus būtina patikrinti dėl displazijos prieš pradedant gydymą ir reguliariai vėliau jų ligos eigoje. Šio patikrinimo metu, laikantis vietinių rekomendacijų, turi būti atlikta kolonoskopija ir paimta biopsija. Golimumabu gydomam pacientui pirmą kartą nustatius displaziją, reikia atidžiai apsvarstyti individualią paciento gydymo naudą ir riziką bei apsvarstyti, ar gydymą toliau tęsti.

Žvalgomajame klinikiniame tyrime, kurio metu buvo vertinamas golimumabo vartojimas pacientams, sergantiems sunkia nepraeinančia astma, buvo gauta daugiau pranešimų apie piktybinius navikus pacientams, gydytiems golimumabu, lyginant su kontrolinės grupės pacientais (žr. 4.8 skyrių). Šio atradimo reikšmingumas nežinomas.

Žvalgomajame klinikiniame tyrime, kurio metu buvo vertinamas kito anti-TNF preparato infliksimabo vartojimas pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkia lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL), lyginant su kontroline grupe, buvo gauta daugiau pranešimų apie piktybinius navikus, dažniausiai plaučiuose ar galvoje ir kakle, pacientams, gydytiems infliksimabu. Visi pacientai praeityje daug rūkė. Todėl reikia atsargiai gydyti TNF antagonistais LOPL sergančius pacientus, taip pat pacientus, kuriems yra padidėjusi su intensyviu rūkymu susijusių piktybinių navikų rizika.

Odos vėžiai

NNF blokuojančiais vaistiniais preparatais, įskaitant golimumabą, gydytiems pacientams yra pastebėta melanoma ir Merkel'io ląstelių karcinoma (žr. 4.8 skyrių). Visiems pacientams, o ypač turintiems odos vėžio rizikos veiksnių, rekomenduojama periodiškai atlikti odos tyrimus.

Stazinis širdies nepakankamumas (SŠN)

TNF blokatoriais, tarp jų ir golimumabu, gydytiems pacientams buvo pastebėti stazinio širdies nepakankamumo (SŠN) pasunkėjimo ir pirmą kartą pasireiškusio SŠN atvejai. Kai kurie iš jų baigėsi mirtimi. Klinikinio tyrimo su kitu TNF antagonistu metu, buvo pastebėtas stazinio širdies nepakankamumo pasunkėjimas ir didesnis mirtingumas dėl SŠN. Golimumabo poveikis nebuvo tirtas pacientams, sergantiems SŠN. Golimumabo reikia atsargiai skirti pacientams, sergantiems lengvu širdies nepakankamumu (I/II NYHA klasė). Pacientai turi būti atidžiai stebimi ir tiems, kuriems išsivysto nauji arba pasunkėja širdies nepakankamumo simptomai, gydymas golimumabu turi būti nutrauktas (žr. 4.3 skyrių).

Neurologiniai reiškiniai

TNF blokuojančių preparatų, taip pat golimumabo, vartojimas siejamas su centrinės nervų sistemos demielinizuojančių sutrikimų, įskaitant išsėtinę sklerozę ir periferinius nervus demielinizuojančius sutrikimus, simptomų pasunkėjimo ir (arba) rentgenologiškai nustatomų naujų pasireiškimų atvejais. Prieš pradedant gydymą golimumabu, gydymo anti-TNF preparatais nauda ir rizika turi būti atidžiai apsvarstyta pacientams, kuriems jau yra demielinizuojančių sutrikimų arba jie neseniai prasidėjo. Jeigu šie sutrikimai išsivysto, golimumabo vartojimą reikia nutraukti (žr. 4.8 skyrių).

Chirurgija

Saugumo patirtis, golimumabu gydant pacientus, kuriems buvo atliktos chirurginės procedūros, įskaitant artroplastiką, yra ribota. Planuojant chirurginę procedūrą, omenyje reikia turėti ilgą vaistinio

preparato pusinės eliminacijos periodą. Golimumabu gydomas pacientas, kuriam reikalinga operacija, turi būti atidžiai stebimas dėl infekcijų pavojaus ir turi būti imamasi tinkamų veiksmų.

Imunosupresija

Egzistuoja tikimybė, kad TNF blokatoriai, taip pat ir golimumabas, gali paveikti apsauginius mechanizmus, saugančius nuo infekcijų bei piktybinių navikų, nes TNF medijuoja uždegimą ir moduliuoja ląstelių imuninį atsaką.

Autoimuniniai procesai

Sąlyginis TNF- α trūkumas, sukeltas anti-TNF gydymo, gali būti autoimuninio proceso pradžia. Jei gydant golimumabu atsiranda simptomų, panašių į vilkligės ir aptinkama antikūnų prieš dvigrandę DNR, gydymą golimumabu reikia nutraukti (žr. 4.8 skyrių).

Hematologinės reakcijos

Gauta pranešimų apie pancitopenijos, leukopenijos, neutropenijos, agranulocitozės, aplazinės anemijos ir trombocitopenijos pasireišimą vartojant TNF blokatorių, įskaitant golimumabą. Visiems pacientams reikia patarti nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos, jei pasireiškia kraujo diskrazijų požymiai ir simptomai (pvz., nepraeinantis karščiavimas, kraujosruvos, kraujavimas, blyškumas). Reikia svarstyti apie gydymo golimumabu nutraukimą pacientams, kuriems patvirtinamos reikšmingos hematologinės anomalijos.

TNF antagonistų vartojimas kartu su anakinra

Klinikinių tyrimų metu, anakinrą vartojant kartu su kitu TNF blokuojančiu preparatu etanerceptu, buvo pastebėtos sunkios infekcijos bei neutropenija, o klinikinė nauda nebuvo didesnė. Vertinant pagal nepageidaujamų reiškinių, pastebėtų gydant šiuo deriniu, pobūdį, panašaus toksinio poveikio galima tikėtis anakinrą vartojant kartu ir su kitais TNF blokuojančiais preparatais. Golimumabo derinys su anakinra nerekomenduojamas.

TNF antagonistų vartojimas kartu su abataceptu

Klinikinių tyrimų metu TNF antagonistų vartojimas kartu su abataceptu buvo susijęs su padidėjusia infekcijų, įskaitant sunkių, rizika, lyginant kai buvo vartojamas tik TNF antagonistas, o klinikinė nauda nebuvo didesnė. Golimumabo derinys su abataceptu nerekomenduojamas.

Vartojimas kartu su kitais biologiniais vaistiniais preparatais

Kaip golimumabo skirti kartu su kitais biologiniais vaistiniais preparatais, vartojamais toms pačioms būklėms gydyti, kaip ir golimumabas, informacijos nepakanka. Golimumabo skirti kartu su kitais biologiniais vaistiniais preparatais nerekomenduojama dėl padidėjusios infekcijų pavojaus galimybės ar dėl kitų galimų farmakologinių sąveikų.

Biologinių ligą modifikuojančių vaistų nuo reumato (LMVNR) keitimas

Gydymą vienu biologiniu vaistiniu preparatu keisti kitu biologiniu vaistiniu preparatu reikia atsargiai bei pacientus reikia toliau stebėti, nes sutapę biologinių vaistinių preparatų poveikiai gali padidinti nepageidaujamų reiškinių, tarp jų ir infekcijos, pavojų.

Vakcinavimas ar infekcinės kilmės vaistinės medžiagos

Pacientai, gydomi golimumabu, tuo pat metu gali būti vakcinuojami, išskyrus gyvosiomis vakcinomis (žr. 4.5 ir 4.6 skyrius). Apie NNF blokuojantį gydymą gaunančių pacientų atsaką į skiepijimą gyvosiomis vakcinomis ar į antrinę infekcijos perdavimą per gyvąsias vakcinas duomenų yra nedaug. Skiepijimas gyvosiomis vakcinomis gali sukelti kliniškai pasireiškiančias infekcijas, tarp jų ir išplitusias infekcijas.

Kitoks infekcinės kilmės vaistinių medžiagų, tokių kaip gyvosios susilpnintos bakterijos (pvz., gydant vėžį šlapimo pūslės instiliacija BCG), vartojimas galėtų sukelti kliniškai pasireiškiančias infekcijas, tarp jų ir išplitusias infekcijas. Gydymo golimumabu metu infekcinės kilmės vaistinių medžiagų rekomenduojama neskirti.

Alerginės reakcijos

Preparatui jau esant rinkoje, pavartojus golimumabo buvo pastebėtos sunkios sisteminės padidėjusio jautrumo reakcijos (įskaitant anafilaksines reakcijas). Kai kurios iš jų pasireiškė po pirmosios golimumabo dozės. Jei pasireiškia anafilaksinė reakcija arba kitos sunkios alerginės reakcijos, golimumabo vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir pradėti atitinkamą gydymą.

Jautrumas lateksui

Užpildyto švirkštiklio arba užpildyto švirkšto adatos dangtelis yra pagamintas iš sausos natūralios gumos, kurios sudėtyje yra latekso ir gali sukelti alergines reakcijas lateksui jautriems pacientams.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams (≥ 65 metų)

III fazės RA, PsA, AS ir OK klinikinių tyrimų metu senyviems pacientams, kurių amžius 65 metai ar daugiau, vartojant golimumabo nebuvo pastebėta bendro nepageidaujamų reiškinių (NR), sunkių nepageidaujamų reiškinių (SNR) ir sunkių infekcijų skirtumo, lyginant su jaunesniais pacientais. Vis dėlto senyvus pacientus gydyti reikia atsargiai ir ypač kreipti dėmesį į infekcijų atsiradimą. Nr-ašinio SpA klinikiniame tyrime 45 metų amžiaus ir vyresni pacientai nedalyvavo.

Pacientams, kurių inkstų ir kepenų funkcija sutrikusi

Golimumabo tyrimų su pacientais, kuriems yra inkstų ar kepenų nepakankamumas, nebuvo atlikta. Golimumabo reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 skyrių).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Sorbitolis

Simponi sudėtyje yra sorbitolio (E420). Pacientams, kuriems yra retas įgimtas sutrikimas fruktozės netoleravimas, reikia atsižvelgti į adityvų kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra sorbitolio (ar fruktozės), ir su maistu vartojamo sorbitolio (ar fruktozės) poveikį (žr. 2 skyrių).

Polisorbatas 80

Kiekviename Simponi užpildytame švirkštiklyje yra 0,15 mg polisorbato 80 (E433). Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų (žr. 2 skyrių).

Vaistinio preparato vartojimo klaidų galimybė

Simponi 50 mg ir 100 mg stiprumai registruoti leisti po oda. Svarbu, kad būtų pasirenkamas reikiamas vaisto stiprumas, kad būtų suleista tiksli dozė, kaip nurodyta dozavimo poskyryje (žr. 4.2 skyrių). Reikia būti atidiems pasirenkant tinkamą stiprumą, kad pacientams nebūtų suleidžiama per maža arba per didelė dozė.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

Vartojimas kartu su kitais biologiniais vaistiniais preparatais

Golimumabo kartu su kitais biologiniais vaistiniais preparatais, kuriais gydomos tokios pačios būklės, kaip ir golimumabu, įskaitant anakinrą ir abataceptą, skirti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Gyvosios vakcinės ar infekcinės kilmės vaistinės medžiagos

Vartojant golimumabo, gyvomis vakcinomis skiepyti negalima (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).

Rekomenduojama golimumabo vartojimo metu infekcinės kilmės vaistinių medžiagų neskirti (žr. 4.4 skyrių).

Metotreksatas

Nors derinys su MTX sąlygoja didesnes pastovias mažiausias golimumabo koncentracijas pacientams, sergantiems RA, PsA ar AS, turimais duomenimis golimumabo ar MTX dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Kad išvengtų nėštumo, vaisingos moterys gydymosi golimumabu metu ir bent 6 mėnesius po paskutinės injekcijos turi naudotis tinkama kontracepcija.

Nėštumas

Turimas vidutinis kiekis prospektyviai surinktų duomenų apie nėštumo atvejus (maždaug 400), kurių metu buvo vartojama golimumabo, kai moterys pagimdė gyvus naujagimius ir kai yra žinomos nėštumų išeitys; tarp jų 220 atvejų vaistinio preparato buvo vartota pirmuoju nėštumo trimestru. Šiaurės Europoje atlikto populiacijos tyrimo duomenimis, apimančiais 131 nėštumo atvejį (ir 134 kūdikius), nustatyta 6/134 (4,5 %) didžiųjų įgimtų formavimosi ydų atvejai po to, kai moterys nėštumo metu vartojo Simponi, lyginant su 599/10 823 (5,5 %) atvejais, kai buvo vartota ne biologinių sisteminio poveikio vaistinių preparatų, ir su 4,6 % dažniu bendrojoje tyrimo populiacijoje. Pagal klaidinančius veiksnio koreguoto šansų santykio (ŠS) rodmuo buvo atitinkamai 0,79 (95 % PI 0,35-1,81) vartojusiųjų Simponi grupėje, lyginant su vartojusiomis ne biologinių sisteminio poveikio vaistinių preparatų, bei 0,95 ŠS rodmuo (95 % PI 0,42-2,16) vartojusiųjų Simponi grupėje, lyginant su bendrojoje populiacijoje nustatytu dažniu.

Dėl TNF slopinimo, golimumabo vartojimas nėštumo metu gali paveikti normalų naujagimio imuninį atsaką. Tyrimų su gyvūnais duomenys nerodo tiesioginio ar netiesioginio žalingo poveikio nėštumui, embriono arba vaisiaus vystymuisi, gimdymui ar naujagimio vystymuisi (žr. 5.3 skyrių). Turimi klinikinės patirties duomenys yra riboti. Golimumabo nėštumo metu turi būti skiriamas tik tuomet, jeigu tai tikrai reikalinga.

Golimumabas praeina per placentos barjerą. Po gydymo TNF blokuojančiais monokloniniais antikūnais nėštumo metu gydytos motinos naujagimio serume antikūnų buvo randama iki 6 mėnesių. Dėl to tokiems naujagimiams gali būti padidėjęs infekcijų pavojus. Kūdikiams, kurie motinos iščiose buvo paveikti golimumabu, gyvųjų vakcinų leisti nerekomenduojama 6 mėnesius po paskutinės golimumabo injekcijos motinai nėštumo metu (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Žindymas

Nežinoma, ar golimumabas išsiskiria į žmogaus pieną ir, ar prarijus, sistemiškai absorbuojamas. Golimumabas patenka į beždžionių patelių pieną, ir, kadangi, žmogaus imunoglobulinai išsiskiria į pieną, moterys, vartojančios golimumabą ir bent 6 mėnesius po gydymo pabaigos, žindyti negali.

Vaisingumas

Golimumabo poveikio vaisingumui tyrimai su gyvūnais neatlikti. Su pelėmis atlikti analogiško antikūno, kuris selektyviai slopina pelių TNF alfa funkcinį aktyvumą, poveikio vaisingumui tyrimai su vaistiniu preparatu susijusio poveikio neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Simponi gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus veikia silpnai. Nepaisant to, po Simponi vartojimo gali pradėti svaigti galva (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Pagrindinių RA, PsA, AS, nr-ašinio SpA ir OK klinikinių tyrimų kontroliuojamojo periodo metu dažniausios nepageidaujamos reakcijos (NR) buvo viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, pastebėtos 12,6 % golimumabu gydytų pacientų, lyginant su 11,0 % kontrolinės grupės pacientų. Sunkiausios NR

į golimumabą buvo sunkios infekcinės ligos (tarp jų sepsis, pneumonija, TB, invazinės grybelinės ir oportunistinės infekcijos), demielinizuojantys sutrikimai, HBV infekcijos suaktyvėjimas, SŠN, autoimuniniai procesai (į vilkligę panašus sindromas), hematologinės reakcijos, sunkios sisteminės padidėjusio jautrumo (įskaitant anafilaksinę) reakcijos, vaskulitas, limfoma ir leukemija (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

NR, pastebėtos klinikinių golimumabo tyrimų metu ir visame pasaulyje vaistiniam preparatui esant rinkoje, yra išvardintos 1 lentelėje. Tam tikros organų sistemų klasės NR yra suskirstytos pagal dažnį, naudojant tokius apibūdinimus: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai retas ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvieno dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė
NR sąrašas lentelėje

Infekcijos ir infestacijos	
Labai dažnas	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija (nazofaringitas, faringitas, laringitas ir rinitas)
Dažnas	Bakterinės infekcijos (tokios kaip celiulitas), apatinių kvėpavimo takų infekcija (tokia kaip pneumonija), virusinės infekcijos (tokios kaip gripas ir pūslelinė), bronchitas, sinusitas, paviršinės grybelinės infekcijos, abscesas
Nedažnas	Sepsis, įskaitant septinį šoką, pielonefritas
Retas	Tuberkuliozė, oportunistinės infekcijos (tokios kaip invazinės grybelinės infekcijos [histoplazmozė, kokcidioidomikozė, pneumocistozė], bakterinė, atipinė mikobakterinė ir pirmuonių infekcija), hepatito B atsinaujinimas, bakterinis artritas, infekcinis bursitas
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai	
Nedažnas	Neoplazmos (tokios kaip odos vėžys, žvyninių ląstelių karcinoma ir melanocitinis apgamas)
Retas	Limfoma, leukemija, melanoma, Merkel'io ląstelių karcinoma
Dažnis nežinomas	Hepatospleninė T-ląstelių limfoma*, Kapoši sarkoma
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Dažnas	Leukopenija (įskaitant neutropeniją), anemija
Nedažnas	Trombocitopenija, pancitopenija
Retas	Aplazinė anemija, agranulocitozė
Imuninės sistemos sutrikimai	
Dažnas	Alerginės reakcijos (bronchospazmas, padidėjęs jautrumas, dilgėlinė), autoantikūnų atsiradimas
Retas	Sunkios sisteminės padidėjusio jautrumo reakcijos (įskaitant anafilaksines reakcijas), vaskulitas (sisteminis), sarkoidozė
Endokrininiai sutrikimai	
Nedažnas	Skydliaukės sutrikimai (tokie kaip hipotirodizmas, hipertirodizmas ir gūžys)
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Nedažnas	Gliukozės kiekio kraujyje padidėjimas, lipidų kiekio kraujyje padidėjimas
Psichikos sutrikimai	
Dažnas	Depresija, nemiga
Nervų sistemos sutrikimai	
Dažnas	Galvos svaigimas, galvos skausmas, parestezija
Nedažnas	Pusiausvyros sutrikimai

	Retas	Demielinizuojantys (centrinės ir periferinės nervų sistemos) sutrikimai, skonio pojūčio sutrikimas
Akių sutrikimai	Nedažnas	Regėjimo sutrikimai (tokie kaip neryškus matymas ir sumažėjęs regėjimo aštrumas), konjunktyvitas, akių alergija (niežėjimas ir sudirginimas)
Širdies sutrikimai	Nedažnas Retas	Aritmija, ischeminiai vainikinės arterijos sutrikimai Stazinis širdies nepakankamumas (prasidėjęs ar pasunkėjęs)
Kraujagyslių sutrikimai	Dažnas Nedažnas Retas	Hipertenzija Trombozė (giliųjų venų ir aortos), karščio pylimas <i>Raynaud</i> fenomenas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dažnas Nedažnas	Bronchų astma ir susiję simptomai (tokie kaip švokštimas ir bronchų hiperaktyvumas) Intersticinė plaučių liga
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažnas Nedažnas	Dispepsija, virškinimo trakto ir pilvo skausmas, pykinimas, virškinimo trakto uždegiminiai sutrikimai (tokie kaip gastritas ir kolitas), stomatitas Vidurių užkietėjimas, gastroezofaginio reflukso liga
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Dažnas Nedažnas	Padidėjęs alaninaminotransferazės kiekis, padidėjęs aspartataminotransferazės kiekis Cholelitiazė, kepenų sutrikimai
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnas Nedažnas Retas Dažnis nežinomas	Niežėjimas, išbėrimas, alopecija, dermatitas Pūslinės odos reakcijos, psoriazė (prasidėjusi ar anksčiau buvusios psoriazės pablogėjimas, delnų/pėdų ir pustulinė), dilgėlinė Lichenoidinės reakcijos, odos lupimasis, vaskulitas (odos) Dermatomiozito simptomų pasunkėjimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Retas	I vilkligę panašus sindromas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Retas	Šlapimo pūslės sutrikimai, inkstų veiklos sutrikimas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Nedažnas	Krūties sutrikimai, menstruacijų sutrikimai
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Dažnas Retas	Karščiavimas, astenija, injekcijos vietos reakcija (tokios kaip injekcijos vietos eritema, dilgėlinė, sukietėjimas, skausmas, kraujosruva, niežėjimas, sudirginimas ir parestezija), diskomfortas krūtinėje Pablogėjęs gijimas
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Dažnas	Kaulų lūžiai

* pastebėta vartojant kitus TNF blokuojančius preparatus.

Šiame skyriuje stebėsenos trukmės mediana (maždaug 4 metai) įprastai pateikiama visoms golimumabo indikacijoms. Kur golimumabo skyrimas yra aprašytas pagal dozę, stebėsenos trukmės

mediana yra skirtinga (maždaug 2 metai vartojant 50 mg dozę ir maždaug 3 metai – 100 mg dozę), kadangi pacientams dozės galėjo būti keičiamos viena kita.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Infekcijos

Pagrindinių klinikinių tyrimų kontroliuojamojo periodo metu dažniausia nepageidaujama reakcija buvo viršutinių kvėpavimo takų infekcija, pastebėta 12,6 % golimumabu gydytų pacientų (dažnis per 100 tiriamųjų metų: 60,8; 95 % PI: 55,0; 67,1), lyginant su 11,0 % kontrolinės grupės pacientų (dažnis per 100 tiriamųjų metų: 54,5; 95 % PI: 46,1; 64,0). Kontroliuojamose ir nekontroliuojamose klinikinių tyrimų dalyse, kai stebėsenos trukmės mediana buvo maždaug 4 metai, viršutinių kvėpavimo takų infekcijų dažnis golimumabu gydytiems pacientams buvo 34,9 reiškinio per 100 tiriamųjų metų; 95 % PI: 33,8; 36,0.

Pagrindinių klinikinių tyrimų kontroliuojamojo periodo metu infekcijos buvo pastebėtos 23,0 % golimumabu gydytų pacientų (dažnis per 100 tiriamųjų metų: 132,0; 95 % PI: 123,3; 141,1), lyginant su 20,2 % kontrolinės grupės pacientų (dažnis per 100 tiriamųjų metų: 122,3; 95 % PI: 109,5; 136,2). Kontroliuojamose ir nekontroliuojamose klinikinių tyrimų dalyse, kai stebėsenos trukmės mediana buvo maždaug 4 metai, infekcijų dažnis golimumabu gydytiems pacientams buvo 81,1 reiškinio per 100 tiriamųjų metų; 95 % PI: 79,5; 82,8.

RA, PsA, AS ir nr-ašinio SpA klinikinių tyrimų kontroliuojamojo periodo metu sunkios infekcijos buvo stebėtos 1,2 % golimumabu gydytų pacientų ir 1,2 % kontrolinės grupės pacientų. RA, PsA, AS ir nr-ašinio SpA klinikinių tyrimų kontroliuojamojo periodo metu sunkių infekcijų dažnis stebėsenos laikotarpiu per 100 tiriamųjų metų golimumabo 100 mg grupėje buvo 7,3 (95 % PI: 4,6; 11,1), golimumabo 50 mg grupėje – 2,9 (95 % PI: 1,2; 6,0), o placebo grupėje – 3,6 (95 % PI: 1,5; 7,0). Golimumabo indukcijos klinikinių tyrimų su OK sergančiais pacientais kontroliuojamojo periodo metu sunkios infekcijos buvo stebėtos 0,8 % golimumabu gydytų pacientų ir 1,5 % kontroliniu preparatu gydytų pacientų. Golimumabu gydytiems pacientams pastebėtos sunkios infekcijos buvo tuberkuliozė, bakterinės infekcijos, įskaitant sepsį ir pneumoniją, invazinės grybelinės infekcijos ir kitos oportunistinės infekcijos. Kai kurios šių infekcijų buvo mirtinos. Pagrindinių klinikinių tyrimų kontroliuojamose ir nekontroliuojamose dalyse, kai stebėsenos trukmės mediana buvo iki 3 metų, didesnis sunkių infekcijų, įskaitant oportunistines infekcijas ir TB, dažnis buvo stebėtas golimumabo 100 mg doze gydytiems pacientams, lyginant su gydytaisiais golimumabo 50 mg doze. Visų sunkių infekcijų dažnis per 100 tiriamųjų metų golimumabo 100 mg doze gydytiems pacientams buvo 4,1 (95 % PI: 3,6; 4,5), o golimumabo 50 mg doze – 2,5 (95 % PI: 2,0; 3,1).

Piktybiniai navikai

Limfoma

Pagrindinių klinikinių tyrimų metu golimumabu gydytiems pacientams limfomos dažnis buvo didesnis, nei tikėtinas bendrojoje populiacijoje. Šių klinikinių tyrimų kontroliuojamųjų ir nekontroliuojamųjų dalių metu, kai stebėsenos trukmės mediana buvo iki 3 metų, didesnis limfomos dažnis buvo stebėtas golimumabo 100 mg doze gydytiems pacientams, lyginant su gydytaisiais golimumabo 50 mg doze. Limfoma buvo nustatyta 11 tiriamųjų (1 gydymo golimumabo 50 mg doze grupėje ir 10 - golimumabo 100 mg grupėje), jos dažnis (95 % PI) stebėjimo laikotarpiu per 100 tiriamųjų metų golimumabo 50 mg grupėje buvo 0,03 (0,00; 0,15) reiškinio, golimumabo 100 mg grupėje – 0,13 (0,06; 0,24) reiškinio, o placebo grupėje – 0,00 (0,00; 0,57). Dauguma limfomų išsivystė klinikinio tyrimo GO-AFTER metu, į kurį buvo įtraukti jau anksčiau gydyti anti-TNF vaistiniaisiais preparatais, ilgiau sirgę pacientai, arba kurių liga buvo labiau atspari gydymui (žr. 4.4 skyrių).

Kiti nei limfoma piktybiniai navikai

Pagrindinių klinikinių tyrimų kontroliuojamojo periodo bei maždaug 4 metų trukmės stebėsenos laikotarpio metu kitokių, nei limfoma, piktybinių navikų (išskyrus nemelanominį odos vėžį) dažnis gydymo golimumabu ir kontrolinėje grupėse buvo panašus. Maždaug 4 metų trukmės stebėsenos laikotarpio metu kitokių, nei limfoma, piktybinių navikų (išskyrus nemelanominį odos vėžį) dažnis buvo panašus į dažnį bendrojoje populiacijoje.

Pagrindinių klinikinių tyrimų kontroliuojamojo ir nekontroliuojamojo periodų, kai stebėsenos mediana buvo iki 3 metų, metu nemelanominis odos vėžys buvo diagnozuotas 5 placebo grupės, 10 golimumabo 50 mg dozės grupės bei 31 golimumabo 100 mg dozės grupės tiriamųjų, jo dažnis (95 % PI) per 100 tiriamųjų stebėjimo metų buvo 0,36 (0,26; 0,49) atvejų sudėtinėje golimumabo grupėje ir 0,87 (0,28; 2,04) atvejų placebo grupėje.

Pagrindinių klinikinių tyrimų kontroliuojamojo ir nekontroliuojamojo periodų, kai stebėsenos mediana buvo iki 3 metų, metu kiti, nei melanoma, nemelanominis odos vėžys ir limfoma, piktybiniai navikai buvo diagnozuoti 5 placebo grupės, 21 golimumabo 50 mg dozės grupės bei 34 golimumabo 100 mg dozės grupės tiriamųjų, jų dažnis (95 % PI) per 100 tiriamųjų stebėsenos metų buvo 0,48 (0,36; 0,62) atvejo sudėtinėje golimumabo grupėje ir 0,87 (0,28; 2,04) atvejo placebo grupėje (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimai, gauti iš astmos klinikinių tyrimų

Žvalgoma jame klinikiniame tyrime dalyvavusiems sunkia nuolatine astma sergantiems pacientams buvo paskirta poodinė įsotinamoji golimumabo dozė (150 % paskirtos gydymosi dozės) 0-ą savaitę, po kurios buvo skiriamos 200 mg, 100 mg arba 50 mg golimumabo dozės po oda kas 4 savaites iki 52-osios savaitės. Aštuoni piktybinių navikų atvejai buvo pastebėti kombinuotoje golimumabo grupėje (n = 230) ir nei vieno tokio atvejo placebo grupėje (n = 79). 1 pacientui pasireiškė limfoma, 2 pacientams – nemelanominis odos vėžys ir 5 pacientams – kiti piktybiniai navikai. Jokio piktybinių navikų tipo specifinio susigrupavimo nepastebėta.

Placebu kontroliuojamoje tyrimo dalyje visų piktybinių navikų dažnis (95 % PI) stebėjimo laikotarpiu per 100 tiriamųjų metų buvo 3,19 (1,38; 6,28) golimumabo grupėje. Šiame tyrime stebėjimo laikotarpiu per 100 tiriamųjų metų golimumabo grupėje limfomos dažnis (95 % PI) buvo 0,40 (0,01; 2,20), nemelanominio odos vėžio – 0,79 (0,10; 2,86) ir kitų piktybinių navikų – 1,99 (0,64; 4,63). Placebo grupėje šių piktybinių navikų dažnis (95 % PI) stebėjimo laikotarpiu per 100 tiriamųjų metų buvo 0,00 (0,00; 2,94). Šio atradimo reikšmingumas nežinomas.

Neurologiniai reiškiniai

Pagrindinių klinikinių tyrimų kontroliuojamojo ir nekontroliuojamojo periodų metu, kai stebėsenos mediana buvo iki 3 metų, didesnis demielinizacijos dažnis buvo stebėtas golimumabo 100 mg doze gydytiems pacientams, lyginant su gydytaisiais golimumabo 50 mg doze (žr. 4.4 skyrių).

Kepenų fermentų kiekio padidėjimas

Pagrindinių RA ir PsA klinikinių tyrimų kontroliuojamojo periodo metu buvo nedidelio ALT kiekio padidėjimo (> 1 ir < 3 kartus aukščiau už viršutinę normos ribą (VNR)) dažnis golimumabo ir kontrolinės grupės pacientams buvo panašus (22,1 % - 27,4 % pacientų); AS ir nr-ašinio SpA klinikinių tyrimų metu nedidelis ALT kiekio padidėjimas buvo dažnesnis golimumabu gydytiems pacientams (26,9 %), negu kontrolinės grupės pacientams (10,6 %). Pagrindinių RA ir PsA klinikinių tyrimų kontroliuojamojo ir nekontroliuojamojo periodų metu, kai stebėsenos mediana buvo maždaug 5 metai, nedidelio ALT kiekio padidėjimo dažnis golimumabu gydytiems pacientams ir kontrolinės grupės pacientams buvo panašus. Golimumabo indukcijos pagrindinių klinikinių tyrimų su OK sergančiais pacientais kontroliuojamojo periodo metu nedidelio ALT kiekio padidėjimo (> 1 ir < 3 kartus aukščiau už VNR) dažnis golimumabo ir kontrolinės grupės pacientams buvo panašus (atitinkamai, 8,0 % ir 6,9 %). Pagrindinių OK klinikinių tyrimų kontroliuojamojo ir nekontroliuojamojo periodų metu, kai stebėsenos trukmės mediana buvo maždaug 2 metai, pacientų, kuriems ALT kiekis padidėjo nedaug, dalis iš OK tyrimo palaikomojo gydymo fazės metu golimumabu gydytų pacientų buvo 24,7 %.

Pagrindinių RA ir AS klinikinių tyrimų kontroliuojamojo periodo metu ALT kiekio padidėjimas ≥ 5 kartus už VNR buvo nedažnas ir daugiau pasitaikė golimumabu gydytiems pacientams (0,4 % - 0,9 %), lyginant su kontrolinės grupės pacientais (0,00 %). Ši tendencija psoriazinio artrito populiacijoje nebuvo pastebėta. Pagrindinių RA, PsA ir AS klinikinių tyrimų kontroliuojamojo ir nekontroliuojamojo periodų metu, kai stebėsenos mediana buvo 5 metai, ALT kiekio padidėjimo ≥ 5 kartus už VNR dažnis golimumabu gydytiems ir kontrolinės grupės pacientams buvo panašus. Įprastai toks kiekio padidėjimas buvo besimptomis ir nukrypimas sumažėdavo arba praeidavo tęsiant ar

nutraukiant golimumabo vartojimą arba pakeičiant kartu skiriamų vaistinių preparatų derinį. Nr-ašinio SpA tyrimo (iki 1 metų trukmės) kontroliuojamojo ir nekontroliuojamojo periodų metu tokių atvejų nepastebėta. Golimumabo indukcijos pagrindinių klinikinių tyrimų su OK sergančiais pacientais kontroliuojamojo periodo metu ALT kiekio padidėjimo ≥ 5 kartus už VNR dažnis golimumabu ir placebo gydytiems pacientams buvo panašus (atitinkamai, 0,3 % ir 1,0 %). Pagrindinių OK klinikinių tyrimų kontroliuojamojo ir nekontroliuojamojo periodų metu, kai stebėsenos trukmės mediana buvo maždaug 2 metai, pacientų, kuriems ALT kiekis padidėjo ≥ 5 kartus už VNR, dalis iš OK tyrimo palaikomojo gydymo fazės metu golimumabu gydytų pacientų buvo 0,8 %.

Pagrindinių RA, PsA, AS ir nr-ašinio SpA klinikinių tyrimų metu vienam RA tyrime dalyvavusiam pacientui, kuriam jau buvo kepenų sutrikimų ir kuris vartojo tyrimo rezultatus galinčius iškreipti vaistinius preparatus, skyrus golimumabą, pasireiškė neinfekcinis hepatitas kartu su gelta, kuris baigėsi mirtimi. Golimumabo įtaka, kaip prisidedančio ar sunkinančio faktoriaus, negali būti atmesta.

Injekcijos vietos reakcijos

Pagrindinių klinikinių tyrimų kontroliuojamojo periodo metu injekcijos vietos reakcijos pasireiškė 5,4 % golimumabu gydytų pacientų, lyginant su 2,0 % kontrolinės grupės pacientų. Antikūnų prieš golimumabą buvimas gali padidinti injekcijos vietos reakcijų riziką. Didžiausia dalis injekcijos vietos reakcijų buvo lengvos arba vidutinio sunkumo ir dažniausiai pasireiškė injekcijos vietos eritema. Bendrai, dėl injekcijos vietos reakcijų neprireikė nutraukti vaistinio preparato vartojimo.

Kontroliuojamųjų IIb ir (arba) III fazės RA, PsA, AS, nr-ašinio SpA, sunkios nuolatinės astmos klinikinių tyrimų metu bei II ir III fazės OK klinikinių tyrimų metu nė vienam golimumabu gydytam pacientui nepasireiškė anafilaksinė reakcija.

Autoimuniniai antikūnai

Pagrindinių klinikinių tyrimų kontroliuojamojo ir nekontroliuojamojo periodų metu bei per vienerius stebėsenos metus 3,5 % golimumabu gydytų pacientų ir 2,3 % kontrolinės grupės pacientų buvo nustatyti nauji ANA-teigiami atvejai (titrai - 1:160 ar didesni). Anti-dgDNR antikūnų po vienerių stebėsenos metų nustatyta 1,1 % pacientų, kuriems gydymo pradžioje anti-dgDNR nebuvo.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

4.9 Perdozavimas

Vienkartinės iki 10 mg/kg dozės į veną buvo vartojamos klinikinio tyrimo metu ir toksiškumas, dėl kurio reikėtų riboti dozę, nepasireiškė. Perdozavus, rekomenduojama stebėti pacientą, ar nepasireiškė bet kokie nepageidaujamų reakcijų požymiai ar simptomai ir nedelsiant turi būti pradėtas tinkamas simptominis gydymas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, tumor nekrozės faktoriaus alfa (TNF α) inhibitoriai, ATC kodas – L04AB06

Veikimo mechanizmas

Golimumabas - žmogaus monokloninis antikūnas, kuris labai specifiskai jungiasi ir sudaro stabilūs kompleksus su tirpiomis ir biologiškai aktyviomis transmembraninio žmogaus TNF- α formomis, o tai neleidžia TNF- α prisijungti prie jo receptoriaus.

Farmakodinaminės savybės

Golimumabui surišus žmogaus TNF, buvo neutralizuota TNF- α sukelta žmogaus endotelio ląstelių adhezinės molekulės E-selektino, kraujagyslių ląstelių adhezijos molekulės (KLA-1) ir tarpląstelinės adhezinės molekulės (TLA-1) ląstelės paviršiaus ekspresija. *In vitro*, TNF sukelta interleukino (IL)-6, IL-8 ir granulocitų-makrofagų kolonijas stimuliuojančio faktoriaus (GM-KSF) sekrecija iš žmogaus endotelio ląstelių taip pat buvo slopinama golimumabo.

Stebėtas C reaktyviojo baltymo (CRP) lygio pagerėjimas, palyginus su placebo grupe, ir gydant Simponi, nuo gydymo pradžios reikšmingai sumažėjo IL-6, ILA-1, matriks-metaloproteinazės (MMP)-3 ir kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (KEAF) kiekis kraujo serume lyginant su kontroliniu gydymu. Taip pat, RA ir AS sergantiems pacientams sumažėjo TNF- α kiekis, o psoriazinio artritu sergantiems pacientams sumažėjo IL-8 kiekis. Pradėjus gydymą Simponi, šie pokyčiai buvo pastebėti pirmojo vertinimo metu (4-ą savaitę) ir išliko 24 savaites.

Klinikinis veiksmingumas

Reumatoidinis artritas

Simponi veiksmingumas buvo įrodytas trijuose daugiacentriuose, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotuose, placebo kontroliuojamuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo daugiau kaip 1500 pacientų, ≥ 18 metų amžiaus, kurie bent 3 mėnesius prieš atranką sirgo vidutinio sunkumo arba sunkiu aktyviu RA, diagnozuotu pagal Amerikos reumatologijos kolegijos (ARK) kriterijus. Šių pacientų bent 4 sąnariai buvo sutinę ir 4 sąnariai buvo skausmingi. Kas 4 savaites po oda buvo leidžiamas Simponi arba placebo.

GO-FORWARD tyrime buvo vertinami 444 pacientai, kurie sirgo aktyviu RA nepaisant, vartojamos mažiausiai 15 mg/per savaitę MTX dozės ir kurie anksčiau nebuvo gydyti anti-TNF preparatu. Pacientams buvo skiriama placebo ir MTX derinys, 50 mg Simponi ir MTX derinys, 100 mg Simponi ir MTX derinys arba 100 mg Simponi ir placebo derinys. Placebo ir MTX derinį vartojusiems pacientams šis gydymas po 24-osios savaitės buvo pakeistas 50 mg Simponi ir MTX deriniu. Nuo 52-osios savaitės pacientai pradėjo dalyvauti atvirame ilgalaikiame tyrimo tęsinyje.

GO-AFTER tyrime buvo vertinti 445 pacientai, kurie anksčiau buvo gydyti vienu ar daugiau anti-TNF preparatu – adalimumabu, etanerceptu arba infliksimabu. Pacientams atsitiktine tvarka buvo skiriamas placebo, 50 mg Simponi arba 100 mg Simponi. Tyrimo metu pacientams buvo leista tęsti gydymą ligą modifikuojančiais vaistais nuo reumato (LMVNR) - MTX, sulfasalazinu (SSZ) ir/arba hidroksichlorokvinu (HQC). Nurodytos ankstesnio gydymo anti-TNF preparatais nutraukimo priežastys buvo veiksmingumo stoka (58 %), netoleravimas (13 %) bei/ar kitos priežastys, nesusiję su saugumu ar veiksmingumu (29 %, dažniausiai - finansinės priežastys).

GO-BEFORE tyrime buvo vertinti 637 aktyviu RA sirgę pacientai, kurie nebuvo vartoję MTX ir nebuvo gydyti anti-TNF preparatu. Pacientams atsitiktine tvarka buvo paskirta vartoti arba placebo + MTX, arba Simponi 50 mg + MTX, arba Simponi 100 mg + MTX, arba Simponi 100 mg + placebo. 52-ąją savaitę pacientai pradėjo atvirą ilgalaikį tyrimo tęsinį, kurio metu vartojusiems placebo + MTX ir turėjusiems bent 1 skaudamą ar patinusį sąnarį pacientams šis gydymas buvo pakeistas gydymu Simponi 50 mg + MTX.

(Bendri) pagrindiniai GO-FORWARD tyrimo tikslai buvo pacientų, kuriems 14-ąją savaitę pasireiškė atsakas pagal ARK 20, dalis procentais ir būklės pagerėjimas 24-ąją savaitę pagal sveikatos vertinimo klausimyną (SVK), lyginant su būkle gydymo pradžioje. Pagrindinis GO-AFTER tyrimo tikslas buvo pacientų, kuriems 14-ąją savaitę pasireiškė atsakas pagal ARK 20, dalis procentais. (Bendri) pagrindiniai GO-BEFORE tyrimo tikslai buvo pacientų, kuriems 24-ąją savaitę pasireiškė atsakas pagal ARK 50, dalis procentais ir van der Heijde modifikuoto Sharp (vdH-S) balų pokytis 52-ąją savaitę, lyginant su balais gydymo pradžioje. Kartu su pagrindiniais tyrimo tikslais papildomai buvo įvertinamas gydymo Simponi poveikis artrito požymiams ir simptomams, radiografiniam atsakui, fizinei funkcijai ir su sveikata susijusiai gyvenimo kokybei.

Klinikinių tyrimų GO-FORWARD ir GO-BEFORE metu iki 104-osios savaitės ir klinikinio tyrimo GO-AFTER metu iki 24-osios savaitės skiriant 50 mg ir 100 mg Simponi derinius su MTX, kliniškai reikšmingo veiksmingumo skirtumo iš esmės nepastebėta. Kiekvieno iš paminėtų RA klinikinių tyrimų ilgalaikio pratęsimo metu, atsižvelgiant į tyrimo schemą, tyrimą atliekantis gydytojas savo nuožiūra galėjo keisti 50 mg ir 100 mg Simponi dozes vieną kita.

Požymiai ir simptomai

Pagrindiniai ARK rezultatai 14-ąją, 24-ąją ir 52-ąją savaitėmis, vartojant Simponi 50 mg dozę GO-FORWARD, GO-AFTER ir GO-BEFORE tyrimų metu, yra nurodyti 2 lentelėje ir aprašyti toliau. Atsakas buvo stebėtas pirmojo vertinimo metu (4-ą savaitę) po gydymo Simponi pradžios.

Iš 89 tiriamųjų, kurie buvo GO-FORWARD tyrimo metu randomizuoti vartoti 50 mg Simponi ir MTX derinį, 104-ąją savaitę vis dar buvo gydomi 48 tiriamieji. Iš jų 104-ąją savaitę atsakas pagal ARK 20 buvo 40 pacientų, pagal ARK 50 – 33 pacientams, o pagal ARK 70 – 24 pacientams. Šiame tyrime likusiems dalyvauti ir gydytiems Simponi pacientams nuo 104-osios iki 256-osios savaitės buvo stebėti panašūs ARK 20/50/70 atsakų dažniai.

GO-AFTER tyrimo metu pacientų, kuriems buvo atsakas pagal ARK 20, skaičius procentais buvo didesnis gydytiems Simponi, negu gydytiems placebo, nepriklausomai nuo priežasties, dėl kurios buvo nutrauktas ankstesnis gydymas vienu ar keliais anti-TNF preparatais.

2 lentelė
Pagrindiniai tyrimų GO-FORWARD, GO-AFTER ir GO-BEFORE kontroliuotų dalių veiksmingumo rezultatai

	GO-FORWARD Aktyvus RA, nepaisant gydymo MTX		GO-AFTER Aktyvus RA, anksčiau gydytas vienu ar daugiau anti-TNF preparatu		GO-BEFORE Aktyvus RA, negydytas MTX	
	Placebas + MTX	Simponi 50 mg + MTX	Placebas	Simponi 50 mg	Placebas + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n ^a	133	89	150	147	160	159
Pacientai, kuriems buvo atsakas į gydymą (%)						
ARK 20						
14-oji savaitė	33 %	55 %*	18 %	35 %*	NA	NA
24-oji savaitė	28 %	60 %*	16 %	31 % p = 0,002	49 %	62 %
52-oji savaitė	NA	NA	NA	NA	52 %	60 %
ARK 50						
14-oji savaitė	10 %	35 %*	7 %	15 % p = 0,021	NA	NA
24-oji savaitė	14 %	37 %*	4 %	16 %*	29 %	40 %
52-oji savaitė	NA	NA	NA	NA	36 %	42 %
ARK 70						
14-oji savaitė	4 %	14 % p = 0,008	2 %	10 % p = 0,005	NA	NA
24-oji savaitė	5 %	20 %*	2 %	9 % p = 0,009	16 %	24 %
52-oji savaitė	NA	NA	NA	NA	22 %	28 %

^a n atspindi atsitiktinai atrinktus pacientus; pacientų skaičius, vertintas pagal kiekvieną tyrimo tikslą, gali kisti priklausomai nuo vertinimo laiko

* p ≤ 0,001

NA: Neaktualu

Tyrimo GO-BEFORE dalyvavusių pacientų, sirgusių vidutinio sunkumo arba sunkiu reumatoidiniu artritu (sudėtinė Simponi 50 mg ir 100 mg + MTX grupė palyginta su vienu MTX pagal ARK 50), pagrindinė analizė 24-ąją savaitę nebuvo statistiškai svarbi ($p = 0,053$). 52-ąją savaitę bendrojoje populiacijoje, Simponi 50 mg + MTX vartojusiųjų grupėje pacientų dalis procentais, kuriai pasireiškė ARK atsakas, paprastai buvo didesnė, bet ne reikšmingai skirtinga, lyginant su viena MTX vartojusiais pacientais (žr. 2 lentelę). Buvo atliktos papildomos analizės pogrupiuose, atspindinčiuose nurodytą sunkiu, aktyviu ir progresuojančiu RA sergančių pacientų populiaciją. Bendrai paėmus, buvo įrodytas didesnis Simponi 50 mg + MTX poveikis už vieno MTX poveikį nurodytoje populiacijoje, lyginant su bendrąja populiacija.

GO-FORWARD ir GO-AFTER tyrimuose, kliniškai reikšmingas ir statistiškai reikšmingas atsakas ligos aktyvumo skalėje (LAS)28 buvo stebimas kiekvienu iš anksto nustatytu laikotarpiu 14-ą ir 24-ą savaitę ($p \leq 0,001$). Pacientams, kurie buvo gydomi Simponi nuo pat randomizacijos klinikinio tyrimo pradžioje, atsakas ligos aktyvumo skalėje (LAS)28 išliko iki 104-osios savaitės. Šiame tyrime likusiems dalyvauti ir gydytiems Simponi pacientams nuo 104-osios iki 256-osios savaitės buvo stebėtas panašus LAS28 atsakas.

Tyrimo GO-BEFORE metu buvo matuojamas pagrindinis klinikinis atsakas, apibrėžtas kaip ARK 70 atsako palaikymas 6 mėnesius iš eilės. 52-ąją savaitę 15 % Simponi 50 mg + MTX grupės pacientų pasiekė pagrindinį klinikinį atsaką, lyginant su 7 % pacientų placebo + MTX grupėje ($p = 0,018$). Iš 159 tiriamųjų, randomizuotų vartoti Simponi 50 mg + MTX, 104-ąją savaitę vis dar buvo gydomi 96 tiriamieji. Iš jų 104-ąją savaitę atsakas pagal ARK 20 buvo 85 pacientams, pagal ARK 50 – 66 pacientams, o pagal ARK 70 – 53 pacientams. Šiame tyrime likusiems dalyvauti ir gydytiems Simponi pacientams nuo 104-osios iki 256-osios savaitės buvo stebėti panašūs atsakų ARK 20/50/70 dažniai.

Rentgenologinis atsakas

Tyrimo GO-BEFORE vdH-S balo pokytis nuo pradinio, struktūrinio pažeidimo sudėtinis balas, kuris, rentgenologiniu tyrimu išmatavus riešo ir pėdų sąnarių erozijų skaičių ir dydžius bei sąnarinio tarpo susiaurėjimą, buvo naudojamas įvertinti struktūrinio pažeidimo laipsnį. Svarbiausi 52-osios savaitės rezultatai, gauti vartojusių Simponi 50 mg dozė pacientų grupėje, išdėstyti 3 lentelėje.

Pacientų skaičius, kuriems naujų erozijų neatsirado arba bendrojo vdH-S balo pokytis nuo pradinio buvo lygus arba mažesnis už 0, buvo reikšmingai didesnis gydymo Simponi grupėje, lyginant su kontroline grupe ($p = 0,003$). 52-ąją savaitę stebėti rentgenologiniai poveikiai iki 104-osios savaitės išliko. Šiame tyrime likusiems dalyvauti ir gydytiems Simponi pacientams nuo 104-osios iki 256-osios savaitės buvo stebėti panašūs rentgenologiniai poveikiai.

3 lentelė
Bendrojo vdH-S balo pokyčių, lyginant su pradiniu, rentgenologinis vidurkis (SD) 52-ąją savaitę bendrojoje tyrimo GO-BEFORE populiacijoje

	Placebas + MTX	Simponi 50 mg + MTX
n ^a	160	159
Bendras balas		
Prieš pradedant tyrimą	19,7 (35,4)	18,7 (32,4)
Pokytis nuo pradinio	1,4 (4,6)	0,7 (5,2)*
Erozijos balai		
Prieš pradedant tyrimą	11,3 (18,6)	10,8 (17,4)
Pokytis nuo pradinio	0,7 (2,8)	0,5 (2,1)
Sąnarinio tarpo susiaurėjimo balai		
Prieš pradedant tyrimą	8,4 (17,8)	7,9 (16,1)
Pokytis nuo pradinio	0,6 (2,3)	0,2 (2,0)**

^a n parodo randomizuotų pacientų skaičių

* $p = 0,015$

** $p = 0,044$

Fizinė funkcija ir su sveikata susijusi gyvenimo kokybė

Fizinė funkcija ir neįgalumas buvo vertinami kaip atskiras GO-FORWARD ir GO-AFTER tyrimų tikslas pagal sveikatos vertinimo klausimyno neįgalumo rodiklį (SVK NR). Šių tyrimų metu Simponi sąlygojo kliniškai reikšmingą ir statistiškai reikšmingą būklės pagerėjimą pagal SVK NR nuo pradinės būklės lyginant su kontroline grupe 24-ą savaitę. Pacientams, kurie buvo gydomi Simponi nuo pat randomizacijos klinikinio tyrimo pradžioje, būklės gerėjimas pagal SVK NR išliko iki 104-osios savaitės. Šiame tyrime likusiems dalyvauti ir gydytiems Simponi pacientams nuo 104-osios iki 256-osios savaitės buvo stebėtas panašus būklės gerėjimas pagal SVK NR.

GO-FORWARD tyrimo metu 24-ąją savaitę stebėtas kliniškai reikšmingas ir statistiškai reikšmingas gyvenimo kokybės, susijusios su sveikata, pagerėjimas, įvertintas pagal sveikatos tyrimo SF-36 fizinių komponentų rezultatus, pacientams, gydytiems Simponi lyginant su gavusiais placebo. Pacientams, kurie buvo gydomi Simponi nuo pat randomizacijos klinikinio tyrimo pradžioje, SF-36 fizinių komponentų gerėjimas išliko iki 104-osios savaitės. Šiame tyrime likusiems dalyvauti ir gydytiems Simponi pacientams nuo 104-osios iki 256-osios savaitės buvo stebėtas panašus SF-36 fizinių komponentų gerėjimas. GO-FORWARD ir GO-AFTER tyrimų metu pastebėtas statistiškai reikšmingas nuovargio sumažėjimas pagal lėtinės ligos gydymo funkcinio įvertinimo klausimyno nuovargio skalę (FACIT-F).

Psoriazinis artritas

Simponi saugumas ir veiksmingumas buvo vertinti daugiacentriame, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotame, placebo kontroliuojamame tyrime GO-REVEAL, kuriame dalyvavo 405 suaugę pacientai, sergantys aktyviu PsA (≥ 3 sutinę sąnariai ir ≥ 3 skausmingi sąnariai), gydomi nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU) ar ligą modifikuojančiais vaistais nuo reumato (LMVNR). Šiame tyrime dalyvavę pacientai mažiausiai 6 mėnesius sirgo PsA ir bent lengva psoriaze. Įtraukti buvo visų potipių psoriazinio artritu sergantys pacientai, taip pat dauginiu artritu be reumatoidinių mazgų (43 %), asimetriniu periferiniu artritu (30 %), tolimųjų tarppirštakaulinių (TTP) sąnarių artritu (15 %), spondilitu su periferiniu artritu (11 %) ir luošinančiu artritu (1 %). Prieš tai gydymas anti-TNF preparatu nebuvo leidžiamas. Simponi arba placebo po oda buvo leidžiama kas 4 savaites. Pacientams atsitiktine tvarka buvo paskirtas placebo, 50 mg Simponi arba 100 mg Simponi. Placebą vartojusiems pacientams po 24-osios savaitės vietoje jo buvo paskirta Simponi 50 mg dozė. 52-ąją savaitę pacientai pradėjo dalyvauti atviraime ilgalaikiame tyrimo tęsinyje. Apytikriai keturiasdešimt aštuoni procentai pacientų toliau buvo gydomi pastoviomis metotreksato dozėmis (≤ 25 mg per savaitę). Bendri pagrindiniai tyrimo tikslai buvo pacientų, kurie 14-ą savaitę pasiekė atsaką pagal ARK 20, dalis procentais ir bendro pagal PsA modifikuoto vdH-S balo pokytis 24-ąją savaitę, lyginant su buvusiu prieš pradedant tyrimą.

Apibendrinant, kliniškai reikšmingų veiksmingumo skirtumų, skiriant 50 mg ir 100 mg dozes, iki 104-osios savaitės nestebėta. Atsižvelgiant į tyrimo schemą, ilgalaikio pratęsimo metu jame dalyvaujantiems pacientams tyrimą atliekantis gydytojas savo nuožiūra galėjo keisti 50 mg ir 100 mg Simponi dozes vieną kita.

Požymiai ir simptomai

Pagrindiniai rezultatai 14-ąją ir 24-ąją savaitėmis, vartojant 50 mg dozę, pateikti 4 lentelėje ir aprašyti toliau.

4 lentelė
Pagrindiniai veiksmingumo rezultatai GO-REVEAL tyrime

	Placebas	Simponi 50 mg*
n ^a	113	146
Pacientai, kuriems buvo atsakas į gydymą (%)		
ARK 20		
14-oji savaitė	9 %	51 %
24-oji savaitė	12 %	52 %
ARK 50		
14-oji savaitė	2 %	30 %
24-oji savaitė	4 %	32 %

ARK 70		
14-oji savaitė	1 %	12 %
24-oji savaitė	1 %	19 %
PPSI^b 75^c		
14-oji savaitė	3 %	40 %
24-oji savaitė	1 %	56 %

* $p < 0,05$ visiems palyginimams;

^a n parodo atsitiktinai atrinktus pacientus; pacientų skaičius, vertintas pagal kiekvieną tikslą, gali kisti priklausomai nuo vertinimo laiko.

^b *Psoriazės plotas ir sunkumo indeksas*

^c paremtas pacientų poaibiu, kuriems buvo pažeista ≥ 3 % KPP gydymo pradžioje, 79 pacientai (69,9 %) placebo grupėje ir 109 (74,3 %) grupėje, gydytoje 50 mg Simponi doze.

Pradėjus vartoti Simponi, pagerėjimas buvo pastebėtas pirmojo vertinimo metu (4-ą savaitę). Panašus atsakas pagal ARK 20 buvo pastebėtas 14-ąją savaitę pacientams, sergantiems šiais PsA potipiais - dauginiu artritu be reumatoidinių mazgų ir asimetriniu periferiniu artritu. Kitais PsA potipiais sergančių pacientų skaičius buvo per mažas, kad būtų galima daryti reikšmingą vertinimą. Simponi gydytų pacientų grupėse atsakas į gydymą buvo panašus, nepriklausomai nuo to, ar kartu buvo vartojamas MTX. Iš 146 pacientų, kuriems atsitiktine tvarka buvo paskirta vartoti Simponi 50 mg, 104-ąją savaitę vis dar buvo taip gydomi 70 pacientų. Iš šių 70 pacientų atsakas į gydymą pagal ARK20, AKR50 ir ARK70 pasireiškė, atitinkamai, 64, 46 ir 31 pacientui. Šiame tyrime likusiems dalyvauti ir gydytiems Simponi pacientams nuo 104-osios iki 256-osios savaitės buvo stebėti panašūs atsakų ARK 20/50/70 dažniai.

Statistiškai reikšmingas atsakas pagal LAS28 taip pat buvo stebėtas 14-ąją ir 24-ąją savaitėmis ($p < 0,05$).

Simponi gydytiems pacientams 24-ąją savaitę buvo stebėtas psoriazinio artrito periferinio aktyvumo charakteristikų (pvz. sutinusių sąnarių skaičiaus, skausmingų/jautrių sąnarių skaičiaus, daktilito ir entezito) pagerėjimas. Gydymas Simponi reikšmingai pagerino fizinę funkciją, vertinant pagal SVK NR, taip pat žymiai pagerino su sveikata susijusią gyvenimo kokybę, vertinant pagal SF-36 fizinių ir protinių komponentų rezultatus. Pacientams, kuriems visą laiką buvo taikytas toks gydymas Simponi, koks buvo atsitiktine tvarka paskirtas tyrimo pradžioje, atsakas į gydymą pagal LAS28 ir SVK NR išliko iki pat 104-osios savaitės. Šiame tyrime likusiems dalyvauti ir gydytiems Simponi pacientams nuo 104-osios iki 256-osios savaitės buvo stebėti panašūs atsakai pagal LAS28 ir SVK NR.

Rentgenologinis atsakas

Struktūriniai pažeidimai rankose ir kojose buvo įvertinti rentgenologiniu tyrimu nustatant vdH-S balo, modifikuoto pagal PsA pridodant plaštakų tolimuosius tarppirštakaulinius (TTP) sąnarius, pokytį, lyginant su buvusiu prieš pradedant klinikinį tyrimą.

24-ąją savaitę gydymas Simponi 50 mg doze sumažino periferinių sąnarių pažeidimo progresavimo greitį, lyginant su gydymu placebo, matuojant bendro modifikuoto vdH-S balo pokytį nuo buvusio prieš pradedant tyrimą (balo vidurkis $\pm$ SD buvo $0,27 \pm 1,3$ placebo grupėje, lyginant su $-0,16 \pm 1,3$ Simponi grupėje; $p = 0,011$). Iš 146 pacientų, kuriems atsitiktine tvarka buvo paskirta vartoti Simponi 50 mg dozė, 52-ąją savaitę buvo turimi 126 pacientų rentgenologinio tyrimo duomenys, iš kurių 77 % ligos progresavimo nuo tyrimo pradžios nenustatyta. 104-ąją savaitę buvo turimi 114 pacientų rentgenologinio tyrimo duomenys, iš kurių 77 % ligos progresavimo nuo tyrimo pradžios nenustatyta. Panašiai daliai likusių dalyvauti šiame tyrime ir gydytų Simponi pacientų nuo 104-osios iki 256-osios savaitės ligos progresavimo, lyginant su pradine būkle, nenustatyta.

Ašinis spondiloartritas

Ankilozinis spondilitas

Simponi saugumas ir veiksmingumas buvo vertinti daugiacentrio, atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamo tyrimo GO-RAISE metu, kuriame dalyvavo 356 aktyviu ankiloziniu spondilitu sergantys suaugę pacientai (pagal Bath ankilozinio spondilito ligos aktyvumo indeksą (BASDAI) ≥ 4 ir nugaros skausmas (≥ 4) vizualinėje analoginėje skalėje (VAS) nuo 0 iki 10 cm).

Pacientai, įtraukti į šį tyrimą, sirgo aktyvia ligos forma, nors tuo metu arba anksčiau buvo gydomi NVNU arba LMVNR, bet nebuvo gydyti anti-TNF preparatu. Simponi ir placebo buvo leidžiami po oda kas 4 savaites. Atsitiktinai atrinktiems pacientams buvo skirtas placebo arba 50 mg ar 100 mg Simponi dozė ir buvo leista tęsti gydymą LMVNR (MTX, SSZ ir/ar HCQ). Pirminis tikslas buvo pacientų skaičius procentais, kuriems 14-ą savaitę pasiektas atsakas buvo 20 pagal ankilozinio spondilito vertinimo skalę (ASAS). Placebu kontroliuojamo veiksmingumo duomenys buvo renkami ir analizuojami 24 savaites.

Pagrindiniai rezultatai, vartojant 50 mg dozę, pateikiami toliau, 5 lentelėje. Apibendrinant, kliniškai reikšmingo skirtumo, skiriant 50 mg ir 100 mg dozes, iki 24-osios savaitės nepastebėta. Atsižvelgiant į tyrimo schemą, ilgalaikio pratęsimo metu jame dalyvaujantiems pacientams tyrimą atliekantis gydytojas savo nuožiūra galėjo keisti 50 mg ir 100 mg Simponi dozes vieną kita.

5 lentelė
Pagrindiniai veiksmingumo rezultatai GO-RAISE tyrime

	Placebas	Simponi 50 mg*
n ^a	78	138
Pacientai, kuriems buvo atsakas į gydymą (%)		
ASAS 20		
14-oji savaitė	22 %	59 %
24-oji savaitė	23 %	56 %
ASAS 40		
14-oji savaitė	15 %	45 %
24-oji savaitė	15 %	44 %
ASAS 5/6		
14-oji savaitė	8 %	50 %
24-oji savaitė	13 %	49 %

* $p \leq 0,001$ lyginant visas reikšmes

^a n parodo atsitiktinai atrinktus pacientus; pacientų skaičius, vertintas pagal kiekvieną tikslą, gali kisti priklausomai nuo vertinimo laiko.

Šiame tyrime likusių dalyvauti ir gydytų Simponi pacientų, patyrusių ASAS20 ar ASAS40 atsaką į gydymą, dalis nuo 24-osios iki 256-osios savaitės buvo panaši.

Statistiškai reikšmingas atsakas pagal BASDAI 50, 70 ir 90 ($p \leq 0,017$) buvo pastebėtas 14-ą ir 24-ą savaitėmis. Pradėjus vartoti Simponi, pagerėjimas pagal pagrindinius ligos aktyvumo kriterijus buvo pastebėtas pirmojo vertinimo metu (4-ą savaitę) ir išliko 24 savaites. Šiame tyrime likusiems dalyvauti ir gydytiems Simponi pacientams nuo 24-osios iki 256-osios savaitės stebėti BASDAI pokyčiai nuo pradinio lygmens buvo panašūs. Pastovus veiksmingumas buvo stebimas pacientams, neatsižvelgiant į LMVNR (MTX, sulfasalazino ir/ar hidrokсихlorokvino) vartojimą, ŽLA-B27 antigeno būklę ar CRB kiekį gydymo pradžioje vertinant pagal ASAS 20 14-ąją savaitę.

Gydymas Simponi sąlygojo reikšmingą fizinės funkcijos pagerėjimą 14-ą ir 24-ą savaitėmis lyginant pokyčius pagal BASFI nuo gydymo pradžios. 14-ą ir 24-ą savaitėmis žymiai pagerėjo su sveikata susijusi gyvenimo kokybė, vertinta pagal SF-36 fizinių komponentų rezultatus. Šiame tyrime likusiems dalyvauti ir gydytiems Simponi pacientams nuo 24-osios iki 256-osios savaitės stebėtas fizinės funkcijos bei su sveikata susijusios gyvenimo kokybės pagerėjimas buvo panašus.

Neradiografinis ašinis spondiloartritas

GO-AHEAD

Simponi saugumas ir veiksmingumas buvo vertintas daugiacentriu, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotu, placebo kontroliuojamu klinikinio tyrimu (GO-AHEAD), kuriame dalyvavo 197 suaugę pacientai, sirgę sunkiu aktyviu nr-ašiniu SpA (apibrėžtis: pacientas, atitinkantis ašinio spondiloartrito ASAS klasifikavimo kriterijus, bet neatitinkantis modifikuotų Niujorko AS kriterijų). Į šį klinikinį

tyrimą įtraukti aktyvia liga sergantys pacientai (apibrėžtis: BASDAI indeksas ≥ 4 , visos nugaros skausmas pagal Vaizdinio atitikmens skalę (VAS) ≥ 4 , kiekvieno iš jų skalė nuo 0 iki 10 cm), nepaisant dabar arba anksčiau taikyto gydymo NVNU bei anksčiau nebuvo gydyti jokių biologiniu vaistiniu preparatu, įskaitant anti TNF terapiją. Pacientams atsitiktine tvarka buvo paskirtas gydymas placebo arba kas 4 savaites po oda leidžiama 50 mg Simponi doze. 16-ąją savaitę pacientai pradėjo atvirąjį laikotarpį, kurio metu visi pacientai iki 48-osios savaitės buvo gydomi 50 mg Simponi doze, leidžiama po oda kas 4 savaites, veiksmingumas buvo įvertinamas iki 52-osios savaitės, o saugumas buvo stebimas iki 60-osios savaitės. Maždaug 93 % pacientų, kurie vartojo Simponi pradedant atvirąjį tyrimo pratęsimą (16-ąją savaitę), buvo gydomi iki pat šio klinikinio tyrimo pabaigos (52-osios savaitės). Buvo atlikta ir Visų gydytų (VG, N = 197), ir Tikslinius uždegimo požymius turinčių (TUP, N = 158; apibrėžtis: prieš pradedant tyrimą nustatytas padidėjęs CRB kiekis ir (arba) MRT tyrimu nustatyti sakroileito įrodymai) pacientų populiacijų analizė. Placebu kontroliuoti veiksmingumo duomenys buvo renkami ir analizuojami iki 16-osios savaitės. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo pacientų, 16-ąją savaitę pasiekusių ASAS 20 atsaką, procentinė dalis. Svarbiausieji rezultatai yra pateikti 6 lentelėje ir aprašyti toliau.

6 lentelė
Svarbiausios klinikinio tyrimo GO-AHEAD vertinamosios baigtys 16-ąją savaitę

Požymių ir simptomų pagerėjimas				
	Visų gydytų pacientų populiacija (VG)		Tikslinius uždegimo požymius turinčių pacientų populiacija (TUP)	
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n ^a	100	97	80	78
Reagavusieji į gydymą, % nuo visų pacientų				
ASAS 20	40 %	71 %**	38 %	77 %**
ASAS 40	23 %	57 %**	23 %	60 %**
ASAS 5/6	23 %	54 %**	23 %	63 %**
ASAS dalinė remisija	18 %	33 %*	19 %	35 %*
ASDAS-C ^b < 1,3	13 %	33 %*	16 %	35 %*
BASDAI 50	30 %	58 %**	29 %	59 %**
Kryžmens ir klubų sąnarių (KKS) uždegimo slopinimas, matuojant MRT				
	Placebo	Simponi 50 mg	Placebo	Simponi 50 mg
n ^c	87	74	69	61
Vidutinis SPARCC ^d MRI kryžmens ir klubų sąnarių balo pokytis	-0,9	-5,3**	-1,2	-6,4**

^a n parodo randomizuotus ir gydytus pacientus

^b Ankilozinio spondilito ligos aktyvumo balas C-reaktyvus baltymas (VG-Placebo, N = 90; VG-Simponi 50 mg, N = 88; TUP-Placebo, N = 71; TUP-Simponi 50 mg, N = 71)

^c n parodo pacientų, kuriems prieš pradedant tyrimą ir 16-ąją savaitę buvo atliktas MRT, skaičių

^d SPARCC (angl. *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) – Kanados spondiloartrito tyrimų konsorciumas

** p < 0,0001 Simponi lyginant su placebo

* p < 0,05 Simponi lyginant su placebo

Simponi 50 mg gydytiems pacientams buvo įrodytas statistiškai reikšmingas, lyginant su placebo, sunkaus aktyvaus nr-ašinio SpA požymių ir simptomų pagerėjimas 16-ąją savaitę (6 lentelė). Pagerėjimai buvo stebėti pirmojo įvertinimo metu (4-ąją savaitę) po pradinės Simponi dozės. MRT nustatyti SPARCC balai parodė statistiškai reikšmingą KKS uždegimo sumažėjimą 16-ąją savaitę Simponi 50 mg doze gydytiems pacientams, lyginant su placebo (6 lentelė). Be to, Simponi 50 mg doze gydytiems pacientams statistiškai reikšmingai, lyginant su placebo, nuo buvusio prieš pradedant tyrimą iki 16-osios savaitės sumažėjo skausmas, įvertintas Visos nugaros skausmo ir Naktinio nugaros skausmo VAS, bei ligos aktyvumas, matuojamas ASDAS-C ($p < 0,0001$).

Simponi 50 mg doze gydytiems pacientams, lyginant su placebo gydytais pacientais, buvo įrodytas statistiškai reikšmingas stuburo mobilumo, įvertinto pagal BASMI (Bath ankilozinio spondilito metrologijos indeksas) ir fizinės funkcijos, įvertintos pagal BASFI, ($p < 0,0001$), pagerėjimas.

Simponi gydytiems pacientams reikšmingai labiau pagerėjo su sveikata susijusi gyvenimo kokybė, įvertinta pagal ASQoL, EQ-5D ir SF36 klausimyno fizinėmis bei psichikos komponentėmis, reikšmingai daugiau pagerėjo produktyvumas, įvertinant pagal žymesnį bendrojo darbingumo sutrikimo ir veiklos sutrikimo sumažinimą, įvertinant pagal WPAI klausimyną, nei placebo vartojusiems pacientams.

Šių visų aukščiau aprašytų 16-osios savaitės vertinamųjų baigčių statistškai reikšmingi rezultatai taip pat buvo įrodyti TUP populiacijoje.

Simponi 50 mg doze gydytiems ir VG, ir TUP populiacijų pacientams požymių ir simptomų, stuburo mobilumo, fizinės funkcijos, gyvenimo kokybės bei darbingumo pagerėjimai, stebėti 16-ąją savaitę, toliau dalyvavusiems šiame tyrime išliko iki 52-osios savaitės.

GO-BACK

Tęstinio gydymo golimumabu (skiriant visą ar mažesnio dažnio dozavimo schemą) veiksmingumas ir saugumas, lyginant su gydymo nutraukimu, buvo įvertinti aktyviu nr-ašiniu SpA sirgusiems suaugusiems pacientams (18-45 metų), kuriems buvo nustatyta ilgalaikė remisija atviruoju būdu skiriant Simponi kartą per mėnesį 10 mėnesių (GO-BACK klinikinis tyrimas). Į tyrimą įtraukti pacientai (kuriems 4-ąjį mėnesį buvo pasiektas klinikinis atsakas bei kuriems tiek 7-ąjį, tiek ir 10-ąjį mėnesį buvo nustatyta neaktyvi liga [ASDAS < 1,3]) dvigubai koduoto gydymo nutraukimo laikotarpio pradžioje buvo atsitiktiniu būdu suskirstyti į grupes ir jiems iki maždaug 12 mėnesių buvo arba tęsiamas gydymas kas mėnesį skiriamomis Simponi dozėmis (visa gydymo schema, N = 63), arba tęsiamas gydymas kas 2 mėnesius skiriamomis Simponi dozėmis (mažesnio dažnio gydymo schema, N = 63), arba kas mėnesį skiriamas placebo (gydymo nutraukimo grupė, N = 62).

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo pacientų dalis, kuriems nebuvo nustatyta ligos aktyvumo paūmėjimų. Pacientams, kuriems pasireiškė ligos paūmėjimas, t. y. jiems 2 paeiliui buvusių vertinimų metu nustatytas ASDAS balas absoliučiais skaičiais buvo $\geq 2,1$ arba po gydymo nutraukimo padidėjo $\geq 1,1$, lyginant su 10-ojo mėnesio (atvirojo gydymo laikotarpio pabaigos) įvertinimu, vėl buvo atnaujinamas gydymas atviruoju būdu kas mėnesį skiriamomis Simponi dozėmis; šis pakartotinio gydymo laikotarpis buvo skirtas klinikiniam atsakui apibūdinti.

Klinikinis atsakas po dvigubai koduoto gydymo nutraukimo laikotarpio

Tarp 188 pacientų, kuriems buvo nustatyta neaktyvi liga ir kuriems buvo skirta bent viena vaistinio preparato dozė dvigubai koduotu gydymo laikotarpiu, reikšmingai ($p < 0,001$) didesnei pacientų daliai nepasireiškė ligos paūmėjimų, kai jiems buvo tęsiamas gydymas Simponi skiriant arba visą gydymo schemą (84,1 %), arba mažesnio dažnio gydymo schemą (68,3 %), lyginant su gydymą nutraukusiais pacientais (33,9 %) (7 lentelė).

7 lentelė

**Tiriamųjų asmenų, kuriems nepasireiškė ligos paūmėjimas^a, dalies analizė
Išsamios analizės populiacija (2-asis dvigubai koduotas tyrimo laikotarpis)**

Gydymo grupė	n/N	%	Procentinis skirtumas, lyginant su placebo	
			Apskaičiuota reikšmė (95 % PI) ^b	p reikšmė ^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
Placebas	21/62	33,9		

Išsamios analizės populiaciją sudaro visi randomizuoti tiriamieji asmenys, kuriems 1-uoju tyrimo laikotarpiu buvo pasiekta neaktyvios ligos būseną ir kuriems buvo skirta bent viena vaistinio preparato dozė dvigubai koduotu gydymo laikotarpiu.

^a Apibrėžiamas kaip 2 paeiliui buvusių vizitų metu nustatytas ASDAS balas absoliučiais skaičiais buvo $\geq 2,1$ arba po gydymo nutraukimo padidėjo $\geq 1,1$, lyginant su 10-ojo mėnesio (23 vizito) įvertinimu.

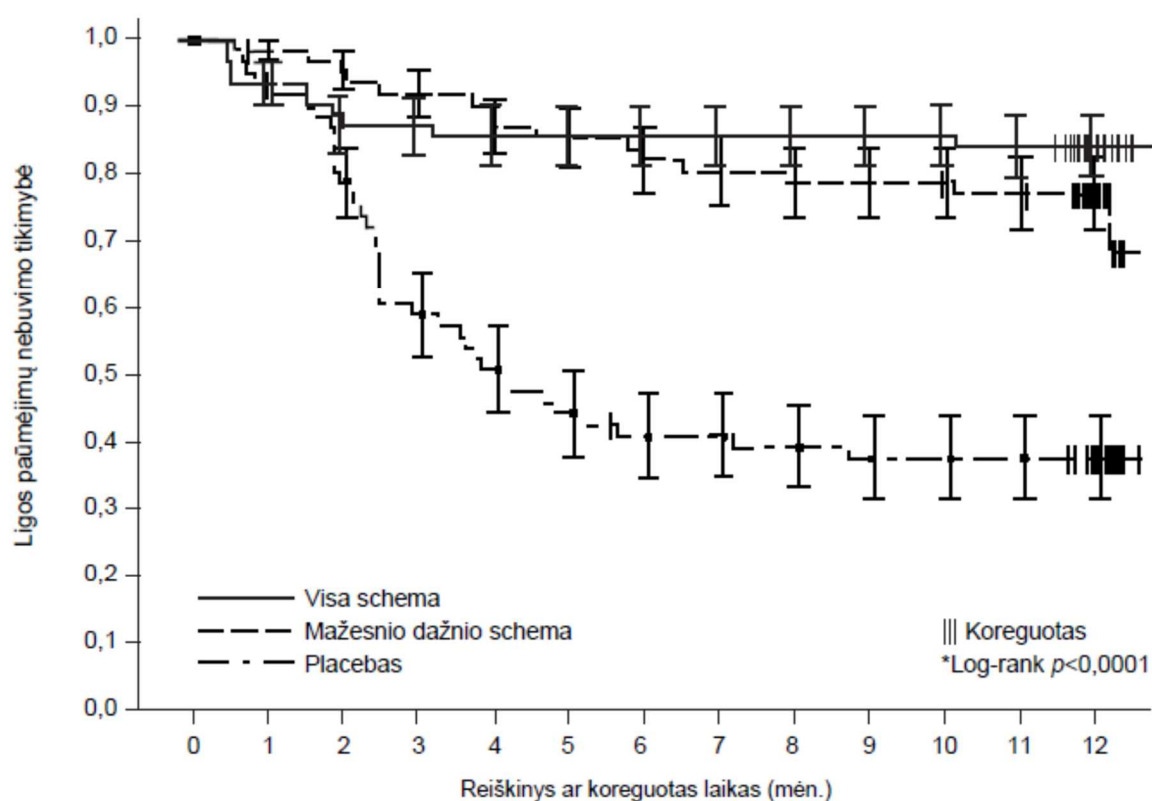
^b I tipo klaidos dažnis lyginant įvairius gydymo variantus (GLM SC QMT plg. su placebo ir GLM SC Q2MT plg. su placebo) buvo kontroliuojamas naudojant nuoseklią (žemėjančią) testavimo procedūrą. Nustatyta remiantis stratifikuotu *Miettinen* ir *Nurminen* metodu kaip stratifikavimo veiksnį imant CRB kiekį (> 6 mg/l arba ≤ 6 mg/l). Tiriamieji asmenys, kurie anksčiau laiko nutraukė dalyvavimą 2-ajame tyrimo laikotarpyje arba iki pasireiškiant ligos paūmėjimui, buvo vertinami kaip patyrę paūmėjimą.

N – bendras tiriamųjų asmenų skaičius; n – tiriamųjų asmenų, kuriems nepasireiškė ligos paūmėjimas, skaičius;

GLM – golimumabas; SC – po oda, QMT – dozavimas kartą per mėnesį; Q2MT – dozavimas kas antrą mėnesį.

Laiko iki pirmojo ligos paūmėjimo pasireiškimo skirtumas tarp nustatytojo gydymo nutraukimo grupėje ir bet kurioje tęstinio gydymo Simponi grupėje pavaizduotas 1 pav. (*log-rank* $p < 0,0001$ kiekvienos iš grupių palyginimo atveju). Placebo grupėje ligos paūmėjimai prasidėjo praėjus maždaug 2 mėnesiams nuo gydymo Simponi nutraukimo, o dauguma paūmėjimo atvejų nustatyta per 4 mėnesius nuo gydymo nutraukimo (žr. 1 pav.).

1 pav. Laiko iki pirmojo ligos paūmėjimo pasireiškimo Kaplan-Meier analizė



Pacientų, kuriems yra rizika, skaičius

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

* Vertinamoji baigtis nekoreguota pagal daugialypes reikšmes. Stratifikuota pagal CRB kiekį (> 6 mg/l arba ≤ 6 mg/l). Paūmėjimas apibrėžiamas kaip 2 paeiliui buvusių vizitų metu nustatytas ASDAS balas absoliučiais skaičiais buvo $\geq 2,1$ arba po gydymo nutraukimo padidėjo $\geq 1,1$, lyginant su 10-ojo mėnesio (23 vizito) įvertinimu. Pacientų, kuriems nepasireiškė ligos paūmėjimas, skaičius buvo koreguotas dalyvavimo tyrime nutraukimo metu arba dvigubai koduoto gydymo 2-ojo laikotarpio 13-ojo mėnesio vizito metu. 2-ojo laikotarpio pradžia yra 1-oji Kaplan-Meier analizės diena išsamios analizės populiacijoje.

Klinikinis atsakas po pakartotinio gydymo dėl ligos paūmėjimo pradėjimo

Klinikinis atsakas buvo apibrėžiamas kaip BASDAI indekso įvertinimo pagerėjimas ≥ 2 arba ≥ 50 %, lyginant su vidutine BASDAI indekso, įvertinto 2 paeiliui vizitų metu, kai buvo nustatytas ligos

paūmėjimas, reiškė. Tarp 53 tiriamųjų asmenų mažesnio dažnio gydymo schemos arba gydymo nutraukimo grupėse, kuriems buvo patvirtintas ligos paūmėjimas, 51 pacientui (96,2 %) vėl buvo pasiektas klinikinis atsakas skiriant Simponi per pirmuosius 3 pakartotinio gydymo mėnesius, tačiau mažesnei pacientų daliai (71,7 %) pavyko išlaikyti atsaką visu 3 mėnesių trukmės laikotarpiu.

Opinis kolitas

Simponi veiksmingumas buvo vertinamas dviejų atsitiktinių imčių, dvigubai koduotu būdu atliktų, placebo kontroliuotų klinikinių tyrimų metu su suaugusiais pacientais.

Indukcijos tyrimo (*PURSUIT-Induction*) metu buvo vertinami pacientai, sirgę vidutinio sunkumo arba sunkiu aktyviu opiniu kolitu (nuo 6 iki 12 balų pagal *Mayo* skalę; 2 ar daugiau endoskopijos subskalės balų), kurių atsakas į įprastą gydymą buvo nepakankamas arba kurie tokio gydymo visai netoleravo, arba kurie buvo priklausomi nuo kortikosteroidų. Atliekant klinikinio tyrimo dozės patvirtinimo dalį, 761 pacientui atsitiktine tvarka buvo paskirtas gydymas arba 400 mg Simponi doze po oda 0-inę savaitę ir 200 mg doze 2-ąją savaitę, arba 200 mg Simponi doze po oda 0-inę savaitę ir 100 mg doze 2-ąją savaitę, arba placebo po oda 0-inę ir 2-ąją savaitėmis. Buvo leidžiama kartu vartoti pastovias per burną vartojamų aminosalicilatų, kortikosteroidų ir (arba) imunomoduliatorių dozes. Šio klinikinio tyrimo metu buvo įvertintas Simponi veiksmingumas iki 6-osios savaitės.

Palaikomojo gydymo klinikinio tyrimo (*PURSUIT-Maintenance*) rezultatai buvo pagrįsti 456 pacientų, kuriems pasireiškė klinikinis atsakas į ankstesnį indukcinį gydymą Simponi, vertinimu. Atsitiktine tvarka pacientams buvo paskirtas gydymas kas 4 savaites suleidžiant po oda arba 50 mg Simponi, arba 100 mg Simponi, arba placebo dozę. Buvo leidžiama kartu vartoti pastovias per burną vartojamų aminosalicilatų ir (arba) imunomoduliatorių dozes. Nuo palaikomojo gydymo klinikinio tyrimo pradžios kortikosteroidų dozės buvo palaipsniui mažinamos. Šio klinikinio tyrimo metu buvo įvertintas Simponi veiksmingumas iki 54-osios savaitės. Pacientai, kurie iki 54-osios savaitės užbaigė palaikomojo gydymo tyrimą, toliau buvo gydomi klinikinio tyrimo pratęsime, kurio metu veiksmingumas buvo vertintas iki 216-osios savaitės. Klinikinio tyrimo pratęsime veiksmingumo vertinimas buvo grindžiamas kortikosteroidų vartojimo pokyčiais, Gydytojo bendruoju ligos aktyvumo vertinimu (GBV) ir gyvenimo kokybės pagerėjimu, matuojamu Uždegiminės žarnyno ligos klausimynu (angl. *IBDQ*).

8 lentelė
Svarbiausi klinikinių tyrimų *PURSUIT - Induction* ir *PURSUIT - Maintenance* veiksmingumo rezultatai

PURSUIT-Induction			
	Placebas N = 251	Simponi 200/100 mg N = 253	
Pacientų dalis procentais			
Pacientai, kuriems 6-ąją savaitę nustatytas klinikinis atsakas ^a	30 %	51 %**	
Pacientai, kuriems 6-ąją savaitę nustatyta klinikinė remisija ^b	6 %	18 %**	
Pacientai, kuriems 6-ąją savaitę nustatytas gleivinės gijimas ^c	29 %	42 %*	
PURSUIT-Maintenance			
	Placebas ^d N = 154	Simponi 50 mg N = 151	Simponi 100 mg N = 151
Pacientų dalis procentais			
Atsako išlikimas (pacientai, kuriems klinikinis atsakas išliko iki 54-osios savaitės) ^e	31 %	47 %*	50 %**
Tvari remisija (pacientai, kuriems klinikinė remisija nustatyta ir 30-ąją, ir 54-ąją savaitę) ^f	16 %	23 % ^g	28 %*

N = pacientų skaičius

** $p \leq 0,001$

* $p \leq 0,01$

^a Apibrėžiama kaip balų skaičiaus pagal *Mayo* skalę sumažėjimas nuo buvusio prieš pradedant tyrimą ≥ 30 % ir ≥ 3 balų, lydimas kraujavimo iš tiesiosios žarnos subskalės balo sumažėjimo ≥ 1 arba kraujavimo iš tiesiosios žarnos subskalės balui esant 0 ar 1.

^b Apibrėžiamas kaip 2 ir mažiau balų pagal *Mayo* skalę, kai nėra nei vieno individualaus subskalės balo, didesnio už 1.

^c Apibrėžiamas kaip 0 ar 1 *Mayo* skalės endoskopijos subskalės balas.

^d Tik indukcija Simponi.

^e Pacientų OK ligos aktyvumas buvo įvertinamas kas 4 savaites panaudojant dalinę *Mayo* skalę (atsako praradimas buvo patvirtinamas endoskopiniu tyrimu). Dėl to pacientas, kuriam atsakas išliko, kiekvieno vertinimo metu iki pat 54-osios savaitės išliko nuolatinio klinikinio atsako būsenoje.

^f Kad pasiektų ilgalaikę remisiją, pacientas ir 30-ąją, ir 54-ąją savaitėmis turėjo būti remisijos būsenoje (nesant atsako praradimo įrodymų visais laiko momentais iki pat 54-osios savaitės).

^g Mažiau kaip 80 kg svėrusių pacientų grupėje daugiau buvo tokių, kuriems skiriant palaikomąjį gydymą 50 mg doze buvo nustatyta tvari klinikinė remisija, lyginant su vartojusiais placebo.

Tvarus gleivinės gijimas (pacientai, kuriems gleivinės gijimas nustatytas ir 30-ąją, ir 54-ąją savaitę) buvo nustatytas didesnei daliai Simponi gydytų pacientų: 50 mg grupėje (42 %, nominalinis $p < 0,05$) ir 100 mg grupėje (42 %, $p < 0,005$), lyginant su placebo grupės pacientais (27 %).

Tarp 54 % pacientų (247 iš 456), kurie klinikinio tyrimo *PURSUIT-Maintenance* pradžioje kartu vartojo kortikosteroidų, pacientų, kuriems iki 54-osios savaitės išliko klinikinis atsakas ir 54-ąją savaitę jie kortikosteroidų nebevartojo, dalis 50 mg grupėje (38 %, 30 iš 78) ir 100 mg grupėje (30 %, 25 iš 82) buvo didesnė, lyginant su placebo grupe (21 %, 18 iš 87). Pacientų, kurie 54-ąją savaitę kortikosteroidų jau nebevartojo, dalis 50 mg grupėje (41 %, 32 iš 78) ir 100 mg grupėje (33 %, 27 iš 82) buvo didesnė, lyginant su placebo grupe (22 %, 19 iš 87). Tarp pacientų, kurie buvo įtraukti į tyrimo pratęsimą, kortikosteroidų ir toliau nebevartojusių tiriamųjų dalis iki 216-osios savaitės išliko pastovi.

Pacientams, kuriems *PURSUIT-Induction* tyrimų metu po 6 savaitių nebuvo klinikinio atsako, buvo leidžiama po 100 mg Simponi kas 4 savaites *PURSUIT-Maintenance* tyrimo metu. 14-ąją savaitę 28 % šių pacientų buvo pasiekę atsaką, apibrėžtą pagal dalinį *Mayo* skalės įvertį (jo sumažėjimą

≥ 3 balais, palyginus su buvusiu pradedant indukcinį gydymą). 54-ąją savaitę klinikiniai rezultatai šiems pacientams buvo panašūs į klinikinius rezultatus pacientams, pasiekusiems klinikinį atsaką 6-ąją savaitę.

Vartojant Simponi, 6-ąją savaitę reikšmingai pagerėjo gyvenimo kokybė, matuojama specifinės ligai vertinimo priemonės, uždegiminės žarnyno ligos klausimyno (angl. *IBDQ (inflammatory bowel disease questionnaire)*), pokyčiu nuo buvusio prieš pradedant tyrimą. Tarp Simponi palaikomajam gydymui vartojusių pacientų gyvenimo kokybės pagerėjimas, matuojant IBDQ, išliko iki pat 54-osios savaitės.

Maždaug 63 % pacientų, kurie vartojo Simponi pradedant tyrimo pratęsimą (56-ąją savaitę), buvo gydomi iki pat šio klinikinio tyrimo pabaigos (paskutinioji golimumabo dozė buvo suleista 212-ąją savaitę).

Imunogeniškumas

III fazės RA, PsA ir AS tyrimuose per 52 savaites 5 % (105 iš 2 062) golimumabu gydytų pacientų buvo aptikti antikūnai prieš golimumabą, kurie, jei buvo tirta, beveik visi buvo neutralizuojamieji *in vitro*. Panašūs rezultatai buvo tiriant visas reumatologines indikacijas. Skiriant kartu su MTX, mažiau pacientų atsirado antikūnų prieš golimumabą, lyginant su pacientais, kurie golimumabą vartojo be MTX (atitinkamai apytikriai 3 % [41 iš 1 235] ir 8 % [64 iš 827]).

Iki 52-osios savaitės antikūnų prieš golimumabą buvo aptikta 7 % (14 iš 193) nr-ašiniu SpA sirgusių ir golimumabu gydytų pacientų.

II ir III fazės OK klinikinių tyrimų metu iki 54-osios savaitės antikūnų prieš golimumabą buvo aptikta 3 % (26 iš 946) golimumabu gydytų pacientų. Šešiasdešimt aštuoniems procentams (21 iš 31) pacientų, kuriems buvo aptikta antikūnų, *in vitro* buvo nustatyti neutralizuojantys antikūnai. Gydymo kartu su imunomodulatoriais (azatioprinu, 6-merkaptopurinu ir MTX) grupėje antikūnų prieš golimumabą atsirado mažesnei daliai pacientų, lyginant su golimumabu be imunomoduliatorių gydytais pacientais (atitinkamai 1 % (4 iš 308) ir 3 % (22 iš 638)). Iš visų pacientų, kurie toliau dalyvavo tyrimo pratęsimе ir iš kurių iki 228-osios savaitės buvo paimti vertinimui tinkami mėginiai, antikūnų prieš golimumabą buvo aptikta 4 % (23 iš 604) golimumabu gydytų pacientų. Aštuoniasdešimt dviem procentams (18 iš 22) pacientų, kuriems buvo aptikta antikūnų, *in vitro* buvo nustatyti neutralizuojantieji antikūnai.

Antikūnų prieš golimumabą buvimas gali padidinti injekcijos vietos reakcijos riziką (žr. 4.8 skyrių). Esant mažam pacientų, kuriems atsirado antikūnų prieš golimumabą, skaičiui, negalima padaryti galutinių išvadų dėl ryšio tarp antikūnų prieš golimumabą ir klinikinio veiksmingumo ar saugumo masto.

Kadangi imunogeniškumo analizė yra specifinė preparatui ir analizei, vaistinių preparatų palyginimas pagal antikūnų kiekį nėra tinkamas.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Po vienkartinės poodinės golimumabo injekcijos sveikiems savanoriams arba pacientams, sergantiems RA, laiko, per kurį susidarė didžiausia koncentracija serume (T_{max}), mediana buvo 2 – 6 dienos. Po poodinės 50 mg golimumabo injekcijos sveikiems savanoriams didžiausios koncentracijos serume (C_{max}) vidurkis ir standartinis nuokrypis buvo $3,1 \pm 1,4 \mu\text{g/ml}$.

Po vienkartinės 100 mg poodinės injekcijos golimumabo absorbcija žaste, pilve ir šlaunyje buvo panaši, vidutinis absoliutus biologinis įsisavinimas buvo 51 %. Kadangi vartojant po oda golimumabo farmakokinetika buvo proporcinga dozei, manoma, kad 50 mg ar 200 mg golimumabo dozių absoliutus biologinis įsisavinimas turi būti panašus.

Pasiskirstymas

Po vienkartinės intraveninės dozės suleidimo vidutinis pasiskirstymo tūris buvo 115 ± 19 ml/kg.

Eliminacija

Nustatyta, kad sisteminis golimumabo klirensas yra $6,9 \pm 2,0$ ml/per parą/kg. Galutinis jo pusinės eliminacijos laikas buvo maždaug 12 ± 3 paros sveikų savanorių organizme, panašus laikas buvo ir RA, PsA, AS ar OK sergančių pacientų organizme.

Kai RA, PsA ar AS sergantiems pacientams 50 mg golimumabo dozės po oda buvo vartojamos kas 4 savaites, pastovi koncentracija serume susidarė 12-ą savaitę. Vartojant kartu su MTX, gydant 50 mg golimumabo doze po oda kas 4 savaites, vidutinis ($\pm$ standartinis nuokrypis) pastovios mažiausios koncentracijos serume pokytis buvo $0,6 \pm 0,4$ μ g/ml aktyviu RA sergantiems pacientams, neatsižvelgiant į gydymą MTX, ir apytikriai $0,5 \pm 0,4$ μ g/ml aktyviu PsA sergantiems pacientams bei apytikriai $0,8 \pm 0,4$ μ g/ml AS sergantiems pacientams. Mažiausia vidutinė golimumabo koncentracija nusistovėjęs pusiausvyrai nr-ašiniu SpA sirgusių pacientų serume buvo panaši į stebėtą AS sirgusių ir kas 4 savaites 50 mg golimumabo po oda leidžiamą doze gydytų pacientų serume.

RA, PsA ar AS sergantiems pacientams, kuriems nebuvo skirta MTX vartoti kartu, golimumabo pastovi mažiausia koncentracija buvo apytikriai 30 % mažesnė nei pacientams, golimumabą vartojusiems kartu su MTX. Nedideliame skaičiui RA sergančių pacientų, ilgiau nei 6 mėnesius vartojusių golimumabą po oda, kartu vartojamas MTX sumažino golimumabo tariamą klirensą apytikriai 36 %. Tačiau, populiacijos farmakokinetikos duomenų analizė parodė, kad vartojant golimumabą kartu su NVNU, geriamaisiais kortikosteroidais ar sulfasalazinu, poveikio golimumabo tariamam klirensui nebuvo.

Po indukcijos, kurios metu skirtos 200 mg ir 100 mg golimumabo dozės, atitinkamai, 0-ą ir 2-ąją savaitėmis, toliau skiriant palaikomąsias 50 mg arba 100 mg golimumabo dozes leidžiant po oda kas 4 savaites OK sergantiems pacientams, jų serume golimumabo koncentracija nusistovėjo praėjus maždaug 14 savaitėms po gydymo pradžios. 50 mg arba 100 mg golimumabo dozę leidžiant po oda kas 4 savaites palaikomojo gydymo laikotarpiu, kraujo serume susidaranti vidutinė mažiausia pusiausvyrinė koncentracija yra, atitinkamai, maždaug $0,9 \pm 0,5$ μ g/ml ir $1,8 \pm 1,1$ μ g/ml.

OK sirgusius pacientus gydant 50 mg arba 100 mg golimumabo doze, leidžiant ją po oda kas 4 savaites, kartu vartojami imunomodulatoriai mažiausiai pusiausvyrinei golimumabo koncentracijai kraujyje reikšmingos įtakos neturėjo.

Pacientų, kuriems atsirado antikūnų prieš golimumabą, pastovi mažiausia golimumabo koncentracija serume buvo maža (žr. 5.1 skyrių).

Tiesinis pobūdis

Vienkartinių nuo 0,1 iki 10,0 mg/kg į veną suleistų golimumabo dozių farmakokinetika buvo apytikriai proporcinga dozei RA sirgusių pacientų organizme. Be to, po vienkartinės po oda suleistos nuo 50 mg iki 400 mg dozės sveikų savanorių organizme buvo stebėta dozei maždaug proporcinga farmakokinetika.

Kūno masės poveikis farmakokinetikai

Pasireiškė golimumabo tariamojo klirenso didėjimo tendencija didesnio svorio populiacijoje (žr. 4.2 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Mutageniškumo, gyvūnų vaisingumo, ilgos trukmės karcinogeniškumo tyrimų su golimumabu nebuvo atlikta.

Vaisingumo ir bendros reprodukcinės funkcijos tyrimo metu su pelėmis, kai buvo vartojami analogiški antikūnai, selektyviai slopinantys pelių TNF- α funkcinį aktyvumą, nėščių pelių patelių skaičius sumažėjo. Nežinoma, ar šis atradimas buvo susijęs su poveikiu patinėliams ir (arba) patelėms. Toksinio poveikio vystymuisi tyrimas, atliktas su pelėmis vartojant tą patį analogišką antikūną ir su ilgauodegėmis makakomis, vartojant golimumabą, neparodė toksiškumo motinai, embriotoksiškumo ar teratogeniškumo.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Sorbitolis (E420)
Histidinas
Histidino hidrochloridas monohidratas
Polisorbatas 80 (E433)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštiklį laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos. Simponi vieną kartą galima laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje iki 30 dienų trukmės laikotarpiu, tačiau neviršijant pradinio ant dėžutės nurodyto tinkamumo laiko. Ant dėžutės būtina užrašyti naują tinkamumo laiką (iki 30 dienų nuo išėmimo iš šaldytuvo datos).

Jeigu Simponi buvo laikomas kambario temperatūroje, jo negalima grąžinti į šaldytuvą. Jeigu per 30 dienų laikant kambario temperatūroje Simponi nesuvartojamas, vaistinį preparatą reikia išmesti.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Simponi 100 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

1 ml tirpalo yra užpildytame švirkšte (I tipo stiklo) su pritvirtinta adata (nerūdijančio plieno) ir adatos dangteliu (iš gumos, kurioje yra latekso), kuris yra užpildytame švirkštiklyje. Simponi tiekiamas pakuotėmis, kuriose yra 1 užpildytas švirkštiklis ir sudėtinėmis pakuotėmis, kuriose yra 3 (3 pakuotės po 1) užpildyti švirkštikliai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Simponi tiekiamas vienkartiniais užpildytais švirkštikliais, vadinamais SmartJect. Kiekvienoje pakuotėje yra instrukcija, kurioje išsamiai yra aprašytas švirkštiklio vartojimas. Prieš leidžiant Simponi, užpildytą švirkštiklį, išėmus iš šaldytuvo, reikia palaikyti 30 minučių, kad sušiltų iki kambario temperatūros. Švirkštiklio negalima purtyti.

Tirpalas yra skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis arba gelsvas, jame gali būti keletas smulkių permatomų arba baltų baltymo dalelių. Tokia išvaizda nėra neįprasta tirpalams, kurių sudėtyje yra

baltymo. Simponi negalima vartoti, jeigu tirpalo spalva pakitusi, tirpalas drumzlinas ar yra matomų priemaišų dalelių.

Išsami Simponi užpildyto švirkštiklio paruošimo ir vartojimo instrukcija pateikta pakuotės lapelyje.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

EU/1/09/546/005 1 užpildytas švirkštiklis
EU/1/09/546/006 3 užpildyti švirkštikliai

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2009 m. spalio 1 d.
Paskutinio perregistravimo data: 2014 m. birželio 19 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės (-ių) veikliosios(-iųj) medžiagos (-ų) gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy
Co. Cork
Airija

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo Preparato charakteristikų santraukos 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

• **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Mokymų programą sudaro Paciento kortelė, kurią turi gauti pacientai. Ši kortelė skirta priminti pacientui, kad reikia užsirašyti specifinių testų atlikimo datas ir jų rezultatus, o taip pat padėti tęstinį

gydymą šiuo vaistu vartojančiam pacientui keisti specialia informacija su pacientą gydančiais sveikatos priežiūros specialistais.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

VAIKAMS SKIRTO UŽPILDYTO ŠVIRKŠTIKLIO KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Simponi 45 mg/0,45 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
golimumabum
Vaikams, sveriantiems < 40 kg

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename 0,45 ml užpildytame švirkštiklyje yra 45 mg golimumabo.
1 ml yra 100 mg golimumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: sorbitolis (E420), histidinas, histidino hidrochloridas monohidratas, polisorbato 80 (E433), injekcinis vanduo. **Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.**

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje (VarioJect)
1 užpildytas švirkštiklis

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Negalima purtyti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Adatos dangtelis pagamintas iš gumos, kurios sudėtyje yra latekso. **Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.**
Prieš vartojimą užpildytą švirkštiklį išimkite iš dėžutės ir palikite 30 min. kambario temperatūroje.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP
EXP, jeigu laikoma kambario temperatūroje _____

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštiklį laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vieną kartą galima laikyti kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 25 °C) iki 30 dienų trukmės laikotarpiu, tačiau neviršijant pradinio tinkamumo laiko.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/09/546/009

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Simponi 45 mg/0,45 ml

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖS VIDINĖ PUSĖ

Prieš pradėdami vartoti Simponi:

- perskaitykite pakuotės lapelį;
- vaisto nepurtykite;
- patikrinkite tinkamumo laiką ir apsauginę plombą;
- palaukite 30 min., kol vaistas sušils iki kambario temperatūros.

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
VAIKAMS SKIRTO UŽPILDYTO ŠVIRKŠTIKLIO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

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

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

0,45 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

UŽPILDYTO ŠVIRKŠTIKLIO KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Simponi 50 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
golimumabum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename 0,5 ml užpildytame švirkštiklyje yra 50 mg golimumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: sorbitolis (E420), histidinas, histidino hidrochloridas monohidratas, polisorbato 80 (E433), injekcinis vanduo. Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje (SmartJect)
1 užpildytas švirkštiklis

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Negalima purtyti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Adatos dangtelis pagamintas iš gumos, kurios sudėtyje yra latekso. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.
Prieš vartojimą užpildytą švirkštiklį išimkite iš dėžutės ir palikite 30 min. kambario temperatūroje.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

EXP, jeigu laikoma kambario temperatūroje _____

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštiklį laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vieną kartą galima laikyti kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 25 °C) iki 30 dienų trukmės laikotarpiu, tačiau neviršijant pradinio tinkamumo laiko.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/09/546/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Simponi 50 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖS VIDINĖ PUSĖ

Prieš pradėdami vartoti Simponi:

- perskaitykite pakuotės lapelį;
- vaisto nepurtykite;
- patikrinkite tinkamumo laiką ir apsauginę plombą;
- palaukite 30 min., kol vaistas sušils iki kambario temperatūros.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

1 UŽPILDYTO ŠVIRKŠTIKLIO TARPINĖS PAKUOTĖS, ESANČIOS DALIMI SUDĖTINĖS PAKUOTĖS KARTONO DĖŽUTĖ (BE MĖLYNOJO LANGELIO)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Simponi 50 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
golimumabum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename 0,5 ml užpildytame švirkštiklyje yra 50 mg golimumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: sorbitolis (E420), histidinas, histidino hidrochloridas monohidratas, polisorbato 80 (E433), injekcinis vanduo. **Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.**

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje (SmartJect)
1 užpildytas švirkštiklis
Sudėtinės pakuotės dalis, kurios atskirai parduoti negalima.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Negalima purtyti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Adatos dangtelis pagamintas iš gumos, kurios sudėtyje yra latekso. **Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.**
Prieš vartojimą užpildytą švirkštiklį išimkite iš dėžutės ir palikite 30 min. kambario temperatūroje.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP
EXP, jeigu laikoma kambario temperatūroje _____

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštiklį laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vieną kartą galima laikyti kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 25 °C) iki 30 dienų trukmės laikotarpiu, tačiau neviršijant pradinio tinkamumo laiko.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/09/546/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Simponi 50 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖS VIDINĖ PUSĖ

Prieš pradėdami vartoti Simponi:

- perskaitykite pakuotės lapelį;
- vaisto nepurtykite;
- patikrinkite tinkamumo laiką ir apsauginę plombą;
- palaukite 30 min., kol vaistas sušils iki kambario temperatūros.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

SUDĖTINĖS PAKUOTĖS, APIMANČIOS 3 PAKUOTES, KARTONO DĖŽUTĖ (SU MĖLYNUOJU LANGELIU)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Simponi 50 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
golimumabum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename 0,5 ml užpildytame švirkštiklyje yra 50 mg golimumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: sorbitolis (E420), histidinas, histidino hidrochloridas monohidratas, polisorbatas 80 (E433), injekcinis vanduo. Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje (SmartJect)
Sudėtinė pakuotė: 3 užpildyti švirkštikliai (3 pakuotės po 1)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Negalima purtyti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Adatos dangtelis pagamintas iš gumos, kurios sudėtyje yra latekso. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.
Prieš vartojimą užpildytą švirkštiklį išimkite iš dėžutės ir palikite 30 min. kambario temperatūroje.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštinį laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/09/546/002 (3 pakuotės, kurių kiekvienoje yra 1 užpildytas švirkštiklis)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Simponi 50 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

UŽPILDYTO ŠVIRKŠTIKLIO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Simponi 50 mg injekcinis tirpalas
golimumabum
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

0,5 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Simponi 50 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
golimumabum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename 0,5 ml užpildytame švirkšte yra 50 mg golimumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: sorbitolis (E420), histidinas, histidino hidrochloridas monohidratas, polisorbato 80 (E433), injekcinis vanduo. Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
1 užpildytas švirkštas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Negalima purtyti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Adatos dangtelis pagamintas iš gumos, kurios sudėtyje yra latekso. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.
Prieš vartojimą užpildytą švirkštą išimkite iš dėžutės ir palikite 30 min. kambario temperatūroje.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

EXP, jeigu laikoma kambario temperatūroje _____

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vieną kartą galima laikyti kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 25 °C) iki 30 dienų trukmės laikotarpiu, tačiau neviršijant pradinio tinkamumo laiko.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/09/546/003

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Simponi 50 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖS VIDINĖ PUSĖ

Prieš pradėdami vartoti Simponi:

- perskaitykite pakuotės lapelį;
- vaisto nepurtykite;
- patikrinkite tinkamumo laiką ir apsauginę plombą;
- palaukite 30 min., kol vaistas sušils iki kambario temperatūros.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

1 UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO TARPINĖS PAKUOTĖS, ESANČIOS DALIMI SUDĖTINĖS PAKUOTĖS, KARTONO DĖŽUTĖ (BE MĖLYNOJO LANGELIO)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Simponi 50 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
golimumabum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename 0,5 ml užpildytame švirkšte yra 50 mg golimumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: sorbitolis (E420), histidinas, histidino hidrochloridas monohidratas, polisorbatai 80 (E433), injekcinis vanduo. **Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.**

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

1 užpildytas švirkštas

Sudėtinės pakuotės dalis, kurios atskirai parduoti negalima.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Negalima purtyti.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti po oda

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Adatos dangtelis pagamintas iš gumos, kurios sudėtyje yra latekso. **Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.**

Prieš vartojimą užpildytą švirkštą išimkite iš dėžutės ir palikite 30 min. kambario temperatūroje.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

EXP, jeigu laikoma kambario temperatūroje _____

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vieną kartą galima laikyti kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 25 °C) iki 30 dienų trukmės laikotarpiu, tačiau neviršijant pradinio tinkamumo laiko.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/09/546/004

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Simponi 50 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖS VIDINĖ PUSĖ****Prieš pradėdami vartoti Simponi:**

- perskaitykite pakuotės lapelį;
- vaisto nepurtykite;
- patikrinkite tinkamumo laiką ir apsauginę plombą;
- palaukite 30 min., kol vaistas sušils iki kambario temperatūros.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

SUDĖTINĖS PAKUOTĖS, APIMANČIOS 3 PAKUOTES, KARTONO DĖŽUTĖ (SU MĖLYNUOJU LANGELIU)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Simponi 50 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
golimumabum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename 0,5 ml užpildytame švirkšte yra 50 mg golimumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: sorbitolis (E420), histidinas, histidino hidrochloridas monohidratas, polisorbatas 80 (E433), injekcinis vanduo. **Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.**

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Sudėtinė pakuotė: 3 užpildyti švirkštai (3 pakuotės po 1)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Negalima purtyti.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti po oda

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Adatos dangtelis pagamintas iš gumos, kurios sudėtyje yra latekso. **Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.**

Prieš vartojimą užpildytą švirkštą išimkite iš dėžutės ir palikite 30 min. kambario temperatūroje.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/09/546/004 (3 pakuotės, kurių kiekvienoje yra po 1 užpildytą švirkštą)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Simponi 50 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Simponi 50 mg injekcija
golimumabum
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

0,5 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

UŽPILDYTO ŠVIRKŠTIKLIO KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Simponi 100 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
golimumabum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename 1 ml užpildytame švirkštiklyje yra 100 mg golimumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: sorbitolis (E420), histidinas, histidino hidrochloridas monohidratas, polisorbato 80 (E433), injekcinis vanduo. Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje (SmartJect)
1 užpildytas švirkštiklis

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Negalima purtyti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Adatos dangtelis pagamintas iš gumos, kurios sudėtyje yra latekso. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.
Prieš vartojimą užpildytą švirkštiklį išimkite iš dėžutės ir palikite 30 min. kambario temperatūroje.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

EXP, jeigu laikoma kambario temperatūroje _____

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštiklį laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vieną kartą galima laikyti kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 25 °C) iki 30 dienų trukmės laikotarpiu, tačiau neviršijant pradinio tinkamumo laiko.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/09/546/005

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Simponi 100 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖS VIDINĖ PUSĖ****Prieš pradėdami vartoti Simponi:**

- perskaitykite pakuotės lapelį;
- vaisto nepurtykite;
- patikrinkite tinkamumo laiką ir apsauginę plombą;
- palaukite 30 min., kol vaistas sušils iki kambario temperatūros.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

1 UŽPILDYTO ŠVIRKŠTIKLIO TARPINĖS PAKUOTĖS, ESANČIOS DALIMI SUDĖTINĖS PAKUOTĖS, KARTONO DĖŽUTĖ (BE MĖLYNOJO LANGELIO)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Simponi 100 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
golimumabum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename 1 ml užpildytame švirkštiklyje yra 100 mg golimumabo

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: sorbitolis (E420), histidinas, histidino hidrochloridas monohidratas, polisorbato 80 (E433), injekcinis vanduo. **Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.**

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje (SmartJect)
1 užpildytas švirkštiklis
Sudėtinės pakuotės dalis, kurios atskirai parduoti negalima.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Negalima purtyti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Adatos dangtelis pagamintas iš gumos, kurios sudėtyje yra latekso. **Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.**
Prieš vartojimą užpildytą švirkštiklį išimkite iš dėžutės ir palikite 30 min. kambario temperatūroje.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP
EXP, jeigu laikoma kambario temperatūroje _____

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštiklį laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vieną kartą galima laikyti kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 25 °C) iki 30 dienų trukmės laikotarpiu, tačiau neviršijant pradinio tinkamumo laiko.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/09/546/006

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Simponi 100 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖS VIDINĖ PUSĖ

Prieš pradėdami vartoti Simponi:

- perskaitykite pakuotės lapelį;
- vaisto nepurtykite;
- patikrinkite tinkamumo laiką ir apsauginę plombą;
- palaukite 30 min., kol vaistas sušils iki kambario temperatūros.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

SUDĖTINĖS PAKUOTĖS, APIMANČIOS 3 PAKUOTES, KARTONO DĖŽUTĖ (SU MĖLYNUOJU LANGELIU)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Simponi 100 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
golimumabum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename 1 ml užpildytame švirkštiklyje yra 100 mg golimumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: sorbitolis (E420), histidinas, histidino hidrochloridas monohidratas, polisorbatas 80 (E433), injekcinis vanduo. Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje (SmartJect)
Sudėtinė pakuotė: 3 užpildyti švirkštikliai (3 pakuotės po 1)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Negalima purtyti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Adatos dangtelis pagamintas iš gumos, kurios sudėtyje yra latekso. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.
Prieš vartojimą užpildytą švirkštiklį išimkite iš dėžutės ir palikite 30 min. kambario temperatūroje.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštiklį laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/09/546/006 (3 pakuotės, kurių kiekvienoje yra 1 užpildytas švirkštiklis)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Simponi 100 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
UŽPILDYTO ŠVIRKŠTIKLIO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Simponi 100 mg injekcinis tirpalas
golimumabum
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Simponi 100 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
golimumabum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename 1 ml užpildytame švirkšte yra 100 mg golimumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: sorbitolis (E420), histidinas, histidino hidrochloridas monohidratas, polisorbato 80 (E433), injekcinis vanduo. Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
1 užpildytas švirkštas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Negalima purtyti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Adatos dangtelis pagamintas iš gumos, kurios sudėtyje yra latekso. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.
Prieš vartojimą užpildytą švirkštą išimkite iš dėžutės ir palikite 30 min. kambario temperatūroje.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP
EXP, jeigu laikoma kambario temperatūroje _____

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vieną kartą galima laikyti kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 25 °C) iki 30 dienų trukmės laikotarpiu, tačiau neviršijant pradinio tinkamumo laiko.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/09/546/007

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Simponi 100 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖS VIDINĖ PUSĖ

Prieš pradėdami vartoti Simponi:

- perskaitykite pakuotės lapelį;
- vaisto nepurtykite;
- patikrinkite tinkamumo laiką ir apsauginę plombą;
- palaukite 30 min., kol vaistas sušils iki kambario temperatūros.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

1 UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO TARPINĖS PAKUOTĖS, ESANČIOS DALIMI SUDĖTINĖS PAKUOTĖS, KARTONO DĖŽUTĖ (BE MĖLYNOJO LANGELIO)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Simponi 100 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
golimumabum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename 1 ml užpildytame švirkšte yra 100 mg golimumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: sorbitolis (E420), histidinas, histidino hidrochloridas monohidratas, polisorbato 80 (E433), injekcinis vanduo. Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
1 užpildytas švirkštas
Sudėtinės pakuotės dalis, kurios atskirai parduoti negalima.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Negalima purtyti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Adatos dangtelis pagamintas iš gumos, kurios sudėtyje yra latekso. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.
Prieš vartojimą užpildytą švirkštą išimkite iš dėžutės ir palikite 30 min. kambario temperatūroje.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP
EXP, jeigu laikoma kambario temperatūroje _____

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vieną kartą galima laikyti kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 25 °C) iki 30 dienų trukmės laikotarpiu, tačiau neviršijant pradinio tinkamumo laiko.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/09/546/008

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Simponi 100 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖS VIDINĖ PUSĖ****Prieš pradėdami vartoti Simponi:**

- perskaitykite pakuotės lapelį;
- vaisto nepurtykite;
- patikrinkite tinkamumo laiką ir apsauginę plombą;
- palaukite 30 min., kol vaistas sušils iki kambario temperatūros.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

SUDĖTINĖS PAKUOTĖS, APIMANČIOS 3 PAKUOTES, KARTONO DĖŽUTĖ (SU MĖLYNUOJU LANGELIU)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Simponi 100 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
golimumabum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviena 1 ml užpildytame švirkšte yra 100 mg golimumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: sorbitolis (E420), histidinas, histidino hidrochloridas monohidratas, polisorbatas 80 (E433), injekcinis vanduo. Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
Sudėtinė pakuotė: 3 užpildyti švirkštai (3 pakuotės po 1)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Negalima purtyti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Adatos dangtelis pagamintas iš gumos, kurios sudėtyje yra latekso. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.
Prieš vartojimą užpildytą švirkštą išimkite iš dėžutės ir palikite 30 min. kambario temperatūroje.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/09/546/008 (3 pakuotės, kurių kiekvienoje yra po 1 užpildytą švirkštą)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Simponi 100 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Simponi 100 mg injekcija
golimumabum
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 ml

6. KITA

Simponi vartojančio Paciento kortelė

Šioje Paciento kortelėje yra svarbios saugumo informacijos, kurią Jums reikia žinoti prieš pradėdant gydymą ir gydant Simponi.

Parodykite šią kortelę visiems gydytojams, dalyvaujantiems Jūsų gydyme.

1. Infekcijos

Gydant Simponi, Jūs galite būti imlesnis infekcijoms. Infekcijos gali greičiau progresuoti ir gali būti sunkesnės. Be to, gali iš naujo pasikartoti jau buvusios infekcijos.

1.1. Prieš pradėdant gydymą Simponi:

- Pasakykite savo gydytojui, jeigu Jums yra infekcija. Jūsų negalima gydyti Simponi, jeigu sergate tuberkulioze (TB) ar bet kuria kita sunkia infekcija.
- Jūs turite būti ištirtas, ar nesergate TB. Labai svarbu, kad Jūs pasakytumėte savo gydytojui, jei kada nors sirgote TB arba turėjote artimą kontaktą su asmeniu, kuris sirgo TB. Paprašykite gydytojo toliau įrašyti paskutinio TB tyrimo tipą ir datą:
Tyrimas _____ Tyrimas _____
Data _____ Data _____
Rezultatas _____ Rezultatas _____
- Pasakykite savo gydytojui, jei žinote arba įtariate, kad esate hepatito B viruso nešiotojas.

1.2. Gydymo Simponi metu ir po jo:

- Nedelsiant kreipkitės medicinos pagalbos, jeigu atsiranda infekcijos simptomai, pvz., karščiavimas, nuovargis, (nepraeinantis) kosulys, dusulys ar į gripą panašūs simptomai, svorio netekimas, naktinis prakaitavimas, viduriavimas, žaizdos, dantų problemos ir deginimo pojūtis šlapinantis.

2. Nėštumas ir skiepijimas

Jeigu nėštumo metu Jums buvo skiriamas Simponi, labai svarbu apie tai pranešti Jūsų kūdikio gydytojui prieš kūdikį skiepijant bet kokia vakcina. Jūsų kūdikio negalima skiepyti vadinamosiomis „gyvosiomis vakcinomis“, tokiomis kaip BCG (vartojamomis apsaugoti nuo tuberkuliozės), 6 mėnesių laikotarpiu po paskutiniosios Simponi injekcijos skyrimo Jūsų nėštumo metu.

3. Gydymo Simponi datos

1-asis vartojimas: _____

Vėlesnis vartojimas: _____

Yra svarbu, kad Jūs ir gydytojas užsirašytumėte Jums skirto vaisto prekinį pavadinimą ir serijos numerį.

4. Kita informacija

Paciento pavardė: _____

Gydytojo pavardė: _____

Gydytojo telefonas: _____

- Prašome įsitikinti, kad vizito pas sveikatos priežiūros specialistą metu su savimi turite visų kitų kartu vartojamų vaistų sąrašą.
- Išlaikykite šią kortelę su savimi 6 mėnesius po paskutinės Simponi dozės, nes nepageidaujami reiškiniai gali pasireikšti praėjus daug laiko po paskutinės Simponi dozės.
- Prieš pradėdant vartoti šį vaistą, atidžiai perskaitykite Simponi pakuotės lapelį.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Simponi 45 mg/0,45 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

Vartoti mažiau kaip 40 kg sveriantiems vaikams
golimumabas (*golimumabum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Jūsų gydytojas Jums taip pat duos Paciento kortelę, kurioje yra svarbios saugumo informacijos, kurią Jums reikia žinoti prieš pradėdant gydymą ir gydant Simponi.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Simponi ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Simponi
3. Kaip vartoti Simponi
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Simponi
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Simponi ir kam jis vartojamas

Simponi sudėtyje yra veikliosios medžiagos, vadinamos golimumabu.

Simponi priklauso vaistų, vadinamų „TNF blokatoriais“, grupei. Jis vartojamas 2 metų ir vyresniems **vaikams** gydyti jaunatvinį idiopatinį poliartritą ir 2 metų ir vyresniems **vaikams**, sveriantiems daugiau kaip 15 kg, gydyti vaikų opinį kolitą.

Simponi veikia blokuodamas baltymo, vadinamo „tumoro nekrozės faktoriumi alfa“ (TNF- α), poveikį. Šis baltymas dalyvauja organizmo uždegiminiuose procesuose, o jo blokavimas gali sumažinti uždegimą Jūsų organizme.

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas yra uždegiminė liga, kuri vaikams sukelia sąnarių skausmą ir patinimą. Jeigu sergate jaunatviniu idiopatinio poliartritu, pirmiausia Jums bus skirti kiti vaistai. Jeigu Jūsų organizmas nepakankamai gerai reaguos į tuos vaistus, šiai ligai gydyti Jums bus skiriamas Simponi kartu su metotreksatu.

Vaikų opinis kolitas

Opinis kolitas yra uždegiminė žarnyno liga. Jeigu sergate opiniu kolitu, pirmiausia Jums bus skirti kiti vaistai. Jeigu Jūsų organizmas nepakankamai gerai reaguos į tuos vaistus, šiai ligai gydyti Jums bus skiriamas Simponi.

2. Kas žinotina prieš vartojant Simponi

Simponi vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) golimumabui arba bet kuriai pagalbinei Simponi medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu sergate tuberkulioze (TB) ar kita sunkia infekcija;

- jeigu Jums yra vidutinio sunkumo ar sunkus širdies nepakankamumas.

Jei nesate tikri, ar visa tai, kas išvardyta aukščiau, Jums tinka, prieš vartodami Simponi pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Simponi.

Infekcijos

Nedelsiant pasakykite savo gydytojui, jei Jums jau yra infekcija arba atsiranda bet kokie infekcijos simptomai gydant ar baigus gydymą Simponi. Infekcijos simptomai yra karščiavimas, kosulys, dusulys, į gripą panašūs simptomai, viduriavimas, žaizdos, dantų problemos ar deginimo pojūtis šlapinantis.

- Vartojant Simponi, Jūs galite būti imlesnis infekcijoms.
- Infekcijos gali progresuoti greičiau ir gali būti sunkesnės. Be to, gali iš naujo pasireikšti buvusios infekcijos.

Tuberkuliozė (TB)

Nedelsiant pasakykite savo gydytojui, jei gydymo metu arba baigus gydymą, atsiranda TB simptomų. TB simptomai yra nepraeinantis kosulys, svorio netekimas, nuovargis, karščiavimas arba naktinis prakaitavimas.

- Buvo gauta pranešimų apie TB atvejus pacientams, gydytiems Simponi, retais atvejais ir apie pacientus, jau gydomus vaistais nuo TB. Jūsų gydytojas patikrins, ar nesergate TB. Jūsų gydytojas įrašys šiuos tyrimus į Paciento kortelę.
- Labai svarbu, kad Jūs pasakytumėte savo gydytojui, jei kada nors sirgote TB arba turėjote artimą kontaktą su asmeniu, kuris sirgo TB.
- Jei Jūsų gydytojas mano, kad Jums yra TB rizika, Jūs galite būti gydomas vaistais nuo TB prieš pradėdami vartoti Simponi.

Hepatito B virusas (HBV)

- Prieš vartodami Simponi, pasakykite savo gydytojui, jei Jūs esate HBV nešiotojas arba sergate ar sirgote hepatitu B;
- Jeigu manote, kad Jums galėtų kilti pavojus užsikrėsti HBV, pasakykite savo gydytojui;
- Gydytojas ištirs Jus dėl HBV infekcijos;
- Gydymas TNF blokatoriais, tokiais kaip Simponi, gali sukelti HBV atsinaujinimą pacientams, nešiojantiems šį virusą, kuris, kai kuriais atvejais, gali būti pavojingas gyvybei.

Invazinės grybelinės infekcijos

Jei gyvenote arba keliavote po regionus, kur infekcijos, sukeliamos specifinių tipų grybelių, galinčių paveikti plaučius ar kitas kūno dalis (vadinamos histoplazmoze, kokcidioidomikoze ar blastomikoze) yra dažnos, nedelsiant pasakykite savo gydytojui. Paklauskite savo gydytojo, jei nežinote, ar šios infekcijos yra dažnos regione, kuriame gyvenote arba keliavote.

Vėžys ir limfoma

Prieš pradėdami vartoti Simponi, pasakykite gydytojui, jei Jums kada nors buvo diagnozuota limfoma (kraujo vėžio tipas) ar koks kitas vėžys.

- Jei vartojate Simponi ar kitus TNF blokatorius, Jums gali padidėti limfomos ar kito vėžio atsiradimo rizika.
- Pacientams, sergantiems sunkiu reumatoidiniu artritu ir kitomis uždegiminėmis ligomis ir kuriems liga ilgai tęsėsi, limfomos atsiradimo rizika gali būti didesnė nei vidutinė.
- Yra pasitaikę vėžio, įskaitant neįprastus tipus, atvejų vaikų ir paauglių, vartojančių TNF blokatorius, tarpe. Kai kurie atvejai buvo mirtini.
- Kitais TNF blokuojančiais vaistais gydytiems pacientams yra pastebėti reti specifinės ir sunkios limfomos atvejai, vadinami hepatosplenine T-ląstelių limfoma. Dauguma šių pacientų buvo paaugliai arba jauni suaugę vyrai. Šio tipo vėžys dažniausiai baigiasi mirtimi. Beveik visi šie

pacientai taip pat vartojo vaistų, vadinamų azatioprinu ar 6-merkaptopurinu. Pasakykite gydytojui, jeigu kartu su Simponi vartojate azatioprino arba 6-merkaptopurino.

- Pacientams, kurie serga sunkia nepraeinančia astma, lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL) arba daug rūko, bei gydomiems Simponi, padidėja vėžio rizika. Jei sergate sunkia nepraeinančia astma, LOPL ar daug rūkote, turite aptarti su gydytoju, ar gydymas TNF blokatoriais Jums yra tinkamas.
- Kai kurie golimumabu gydyti pacientai susirgo tam tikros formos odos vėžiu. Gydymo metu arba po jo pabaigos pastebėję bet kokių odos išvaizdos pokyčių ar išaugų ant odos, pasakykite savo gydytojui.

Širdies nepakankamumas

Nedelsiant pasakykite gydytojui, jei Jums pasireiškia nauji ar pablogėja esami širdies nepakankamumo simptomai. Širdies nepakankamumo simptomai yra dusulys arba pėdų sutinimas.

- Vartojant TNF blokatorius, įskaitant Simponi, buvo gauta pranešimų apie naujus ar pasunkėjusio stazinio širdies nepakankamumo atvejus. Kai kurie iš jų baigėsi pacientų mirtimi.
- Jei Jums yra lengvas širdies sutrikimas ir esate gydomas Simponi, gydytojas turi Jus atidžiai stebėti.

Nervų sistemos liga

Nedelsiant pasakykite savo gydytojui, jei Jums kada nors buvo diagnozuota ar atsirado demielinizuojančios ligos, pvz., išsėtinės sklerozės, simptomai. Simptomai yra regėjimo pakitimai, silpnumas rankose ar kojose, bet kurios kūno dalies sustingimas ar dilgčiojimas. Gydytojas nuspręs, ar Jums skirti Simponi.

Operacijos ar dantų procedūros

- Pasakykite savo gydytojui, jei Jums bus atliekamos bet kokios operacijos ar dantų procedūros.
- Procedūrą atliekančiam chirurgui ar odontologui pasakykite, kad vartojate Simponi parodydami jiems Paciento kortelę.

Autoimuninė liga

Pasakykite savo gydytojui, jei Jums pasireiškia ligos, vadinamos vilklige, simptomai. Simptomai yra nepraeinantis bėrimas, karščiavimas, sąnarių skausmas ir nuovargis.

- Retais atvejais žmonėms, gydytiems TNF blokatoriais, išsivystė vilkligė.

Kraujo ligos

Kai kurių pacientų organizme gali pasigaminti nepakankamai kraujo kūnelių, kurie padeda kovoti su infekcijomis ar padeda kraujui krešėti. Jei Jums atsiranda nepraeinantis karščiavimas, kraujosruva ar kraujavimas arba jei atrodo labai išbalę, nedelsiant skambinkite savo gydytojui. Jūsų gydytojas gali nuspręsti nutraukti gydymą.

Jei nesate tikri, ar visa, kas išvardyta anksčiau, Jums tinka, prieš vartodami Simponi pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Skiepai

Pasakykite savo gydytojui, jei Jūs buvote paskiepytas ar turite būti skiepijamas.

- Vartojant Simponi, Jūs negalite būti skiepijamas tam tikromis (gyvomis) vakcinomis.
- Kai kurios vakcinos gali sukelti infekcijas. Jeigu vartosite Simponi nėštumo metu, Jūsų naujagimiui maždaug šešis mėnesius po paskutinės nėštumo metu suvartotos dozės gali būti padidėjęs infekcijų pavojus. Būtinai pasakykite savo vaiko gydytojui ar kitam sveikatos priežiūros specialistui, kad vartojate Simponi, ir jis nuspręs, kada reikės Jūsų vaiką skiepyti tam tikra vakcina.

Dėl Jūsų vaiko skiepavimo pasitarkite su vaiko gydytoju. Jeigu įmanoma, Jūsų vaikas turi būti paskiepytas numatytomis vakcinomis prieš pradedant gydymą Simponi.

Infekcinės kilmės vaistinės medžiagos

Pasitarkite su savo gydytoju, jeigu neseniai buvote gydytas arba Jus planuojama gydyti infekcinės kilmės vaistine medžiaga (pvz., BCG, kurią instiliuojant gydomas vėžys).

Alerginės reakcijos

Jeigu pavartojus Simponi Jums išsivystė alerginės reakcijos simptomai, nedelsdami pasakykite savo gydytojui. Alerginės reakcijos simptomai gali būti veido, lūpų, burnos ar gerklės patinimas, galintis pasunkinti kvėpavimą ar rijimą, odos išbėrimas, dilgėlinė, rankų, pėdų ar kulkšnių patinimas.

- Kai kurios iš šių reakcijų gali būti sunkios arba, retai, pavojingos gyvybei.
- Kai kurios iš šių reakcijų pasireiškė po pirmojo Simponi pavartojimo.

Vaikams

Simponi nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 2 metų vaikams, kurie serga daugiasąnarinio jaunatviniu idiopatinio artritu ar vaikų opiniu kolitu, kadangi vaisto poveikis šių grupių asmenims netirtas.

Kiti vaistai ir Simponi

- Jeigu vartojate, neseniai vartojote ar galbūt vartosite kitų vaistų, tarp jų bet kokių vaistų jaunatviniui idiopatiniam poliartritui gydyti, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.
- Negalima vartoti Simponi kartu su vaistais, kurių veikliosios medžiagos yra anakinra arba abataceptas. Šie vaistai vartojami gydyti reumatinės ligas.
- Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, kurie veikia Jūsų imuninę sistemą, pasakykite savo gydytojui arba vaistininkui.
- Gydymo Simponi metu Jūsų negalima skiepyti tam tikromis (gyvomis) vakcinomis.

Jei nesate tikri, ar visa, kas išvardyta anksčiau, Jums tinka, prieš vartodami Simponi pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Prieš pradėdant vartoti Simponi, pasitarkite su gydytoju, jeigu:

- esate nėščia arba planuojate pastoti vartojant Simponi. Turima nedaug informacijos apie šio vaisto poveikį nėščioms moterims. Jei Jūs esate gydoma Simponi, Jūs turite vengti pastoti vartojant tinkamą kontracepciją gydymo metu ir mažiausiai 6 mėnesius po paskutinės Simponi injekcijos. Simponi nėštumo metu turi būti vartojamas tik tuomet, jeigu tai tikrai reikalinga.
- Prieš pradėdant žindyti turi būti praėję mažiausiai 6 mėnesiai po paskutinio gydymo Simponi. Jūs turite nustoti žindyti, jei Jums bus skiriamas Simponi.
- Jeigu vartosite Simponi nėštumo metu, Jūsų naujagimiui gali būti padidėjęs infekcijų pavojus. Būtinai pasakykite prieš skiepijant savo vaiko gydytojui ar kitam sveikatos priežiūros specialistui, kad vartojate Simponi (daugiau informacijos rasite skyriuje apie skiepijimą).

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Simponi Jūsų gebėjimą važiuoti dviračiu, vairuoti ir naudotis įrankiais ar mechanizmais veikia silpnai. Nepaisant to, pavartojus Simponi, gali atsirasti galvos svaigimas. Jei taip atsitinka, nevažiuokite dviračiu, nevairuokite ar nenaudokite jokių įrankių arba mechanizmų.

Simponi sudėtyje yra latekso, sorbitolio ir polisorbato

Jautrumas lateksui

Dalyje užpildyto švirkštiklio, adatos dangtelio sudėtyje, yra latekso. Prieš pradėdant vartoti Simponi, pasitarkite su gydytoju, nes lateksas gali sukelti sunkias alergines reakcijas, jei Jūs ar Jūsų globėjas yra alergiškas lateksui.

Sorbitolio netoleravimas

Kiekviename šio vaisto užpildytame švirkštiklyje yra 18,5 mg sorbitolio (E420). Kiekviename vaisto 0,05 ml tūryje yra 2,05 mg sorbitolio (E420).

Polisorbatas 80

Kiekviename šio vaisto užpildytame švirkštiklyje yra 0,068 mg polisorbato 80 (E433). Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

3. Kaip vartoti Simponi

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kiek Simponi skiriama

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas 2 metų ir vyresniems vaikams:

- Vaikams, sveriantiems *mažiau kaip 40 kg*:
Rekomenduojama Simponi dozė vaikams, sveriantiems mažiau kaip 40 kg, priklauso nuo jų kūno svorio ir ūgio. Gydytojas paskirs Jums tinkamą dozę. Šią dozę reikia suleisti vieną kartą per mėnesį tą pačią kiekvieno mėnesio dieną.
- Vaikams, sveriantiems *bent 40 kg*:
Vaikams, sveriantiems bent 40 kg, tiekiami fiksuotos 50 mg dozės užpildyti švirkštikliai arba užpildyti švirkštai. Informaciją apie 50 mg dozės vartojimą žiūrėkite Simponi 50 mg užpildyto švirkštiklio arba užpildyto švirkšto pakuotės lapelio 3 skyriuje „Kaip vartoti Simponi“.
- Prieš Jums suleidžiant ketvirtąją dozę pasitarkite su gydytoju. Gydytojas nustatys, ar Jums reikia pratęsti gydymą Simponi.

Vaikų opinis kolitas 2 metų ir vyresniems mažiausiai 15 kg sveriantiems vaikams:

- Vaikai, sveriantys *mažiausiai 15 kg*:
- Rekomenduojama Simponi dozė 2 metų ir vyresniems vaikams, sveriantiems mažiausiai 15 kg, priklauso nuo jų kūno svorio. Gydytojas paskirs Jums tinkamą dozę.
- Opiniu kolitu sergantiems vaikams, sveriantiems mažiausiai 15 kg, yra tiekiamas 50 mg užpildytas švirkštas arba 100 mg užpildytas švirkštas. Jei reikia 50 mg dozės, žr. 50 mg užpildyto švirkšto pakuotės lapelio 3 skyrių „Kaip vartoti Simponi“. Jei reikia 100 mg dozės, žr. 100 mg užpildyto švirkšto pakuotės lapelio 3 skyrių „Kaip vartoti Simponi“.

Kaip Simponi vartojamas

- Simponi vartojamas injekcijomis po oda.
- Pradžioje Jūsų gydytojas arba slaugytoja gali suleisti Simponi. Tačiau, Jūs ir Jūsų gydytojas gali nuspręsti, kad Jūs galite susileisti Simponi sau ar vaisto suleisti savo vaikui. Tuo atveju, Jūs būsite apmokytas, kaip suleisti Simponi.

Pasitarkite su gydytoju, jei turite bet kokių klausimų, susijusių su injekcijos susileidimu. Kartu su šiuo lapeliu rasite išsamias „Vartojimo instrukcijas“.

Pavartojus per didelę Simponi dozę

Jei Jūs pavartojote arba Jums buvo suleista per daug Simponi (vieną kartą per daug susileidus ar per dažnai), nedelsiant pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Visada su savimi pasiimkite išorinę pakuotę, net jei ji tuščia, ir pakuotės lapelį.

Pamiršus pavartoti Simponi

Jei planuotą dieną pamiršote susileisti Simponi, susileiskite užmirštą dozę, kai tik prisiminsite.

Negalima vartoti dvigubos dozės, norint kompensuoti praleistą dozę.

Kada leisti kitą dozę:

- Jei pavėlavote mažiau nei 2 savaites, susileiskite užmirštą dozę, kai tik prisiminsite, ir laikykitės iš pradžių nustatyto grafiko.

- Jei pavėlavote daugiau nei 2 savaites, susileiskite užmirštą dozę, kai tik prisiminsite, ir pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, kada Jums reikia susileisti kitą dozę.

Jei nesate tikri, ką daryti, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nustojus vartoti Simponi

Jei svarstote nutraukti Simponi vartojimą, pirmiausia pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Kai kuriems pacientams gali pasireikšti sunkūs nepageidaujami reiškiniai ir gali reikėti gydymo. Nepageidaujami reiškiniai gali pasireikšti praėjus keliems mėnesiams po paskutinės injekcijos.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pastebėjote šiuos sunkius šalutinius Simponi poveikius, kurie gali būti:

- **alerginės reakcijos, kurios gali būti sunkios arba, retai, pavojingos gyvybei (retos).** Alerginės reakcijos požymiai gali būti veido, lūpų, burnos ar gerklės sutinimas, kuris gali pasunkinti rijimą ar kvėpavimą, odos išbėrimas, pūklės, rankų, kojų ar čiurnų sutinimas. Kai kurios iš šių reakcijų pasireiškė po pirmosios Simponi injekcijos.
- **sunkios infekcijos (tarp jų TB, bakterinės infekcijos, įskaitant sunkias kraujo infekcijas ir plaučių uždegimą, sunkias grybelines infekcijas ir kitas oportunistines infekcijas) (dažnos).** Infekcijos požymiai gali būti karščiavimas, nuovargis, (nepraeinantis) kosulys, dusulys, į gripą panašūs simptomai, svorio netekimas, naktinis prakaitavimas, viduriavimas, žaizdos, dantų problemos ir deginimo pojūtis šlapinant.
- **hepatito B viruso infekcijos reaktyvacija (atsinaujinimas), jeigu Jūs esate viruso nešiotojas arba anksčiau esate sirgęs hepatitu B (reti).** Požymiai gali būti odos ir akių pageltimas, tamsiai rudos spalvos šlapimas, dešinės pilvo pusės skausmas, karščiavimas, pykinimas, vėmimas ir labai didelio nuovargio pojūtis.
- **nervų sistemos liga, tokia kaip išsėtinė sklerozė (retai).** Nervų sistemos ligos požymiai gali būti regėjimo pokyčiai, rankų ar kojų silpnumas, bet kurios kūno dalies nutirpimas ar dilgsėjimas.
- **limfmazgių vėžys (limfoma) (retai).** Limfomos požymiai gali būti limfmazgių patinimas, kūno svorio kritimas ar karščiavimas.
- **širdies nepakankamumas (retai).** Širdies nepakankamumo požymiai gali būti dusulys ar pėdų patinimas.
- **imunitinės sistemos sutrikimų požymiai, vadinami:**
 - **vilkligė (retai).** Simptomai gali būti sąnarių skausmas arba skruostų ar rankų bėrimas, kuris yra jautrus saulei;
 - **sarkoidoze (retai).** Simptomai gali būti nuolatinis kosulys, dusulys, krūtinės skausmas, karščiavimas, limfmazgių patinimas, kūno masės mažėjimas, bėrimai odoje ar neryškus matymas.
- **smulkiųjų kraujagyslių patinimas (vaskulitas) (retai).** Simptomai gali būti karščiavimas, galvos skausmas, kūno masės mažėjimas, prakaitavimas naktimis, bėrimas ir nervų sistemos sutrikimai, tokie kaip nutirpimas ir dilgsėjimo pojūtis.
- **odos vėžys (nedažnai).** Odos vėžio simptomai gali būti Jūsų odos išvaizdos pokyčiai arba išaugos odoje.
- **kraujo liga (dažnai).** Kraujo ligos požymiai gali būti nepraeinantis karščiavimas, labai lengvai atsirandančios kraujosruvos ar kraujavimas, labai išblyškusio žmogaus išvaizda.
- **kraujo vėžys (leukemija) (retai).** Leukemijos simptomai gali būti karščiavimas, nuovargis, dažnos infekcijos, lengvai atsirandančios kraujosruvos bei prakaitavimas naktimis.

Pastebėję bet kurį iš aukščiau paminėtų požymių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Vartojant Simponi, buvo pastebėti dar ir tokie šalutiniai poveikiai:

Labai dažni šalutiniai poveikiai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- Viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, gerklės skausmas ar užkimimas, sloga.

Dažni šalutiniai poveikiai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- Nenormalūs kepenų tyrimai (padidėję kepenų fermentų kiekiai), randami gydytojui tiriant kraujo mėginius
- Apsvaigimo jausmas
- Galvos skausmas
- Nutirpimo arba dilgčiojimo jausmas
- Paviršinės grybelinės infekcijos
- Pūlinys
- Bakterinės infekcijos (tokios kaip celiulitas)
- Mažas raudonųjų kraujo kūnelių skaičius
- Mažas baltųjų kraujo kūnelių skaičius
- Teigiamas vilkligės kraujo tyrimas
- Alerginės reakcijos
- Nevirškinimas
- Pilvo skausmas
- Pykinimas
- Gripas
- Bronchitas
- Sinusų infekcija
- Pūslelinė
- Aukštas kraujospūdis
- Karščiavimas
- Astma, dusulys, švokštimas
- Skrandžio ir žarnyno sutrikimai, tarp jų skrandžio sienelės ir žarnų uždegimas, kuris gali sukelti karščiavimą
- Burnos skausmas ir opelės
- Injekcijos vietos reakcijos (taip pat paraudimas, sukietėjimas, skausmas, kraujosruva, niežėjimas, dilgčiojimas ir sudirginimas)
- Plaukų slinkimas
- Odos bėrimas ir niežėjimas
- Nemiga
- Depresija
- Silpnumas
- Kaulų lūžiai
- Diskomfortas krūtinėje.

Nedažni šalutiniai poveikiai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- Inkstų infekcija
- Vėžys, įskaitant odos vėžį, arba nevėžinės išaugos arba gumbai, įskaitant odos apgamus
- Pūslės odoje
- Sunki organizme išplitusi infekcija (sepsis), kuri kartais gali pasireikšti sumažėjusiu kraujospūdžiu (septinis šokas)
- Psoriazė (įskaitant delnų ir/arba padų ir/arba odos pūslių formą)
- Mažas trombocitų skaičius
- Mažas trombocitų, raudonųjų ir baltųjų kraujo kūnelių skaičius
- Skydliaukės sutrikimai
- Cukraus kiekio kraujyje padidėjimas
- Cholesterolio kiekio kraujyje padidėjimas

- Pusiausvyros sutrikimai
- Regėjimo sutrikimai
- Akies uždegimas (konjunktyvitas)
- Akies alergija
- Nereguliaraus širdies plakimo pojūtis
- Širdies kraujagyslių susiaurėjimas
- Kraujo krešuliai
- Karščio pylimas
- Vidurių užkietėjimas
- Lėtinė uždegiminė plaučių būklė
- Rūgšties atpylimas
- Tulžies pūslės akmenys
- Kepenų sutrikimai
- Krūties sutrikimai
- Menstruacijų sutrikimai.

Reti šalutiniai poveikiai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1000 asmenų):

- Kaulų čiulpų negebėjimas pagaminti kraujo ląstelių
- Labai sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių skaičius
- Sąnarių ar aplinkinių audinių infekcija
- Pablogėjęs gijimas
- Vidaus organų kraujagyslių uždegimas
- Leukemija
- Melanoma (tam tikro tipo odos vėžys)
- Merkel'io ląstelių karcinoma (tam tikro tipo odos vėžys)
- Lichenoidinės reakcijos (niežtintis rausvai violetinis odos išbėrimas ir (arba) į siūlus panašios baltai pilkos linijos gleivinės paviršiuje)
- Žvynuota, besilupanti oda
- Imuninis sutrikimas, galintis paveikti Jūsų plaučius, odą ar limfinius mazgus (dažniausiai pasireiškia kaip sarkoidozė)
- Rankų ir kojų pirštų spalvos pakitimas ir skausmas
- Skonio sutrikimai
- Šlapimo pūslės sutrikimai
- Inkstų veiklos sutrikimai
- Odos kraujagyslių uždegimas, kuris pasireiškia išbėrimu.

Nepageidaujami reiškiniai, kurių dažnis nežinomas:

- Retas kraujo vėžys (hepatospleninė T-ląstelių limfoma), kuriuo serga dažniausia jauni žmonės
- Kapoši sarkoma – retos rūšies vėžys, kuriuo susergama užsikrėtus žmogaus pūslelinės (herpes) - 8 virusu. Kapoši sarkoma dažniausiai pasireiškia kaip rausvi odos pažeidimai.
- Ligos, vadinamos dermatomiozitu (pasireiškia odos išbėrimu ir raumenų silpnumu), pasunkėjimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Simponi

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant etiketės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

- Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.
- Užpildytą švirkštiklį laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
- Šį vaistą vieną kartą taip pat galima laikyti ne šaldytuve ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje iki 30 dienų trukmės laikotarpiu, tačiau neviršijant pradinio ant dėžutės nurodyto tinkamumo laiko. Ant dėžutės užrašykite naują tinkamumo laiką, nurodydami metus, mėnesį ir dieną (neviršijant 30 dienų nuo vaisto išėmimo iš šaldytuvo datos). Jeigu vaistas sušilo iki kambario temperatūros, jo negalima grąžinti į šaldytuvą. Jeigu vaistas nebuvo suvartotas iki naujos tinkamumo laiko datos arba ant dėžutės išspausdintos tinkamumo laiko datos (priklausomai nuo to, kuri data ankstesnė), šį vaistą reikia išmesti.
- Jeigu pastebite, kad skystis nėra skaidrus ar gelsvas, yra drumstas, jame yra priemaišų, tuomet šio vaisto nevartokite.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Simponi sudėtis

Veiklioji medžiaga yra golimumabas. Vienne 0,45 ml užpildytame švirkštiklyje yra 45 mg golimumabo. 1 ml yra 100 mg golimumabo.

Pagalbinės medžiagos yra sorbitolis (E420), histidinas, histidino hidrochloridas monohidratas, polisorbata 80 (E433) ir injekcinis vanduo. Daugiau informacijos apie sorbitolį (E420) ir polisorbitą 80 (E433) pateikiama 2 skyriuje.

Simponi išvaizda ir kiekis pakuotėje

Simponi tiekiamas injekcinio tirpalo pavidalu vienkartinio vartojimo užpildytais švirkštikliais, VarioJect.

Simponi tiekiamas pakuotėmis, kuriose yra 1 užpildytas švirkštiklis.

Tirpalas yra skaidrus arba truputį opalinis (turintis panašų į perlo žvilgėjimą), bespalvis arba gelsvas, ir jame gali būti keletas mažų permatomų arba baltų baltymo dalelių. Nevartokite Simponi, jei tirpalo spalva pakitusi, jis yra drumzlinas ar matosi priemaišų dalelės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

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

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

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>

Vartojimo instrukcijos
Simponi 45 mg/0,45 ml
injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje, VarioJect
Vartoti vaikams

VIENKARTINIAM VARTOJIMUI



Žinokite Jums paskirtą dozę

Aukščiau esančioje eilutėje įrašykite Jums paskirtą dozę.

Jeigu nesate tikri dėl Jums paskirtos dozės, pasitikslinkite ją su savo gydytoju.

Svarbu

Jeigu gydytojas nusprendė, kad Jūs arba Jūsų globėjas galite suleisti Simponi namuose, Jūs turite būti apmokyti, kaip tinkamai paruošti ir suleisti Simponi.

Prašytume perskaityti šias Vartojimo instrukcijas prieš pradedant vartoti Simponi užpildytą švirkštiklį ir kiekvieną kartą, kai gausite naują užpildytą švirkštiklį, kadangi gali būti pateikiama naujos informacijos.

Taip pat prašytume atidžiai perskaityti „Pakuotės lapelį: informaciją vartotojui“ prieš pradedant leisti vaisto. Šios vartojimo instrukcijos nepakeičia gydytojo konsultacijos apie Jums nustatytą medicininę būklę ir Jūsų gydymą.

Jei Jūs nebuvote apmokyti arba turite kokių nors klausimų, kreipkitės į gydytoją, slaugytoją ar vaistininką.



Informacija apie laikymo sąlygas

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Vieną kartą galima laikyti kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 25 °C) iki 30 dienų trukmės laikotarpiu, tačiau neviršijant pradinio tinkamumo laiko. Ant dėžutės nugarėlės užrašykite naują tinkamumo laiką, nurodydami metus, mėnesį ir dieną (neviršijant 30 dienų nuo vaisto išėmimo iš šaldytuvo datos). Jeigu vaistas sušilo iki kambario temperatūros, jo negalima grąžinti į šaldytuvą.

Simponi užpildytą švirkštiklį ir visus vaistus laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Apžvalga

Užpildytas švirkštiklis yra **rankinio valdymo** injekcinis švirkštiklis, kurio pagalba galėsite nustatyti tikslią Jums paskirtą dozę. Kiekvienu užpildytu švirkštiklius galima suleisti nuo 0,1 ml iki 0,45 ml tūrio tirpalo (atitinkančio nuo 10 mg iki 45 mg golimumabo dozės), o tūrio didėjimo intervalai yra po 0,05 ml.

Prieš pradėdami naudoti šį užpildytą švirkštiklį, turėtumėte žinoti kaip:

- pašalinti oro burbuliukus;

- nustatyti paskirtą dozę;
- **rankiniu būdu nuspausti stūmoklį**, kad suleistumėte vaisto, kaip naudojantis švirkštu.

Užpildytas švirkštiklis skirtas tik vienkartiniam naudojimui. Panaudotą užpildytą švirkštiklį reikia išmesti.

Nebandykite vartoti užpildytame švirkštiklyje likusio vaisto.

Nesidalinkite užpildytu švirkštikliu su kuo nors kitu.

Nepurtykite.



Reikia pagalbos?

Jeigu išliktų kokių nors klausimų, paskambinkite gydytojui, slaugytojui arba vaistininkui ir pasitarkite. Jeigu reikėtų papildomos pagalbos, kreipkitės į Pakuotės lapelyje nurodytą vietinį registruotojo atstovą.

Suplanuokite veiksmus



Apžiūrėkite kartono dėžutę

Patikrinkite tinkamumo laiką (nurodytą po „EXP“), kuris atspausdintas ar užrašytas ant dėžutės nugarėlės.

Nevartokite vaisto, jeigu pasibaigęs jo tinkamumo laikas.

Neleiskite vaisto, jeigu pažeistos kartono perforacinės skylutės. Kreipkitės į gydytoją arba vaistininką, kad gautumėte naują užpildytą švirkštiklį.



Išimkite užpildytą švirkštiklį iš dėžutės

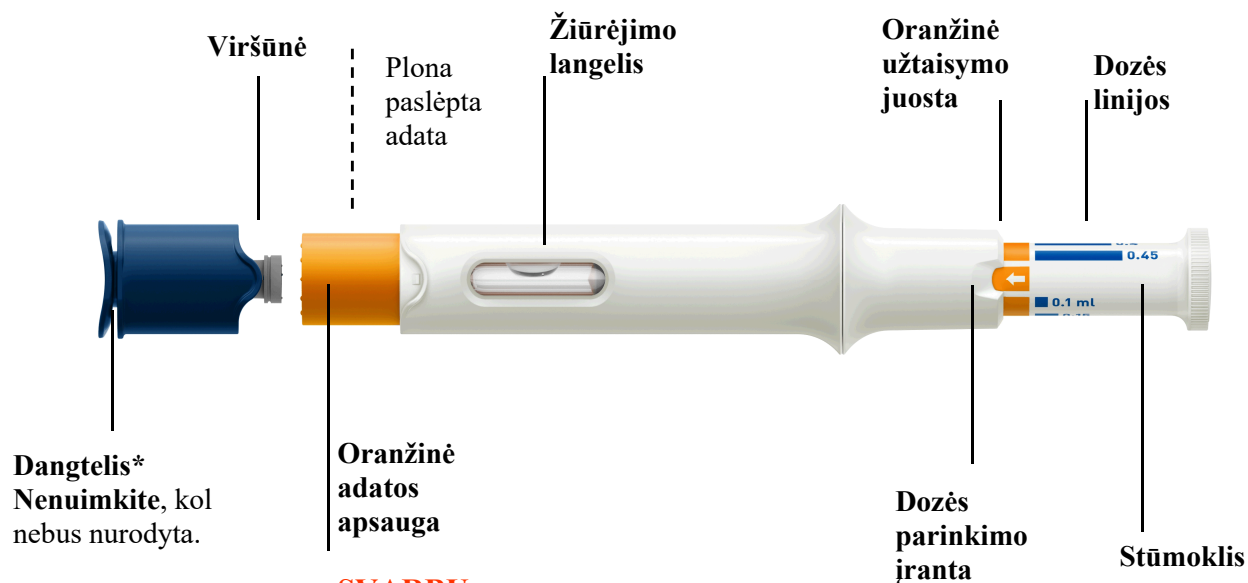
Palaikykite užpildytą švirkštiklį **kambario temperatūroje bent 30 minučių** vaikams nepasiekiamoje vietoje.

Nešildykite užpildyto švirkštiklio jokia kitu būdu.

Jums reikės šių pagalbinių priemonių:

- **1 alkoholiu suvilgyto tampono;**
- **1 vatos gumulėlio ar marlės;**
- **1 lipnaus pleistro;**
- **1 aštriems daiktams laikyti skirtos talpyklės** (žr. 3 veiksmą).

Jūsų užpildyto švirkštiklio išvaizda



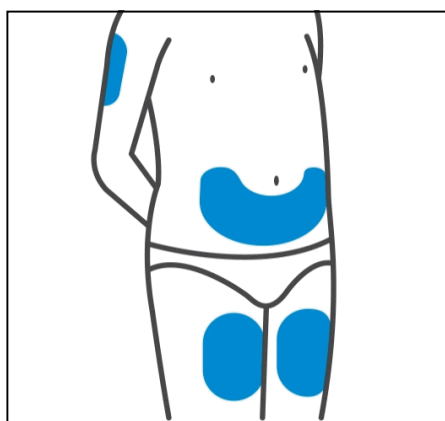
SVARBU:

Nespauskite oranžinės adatos apsaugos prieš injekcijos pradžią. Ji užsirakins ir Jums nebus suleista vaisto.

Neatitraukite užpildyto švirkštiklio nuo odos injekcijos metu. Tokiu atveju oranžinė adatos apsauga užsirakins ir Jums nebus suleista visa vaisto dozė.

***PAVOJUS UŽSPRINTI!** Laikyti vaikams nepasiekiamoje vietoje.

1. Pasiruoškite injekcijai



Pasirinkite injekcijos vietą

Pasirinkite injekcijos vietą iš šių toliau nurodytų sričių:

- **priekinės šlaunų sritys** (rekomenduojama vieta);
- apatinė pilvo dalis;
neleiskite vaisto 5 centimetrų skersmens srityje aplink bambą;
- išorinė žastų dalis (jeigu vaisto Jums leidžia globėjas).

Kiekvienai injekcijai pasirinkite skirtingą vietą iš Jums priimtinių sričių.

Neleiskite vaisto į tas vietas, kurių oda yra jautri, raudona, žvynuota, kieta, yra kraujosruvų ar yra randų.

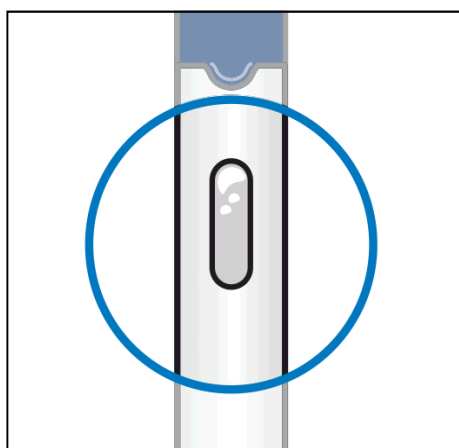


Nuvalykite injekcijos vietą

Gera nusiplaukite rankas su muilu ir šiltu vandeniu.

Nuvalykite pasirinktą injekcijos vietą su alkoholiu suvilgytu tamponu ir leiskite odai nudžiūti.

Paruoštos švarios injekcijos vietos **nelieskite**, nevėduokite ir nepūskite.

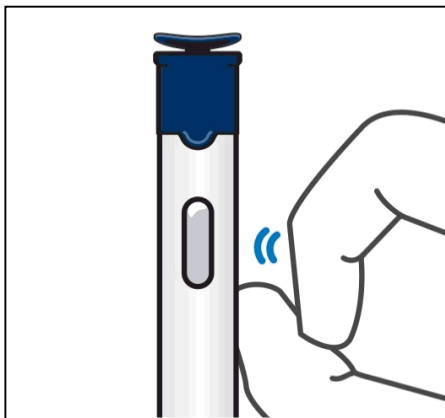


Apžiūrėkite tirpalą

Išimkite užpildytą švirkštiklį iš dėžutės.

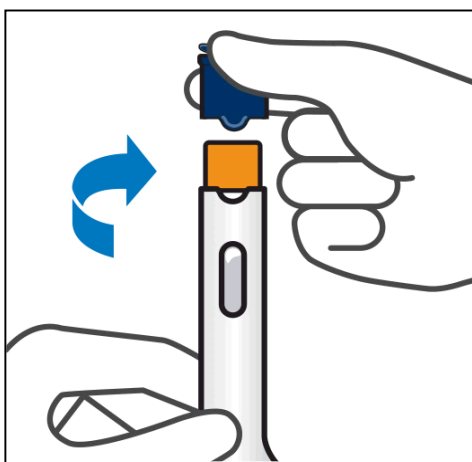
Pažiūrėkite į tirpalą per žiūrėjimo langelį. Jis turi būti skaidrus arba truputį opalinis (žvilga panašiai kaip perlas) ir bespalvis arba gelsvas; tirpale gali būti keletas mažų permatomų arba baltų baltymo dalelių. Jūs taip pat galite pastebėti vieną ar kelis oro burbuliukus, bet tai normalu.

Neleiskite vaisto, jeigu tirpalas yra kitokios spalvos, drumstas ar jame yra didesnių dalelių. Jeigu nesate tikri, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku ir paprašykite naujo užpildyto švirkštiklio.



Patapšnokite, kad oro burbuliukai pakiltų aukštyn

Laikykite užpildytą švirkštiklį vertikaliai, kad mėlynos spalvos dangtelis būtų nukreiptas aukštyn. Švelniai patapšnokite užpildytą švirkštiklį pirštu šalia žiūrėjimo langelio, kad visi oro burbuliukai pakiltų aukštyn.



Nuimkite dangtelį

Laikydami užpildytą švirkštiklį vertikaliai aukštyn pasukite ir nuimkite dangtelį.

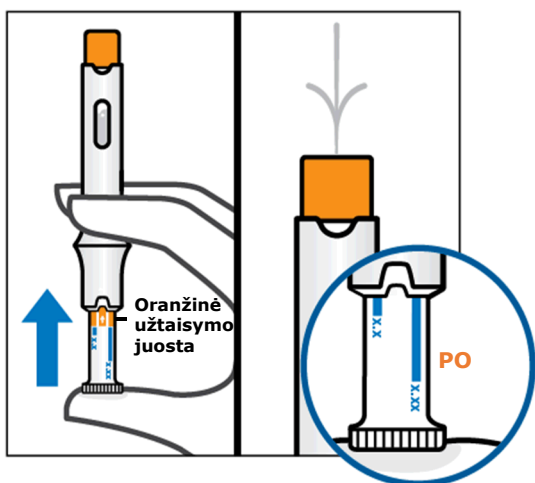
SVARBU: Nespauskite oranžinės adatos apsaugos prieš injekcijos pradžią. Ji užsirakins ir Jums nebus suleista vaisto.

Suvirkškite vaisto per 5 minutes nuo dangtelio nuėmimo.

Neuždėkite dangtelio atgal, nes tai gali pažeisti paslėptą adatą.

Nenaudokite užpildyto švirkštiklio, jeigu jis buvo nukritęs po to, kai buvo nuimtas dangtelis.

Tokiu atveju skambinkite gydytojui arba vaistininkui ir paprašykite naujo užpildyto švirkštiklio.



Pašalinkite oro burbuliukus*

Toliau laikykite užpildytą švirkštiklį vertikaliai aukštyn.

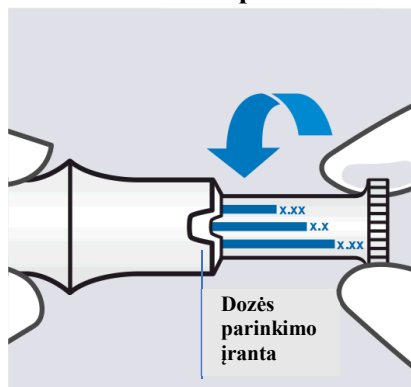
Švelniai nykščiu spauskite stūmoklį aukštyn, kol jis sustos. Ištrykš šiek tiek tirpalo. Tai normalu.

Oranžinė užtaisymo juosta pasislėps.

**Pašalinus oro burbuliukus bus užtikrinama, kad bus suleista tinkama vaisto dozė.*

Pašalinę oro burbuliukus, žiūrėjimo langelyje galite pamatyti liniją. Tai normalu.

2. Suvirkškite Simponi naudodami užpildytą švirkštiklį



Nustatykite Jums paskirtą dozę

Sukite stūmoklį, kol Jums paskirtą dozę žyminti linija susilygins su dozės parinkimo įranta. Užpildytas švirkštiklis dabar paruoštas naudoti.

Dozės parinkimas:

0,1 ml

0,15 ml

0,2 ml

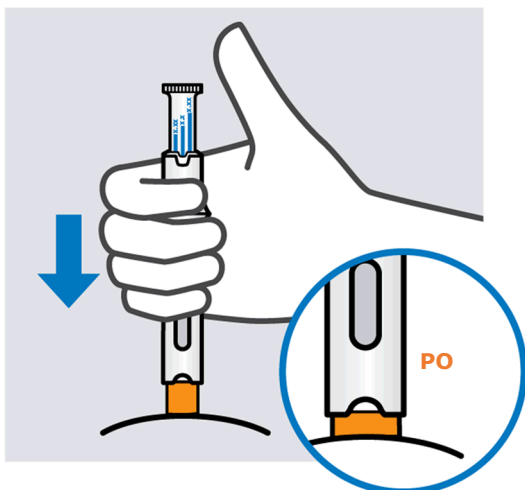
0,25 ml

0,3 ml

0,35 ml

0,4 ml

0,45 ml

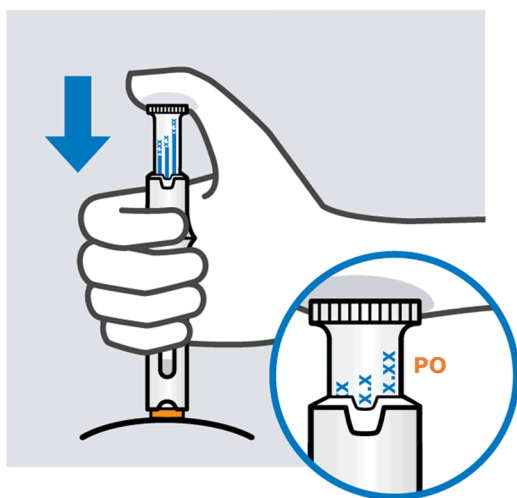


Įdurkite adatą ir laikykite nejudindami

SVARBU: Neatitraukite užpildyto švirkštiklio nuo odos injekcijos metu. Tokiu atveju oranžinė adatos apsauga užsirakins ir Jums nebus suleista visa vaisto dozė.

Nespauskite stūmoklio adatos įdūrimo momentu.

Spauskite ir laikykite užpildyto švirkštiklio viršūnę prie odos, kad oranžinė adatos apsauga įsistumtų, kol ji sustos. Šiek tiek oranžinės spalvos vis dar matysis.



Suvirkškite Simponi

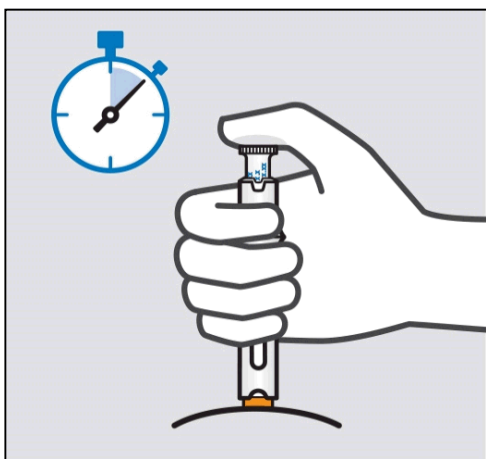
Toliau spauskite užpildytą švirkštiklį prie odos.

Švelniai spauskite stūmoklį, kol jis sustos.

Jeigu buvo nustatyta maža vaisto dozė, stūmoklis pajudės tik nedidelį atstumą.

Galite patikrinti suleistą dozę apžiūrėdami dozės parinkimo įrantą.

Kol kas **neištraukite** užpildyto švirkštiklio.



Palaikykite ir tuomet ištraukite

Toliau spauskite užpildytą švirkštiklį prie odos maždaug 5 sekundes.

Šiek tiek vaisto galite matyti žiūrėjimo langelyje; tai normalu.

Ištraukite užpildytą švirkštiklį iš odos.

Oranžinė adatos apsauga išslinks ir užsirakins.

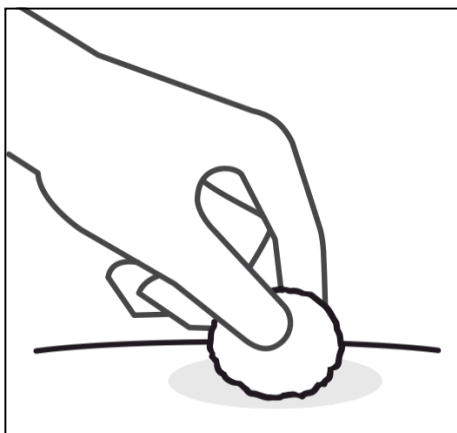
3. Po vaisto injekcijos



Išmeskite panaudotą užpildytą švirkštiklį

Panaudotą užpildytą švirkštiklį iškart po naudojimo išmeskite į aštriems daiktams laikyti skirtą talpyklę.

Įsitikinkite, kad pilną talpyklę išmetate taip, kaip nurodė gydytojas ar slaugytoja.



Apžiūrėkite injekcijos vietą

Injekcijos vietoje gali būti truputis kraujo arba skysčio.

Vatos gumulėliu arba marle užspauskite injekcijos vietą ir palaikykite, kol nustos kraujuoti.
Injekcijos vietos **netrinkite**.
Jei reikia, injekcijos vietą galite užklijuoti pleistru. Dabar vaisto injekcija baigta!

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Simponi 50 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje golimumabas (*golimumabum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Jūsų gydytojas Jums taip pat duos Paciento kortelę, kurioje yra svarbios saugumo informacijos, kurią Jums reikia žinoti prieš pradedant gydymą ir gydant Simponi.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Simponi ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Simponi
3. Kaip vartoti Simponi
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Simponi
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Simponi ir kam jis vartojamas

Simponi sudėtyje yra veikliosios medžiagos, vadinamos golimumabu.

Simponi priklauso vaistų, vadinamų „TNF blokatoriais“, grupei. Jis vartojamas **suaugusiesiems** gydyti šias uždegimines ligas:

- Reumatoidinį artritą
- Psoriazinį artritą
- Ašinį spondiloartritą, įskaitant ankilozinį spondilitą ir neradiografinį ašinį spondiloartritą
- Opinį kolitą.

Simponi vartojamas 2 metų ir vyresniems **vaikams** gydyti jaunatvinį idiopatinį poliartritą.

Simponi veikia blokuodamas baltymo, vadinamo „tumoro nekrozės faktoriumi alfa“ (TNF- α), poveikį. Šis baltymas dalyvauja organizmo uždegiminiuose procesuose, o jo blokavimas gali sumažinti uždegimą Jūsų organizme.

Reumatoidinis artritas

Reumatoidinis artritas yra uždegiminė sąnarių liga. Jeigu Jums yra aktyvus reumatoidinis artritas, Jums pirmiausia bus skiriami kiti vaistai. Jei atsakas, gydant tais vaistais, nepakankamai geras, Jums gali būti skiriama Simponi kartu su kitu vaistu, vadinamu metotreksatu, kad:

- Palengvintų Jūsų ligos požymius ir simptomus.
- Sulėtintų Jūsų kaulų ir sąnarių pažeidimo greitį.
- Pagerintų Jūsų fizinę funkciją.

Psoriazinis artritas

Psoriazinis artritas yra uždegiminė sąnarių liga, dažniausiai lydimą žvynelinės – uždegiminės odos ligos. Jeigu Jums yra aktyvus psoriazinis artritas, Jums pirmiausia bus skiriami kiti vaistai. Jei atsakas, gydant tais vaistais, nepakankamai geras, Jums gali būti skiriamas Simponi, kad:

- Palengvintų Jūsų ligos požymius ir simptomus;
- Sulėtintų Jūsų kaulų ir sąnarių pažeidimą;

- Pagerintų Jūsų fizinę funkciją.

Ankilozinis spondilitas ir neradiografinis ašinis spondiloartritas

Ankilozinis spondilitas ir neradiografinis ašinis spondiloartritas yra uždegiminės stuburo ligos. Jeigu sergate ankiloziniu spondilitu arba neradiografiniu ašiniu spondiloartritu, Jums pirmiausia bus skiriami kiti vaistai. Jeigu atsakas gydant tais vaistais būtų nepakankamai geras, Jums gali būti skiriamas Simponi, kad:

- Palengvintų Jūsų ligos požymius ir simptomus.
- Pagerintų Jūsų fizinę funkciją.

Opinis kolitas

Opinis kolitas yra uždegiminė storosios žarnos liga. Jeigu sergate opiniu kolitu, Jums pirmiausia bus skiriami kiti vaistai. Jeigu atsakas į gydymą šiais vaistais nebus pakankamas, ligos gydymui Jums bus paskirtas Simponi.

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas yra uždegiminė liga, kuri vaikams sukelia sąnarių skausmą ir patinimą. Jeigu sergate jaunatviniu idiopatiniu poliartritu, pirmiausia Jums bus skirti kiti vaistai. Jeigu Jūsų organizmas nepakankamai gerai reaguos į tuos vaistus, šiai ligai gydyti Jums bus skiriamas Simponi kartu su metotreksatu.

2. Kas žinotina prieš vartojant Simponi

Simponi vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) golimumabui arba bet kuriai pagalbinei Simponi medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu sergate tuberkulioze (TB) ar kita sunkia infekcija;
- jeigu Jums yra vidutinio sunkumo ar sunkus širdies nepakankamumas.

Jei nesate tikri, ar visa tai, kas išvardyta aukščiau, Jums tinka, prieš vartodami Simponi pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Simponi.

Infekcijos

Nedelsiant pasakykite savo gydytojui, jei Jums jau yra infekcija arba atsiranda bet kokie infekcijos simptomai gydant ar baigus gydymą Simponi. Infekcijos simptomai yra karščiavimas, kosulys, dusulys, į gripą panašūs simptomai, viduriavimas, žaizdos, dantų problemos ar deginimo pojūtis šlapinantis.

- Vartojant Simponi, Jūs galite būti imlesnis infekcijoms.
- Infekcijos gali progresuoti greičiau ir gali būti sunkesnės. Be to, gali iš naujo pasireikšti buvusios infekcijos.

Tuberkuliozė (TB)

Nedelsiant pasakykite savo gydytojui, jei gydymo metu arba baigus gydymą, atsiranda TB simptomų. TB simptomai yra nepraeinantis kosulys, svorio netekimas, nuovargis, karščiavimas arba naktinis prakaitavimas.

- Buvo gauta pranešimų apie TB atvejus pacientams, gydytiems Simponi, retais atvejais ir apie pacientus, jau gydomus vaistais nuo TB. Jūsų gydytojas patikrins, ar nesergate TB. Jūsų gydytojas įrašys šiuos tyrimus į Paciento kortelę.
- Labai svarbu, kad Jūs pasakytumėte savo gydytojui, jei kada nors sirgote TB arba turėjote artimą kontaktą su asmeniu, kuris sirgo TB.
- Jei Jūsų gydytojas mano, kad Jums yra TB rizika, Jūs galite būti gydomas vaistais nuo TB prieš pradėdami vartoti Simponi.

Hepatito B virusas (HBV)

- Prieš vartodami Simponi, pasakykite savo gydytojui, jei Jūs esate HBV nešiotojas arba sergate ar sirgote hepatitu B;
- Jeigu manote, kad Jums galėtų kilti pavojus užsikrėsti HBV, pasakykite savo gydytojui;
- Gydytojas ištirs Jus dėl HBV infekcijos;
- Gydydamas TNF blokatoriais, tokiais kaip Simponi, gali sukelti HBV atsinaujinimą pacientams, nešiojantiems šį virusą, kuris, kai kuriais atvejais, gali būti pavojingas gyvybei.

Invazinės grybelinės infekcijos

Jei gyvenote arba keliavote po regionus, kur infekcijos, sukeliamos specifinių tipų grybelių, galinčių paveikti plaučius ar kitas kūno dalis (vadinamos histoplazmoze, kokcidioidomikoze ar blastomikoze) yra dažnos, nedelsiant pasakykite savo gydytojui. Paklauskite savo gydytojo, jei nežinote, ar šios infekcijos yra dažnos regione, kuriame gyvenote arba keliavote.

Vėžys ir limfoma

Prieš pradėdami vartoti Simponi, pasakykite gydytojui, jei Jums kada nors buvo diagnozuota limfoma (kraujo vėžio tipas) ar koks kitas vėžys.

- Jei vartojate Simponi ar kitus TNF blokatorius, Jums gali padidėti limfomos ar kito vėžio atsiradimo rizika.
- Pacientams, sergantiems sunkiu reumatoidiniu artritu ir kitomis uždegiminėmis ligomis ir kuriems liga ilgai tęsiasi, limfomos atsiradimo rizika gali būti didesnė nei vidutinė.
- Yra pasitaikę vėžio, įskaitant neįprastus tipus, atvejų vaikų ir paauglių, vartojančių TNF blokatorius, tarpe. Kai kurie atvejai buvo mirtini.
- Kitais TNF blokuojančiais vaistais gydytiems pacientams yra pastebėti reti specifinės ir sunkios limfomos atvejai, vadinami hepatosplenine T-ląstelių limfoma. Dauguma šių pacientų buvo paaugliai arba jauni suaugę vyrai. Šio tipo vėžys dažniausiai baigiasi mirtimi. Beveik visi šie pacientai taip pat vartojo vaistų, vadinamų azatioprinu ar 6-merkaptopurinu. Pasakykite gydytojui, jeigu kartu su Simponi vartojate azatioprino arba 6-merkaptopurino.
- Pacientams, kurie serga sunkia nepraeinančia astma, lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL) arba daug rūko, bei gydomiems Simponi, padidėja vėžio rizika. Jei sergate sunkia nepraeinančia astma, LOPL ar daug rūkote, turite aptarti su gydytoju, ar gydymas TNF blokatoriais Jums yra tinkamas.
- Kai kurie golimumabu gydyti pacientai susirgo tam tikros formos odos vėžiu. Gydomo metu arba po jo pabaigos pastebėję bet kokių odos išvaizdos pokyčių ar išaugų ant odos, pasakykite savo gydytojui.

Širdies nepakankamumas

Nedelsiant pasakykite gydytojui, jei Jums pasireiškia nauji ar pablogėja esami širdies nepakankamumo simptomai. Širdies nepakankamumo simptomai yra dusulys arba pėdų sutinimas.

- Vartojant TNF blokatorius, įskaitant Simponi, buvo gauta pranešimų apie naujus ar pasunkėjusio stazinio širdies nepakankamumo atvejus. Kai kurie iš jų baigėsi pacientų mirtimi.
- Jei Jums yra lengvas širdies sutrikimas ir esate gydomas Simponi, gydytojas turi Jus atidžiai stebėti.

Nervų sistemos liga

Nedelsiant pasakykite savo gydytojui, jei Jums kada nors buvo diagnozuota ar atsirado demielinizuojančios ligos, pvz., išsėtinės sklerozės, simptomai. Simptomai yra regėjimo pakitimai, silpnumas rankose ar kojose, bet kurios kūno dalies sustingimas ar dilgčiojimas. Gydytojas nuspręs, ar Jums skirti Simponi.

Operacijos ar dantų procedūros

- Pasakykite savo gydytojui, jei Jums bus atliekamos bet kokios operacijos ar dantų procedūros.
- Procedūrą atliekančiam chirurgui ar odontologui pasakykite, kad vartojate Simponi parodydami jiems Paciento kortelę.

Autoimuninė liga

Pasakykite savo gydytojui, jei Jums pasireiškia ligos, vadinamos vilklige, simptomai. Simptomai yra nepraeinantis bėrimas, karščiavimas, sąnarių skausmas ir nuovargis.

- Retais atvejais žmonėms, gydytiems TNF blokatoriais, išsivystė vilkligė.

Kraujo ligos

Kai kurių pacientų organizme gali pasigaminti nepakankamai kraujo kūnelių, kurie padeda kovoti su infekcijomis ar padeda kraujui krešėti. Jei Jums atsiranda nepraeinantis karščiavimas, kraujosruva ar kraujavimas arba jei atrodote labai išbalę, nedelsiant skambinkite savo gydytojui. Jūsų gydytojas gali nuspręsti nutraukti gydymą.

Jei nesate tikri, ar visa, kas išvardyta anksčiau, Jums tinka, prieš vartodami Simponi pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Skiepai

Pasakykite savo gydytojui, jei Jūs buvote paskiepytas ar turite būti skiepijamas.

- Vartojant Simponi, Jūs negalite būti skiepijamas tam tikromis (gyvomis) vakcinomis.
- Kai kurios vakcinos gali sukelti infekcijas. Jeigu vartosite Simponi nėštumo metu, Jūsų naujagimiui maždaug šešis mėnesius po paskutinės nėštumo metu suvartotos dozės gali būti padidėjęs infekcijų pavojus. Būtinai pasakykite savo vaiko gydytojui ar kitam sveikatos priežiūros specialistui, kad vartojate Simponi, ir jis nuspręs, kada reikės Jūsų vaiką skiepyti tam tikra vakcina.

Dėl Jūsų vaiko skiepavimo pasitarkite su jo gydytoju. Jeigu įmanoma, Jūsų vaikas turi būti paskiepytas numatytais vakcinomis prieš pradėdamas gydymą Simponi.

Infekcinės kilmės vaistinės medžiagos

Pasitarkite su savo gydytoju, jeigu neseniai buvote gydytas arba Jus planuojama gydyti infekcinės kilmės vaistine medžiaga (pvz., BCG, kurią instilijuojant gydomas vėžys).

Alerginės reakcijos

Jeigu pavartojus Simponi Jums išsivystė alerginės reakcijos simptomai, nedelsdami pasakykite savo gydytojui. Alerginės reakcijos simptomai gali būti veido, lūpų, burnos ar gerklės patinimas, galintis pasunkinti kvėpavimą ar rijimą, odos išbėrimas, dilgėlinė, rankų, pėdų ar kulkšnių patinimas.

- Kai kurios iš šių reakcijų gali būti sunkios arba, retai, pavojingos gyvybei.
- Kai kurios iš šių reakcijų pasireiškė po pirmojo Simponi pavartojimo.

Vaikams

Simponi nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 2 metų vaikams, kurie serga jaunatviniu idiopatinio poliartritu, kadangi vaisto poveikis šios grupės asmenims netirtas.

Kiti vaistai ir Simponi

- Jeigu vartojate, neseniai vartojote ar galbūt vartosite kitų vaistų, tarp jų bet kokių vaistų reumatoidiniam artritui, jaunatviniui idiopatiniam poliartritui, psoriaziniam artritui, ankilozuojančiam spondilitui, neradiografiniam ašiniui spondiloartritui ar opiniam kolitui gydyti, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.
- Negalima vartoti Simponi kartu su vaistais, kurių veikliosios medžiagos yra anakinra arba abataceptas. Šie vaistai vartojami gydyti reumatines ligas.
- Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, kurie veikia Jūsų imuninę sistemą, pasakykite savo gydytojui arba vaistininkui.
- Gydymo Simponi metu Jūs negalima skiepyti tam tikromis (gyvomis) vakcinomis.

Jei nesate tikri, ar visa, kas išvardyta anksčiau, Jums tinka, prieš vartodami Simponi pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Prieš pradėdant vartoti Simponi, pasitarkite su gydytoju, jeigu:

- esate nėščia arba planuojate pastoti vartojant Simponi. Turima nedaug informacijos apie šio vaisto poveikį nėščioms moterims. Jei Jūs esate gydoma Simponi, Jūs turite vengti pastoti vartojant tinkamą kontracepciją gydymo metu ir mažiausiai 6 mėnesius po paskutinės Simponi injekcijos. Simponi nėštumo metu turi būti vartojamas tik tuomet, jeigu tai tikrai reikalinga.
- Prieš pradėdant žindyti turi būti praėję mažiausiai 6 mėnesiai po paskutinio gydymo Simponi. Jūs turite nustoti žindyti, jei Jums bus skiriamas Simponi.
- Jeigu vartosite Simponi nėštumo metu, Jūsų naujagimiui gali būti padidėjęs infekcijų pavojus. Būtinai pasakykite prieš skiepijant savo vaiko gydytojui ar kitam sveikatos priežiūros specialistui, kad vartojate Simponi (daugiau informacijos rasite skyriuje apie skiepijimą).

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Simponi Jūsų gebėjimą vairuoti ir naudotis įrankiais ar mechanizmais veikia silpnai. Nepaisant to, pavartojus Simponi, gali atsirasti galvos svaigimas. Jei taip atsitinka, nevairuokite ar nenaudokite jokių įrankių arba mechanizmų.

Simponi sudėtyje yra latekso, sorbitolio ir polisorbato

Jautrumas lateksui

Dalyje užpildyto švirkštiklio, adatos dangtelio sudėtyje, yra latekso. Prieš pradėdant vartoti Simponi, pasitarkite su gydytoju, nes lateksas gali sukelti sunkias alergines reakcijas, jei Jūs ar Jūsų globėjas yra alergiškas lateksui.

Sorbitolio netoleravimas

Kiekviename šio vaisto užpildytame švirkštiklyje yra 20,5 mg sorbitolio (E420).

Polisorbatas 80

Kiekviename šio vaisto užpildytame švirkštiklyje yra 0,075 mg polisorbato 80 (E433). Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

3. Kaip vartoti Simponi

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kiek Simponi skiriama

Reumatoidinis artritas, psoriazinis artritas ir ašinis spondiloartritas, įskaitant ankilozinį spondilitą ir neradiografinį ašinį spondiloartritą

- Rekomenduojama dozė yra 50 mg (1 užpildytos švirkštimo priemonės turinys) kartą per mėnesį, tą pačią kiekvieno mėnesio dieną.
- Pasitarkite su gydytoju, jei vartojate ketvirtą dozę. Jūsų gydytojas nuspręs, ar gydymą Simponi toliau tęsti.
 - Jei sveriate daugiau nei 100 kg, dozė gali būti padidinta iki 100 mg (2 užpildytų švirkštimo priemonių turinys) kartą per mėnesį, tą pačią kiekvieno mėnesio dieną.

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas 2 metų ir vyresniems vaikams:

- Bent 40 kg sveriantiems pacientams rekomenduojama dozė yra 50 mg, leidžiama vieną kartą per mėnesį tą pačią kiekvieno mėnesio dieną. Mažiau kaip 40 kg sveriantiems pacientams gydyti tiekiami 45 mg/0,45 ml užpildyti švirkštikliai. Gydytojas paskirs Jums tinkamą dozę.
- Prieš Jums suleidžiant ketvirtąją dozę pasitarkite su gydytoju. Gydytojas nustatys, ar Jums reikia pratęsti gydymą Simponi.

Opinis kolitas

- Kiek įprastai reikia vartoti šio vaisto, yra nurodyta toliau pateiktoje lentelėje.

Pradinis gydymas	Pradinė 200 mg (4 užpildytų švirkštiklių turinys) dozė, po jos praėjus 2 savaitėms 100 mg (2 užpildytų švirkštiklių turinys) dozė
Palaikomasis gydymas	• Mažiau kaip 80 kg sveriantiems pacientams leidžiama 50 mg (1 užpildyto švirkštiklio turinys) dozė praėjus 4 savaitėms po prieš tai buvusios dozės ir toliau leidžiama kas 4 savaites. Atsižvelgdamas į Simponi poveikį Jums, gydytojas gali paskirti 100 mg dozę (t.y. dviejų užpildytų švirkštiklių turinį). • 80 kg ar daugiau sveriantiems pacientams leidžiama 100 mg (2 užpildytų švirkštiklių turinys) dozė praėjus 4 savaitėms po prieš tai buvusios dozės ir toliau leidžiama kas 4 savaites.

Kaip Simponi vartojamas

- Simponi vartojamas injekcijomis po oda.
- Pradžioje Jūsų gydytojas arba slaugytoja gali suleisti Simponi. Tačiau, Jūs ir Jūsų gydytojas gali nuspręsti, kad Jūs galite susileisti Simponi. Tuo atveju, Jūs būsite apmokytas, kaip susileisti Simponi.

Pasitarkite su gydytoju, jei turite bet kokių klausimų, susijusių su injekcijos susileidimu. Šio lapelio pabaigoje rasite išsamias „Vartojimo instrukcijas“.

Pavartojus per didelę Simponi dozę

Jei Jūs pavartojote arba Jums buvo suleista per daug Simponi (vieną kartą per daug susileidus ar per dažnai), nedelsiant pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Visada su savimi pasiimkite išorinę pakuotę, net jei ji tuščia, ir pakuotės lapelį.

Pamiršus pavartoti Simponi

Jei planuotą dieną pamiršote susileisti Simponi, susileiskite užmirštą dozę, kai tik prisiminsite.

Negalima vartoti dvigubos dozės, norint kompensuoti praleistą dozę.

Kada leisti kitą dozę:

- Jei pavėlavote mažiau nei 2 savaites, susileiskite užmirštą dozę, kai tik prisiminsite, ir laikykitės iš pradžių nustatyto grafiko.
- Jei pavėlavote daugiau nei 2 savaites, susileiskite užmirštą dozę, kai tik prisiminsite, ir pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, kada Jums reikia susileisti kitą dozę.

Jei nesate tikri, ką daryti, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nustojus vartoti Simponi

Jei svarstote nutraukti Simponi vartojimą, pirmiausia pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Kai kuriems pacientams gali pasireikšti sunkūs nepageidaujami reiškiniai ir gali reikėti gydymo. Vartojantiems 100 mg dozę kyla didesnis kai kurių šalutinių reiškinių pavojus, lyginant su vartojančiais 50 mg dozę pacientais. Nepageidaujami reiškiniai gali pasireikšti praėjus keliems mėnesiams po paskutinės injekcijos.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pastebėjote šiuos sunkius šalutinius Simponi poveikius, kurie gali būti:

- **alerginės reakcijos, kurios gali būti sunkios arba, retai, pavojingos gyvybei (retos).** Alerginės reakcijos požymiai gali būti veido, lūpų, burnos ar gerklės sutinimas, kuris gali pasunkinti rijimą ar kvėpavimą, odos išbėrimas, pūklės, rankų, kojų ar čiurnų sutinimas. Kai kurios iš šių reakcijų pasireiškė po pirmosios Simponi injekcijos.
- **sunkios infekcijos (tarp jų TB, bakterinės infekcijos, įskaitant sunkias kraujo infekcijas ir plaučių uždegimą, sunkias grybelines infekcijas ir kitas oportunistines infekcijas) (dažnos).** Infekcijos požymiai gali būti karščiavimas, nuovargis, (nepraeinantis) kosulys, dusulys, į gripą panašūs simptomai, svorio netekimas, naktinis prakaitavimas, viduriavimas, žaizdos, dantų problemos ir deginimo pojūtis šlapinantis.
- **hepatito B viruso infekcijos reaktyvacija (atsinaujinimas), jeigu Jūs esate viruso nešiotojas arba anksčiau esate sirgęs hepatitu B (reti).** Požymiai gali būti odos ir akių pageltimas, tamsiai rudos spalvos šlapimas, dešinės pilvo pusės skausmas, karščiavimas, pykinimas, vėmimas ir labai didelio nuovargio pojūtis.
- **nervų sistemos liga, tokia kaip išsėtinė sklerozė (retai).** Nervų sistemos ligos požymiai gali būti regėjimo pokyčiai, rankų ar kojų silpnumas, bet kurios kūno dalies nutirpimas ar dilgsėjimas.
- **limfmazgių vėžys (limfoma) (retai).** Limfomos požymiai gali būti limfmazgių patinimas, kūno svorio kritimas ar karščiavimas.
- **širdies nepakankamumas (retai).** Širdies nepakankamumo požymiai gali būti dusulys ar pėdų patinimas.
- **imuninės sistemos sutrikimų požymiai, vadinami:**
 - **vilkligė (retai).** Simptomai gali būti sąnarių skausmas arba skruostų ar rankų bėrimas, kuris yra jautrus saulei;
 - **sarkoidoze (retai).** Simptomai gali būti nuolatinis kosulys, dusulys, krūtinės skausmas, karščiavimas, limfmazgių patinimas, kūno masės mažėjimas, bėrimai odoje ar neryškus matymas.
- **smulkiųjų kraujagyslių patinimas (vaskulitas) (retai).** Simptomai gali būti karščiavimas, galvos skausmas, kūno masės mažėjimas, prakaitavimas naktimis, bėrimas ir nervų sistemos sutrikimai, tokie kaip nutirpimas ir dilgsėjimo pojūtis.
- **odos vėžys (nedažnai).** Odos vėžio simptomai gali būti Jūsų odos išvaizdos pokyčiai arba išaugo odoje.
- **kraujo liga (dažnai).** Kraujo ligos požymiai gali būti nepraeinantis karščiavimas, labai lengvai atsirandančios kraujosruvos ar kraujavimas, labai išblyškusio žmogaus išvaizda.
- **kraujo vėžys (leukemija) (retai).** Leukemijos simptomai gali būti karščiavimas, nuovargis, dažnos infekcijos, lengvai atsirandančios kraujosruvos bei prakaitavimas naktimis.

Pastebėję bet kurį iš aukščiau paminėtų požymių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Vartojant Simponi, buvo pastebėti dar ir tokie šalutiniai poveikiai:

Labai dažni šalutiniai poveikiai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- Viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, gerklės skausmas ar užkimimas, sloga.

Dažni šalutiniai poveikiai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- Nenormalūs kepenų tyrimai (padidėję kepenų fermentų kiekiai), randami gydytojui tiriant kraujo mėginius
- Apsvaigimo jausmas
- Galvos skausmas
- Nutirpimo arba dilgčiojimo jausmas
- Paviršinės grybelinės infekcijos
- Pūlinys
- Bakterinės infekcijos (tokios kaip celiulitas)
- Mažas raudonųjų kraujo kūnelių skaičius
- Mažas baltųjų kraujo kūnelių skaičius
- Teigiamas vilkligės kraujo tyrimas
- Alerginės reakcijos
- Nevirškinimas

- Pilvo skausmas
- Pykinimas
- Gripas
- Bronchitas
- Sinusų infekcija
- Pūslelinė
- Aukštas kraujospūdis
- Karščiavimas
- Astma, dusulys, švokštimas
- Skrandžio ir žarnyno sutrikimai, tarp jų skrandžio sienelės ir žarnų uždegimas, kuris gali sukelti karščiavimą
- Burnos skausmas ir opelės
- Injekcijos vietos reakcijos (taip pat paraudimas, sukietėjimas, skausmas, kraujosruva, niežėjimas, dilgčiojimas ir sudirginimas)
- Plaukų slinkimas
- Odos bėrimas ir niežėjimas
- Nemiga
- Depresija
- Silpnumas
- Kaulų lūžiai
- Diskomfortas krūtinėje.

Nedažni šalutiniai poveikiai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- Inkstų infekcija
- Vėžys, įskaitant odos vėžį, arba nevėžinės išaugos arba gumbai, įskaitant odos apgamus
- Pūslės odoje
- Sunki organizme išplitusi infekcija (sepsis), kuri kartais gali pasireikšti sumažėjusiu kraujospūdžiu (septinis šokas)
- Psoriazė (įskaitant delnų ir/arba padų ir/arba odos pūslių formą)
- Mažas trombocitų skaičius
- Mažas trombocitų, raudonųjų ir baltųjų kraujo kūnelių skaičius
- Skydliaukės sutrikimai
- Cukraus kiekio kraujyje padidėjimas
- Cholesterolio kiekio kraujyje padidėjimas
- Pusiausvyros sutrikimai
- Regėjimo sutrikimai
- Akies uždegimas (konjunktyvitas)
- Akies alergija
- Nereguliaraus širdies plakimo pojūtis
- Širdies kraujagyslių susiaurėjimas
- Kraujo krešuliai
- Karščio pylimas
- Vidurių užkietėjimas
- Lėtinė uždegiminė plaučių būklė
- Rūgšties atpylimas
- Tulžies pūslės akmenys
- Kepenų sutrikimai
- Krūties sutrikimai
- Menstruacijų sutrikimai.

Reti šalutiniai poveikiai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1000 asmenų):

- Kaulų čiulpų negebėjimas pagaminti kraujo ląstelių
- Labai sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių skaičius
- Sąnarių ar aplinkinių audinių infekcija

- Pablogėjęs gijimas
- Vidaus organų kraujagyslių uždegimas
- Leukemija
- Melanoma (tam tikro tipo odos vėžys)
- Merkel'io ląstelių karcinoma (tam tikro tipo odos vėžys)
- Lichenoidinės reakcijos (niežintis rausvai violetinis odos išbėrimas ir (arba) į siūlus panašios baltai pilkos linijos gleivinės paviršiuje)
- Žvynuota, besilupanti oda
- Imuninis sutrikimas, galintis paveikti Jūsų plaučius, odą ar limfinius mazgus (dažniausiai pasireiškia kaip sarkoidozė)
- Rankų ir kojų pirštų spalvos pakitimas ir skausmas
- Skonio sutrikimai
- Šlapimo pūslės sutrikimai
- Inkstų veiklos sutrikimai
- Odos kraujagyslių uždegimas, kuris pasireiškia išbėrimu.

Nepageidaujami reiškiniai, kurių dažnis nežinomas:

- Retas kraujo vėžys (hepatospleninė T-ląstelių limfoma), kuriuo serga dažniausia jauni žmonės
- Kapoši sarkoma – retos rūšies vėžys, kuriuo susergama užsikrėtus žmogaus pūslelinės (herpes) - 8 virusu. Kapoši sarkoma dažniausiai pasireiškia kaip rausvi odos pažeidimai.
- Ligos, vadinamos dermatomiozitu (pasireiškia odos išbėrimu ir raumenų silpnumu), pasunkėjimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Simponi

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant etiketės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.
- Užpildytą švirkštiklį laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
- Šį vaistą vieną kartą taip pat galima laikyti ne šaldytuve ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje iki 30 dienų trukmės laikotarpiu, tačiau neviršijant pradinio ant dėžutės nurodyto tinkamumo laiko. Ant dėžutės užrašykite naują tinkamumo laiką, nurodydami metus, mėnesį ir dieną (neviršijant 30 dienų nuo vaisto išėmimo iš šaldytuvo datos). Jeigu vaistas sušilo iki kambario temperatūros, jo negalima grąžinti į šaldytuvą. Jeigu vaistas nebuvo suvartotas iki naujos tinkamumo laiko datos arba ant dėžutės išspausdintos tinkamumo laiko datos (priklausomai nuo to, kuri data ankstesnė), šį vaistą reikia išmesti.
- Jeigu pastebite, kad skystis nėra skaidrus ar gelsvas, yra drumstas, jame yra priemaišų, tuomet šio vaisto nevartokite.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Simponi sudėtis

Veiklioji medžiaga yra golimumabas. Viename 0,5 ml užpildytame švirkštiklyje yra 50 mg golimumabo.

Pagalbinės medžiagos yra sorbitolis (E420), histidinas, histidino hidrochloridas monohidratas, polisorbatas 80 (E433) ir injekcinis vanduo. Daugiau informacijos apie sorbitolį (E420) ir polisorbatą 80 (E433) pateikiama 2 skyriuje.

Simponi išvaizda ir kiekis pakuotėje

Simponi tiekiamas injekcinio tirpalo pavidalu vienkartinio vartojimo užpildytais švirkštikliais. Simponi tiekiamas pakuotėmis, kuriose yra 1 užpildytas švirkštiklis, ir sudėtinėmis pakuotėmis, kuriose yra 3 (3 pakuotės po 1) užpildyti švirkštikliai. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Tirpalas yra skaidrus arba truputį opalinis (turintis panašų į perlo žvilgėjimą), bespalvis arba gelsvas, ir jame gali būti keletas mažų permatomų arba baltų baltymo dalelių. Nevartokite Simponi, jei tirpalo spalva pakitusi, jis yra drumzlinas ar matosi priemaišų dalelės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>

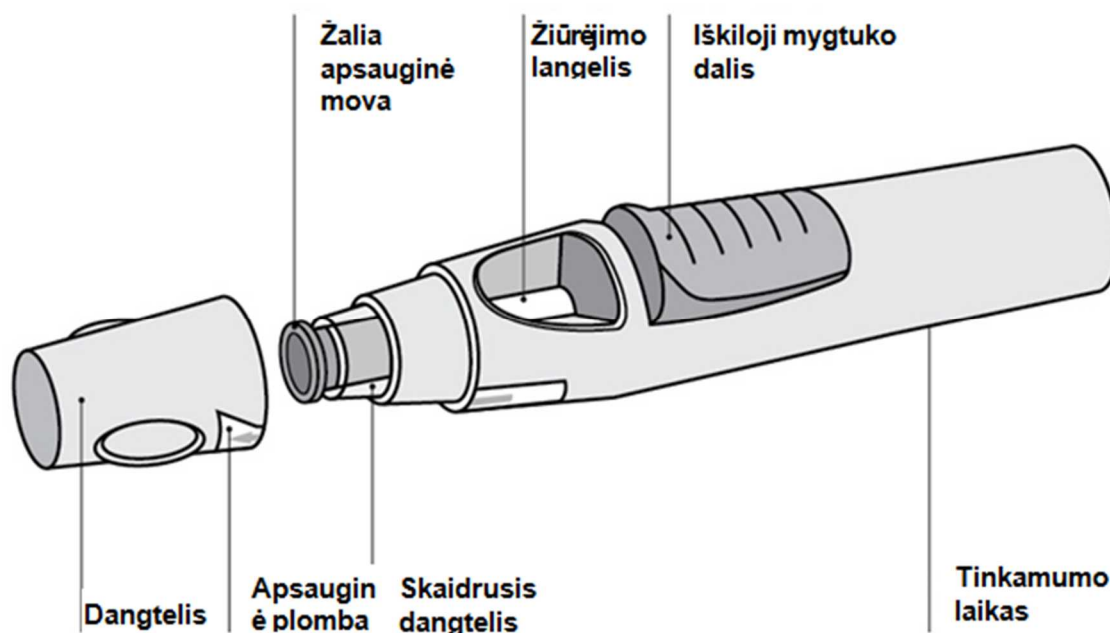
VARTOJIMO INSTRUKCIJOS

Jei norėtumėte susileisti Simponi, sveikatos priežiūros specialistas Jus turi apmokyti, kaip paruošti injekciją ir susileisti. Jei Jūs nebuvote apmokytas, kreipkitės į gydytoją, slaugytoją ar vaistininką, kad būtų paskirtas mokymų sesijos laikas.

Šioje instrukcijoje:

1. Užpildyto švirkštiklio paruošimas naudojimui
2. Injekcijos vietos pasirinkimas ir paruošimas
3. Vaisto suleidimas
4. Po suleidimo

Toliau esančioje schemoje (žr. 1 pav.) parodyta, kaip atrodo užpildytas švirkštiklis „SmartJect“.



1 pav.

1. Užpildyto švirkštiklio paruošimas naudojimui

- Niekada nepurtykite užpildyto švirkštiklio.
- Dangtelį nuo užpildyto švirkštiklio nuimkite tik prieš pat leidimą.
- Nuimto dangtelio negalima dėti atgal ant užpildyto švirkštiklio, kad nesulenktumėte adatos.

Patikrinkite užpildytų švirkštiklių skaičių

Patikrinkite užpildytus švirkštiklius ir įsitikinkite, kad:

- užpildytų švirkštiklių skaičius ir stiprumas yra teisingi;
 - jeigu Jūsų dozė yra 50 mg, gausite vieną 50 mg užpildytą švirkštiklį;
 - jeigu Jūsų dozė yra 100 mg, gausite du 50 mg stiprumo užpildytus švirkštiklius ir turėsite susileisti dvi injekcijas. Pasirinkite joms dvi skirtingas kūno vietas (pvz., viena injekcija į dešiniąją šlaunį, o kita injekcija į kairiąją šlaunį) ir susileiskite abi injekcijas vieną po kitos.
 - jeigu Jūsų dozė yra 200 mg, gausite keturis 50 mg užpildytus švirkštiklius ir turėsite susileisti keturias injekcijas. Pasirinkite joms skirtingas kūno vietas ir susileiskite šias injekcijas vieną po kitos.

Patikrinkite tinkamumo laiką

- Patikrinkite atspausdintą ar užrašytą ant dėžutės tinkamumo laiką.

- Patikrinkite užpildyto švirkštiklio tinkamumo laiką (nurodytą po „EXP“)
- Nenaudokite užpildyto švirkštiklio, jeigu jo tinkamumo laikas yra pasibaigęs. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės atspausdinto tinkamumo laiko mėnesio dienos. Pagalbos kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Patikrinkite apsauginę plombą

- Patikrinkite apsauginę plombą aplink užpildyto švirkštiklio dangtelį.
- Nenaudokite užpildyto švirkštiklio, jei apsauginė plomba pažeista. Kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Palaukite 30 minučių, kol užpildytas švirkštiklis sušils iki kambario temperatūros

- Tinkamos injekcijos užtikrinimui, išimta iš dėžutės užpildytą švirkštiklį 30 minučių palikite kambario temperatūroje vaikams nepasiekiamoje vietoje.
- Nešildykite užpildyto švirkštiklio jokiais kitais būdais (pvz., nešildykite mikrobangų krosnelėje arba karštame vandenyje).
- Nenuimkite užpildyto švirkštiklio dangtelio, kol jis šyla iki kambario temperatūros.

Pasiruoškite kitas priemones

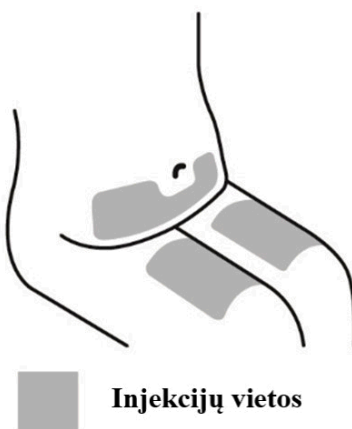
- Kol laukiate, galite pasiruošti kitas priemones – alkoholiu suvilgytą tamponą, vatos gumulėlius ar marlę ir konteinerį aštriems daiktams laikyti.

Patikrinkite užpildytame švirkštiklyje esantį skystį

- Pažiūrėkite į skystį per žiūrėjimo langelį ir įsitikinkite, ar užpildytame švirkštiklyje jis yra skaidrus arba truputį opalinis (žvilga panašiai kaip perlas) ir bespalvis arba gelsvas. Tirpalas gali būti leidžiamas, jeigu jame yra keletas mažų permatomų arba baltų baltymo dalelių.
- Galite pastebėti oro burbuliuką, bet tai normalu.
- Nenaudokite užpildyto švirkštiklio, jeigu jame esantis skystis yra kitokios spalvos, drumstas ar jame yra didesnių dalelių. Jei taip atsitinka, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

2. Injekcijos vietos pasirinkimas ir paruošimas (žr. 2 paveikslėlį)

- Jūs galite vaisto leisti į priekinę vidurinę šlaunies dalį.
- Vaisto galima leisti į apatinę pilvo dalį žemiau bambos, išskyrus maždaug 5 cm po pat bamba.
- Negalima leisti į tas vietas, kur oda yra jautri, yra kraujosruvų, raudona, žvynuota, kieta ar yra randų, tempimo žymių.
- Jeigu vienu kartu reikia susileisti keletą injekcijų, jos turi būti leidžiamos į skirtingas injekcijų vietas.



Injekcijų vietos

2 pav.

⚠️ NEGALIMA vaisto leisti į ranką, siekiant išvengti netinkamo užpildyto švirkštiklio veikimo ir (arba) netyčinio susižalojimo.

Nusiplaukite rankas ir nuvalykite injekcijos vietą

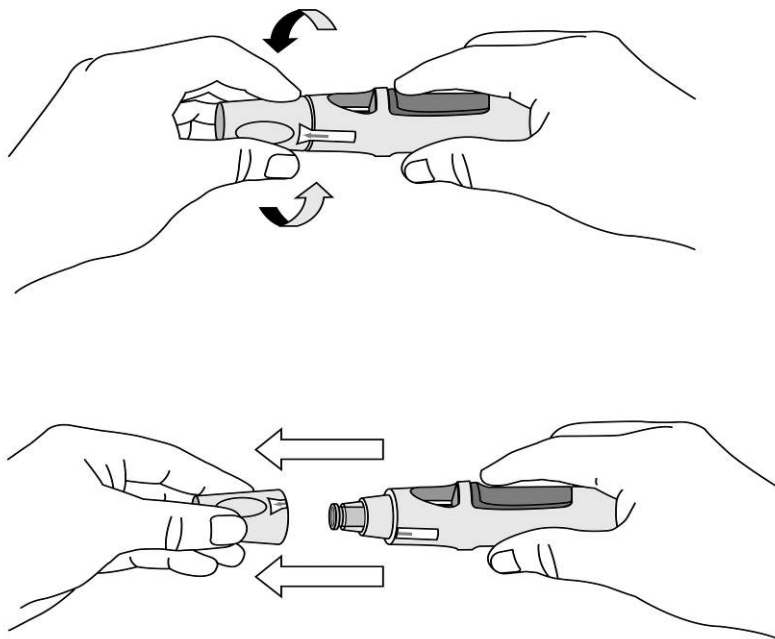
- Gerai nusiplaukite rankas su muilu ir šiltu vandeniu.
- Nuvalykite injekcijos vietą su alkoholiu suvilgytu tamponu.
- Leiskite odai nudžiūti prieš leidžiant. Švarios vietos nevėduokite ir nepūskite.
- Nebelieskite tos vietos prieš leidžiant.

3. Vaisto suleidimas

- Dangtelio negalima nuimti tol, kol Jūs nesate pasiruošę leisti vaisto.
- Nuėmus dangtelį, vaistas turi būti suleistas per 5 min.

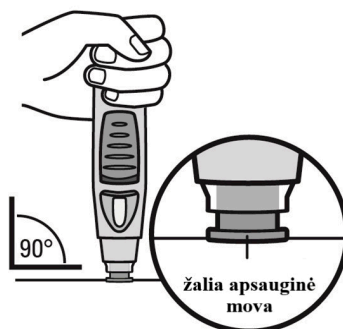
Nuimkite dangtelį (žr. 3 pav.)

- Kai esate pasiruošę leisti, truputį pasukite dangtelį, kad nuimtumėte apsauginę plombą.
- Nuimkite dangtelį ir po vaisto suleidimo jį išmeskite.
- Nebedėkite dangtelio ant užpildyto švirkštiklio, nes jis gali sugadinti adatą, esančią užpildyto švirkštiklio viduje.
- Nenaudokite užpildyto švirkštiklio, jeigu jis nukrito būdamas be dangtelio. Jeigu taip atsitiktų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.



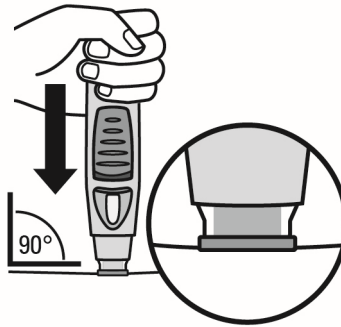
3 pav.

Užpildytą švirkštiklį prispauskite prie odos (žr. 4 ir 5 pav.), nesuimdami odos raukšlės



4 pav.

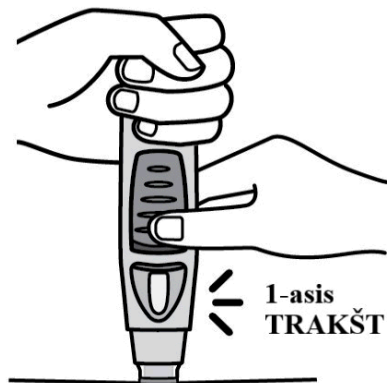
- Užpildytą švirkštiklį laikykite patogiai viena ranka **virš mėlynojo mygtuko**.
- Įsitikinkite, kad žalia apsauginė mova stabiliai ir, kiek įmanoma, lygiai priglunda prie odos. Jeigu injekcijos leidimo metu užpildytas švirkštiklis nebus stabilus, kyla rizika sulenkti adatą.
- NESUIMKITE odos raukšlės, kad išvengtumėte netyčinio įsidūrimo adata.
- NELIESKITE ir nespauskite mėlynojo mygtuko, kol dar tik glaudžiate užpildytą švirkštiklį prie odos.



5 pav.

- Prispauskite užpildyto švirkštiklio atvirąjį galą prie odos stačiu kampu (90 °). Spauskite tokia jėga, kad žalia apsauginė mova judėtų aukštyn ir pasislėptų po skaidriuoju dangteliu. Tik platesnioji žalios apsauginės movos dalis lieka nepasislėpusi po skaidriuoju dangteliu.
- NESPAUSKITE mėlynojo mygtuko, kol žalia apsauginė mova nebus pasislėpusi po skaidriuoju dangteliu. Per anksti paspaudus mėlynąjį mygtuką (kol apsauginė mova dar nepasislėpusi), švirkštiklis gali netinkamai suveikti.
- Vaisto leiskite nesusimdami odos raukšlės.

Paspauskite mygtuką, kad susileistumėte vaistą (žr. 6 ir 7 pav.)



6 pav.

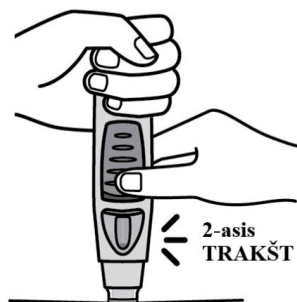


7 pav.

- Laikykite prispaustą užpildytą švirkštiklį prie odos. **Kita ranka paspauskite iškilą mėlynojo mygtuko dalį**, kad pradėtumėte vaisto leidimą. Nespauskite mygtuko, kol užpildytas švirkštiklis **nebus prispaustas prie odos** ir kol apsauginė mova nebus pasislėpusi po skaidriuoju dangteliu.
- Paspaudus mygtuką, jis išlieka įspaustas, todėl paspaudus, jo nereikia laikyti.
- Jeigu atrodo, kad mygtuką sunku paspausti, nespauskite jo stipriau. Tuomet mygtuką atleiskite, pakelkite užpildytą švirkštiklį ir viską pradėkite nuo pradžių. Įsitikinkite, kad nespaudžiate mygtuko, kol žalia apsauginė mova nebus tvirtai prigludusi prie odos. Tuomet vėl paspauskite iškilą mygtuko dalį.
- **Išgirsite į trakstelėjimą panašų garsą, bet dėl to nesijaudinkite.** Pirmasis trakstelėjimas reiškia, kad adata yra įdūrta ir leidimas prasidėjo. Šiuo metu Jūs galite pajauti arba nepajauti adatos dūrio.

Užpildyto švirkštiklio nuo odos nepakelkite. Jeigu atitrauksite užpildytą švirkštiklį nuo odos, galite nesusileisti visos savo vaisto dozės.

Laikykite, kol išgirsite antrąjį trakstelėjimą (žr. 8 pav.). Tai paprastai trunka maždaug 3-6 sekundes, tačiau iki antrojo trakstelėjimo garso gali praeiti iki 15 sekundžių.



8 pav.

- **Toliau laikykite užpildytą švirkštiklį prispaustą prie odos, kol išgirsite antrąjį trakstelėjimą (reiškiantį, kad leidimas baigtas ir adata įlindo atgal į užpildytą švirkštiklį).**
- Pakelkite užpildytą švirkštiklį nuo injekcijos vietos.
- Pastaba: jeigu neišgirdote antrojo trakstelėjimo, palaukite 15 sekundžių nuo mygtuko paspaudimo ir tuomet pakelkite užpildytą švirkštiklį nuo injekcijos vietos.

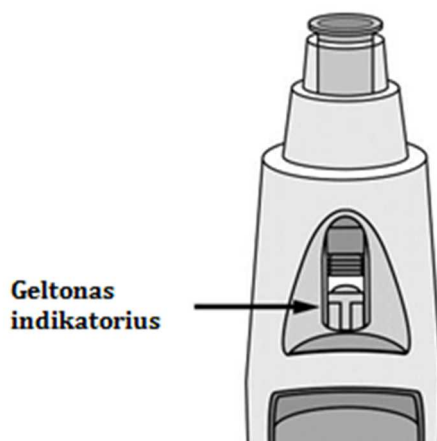
4. Po suleidimo

Panaudokite vatos gumulėlius arba marlę

- Injekcijos vietoje gali būti truputis kraujo arba skysčio. Tai normalu.
- Vatos gumulėliu arba marle galite užspausti injekcijos vietą ir palaikykite 10 sekundžių.
- Jei reikia, injekcijos vietą galite užklijuoti mažu pleistriuku.
- Odos netrinkite.

Patikrinkite langelį – geltonas žymuo patvirtins, kad vaistą suleidote tinkamai (žr. 9 pav.)

- Geltonasis indikatorius yra sujungtas su užpildyto švirkštiklio stūmokliu. Jei geltonasis indikatorius langelyje nepasirodo, reiškia stūmoklis pasislinko nepakankamai ir vaisto suleista nebuvo.
- Geltonasis indikatorius uždengs maždaug pusę žiūrėjimo langelio. Tai yra normalu.
- Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, jei geltono indikatoriaus žiūrėjimo langelyje nesimato arba jei manote, kad nebuvo suleista visa dozė. Nevartokite antros dozės nepasitarę su savo gydytoju.

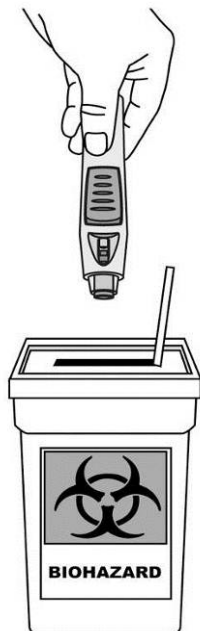


9 pav.

Išmeskite užpildytą švirkštiklį (žr. 10 pav.)

- Iš karto įdėkite savo švirkštiklį į aštriems daiktams skirtą konteinerį. Įsitikinkite, kad pilną konteinerį išmetate taip, kaip nurodė gydytojas ar slaugytoja.

Jei jaučiate, kad leidžiant kažkas vyko netinkamai arba abejojate, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.



10 pav.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Simponi 50 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte golimumabas (*golimumabum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Jūsų gydytojas Jums taip pat duos Paciento kortelę, kurioje yra svarbios saugumo informacijos, kurią Jums reikia žinoti prieš pradedant gydymą ir gydant Simponi.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Simponi ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Simponi
3. Kaip vartoti Simponi
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Simponi
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Simponi ir kam jis vartojamas

Simponi sudėtyje yra veikliosios medžiagos, vadinamos golimumabu.

Simponi priklauso vaistų, vadinamų „TNF blokatoriais“, grupei. Jis vartojamas **suaugusiesiems** gydyti šias uždegimines ligas:

- Reumatoidinį artritą
- Psoriazinį artritą
- Ašinį spondiloartritą, įskaitant ankilozinį spondilitą ir neradiografinį ašinį spondiloartritą
- Opinį kolitą.

Simponi vartojamas 2 metų ir vyresniems **vaikams** gydyti jaunatvinį idiopatinį poliartritą ir 2 metų ir vyresniems **vaikams**, sveriantiems daugiau kaip 15 kg, gydyti vaikų opinį kolitą.

Simponi veikia blokuodamas baltymo, vadinamo „tumoro nekrozės faktoriumi alfa“ (TNF- α), poveikį. Šis baltymas dalyvauja organizmo uždegiminiuose procesuose, o jo blokavimas gali sumažinti uždegimą Jūsų organizme.

Reumatoidinis artritas

Reumatoidinis artritas yra uždegiminė sąnarių liga. Jeigu Jums yra aktyvus reumatoidinis artritas, Jums pirmiausia bus skiriami kiti vaistai. Jei atsakas, gydant tais vaistais, nepakankamai geras, Jums gali būti skiriama Simponi kartu su kitu vaistu, vadinamu metotreksatu, kad:

- Palengvintų Jūsų ligos požymius ir simptomus.
- Sulėtintų Jūsų kaulų ir sąnarių pažeidimo greitį.
- Pagerintų Jūsų fizinę funkciją.

Psoriazinis artritas

Psoriazinis artritas yra uždegiminė sąnarių liga, dažniausiai lydimą žvynelinės – uždegiminės odos ligos. Jeigu Jums yra aktyvus psoriazinis artritas, Jums pirmiausia bus skiriami kiti vaistai. Jei atsakas, gydant tais vaistais, nepakankamai geras, Jums gali būti skiriamas Simponi, kad:

- Palengvintų Jūsų ligos požymius ir simptomus;

- Sulėtintų Jūsų kaulų ir sąnarių pažeidimą;
- Pagerintų Jūsų fizinę funkciją.

Ankilozinis spondilitas ir neradiografinis ašinis spondiloartritas

Ankilozinis spondilitas ir neradiografinis ašinis spondiloartritas yra uždegiminės stuburo ligos. Jeigu sergate ankiloziiniu spondilitu arba neradiografiniu ašiniu spondiloartritu, Jums pirmiausia bus skiriami kiti vaistai. Jeigu atsakas gydant tais vaistais būtų nepakankamai geras, Jums gali būti skiriamas Simponi, kad:

- Palengvintų Jūsų ligos požymius ir simptomus.
- Pagerintų Jūsų fizinę funkciją.

Opinis kolitas (suaugusiesiems ir vaikams)

Opinis kolitas yra uždegiminė storiojo žarnyno liga. Jeigu sergate opiniu kolitu, iš pradžių Jūs vartosite kitokius vaistus. Jeigu atsakas į gydymą šiais vaistais nebus pakankamas, ligos gydymui Jums bus paskirtas Simponi.

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas yra uždegiminė liga, kuri vaikams sukelia sąnarių skausmą ir patinimą. Jeigu sergate jaunatviniu idiopatiniu poliartritu, pirmiausia Jums bus skirti kiti vaistai. Jeigu Jūsų organizmas nepakankamai gerai reaguos į tuos vaistus, šiai ligai gydyti Jums bus skiriamas Simponi kartu su metotreksatu.

2. Kas žinotina prieš vartojant Simponi

Simponi vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) golimumabui arba bet kuriai pagalbinei Simponi medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu sergate tuberkulioze (TB) ar kita sunkia infekcija;
- jeigu Jums yra vidutinio sunkumo ar sunkus širdies nepakankamumas.

Jei nesate tikri, ar visa tai, kas išvardyta aukščiau, Jums tinka, prieš vartodami Simponi pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Simponi.

Infekcijos

Nedelsiant pasakykite savo gydytojui, jei Jums jau yra infekcija arba atsiranda bet kokie infekcijos simptomai gydant ar baigus gydymą Simponi. Infekcijos simptomai yra karščiavimas, kosulys, dusulys, į gripą panašūs simptomai, viduriavimas, žaizdos, dantų problemos ar deginimo pojūtis šlapinantis.

- Vartojant Simponi, Jūs galite būti imlesnis infekcijoms.
- Infekcijos gali progresuoti greičiau ir gali būti sunkesnės. Be to, gali iš naujo pasireikšti buvusios infekcijos.

Tuberkuliozė (TB)

Nedelsiant pasakykite savo gydytojui, jei gydymo metu arba baigus gydymą, atsiranda TB simptomų. TB simptomai yra nepraeinantis kosulys, svorio netekimas, nuovargis, karščiavimas arba naktinis prakaitavimas.

- Buvo gauta pranešimų apie TB atvejus pacientams, gydytiems Simponi, retais atvejais ir apie pacientus, jau gydomus vaistais nuo TB. Jūsų gydytojas patikrins, ar nesergate TB. Jūsų gydytojas įrašys šiuos tyrimus į Paciento kortelę.
- Labai svarbu, kad Jūs pasakytumėte savo gydytojui, jei kada nors sirgote TB arba turėjote artimą kontaktą su asmeniu, kuris sirgo TB.

- Jei Jūsų gydytojas mano, kad Jums yra TB rizika, Jūs galite būti gydomas vaistais nuo TB prieš pradėdant vartoti Simponi.

Hepatito B virusas (HBV)

- Prieš vartodami Simponi, pasakykite savo gydytojui, jei Jūs esate HBV nešiotojas arba sergate ar sirgote hepatitu B;
- Jeigu manote, kad Jums galėtų kilti pavojus užsikrėsti HBV, pasakykite savo gydytojui;
- Gydytojas ištirs Jus dėl HBV infekcijos;
- Gydomas TNF blokatoriais, tokiais kaip Simponi, gali sukelti HBV atsinaujinimą pacientams, nešiojantiems šį virusą, kuris, kai kuriais atvejais, gali būti pavojingas gyvybei.

Invazinės grybelinės infekcijos

Jei gyvenote arba keliavote po regionus, kur infekcijos, sukeliamos specifinių tipų grybelių, galinčių paveikti plaučius ar kitas kūno dalis (vadinamos histoplazmoze, kokcidioidomikoze ar blastomikoze) yra dažnos, nedelsiant pasakykite savo gydytojui. Paklauskite savo gydytojo, jei nežinote, ar šios infekcijos yra dažnos regione, kuriame gyvenote arba keliavote.

Vėžys ir limfoma

Prieš pradėdant vartoti Simponi, pasakykite gydytojui, jei Jums kada nors buvo diagnozuota limfoma (kraujo vėžio tipas) ar koks kitas vėžys.

- Jei vartojate Simponi ar kitus TNF blokatorius, Jums gali padidėti limfomos ar kito vėžio atsiradimo rizika.
- Pacientams, sergantiems sunkiu reumatoidiniu artritu ir kitomis uždegiminėmis ligomis ir kuriems liga ilgai tęsėsi, limfomos atsiradimo rizika gali būti didesnė nei vidutinė.
- Yra pasitaikę vėžio, įskaitant neįprastus tipus, atvejų vaikų ir paauglių, vartojančių TNF blokatorius, tarpe. Kai kurie atvejai buvo mirtini.
- Kitais TNF blokuojančiais vaistais gydytiems pacientams yra pastebėti reti specifinės ir sunkios limfomos atvejai, vadinami hepatosplenine T ląstelių limfoma. Dauguma šių pacientų buvo paaugliai arba jauni suaugę vyrai. Šio tipo vėžys dažniausiai baigiasi mirtimi. Beveik visi šie pacientai taip pat vartojo vaistų, vadinamų azatioprinu ar 6-merkaptopurinu. Pasakykite gydytojui, jeigu kartu su Simponi vartojate azatioprino arba 6-merkaptopurino.
- Pacientams, kurie serga sunkia nepraeinančia astma, lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL) arba daug rūko, bei gydomiems Simponi, padidėja vėžio rizika. Jei sergate sunkia nepraeinančia astma, LOPL ar daug rūkote, turite aptarti su gydytoju, ar gydymas TNF blokatoriais Jums yra tinkamas.
- Kai kurie golimumabu gydyti pacientai susirgo tam tikros formos odos vėžiu. Gydymo metu arba po jo pabaigos pastebėję bet kokių odos išvaizdos pokyčių ar išaugų ant odos, pasakykite savo gydytojui.

Širdies nepakankamumas

Nedelsiant pasakykite gydytojui, jei Jums pasireiškia nauji ar pablogėja esami širdies nepakankamumo simptomai. Širdies nepakankamumo simptomai yra dusulys arba pėdų sutinimas.

- Vartojant TNF blokatorius, įskaitant Simponi, buvo gauta pranešimų apie naujus ar pasunkėjusio stazinio širdies nepakankamumo atvejus. Kai kurie iš jų baigėsi pacientų mirtimi.
- Jei Jums yra lengvas širdies sutrikimas ir esate gydomas Simponi, gydytojas turi Jus atidžiai stebėti.

Nervų sistemos liga

Nedelsiant pasakykite savo gydytojui, jei Jums kada nors buvo diagnozuota ar atsirado demielinizuojančios ligos, pvz., išsėtinės sklerozės, simptomai. Simptomai yra regėjimo pakitimai, silpnumas rankose ar kojose, bet kurios kūno dalies sustingimas ar dilgčiojimas. Gydytojas nuspręs, ar Jums skirti Simponi.

Operacijos ar dantų procedūros

- Pasakykite savo gydytojui, jei Jums bus atliekamos bet kokios operacijos ar dantų procedūros.

- Procedūrą atliekančiam chirurgui ar odontologui pasakykite, kad vartojate Simponi parodydami jiems Paciento kortelę.

Autoimuninė liga

Pasakykite savo gydytojui, jei Jums pasireiškia ligos, vadinamos vilklige, simptomai. Simptomai yra nepraeinantis bėrimas, karščiavimas, sąnarių skausmas ir nuovargis.

- Retais atvejais žmonėms, gydytiems TNF blokatoriais, išsivystė vilkligė.

Kraujo ligos

Kai kurių pacientų organizme gali pasigaminti nepakankamai kraujo kūnelių, kurie padeda kovoti su infekcijomis ar padeda kraujui krešėti. Jei Jums atsiranda nepraeinantis karščiavimas, kraujosruva ar kraujavimas arba jei atrodote labai išbalę, nedelsiant skambinkite savo gydytojui. Jūsų gydytojas gali nuspręsti nutraukti gydymą.

Jei nesate tikri, ar visa, kas išvardyta anksčiau, Jums tinka, prieš vartodami Simponi pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Skiepai

Pasakykite savo gydytojui, jei Jūs buvote paskiepytas ar turite būti skiepijamas.

- Vartojant Simponi, Jūs negalite būti skiepijamas tam tikromis (gyvomis) vakcinomis.
- Kai kurios vakcinos gali sukelti infekcijas. Jeigu vartosite Simponi nėštumo metu, Jūsų naujagimiui maždaug šešis mėnesius po paskutinės nėštumo metu suvartotos dozės gali būti padidėjęs infekcijų pavojus. Būtinai pasakykite savo vaiko gydytojui ar kitam sveikatos priežiūros specialistui, kad vartojate Simponi, ir jis nuspręs, kada reikės Jūsų vaiką skiepyti tam tikra vakcina.

Dėl Jūsų vaiko skiepavimo pasitarkite su jo gydytoju. Jeigu įmanoma, Jūsų vaikas turi būti paskiepytas numatytais vakcinomis prieš pradedant gydymą Simponi.

Infekcinės kilmės vaistinės medžiagos

Pasitarkite su savo gydytoju, jeigu neseniai buvote gydytas arba Jus planuojama gydyti infekcinės kilmės vaistine medžiaga (pvz., BCG, kurią instiliuojant gydomas vėžys).

Alerginės reakcijos

Jeigu pavartojus Simponi Jums išsivystė alerginės reakcijos simptomai, nedelsdami pasakykite savo gydytojui. Alerginės reakcijos simptomai gali būti veido, lūpų, burnos ar gerklės patinimas, galintis pasunkinti kvėpavimą ar rijimą, odos išbėrimas, dilgėlinė, rankų, pėdų ar kulkšnių patinimas.

- Kai kurios iš šių reakcijų gali būti sunkios arba, retai, pavojingos gyvybei.
- Kai kurios iš šių reakcijų pasireiškė po pirmojo Simponi pavartojimo.

Vaikams

Simponi nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 2 metų vaikams, kurie serga jaunatviniu idiopatinio poliartritu ar vaikų opinio kolito, kadangi vaisto poveikis šių grupių asmenims netirtas.

Kiti vaistai ir Simponi

- Jeigu vartojate, neseniai vartojote ar galbūt vartosite kitų vaistų, tarp jų bet kokių vaistų reumatoidiniam artritui, jaunatviniui idiopatiniam poliartritui, psoriaziniam artritui, ankilozuojančiam spondilitui, neradiografiniam ašiniui spondiloartritui ar opiniam kolitui gydyti, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.
- Negalima vartoti Simponi kartu su vaistais, kurių veikliosios medžiagos yra anakinra arba abataceptas. Šie vaistai vartojami gydyti reumatines ligas.
- Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, kurie veikia Jūsų imuninę sistemą, pasakykite savo gydytojui arba vaistininkui.
- Gydymo Simponi metu Jūs negalima skiepyti tam tikromis (gyvomis) vakcinomis.

Jei nesate tikri, ar visa, kas išvardyta anksčiau, Jums tinka, prieš vartodami Simponi pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Prieš pradėdant vartoti Simponi, pasitarkite su gydytoju, jeigu:

- esate nėščia arba planuojate pastoti vartojant Simponi. Turima nedaug informacijos apie šio vaisto poveikį nėščioms moterims. Jei Jūs esate gydoma Simponi, Jūs turite vengti pastoti vartojant tinkamą kontracepciją gydymo metu ir mažiausiai 6 mėnesius po paskutinės Simponi injekcijos. Simponi nėštumo metu turi būti vartojamas tik tuomet, jeigu tai tikrai reikalinga.
- Prieš pradėdant žindyti turi būti praėję mažiausiai 6 mėnesiai po paskutinio gydymo Simponi. Jūs turite nustoti žindyti, jei Jums bus skiriamas Simponi.
- Jeigu vartosite Simponi nėštumo metu, Jūsų naujagimiui gali būti padidėjęs infekcijų pavojus. Būtinai pasakykite prieš skiepijant savo vaiko gydytojui ar kitam sveikatos priežiūros specialistui, kad vartojate Simponi (daugiau informacijos rasite skyriuje apie skiepijimą).

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Simponi Jūsų gebėjimą vairuoti ir naudotis įrankiais ar mechanizmais veikia silpnai. Nepaisant to, pavartojus Simponi, gali atsirasti galvos svaigimas. Jei taip atsitinka, nevairuokite ar nenaudokite jokių įrankių arba mechanizmų.

Simponi sudėtyje yra latekso, sorbitolio ir polisorbato

Jautrumas lateksui

Dalyje užpildyto švirkšto, adatos dangtelio sudėtyje, yra latekso. Prieš pradėdant vartoti Simponi, pasitarkite su gydytoju, nes lateksas gali sukelti sunkias alergines reakcijas, jei Jūs ar Jūsų globėjas yra alergiškas lateksui.

Sorbitolio netoleravimas

Kiekviename šio vaisto užpildytame švirkšte yra 20,5 mg sorbitolio (E420).

Polisorbatas 80

Kiekviename šio vaisto užpildytame švirkšte yra 0,075 mg polisorbato 80 (E433). Polisorbatui gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

3. Kaip vartoti Simponi

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kiek Simponi skiriama

Reumatoidinis artritas, psoriazinis artritas ir ašinis spondiloartritas, įskaitant ankilozinį spondilitą ir neradiografinį ašinį spondiloartritą

- Rekomenduojama dozė yra 50 mg (1 užpildyto švirkšto turinys) kartą per mėnesį, tą pačią kiekvieno mėnesio dieną.
- Pasitarkite su gydytoju, jei vartojate ketvirtą dozę. Jūsų gydytojas nuspręs, ar gydymą Simponi toliau tęsti.
 - Jei sveriate daugiau nei 100 kg, dozė gali būti padidinta iki 100 mg (2 užpildytų švirkštų turinys) kartą per mėnesį, tą pačią kiekvieno mėnesio dieną.

Jaunatvinis idiopatinis poliartritas:

- Bent 40 kg sveriantiems pacientams rekomenduojama dozė yra 50 mg, leidžiama vieną kartą per mėnesį tą pačią kiekvieno mėnesio dieną. Mažiau kaip 40 kg sveriantiems pacientams gydyti tiekiami 45 mg/0,45 ml užpildyti švirkštikliai. Gydytojas paskirs Jums tinkamą dozę.

- Prieš Jums suleidžiant ketvirtąją dozę pasitarkite su gydytoju. Gydytojas nustatys, ar Jums reikia pratęsti gydymą Simponi.

Suaugusiųjų opinis kolitas

- Kiek įprastai reikia vartoti šio vaisto, yra nurodyta toliau pateiktoje lentelėje.

Pradinis gydymas	Pradinė 200 mg (4 užpildytų švirkštų turinys) dozė, po jos praėjus 2 savaitėms 100 mg (2 užpildytų švirkštų turinys) dozė
Palaikomasis gydymas	• Mažiau kaip 80 kg sveriantiems pacientams leidžiama 50 mg (1 užpildytas švirkštas) praėjus 4 savaitėms po prieš tai buvusios dozės, toliau leidžiama kas 4 savaites. Atsižvelgdamas į Simponi poveikį Jums, gydytojas gali paskirti 100 mg dozę (t.y. dviejų užpildytų švirkštų turinį). • 80 kg ar daugiau sveriantiems pacientams leidžiama 100 mg (2 užpildytų švirkštų turinys) praėjus 4 savaitėms po prieš tai buvusios dozės, toliau leidžiama kas 4 savaites.

Vaikų opinis kolitas 2 metų ir vyresniems mažiausiai 15 kg sveriantiems vaikams:

- kiek įprastai reikia vartoti šio vaisto, yra nurodyta toliau pateiktoje lentelėje.

Pradinis gydymas	• Mažiausiai 15 kg ir mažiau kaip 40 kg sveriantiems pacientams pradinė dozė yra 100 mg (2 užpildytų švirkštų turinys), vėliau po 2 savaitių vartojama 50 mg (1 užpildyto švirkšto turinys). • Daugiau kaip 40 kg sveriantiems pacientams pradinė dozė yra 200 mg (4 užpildytų švirkštų turinys), vėliau po 2 savaitių vartojama 100 mg (2 užpildytų švirkštų turinys).
Palaikomasis gydymas	• Mažiausiai 15 kg ir mažiau kaip 40 kg sveriantiems pacientams skiriama 50 mg (1 užpildyto švirkšto turinys) praėjus 4 savaitėms po prieš tai buvusios dozės, toliau leidžiama kas 4 savaites. • Mažiausiai 40 kg ir mažiau kaip 80 kg sveriantiems pacientams skiriama 100 mg (2 užpildytų švirkštų turinys) praėjus 4 savaitėms po prieš tai buvusios dozės, toliau leidžiama kas 4 savaites. • 80 kg ar daugiau sveriantiems pacientams leidžiama 100 mg (2 užpildytų švirkštų turinys) praėjus 4 savaitėms po prieš tai buvusios dozės, toliau leidžiama kas 4 savaites.

Gydytojas Jums pasakys, kokią dozę vartoti.

Kaip Simponi vartojamas

- Simponi vartojamas injekcijomis po oda.
- Pradžioje Jūsų gydytojas arba slaugytoja gali suleisti Simponi. Tačiau, Jūs ir Jūsų gydytojas gali nuspręsti, kad Jūs galite susileisti Simponi. Tuo atveju, Jūs būsite apmokytas, kaip susileisti Simponi.

Pasitarkite su gydytoju, jei turite bet kokių klausimų, susijusių su injekcijos susileidimu. Šio lapelio pabaigoje rasite išsamias „Vartojimo instrukcijas“.

Pavartojus per didelę Simponi dozę

Jei Jūs pavartojote arba Jums buvo suleista per daug Simponi (vieną kartą per daug susileidus ar per dažnai), nedelsiant pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Visada su savimi pasiimkite išorinę pakuotę, net jei ji tuščia, ir pakuotės lapelį.

Pamiršus pavartoti Simponi

Jei planuotą dieną pamiršote susileisti Simponi, susileiskite užmirštą dozę, kai tik prisiminsite.

Negalima vartoti dvigubos dozės, norint kompensuoti praleistą dozę.

Kada leisti kitą dozę:

- Jei pavėlavote mažiau nei 2 savaites, susileiskite užmirštą dozę, kai tik prisiminsite, ir laikykitės iš pradžių nustatyto grafiko.
- Jei pavėlavote daugiau nei 2 savaites, susileiskite užmirštą dozę, kai tik prisiminsite, ir pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, kada Jums reikia susileisti kitą dozę.

Jei nesate tikri, ką daryti, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nustojus vartoti Simponi

Jei svarstote nutraukti Simponi vartojimą, pirmiausia pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Kai kuriems pacientams gali pasireikšti sunkūs nepageidaujami reiškiniai ir gali reikėti gydymo. Vartojantiems 100 mg dozę kyla didesnis kai kurių šalutinių reiškinių pavojus, lyginant su vartojančiais 50 mg dozę pacientais. Nepageidaujami reiškiniai gali pasireikšti praėjus kelioms mėnesiams po paskutinės injekcijos.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pastebėjote šiuos sunkius šalutinius Simponi poveikius, kurie gali būti:

- **alerginės reakcijos, kurios gali būti sunkios arba, retai, pavojingos gyvybei (retos).** Alerginės reakcijos požymiai gali būti veido, lūpų, burnos ar gerklės sutinimas, kuris gali pasunkinti rijimą ar kvėpavimą, odos išbėrimas, pūklės, rankų, kojų ar čiurnų sutinimas. Kai kurios iš šių reakcijų pasireiškė po pirmosios Simponi injekcijos.
- **sunkios infekcijos (tarp jų TB, bakterinės infekcijos, įskaitant sunkias kraujo infekcijas ir plaučių uždegimą, sunkias grybelines infekcijas ir kitas oportunistines infekcijas) (dažnos).** Infekcijos požymiai gali būti karščiavimas, nuovargis, (nepraeinantis) kosulys, dusulys, į gripą panašūs simptomai, svorio netekimas, naktinis prakaitavimas, viduriavimas, žaizdos, dantų problemos ir deginimo pojūtis šlapinant.
- **hepatito B viruso infekcijos reaktyvacija (atsinaujinimas), jeigu Jūs esate viruso nešiotojas arba anksčiau esate sirgęs hepatitu B (reti).** Požymiai gali būti odos ir akių pageltimas, tamsiai rudos spalvos šlapimas, dešinės pilvo pusės skausmas, karščiavimas, pykinimas, vėmimas ir labai didelio nuovargio pojūtis.
- **nervų sistemos liga, tokia kaip išsėtinė sklerozė (retai).** Nervų sistemos ligos požymiai gali būti regėjimo pokyčiai, rankų ar kojų silpnumas, bet kurios kūno dalies nutirpimas ar dilgsėjimas.
- **limfmazgių vėžys (limfoma) (retai).** Limfomos požymiai gali būti limfmazgių patinimas, kūno svorio kritimas ar karščiavimas.
- **širdies nepakankamumas (retai).** Širdies nepakankamumo požymiai gali būti dusulys ar pėdų patinimas.
- **imuninės sistemos sutrikimų požymiai, vadinami:**
 - **vilkligė (retai).** Simptomai gali būti sąnarių skausmas arba skruostų ar rankų bėrimas, kuris yra jautrus saulei;
 - **sarkoidoze (retai).** Simptomai gali būti nuolatinis kosulys, dusulys, krūtinės skausmas, karščiavimas, limfmazgių patinimas, kūno masės mažėjimas, bėrimai odoje ar neryškus matymas.
- **smulkiųjų kraujagyslių patinimas (vaskulitas) (retai).** Simptomai gali būti karščiavimas, galvos skausmas, kūno masės mažėjimas, prakaitavimas naktimis, bėrimas ir nervų sistemos sutrikimai, tokie kaip nutirpimas ir dilgsėjimo pojūtis.

- **odos vėžys (nedažnai).** Odos vėžio simptomai gali būti Jūsų odos išvaizdos pokyčiai arba išaugos odoje.
- **kraujo liga (dažnai).** Kraujo ligos požymiai gali būti nepraeinantis karščiavimas, labai lengvai atsirandanti kraujosruva ar kraujavimas, labai išblyškusių žmogaus išvaizda.
- **kraujo vėžys (leukemija) (retai).** Leukemijos simptomai gali būti karščiavimas, nuovargis, dažnos infekcijos, lengvai atsirandanti kraujosruva bei prakaitavimas naktimis.

Pastebėję bet kurį iš aukščiau paminėtų požymių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Vartojant Simponi, buvo pastebėti dar ir tokie šalutiniai poveikiai:

Labai dažni šalutiniai poveikiai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- Viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, gerklės skausmas ar užkimimas, sloga.

Dažni šalutiniai poveikiai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- Nenormalūs kepenų tyrimai (padidėję kepenų fermentų kiekiai), randami gydytojui tiriant kraujo mėginius
- Apsvaigimo jausmas
- Galvos skausmas
- Nutirpimo arba dilgčiojimo jausmas
- Paviršinės grybelinės infekcijos
- Pūlinys
- Bakterinės infekcijos (tokios kaip celiulitas)
- Mažas raudonųjų kraujo kūnelių skaičius
- Mažas baltųjų kraujo kūnelių skaičius
- Teigiamas vilkligės kraujo tyrimas
- Alerginės reakcijos
- Nevirškinimas
- Pilvo skausmas
- Pykinimas
- Gripas
- Bronchitas
- Sinusų infekcija
- Pūslelinė
- Aukštas kraujospūdis
- Karščiavimas
- Astma, dusulys, švokštimas
- Skrandžio ir žarnyno sutrikimai, tarp jų skrandžio sienelės ir žarnų uždegimas, kuris gali sukelti karščiavimą
- Burnos skausmas ir opelės
- Injekcijos vietos reakcijos (taip pat paraudimas, sukietėjimas, skausmas, kraujosruva, niežėjimas, dilgčiojimas ir sudirginimas)
- Plaukų slinkimas
- Odos bėrimas ir niežėjimas
- Nemiga
- Depresija
- Silpnumas
- Kaulų lūžiai
- Diskomfortas krūtinėje.

Nedažni šalutiniai poveikiai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- Inkstų infekcija
- Vėžys, įskaitant odos vėžį, arba nevėžinės išaugos arba gumbai, įskaitant odos apgamus
- Pūslės odoje
- Sunki organizme išplitusi infekcija (sepsis), kuri kartais gali pasireikšti sumažėjusiu kraujospūdžiu (septinis šokas)

- Psoriazė (įskaitant delnų ir/arba padų ir/arba odos pūslių formą)
- Mažas trombocitų skaičius
- Mažas trombocitų, raudonųjų ir baltųjų kraujo kūnelių skaičius
- Skydliaukės sutrikimai
- Cukraus kiekio kraujyje padidėjimas
- Cholesterolio kiekio kraujyje padidėjimas
- Pusiausvyros sutrikimai
- Regėjimo sutrikimai
- Akies uždegimas (konjunktyvitas)
- Akies alergija
- Nereguliaraus širdies plakimo pojūtis
- Širdies kraujagyslių susiaurėjimas
- Kraujo krešuliai
- Karščio pylimas
- Vidurių užkietėjimas
- Lėtinė uždegiminė plaučių būklė
- Rūgšties atpylimas
- Tulžies pūslės akmenys
- Kepenų sutrikimai
- Krūties sutrikimai
- Menstruacijų sutrikimai.

Reti šalutiniai poveikiai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1000 asmenų):

- Kaulų čiulpų negebėjimas pagaminti kraujo ląstelių
- Labai sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių skaičius
- Sąnarių ar aplinkinių audinių infekcija
- Pablogėjęs gijimas
- Vidaus organų kraujagyslių uždegimas
- Leukemija
- Melanoma (tam tikro tipo odos vėžys)
- Merkel'io ląstelių karcinoma (tam tikro tipo odos vėžys)
- Lichenoidinės reakcijos (niežintis rausvai violetinis odos išbėrimas ir (arba) į siūlus panašios baltai pilkos linijos gleivinės paviršiuje)
- Žvynuota, besilupanti oda
- Imuninis sutrikimas, galintis paveikti Jūsų plaučius, odą ar limfinius mazgus (dažniausiai pasireiškia kaip sarkoidozė)
- Rankų ir kojų pirštų spalvos pakitimas ir skausmas
- Skonio sutrikimai
- Šlapimo pūslės sutrikimai
- Inkstų veiklos sutrikimai
- Odos kraujagyslių uždegimas, kuris pasireiškia išbėrimu.

Nepageidaujami reiškiniai, kurių dažnis nežinomas:

- Retas kraujo vėžys (hepatospleninė T-ląstelių limfoma), kuriuo serga dažniausia jauni žmonės
- Kapoši sarkoma – retos rūšies vėžys, kuriuo susergama užsikrėtus žmogaus pūslelinės (herpes) - 8 virusu. Kapoši sarkoma dažniausiai pasireiškia kaip rausvi odos pažeidimai.
- Ligos, vadinamos dermatomiozitu (pasireiškia odos išbėrimu ir raumenų silpnumu), pasunkėjimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Simponi

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant etiketės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.
- Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
- Šį vaistą vieną kartą taip pat galima laikyti ne šaldytuve ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje iki 30 dienų trukmės laikotarpiu, tačiau neviršijant pradinio ant dėžutės nurodyto tinkamumo laiko. Ant dėžutės užrašykite naują tinkamumo laiką, nurodydami metus, mėnesį ir dieną (neviršijant 30 dienų nuo vaisto išėmimo iš šaldytuvo datos). Jeigu vaistas sušilo iki kambario temperatūros, jo negalima grąžinti į šaldytuvą. Jeigu vaistas nebuvo suvartotas iki naujos tinkamumo laiko datos arba ant dėžutės išspausdintos tinkamumo laiko datos (priklausomai nuo to, kuri data ankstesnė), šį vaistą reikia išmesti.
- Jeigu pastebite, kad skystis nėra skaidrus ar gelsvas, yra drumstas, jame yra priemaišų, tuomet šio vaisto nevartokite.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Simponi sudėtis

Veiklioji medžiaga yra golimumabas. Viename 0,5 ml užpildytame švirkšte yra 50 mg golimumabo. Pagalbinės medžiagos yra sorbitolis (E420), histidinas, histidino hidrochloridas monohidratas, polisorbatas 80 (E433) ir injekcinis vanduo. Daugiau informacijos apie sorbitolį (E420) ir polisorbatą 80 (E433) pateikiama 2 skyriuje.

Simponi išvaizda ir kiekis pakuotėje

Simponi tiekiamas injekcinio tirpalo pavidalu vienkartinio vartojimo užpildytais švirkštais. Simponi tiekiamas pakuotėmis, kuriose yra 1 užpildytas švirkštas, ir sudėtinėmis pakuotėmis, kuriose yra 3 (3 pakuotės po 1) užpildyti švirkštai. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Tirpalas yra skaidrus arba truputį opalinis (turintis panašų į perlo žvilgėjimą), bespalvis arba gelsvas, ir jame gali būti keletas mažų permatomų arba baltų baltymo dalelių. Nevartokite Simponi, jei tirpalo spalva pakitusi, jis yra drumzlinas ar matosi priemaišų dalelės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

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

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

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>

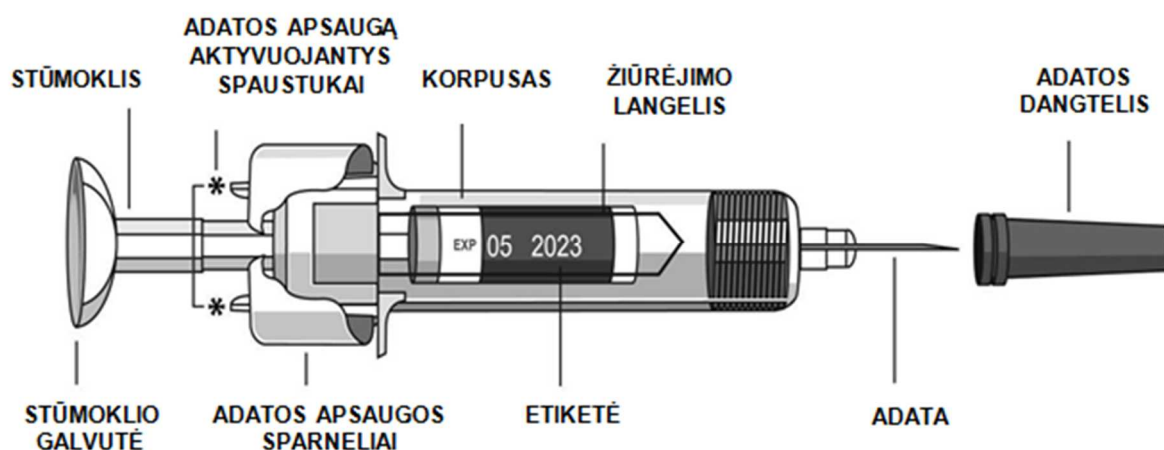
VARTOJIMO INSTRUKCIJOS

Jei norėtumėte susileisti Simponi, sveikatos priežiūros specialistas Jus turi apmokyti, kaip paruošti injekciją ir susileisti. Jei Jūs nebuvote apmokytas, kreipkitės į gydytoją, slaugytoją ar vaistininką, kad būtų paskirtas mokymų sesijos laikas.

Šioje instrukcijoje:

1. Užpildyto švirkšto paruošimas vartojimui
2. Injekcijos vietos pasirinkimas ir paruošimas
3. Vaisto suleidimas
4. Po suleidimo

Toliau esančioje schemoje (žr. 1 pav.) matosi, kaip atrodo užpildytas švirkštas.



1 pav.

1. Užpildyto švirkšto paruošimas vartojimui

Užpildytą švirkštą laikykite už švirkšto korpuso

- Nelaikykite už stūmoklio galvutės, stūmoklio, adatos apsaugos sparnelių ar adatos dangtelio.
- Niekada stūmoklio netraukite atgal.
- Niekada nepurtykite užpildyto švirkšto.
- Nenuimkite adatos dangtelio nuo užpildyto švirkšto, kol nenurodyta tai padaryti.
- Nelieskite adatos apsaugą aktyvuojančių spaustukų (1 paveikslėlyje pažymėtų *), kad adata per anksti nebūtų uždengta adatos apsauga.

Patikrinkite užpildytų švirkštų skaičių

Patikrinkite užpildytus švirkštus ir įsitikinkite, kad:

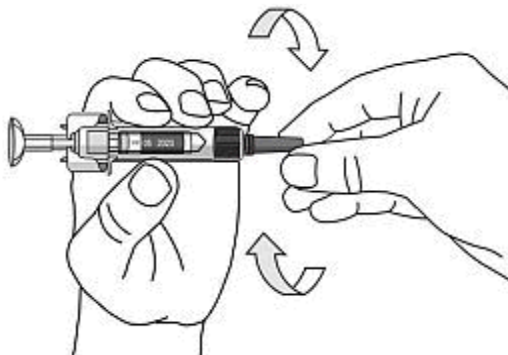
- užpildytų švirkštų skaičius ir stiprumas yra teisingi;
 - jeigu Jūsų dozė yra 50 mg, gausite vieną 50 mg užpildytą švirkštą;
 - jeigu jūsų dozė yra 100 mg, gausite du 50 mg stiprumo užpildytus švirkštus ir turėsite susileisti dvi injekcijas. Pasirinkite joms dvi skirtingas kūno vietas (pvz., viena injekcija į dešiniąją šlaunį, o kita injekcija į kairiąją šlaunį) ir susileiskite abi injekcijas viena po kitos.
 - jeigu Jūsų dozė yra 200 mg, gausite keturis 50 mg užpildytus švirkštus ir turėsite susileisti keturias injekcijas. Pasirinkite joms skirtingas kūno vietas ir susileiskite šias injekcijas viena po kitos.

Patikrinkite tinkamumo laiką (žr. 2 pav.)

- Patikrinkite atspausdintą ar užrašytą ant dėžutės tinkamumo laiką.
- Patikrinkite ant etiketės tinkamumo laiką (nurodytą po „EXP“), žiūrėdami pro žiūrėjimo langelį, esantį užpildyto švirkšto korpuse.

- Jei per žiūrėjimo langelį tinkamumo laiko nematote, užpildytą švirkštą laikykite už korpuso ir sukite adatos dangtelį, kad tinkamumo data pasirodytų žiūrėjimo langelyje.

Nenaudokite užpildyto švirkšto, jei tinkamumo laikas yra pasibaigęs. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės atspausdinto tinkamumo laiko mėnesio dienos. Pagalbos kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.



2 pav.

Palaukite 30 minučių, kad užpildytas švirkštas sušiltų iki kambario temperatūros

- Tinkamos injekcijos užtikrinimui, išėmę iš dėžutės, užpildytą švirkštą 30 minučių palikite kambario temperatūroje vaikams nepasiekiamoje vietoje.

Nešildykite užpildyto švirkšto jokiais kitais būdais (pvz., nešildykite mikrobangų krosnelėje arba karštame vandenyje).

Nenuimkite užpildyto švirkšto adatos apsaugos, kol švirkštas šyla iki kambario temperatūros.

Pasiruoškite kitas priemones

Kol laukiate, galite pasiruošti kitas priemones – alkoholiu suvilgytą tamponą, vatos gumulėlius ar marlę ir konteinerį aštriems daiktams laikyti.

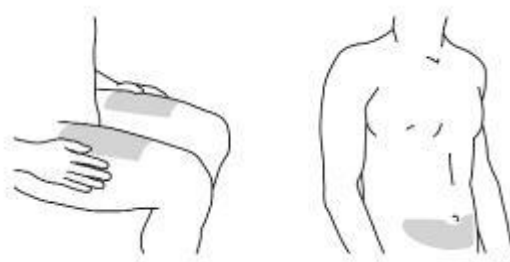
Patikrinkite užpildytame švirkšte esantį skystį

- Užpildytą švirkštą laikykite už jo korpuso uždengta adata žemyn.
- Pažiūrėkite į skystį per užpildyto švirkšto žiūrėjimo langelį ir įsitikinkite, ar jis yra skaidrus arba truputį opalinis (žvilga panašiai kaip perlas) ir bespalvis arba gelsvas. Tirpalas gali būti vartojamas, jeigu jame yra keletas mažų permatomų arba baltų baltymo dalelių.
- Jei per žiūrėjimo langelį skysčio nematote, užpildytą švirkštą laikykite už jo korpuso ir sukite adatos dangtelį, kad tirpalas pasirodytų žiūrėjimo langelyje (žr. 2 pav.).

Nenaudokite užpildyto švirkšto, jei skystis yra kitokios spalvos, drumstas ar jame yra didesnių dalelių. Jei taip atsitinka, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

2. Injekcijos vietos pasirinkimas ir paruošimas (žr. 3 paveikslėlį)

- Jūs dažniausiai vaistą leidžiate į priekinę vidurinę šlaunies dalį.
- Taip pat galima leisti į apatinę pilvo dalį žemiau bambos, išskyrus maždaug 5 cm po pat bambą.
- Negalima leisti į tas vietas, kur oda yra jautri, yra kraujosruvų, raudona, žvynuota, kieta ar yra randų, tempimo žymių.
- Jeigu vienu kartu reikia susileisti keletą injekcijų, jos turi būti leidžiamos į skirtingas kūno vietas.



3 pav.

Injekcijos vietos parinkimas (slaugytojams) (žr. 4 pav.)

- Jei slaugytojas Jums leidžia injekciją, jie taip pat gali leisti į žasto išorinę pusę.
- Galima leisti į visas minėtas kūno vietas, neatsižvelgiant į kūno tipą ar dydį.



4 pav.

Injekcijos vietos paruošimas

- Gera nusiplaukite rankas su muilu ir šiltu vandeniu.
- Nuvalykite injekcijos vietą su alkoholiu suvilgytu tamponu.
- Leiskite odai nudžiūti prieš leidžiant. Švarios vietos nevėduokite ir nepūskite. Nebelieskite tos vietos prieš leidžiant.

3. Vaisto suleidimas

Adatos dangtelio negalima nuimti tol, kol Jūs nesate pasiruošę leisti vaisto. Nuėmus adatos dangtelį, vaistas turi būti suleistas per 5 min.

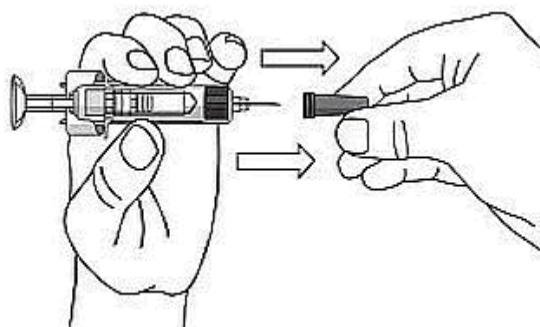
Nuimant adatos dangtelį, nelieskite stūmoklio.

Nuimkite adatos dangtelį (žr. 5 pav.)

- Kai esate pasiruošę leisti, viena ranka laikykite užpildyto švirkšto korpusą.
- Tiesiai patraukite adatos dangtelį ir jį po vaisto suleidimo išmeskite. Tai darydami nelieskite stūmoklio.
- Užpildytame švirkšte galite pastebėti oro burbuliuką arba skysčio lašą ant adatos galo. Tai normalu ir jų pašalinti nereikia.
- Nuėmus adatos dangtelį, greitai suleiskite dozę.

Nelieskite adatos ir ja neprisilieskite jokio paviršiaus.

Nenaudokite užpildyto švirkšto, jei jis nukrito būdamas be adatos dangtelio. Jei taip atsitinka, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.



5 pav.

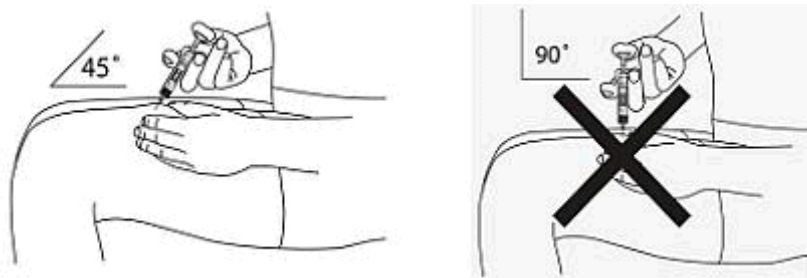
Užpildyto švirkšto padėtis leidžiant

- Užpildyto švirkšto korpusą laikykite viena ranka tarp viduriniojo bei rodomojo piršto ir uždėkite nykštį ant stūmoklio galvutės viršaus, o kita ranka švelniai suimkite anksčiau nuvalytą odą. Laikykite tvirtai.

Niekada nepatraukite stūmoklio atgal.

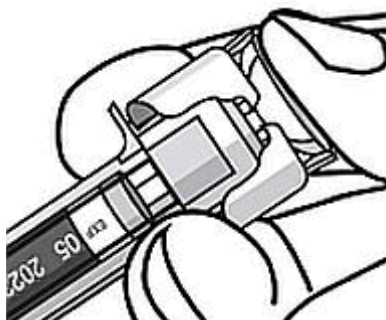
Suleiskite vaistą

- Pridėkite adatą apytikriai 45° kampu prie suimtos odos. Vienu greitu judesiu įbeskite adatą pro odą, kiek ji telpa (žr. 6 pav.).



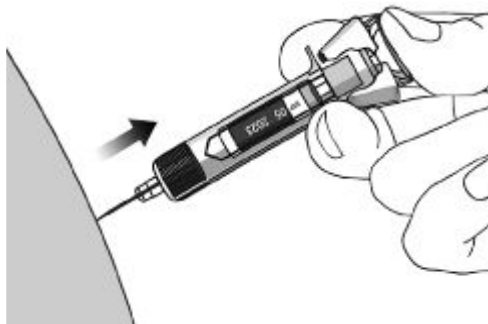
6 pav.

- Visą vaistą suleiskite stumdami stūmoklį, kol stūmoklio galvutė atsiduria tarp adatos apsaugos sparnelių (žr. 7 pav.).



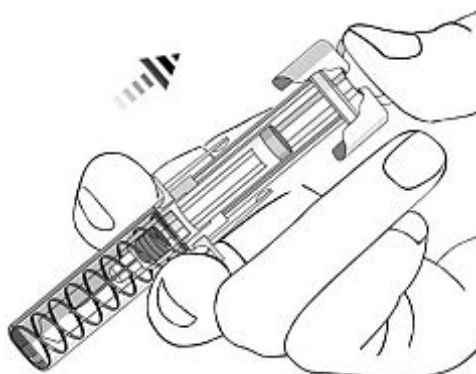
7 pav.

- Kai stūmoklis sustumtas tiek, kiek galima, toliau spauskite stūmoklio galvutę ir iš odos ištraukite adatą (žr. 8 pav.).



8 pav.

- Lėtai nuimkite nykštį nuo stūmoklio ir leiskite tuščiam švirkštui judėti, kol visa adata bus uždengta adatos apsauga, kaip parodyta 9 pav.



9 pav.

4. Po suleidimo

Panaudokite vatos gumulėlius arba marlę

- Injekcijos vietoje gali būti truputis kraujo arba skysčio. Tai normalu.
- Vatos gumulėliu arba marle galite užspausti injekcijos vietą ir palaikykite 10 sekundžių.
- Jei reikia, injekcijos vietą galite užklijuoti mažu pleistriuku.

Odos netrinkite.

Išmeskite užpildytą švirkštą (žr. 10 pav.)

- Iš karto įdėkite savo užpildytą švirkštą į aštriems daiktams skirtą konteinerį. Įsitikinkite, kad konteinerį išmetate, kaip nurodė gydytojas ar slaugytoja.

Nebandykite vėl uždengti adatos.

Niekada nebandykite dar kartą panaudoti užpildytą švirkštą dėl savo pačių bei kitų saugumo ir sveikatos.

Jeigu jaučiate, kad leidžiant kažkas vyko netinkamai arba abejojate, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.



10 pav.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Simponi 100 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje golimumabas (*golimumabum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Jūsų gydytojas Jums taip pat duos Paciento kortelę, kurioje yra svarbios saugumo informacijos, kurią Jums reikia žinoti prieš pradėdant gydymą ir gydant Simponi.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Simponi ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Simponi
3. Kaip vartoti Simponi
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Simponi
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Simponi ir kam jis vartojamas

Simponi sudėtyje yra veikliosios medžiagos, vadinamos golimumabu.

Simponi priklauso vaistų, vadinamų „TNF blokatoriais“, grupei. Jis vartojamas **suaugusiesiems** gydyti šias uždegimines ligas:

- Reumatoidinį artritą
- Psoriazinį artritą
- Ašinį spondiloartritą, įskaitant ankilozinį spondilitą ir neradiografinį ašinį spondiloartritą
- Opinį kolitą.

Simponi veikia blokuodamas baltymo, vadinamo „tumoro nekrozės faktoriumi alfa“ (TNF- α), poveikį. Šis baltymas dalyvauja organizmo uždegiminiuose procesuose, o jo blokavimas gali sumažinti uždegimą Jūsų organizme.

Reumatoidinis artritas

Reumatoidinis artritas yra uždegiminė sąnarių liga. Jeigu Jums yra aktyvus reumatoidinis artritas, Jums pirmiausia bus skiriami kiti vaistai. Jei atsakas, gydant tais vaistais, nepakankamai geras, Jums gali būti skiriama Simponi kartu su kitu vaistu, vadinamu metotreksatu, kad:

- Palengvintų Jūsų ligos požymius ir simptomus.
- Sulėtintų Jūsų kaulų ir sąnarių pažeidimo greitį.
- Pagerintų Jūsų fizinę funkciją.

Psoriazinis artritas

Psoriazinis artritas yra uždegiminė sąnarių liga, dažniausiai lydimą žvynelinės – uždegiminės odos ligos. Jeigu Jums yra aktyvus psoriazinis artritas, Jums pirmiausia bus skiriami kiti vaistai. Jei atsakas, gydant tais vaistais, nepakankamai geras, Jums gali būti skiriamas Simponi, kad:

- Palengvintų Jūsų ligos požymius ir simptomus;
- Sulėtintų Jūsų kaulų ir sąnarių pažeidimą;
- Pagerintų Jūsų fizinę funkciją.

Ankilozinis spondilitas ir neradiografinis ašinis spondiloartritas

Ankilozinis spondilitas ir neradiografinis ašinis spondiloartritas yra uždegiminės stuburo ligos. Jeigu sergate ankiloziiniu spondilitu arba neradiografiniu ašiniu spondiloartritu, Jums pirmiausia bus skiriami kiti vaistai. Jeigu atsakas gydant tais vaistais būtų nepakankamai geras, Jums gali būti skiriamas Simponi, kad:

- Palengvintų Jūsų ligos požymius ir simptomus.
- Pagerintų Jūsų fizinę funkciją.

Opinis kolitas

Opinis kolitas yra uždegiminė storosios žarnos liga. Jeigu sergate opiniu kolitu, Jums pirmiausia bus skiriami kiti vaistai. Jeigu atsakas į gydymą šiais vaistais nebus pakankamas, ligos gydymui Jums bus paskirtas Simponi.

2. Kas žinotina prieš vartojant Simponi

Simponi vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) golimumabui arba bet kuriai pagalbinei Simponi medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu sergate tuberkulioze (TB) ar kita sunkia infekcija;
- jeigu Jums yra vidutinio sunkumo ar sunkus širdies nepakankamumas.

Jei nesate tikri, ar visa tai, kas išvardyta aukščiau, Jums tinka, prieš vartodami Simponi pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Simponi.

Infekcijos

Nedelsiant pasakykite savo gydytojui, jei Jums jau yra infekcija arba atsiranda bet kokie infekcijos simptomai gydant ar baigus gydymą Simponi. Infekcijos simptomai yra karščiavimas, kosulys, dusulys, į gripą panašūs simptomai, viduriavimas, žaizdos, dantų problemos ar deginimo pojūtis šlapinantis.

- Vartojant Simponi, Jūs galite būti imlesnis infekcijoms.
- Infekcijos gali progresuoti greičiau ir gali būti sunkesnės. Be to, gali iš naujo pasireikšti buvusios infekcijos.

Tuberkuliozė (TB)

Nedelsiant pasakykite savo gydytojui, jei gydymo metu arba baigus gydymą, atsiranda TB simptomų. TB simptomai yra nepraeinantis kosulys, svorio netekimas, nuovargis, karščiavimas arba naktinis prakaitavimas.

- Buvo gauta pranešimų apie TB atvejus pacientams, gydytiems Simponi, retais atvejais ir apie pacientus, jau gydomus vaistais nuo TB. Jūsų gydytojas patikrins, ar nesergate TB. Jūsų gydytojas įrašys šiuos tyrimus į Paciento kortelę.
- Labai svarbu, kad Jūs pasakytumėte savo gydytojui, jei kada nors sirgote TB arba turėjote artimą kontaktą su asmeniu, kuris sirgo TB.
- Jei Jūsų gydytojas mano, kad Jums yra TB rizika, Jūs galite būti gydomas vaistais nuo TB prieš pradėdami vartoti Simponi.

Hepatito B virusas (HBV)

- Prieš vartodami Simponi, pasakykite savo gydytojui, jei Jūs esate HBV nešiotojas arba sergate ar sirgote hepatitu B;
- Jeigu manote, kad Jums galėtų kilti pavojus užsikrėsti HBV, pasakykite savo gydytojui;
- Gydytojas ištirs Jus dėl HBV infekcijos;

- Gydymas TNF blokatoriais, tokiais kaip Simponi, gali sukelti HBV atsinaujinimą pacientams, nešiojantiems šį virusą, kuris, kai kuriais atvejais, gali būti pavojingas gyvybei.

Invazinės grybelinės infekcijos

Jei gyvenote arba keliavote po regionus, kur infekcijos, sukeliamos specifinių tipų grybelių, galinčių paveikti plaučius ar kitas kūno dalis (vadinamos histoplazmoze, kokcidioidomikoze ar blastomikoze) yra dažnos, nedelsiant pasakykite savo gydytojui. Paklauskite savo gydytojo, jei nežinote, ar šios infekcijos yra dažnos regione, kuriame gyvenote arba keliavote.

Vėžys ir limfoma

Prieš pradėdant vartoti Simponi, pasakykite gydytojui, jei Jums kada nors buvo diagnozuota limfoma (kraujo vėžio tipas) ar koks kitas vėžys.

- Jei vartojate Simponi ar kitus TNF blokatorius, Jums gali padidėti limfomos ar kito vėžio atsiradimo rizika.
- Pacientams, sergantiems sunkiu reumatoidiniu artritu ir kitomis uždegiminėmis ligomis ir kuriems liga ilgai tęsiasi, limfomos atsiradimo rizika gali būti didesnė nei vidutinė.
- Yra pasitaikę vėžio, įskaitant neįprastus tipus, atvejų vaikų ir paauglių, vartojančių TNF blokatorius, tarpe. Kai kurie atvejai buvo mirtini.
- Kitais TNF blokuojančiais vaistais gydytiems pacientams yra pastebėti reti specifinės ir sunkios limfomos atvejai, vadinami hepatosplenine T-ląstelių limfoma. Dauguma šių pacientų buvo paaugliai arba jauni suaugę vyrai. Šio tipo vėžys dažniausiai baigiasi mirtimi. Beveik visi šie pacientai taip pat vartojo vaistų, vadinamų azatioprinu ar 6-merkaptopurinu. Pasakykite gydytojui, jeigu kartu su Simponi vartojate azatioprino arba 6-merkaptopurino.
- Pacientams, kurie serga sunkia nepraėinančia astma, lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL) arba daug rūko, bei gydomiems Simponi, padidėja vėžio rizika. Jei sergate sunkia nepraėinančia astma, LOPL ar daug rūkote, turite aptarti su gydytoju, ar gydymas TNF blokatoriais Jums yra tinkamas.
- Kai kurie golimumabu gydyti pacientai susirgo tam tikros formos odos vėžiu. Gydomo metu arba po jo pabaigos pastebėję bet kokių odos išvaizdos pokyčių ar išaugų ant odos, pasakykite savo gydytojui.

Širdies nepakankamumas

Nedelsiant pasakykite gydytojui, jei Jums pasireiškia nauji ar pablogėja esami širdies nepakankamumo simptomai. Širdies nepakankamumo simptomai yra dusulys arba pėdų sutinimas.

- Vartojant TNF blokatorius, įskaitant Simponi, buvo gauta pranešimų apie naujus ar pasunkėjusio stazinio širdies nepakankamumo atvejus. Kai kurie iš jų baigėsi pacientų mirtimi.
- Jei Jums yra lengvas širdies sutrikimas ir esate gydomas Simponi, gydytojas turi Jus atidžiai stebėti.

Nervų sistemos liga

Nedelsiant pasakykite savo gydytojui, jei Jums kada nors buvo diagnozuota ar atsirado demielinizuojančios ligos, pvz., išsėtinės sklerozės, simptomai. Simptomai yra regėjimo pakitimai, silpnumas rankose ar kojose, bet kurios kūno dalies sustingimas ar dilgčiojimas. Gydytojas nuspręs, ar Jums skirti Simponi.

Operacijos ar dantų procedūros

- Pasakykite savo gydytojui, jei Jums bus atliekamos bet kokios operacijos ar dantų procedūros.
- Procedūrą atliekančiam chirurgui ar odontologui pasakykite, kad vartojate Simponi parodydami jiems Paciento kortelę.

Autoimuninė liga

Pasakykite savo gydytojui, jei Jums pasireiškia ligos, vadinamos vilklige, simptomai. Simptomai yra nepraėinantis bėrimas, karščiavimas, sąnarių skausmas ir nuovargis.

- Retais atvejais žmonėms, gydytiems TNF blokatoriais, išsivystė vilkligė.

Kraujo ligos

Kai kurių pacientų organizme gali pasigaminti nepakankamai kraujo kūnelių, kurie padeda kovoti su infekcijomis ar padeda kraujui krešėti. Jei Jums atsiranda nepraeinantis karščiavimas, kraujosruva ar kraujavimas arba jei atrodo labai išbalę, nedelsiant skambinkite savo gydytojui. Jūsų gydytojas gali nuspręsti nutraukti gydymą.

Jei nesate tikri, ar visa, kas išvardyta anksčiau, Jums tinka, prieš vartodami Simponi pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Skiepai

Pasakykite savo gydytojui, jei Jūs buvote paskiepytas ar turite būti skiepijamas.

- Vartojant Simponi, Jūs negalite būti skiepijamas tam tikromis (gyvomis) vakcinomis.
- Kai kurios vakcinos gali sukelti infekcijas. Jeigu vartosite Simponi nėštumo metu, Jūsų naujagimiui maždaug šešis mėnesius po paskutinės nėštumo metu suvartotos dozės gali būti padidėjęs infekcijų pavojus. Būtinai pasakykite savo vaiko gydytojui ar kitam sveikatos priežiūros specialistui, kad vartojate Simponi, ir jis nuspręs, kada reikės Jūsų vaiką skiepyti tam tikra vakcina.

Infekcinės kilmės vaistinės medžiagos

Pasitarkite su savo gydytoju, jeigu neseniai buvote gydytas arba Jus planuojama gydyti infekcinės kilmės vaistine medžiaga (pvz., BCG, kurią instiliuojant gydomas vėžys).

Alerginės reakcijos

Jeigu pavartojus Simponi Jums išsivystė alerginės reakcijos simptomai, nedelsdami pasakykite savo gydytojui. Alerginės reakcijos simptomai gali būti veido, lūpų, burnos ar gerklės patinimas, galintis pasunkinti kvėpavimą ar rijimą, odos išbėrimas, dilgėlinė, rankų, pėdų ar kulkšnių patinimas.

- Kai kurios iš šių reakcijų gali būti sunkios arba, retai, pavojingos gyvybei.
- Kai kurios iš šių reakcijų pasireiškė po pirmojo Simponi pavartojimo.

Vaikams ir paaugliams

Simponi 100 mg užpildytas švirkštiklis nerekomenduojamas vartoti vaikams ir paaugliams (jaunesniems nei 18 metų).

Kiti vaistai ir Simponi

- Jeigu vartojate, neseniai vartojote ar galbūt vartosite kitų vaistų, tarp jų bet kokių vaistų reumatoidiniam artritui, psoriaziniam artritui, ankilozuojančiam spondilitui, neradiografiniam ašiniam spondiloartritui ar opiniam kolitui gydyti, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.
- Negalima vartoti Simponi kartu su vaistais, kurių veikliosios medžiagos yra anakinra arba abataceptas. Šie vaistai vartojami gydyti reumatines ligas.
- Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, kurie veikia Jūsų imuninę sistemą, pasakykite savo gydytojui arba vaistininkui.
- Gydymo Simponi metu Jūs negalima skiepyti tam tikromis (gyvomis) vakcinomis.

Jei nesate tikri, ar visa, kas išvardyta anksčiau, Jums tinka, prieš vartodami Simponi pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Prieš pradėdant vartoti Simponi, pasitarkite su gydytoju, jeigu:

- esate nėščia arba planuojate pastoti vartojant Simponi. Turima nedaug informacijos apie šio vaisto poveikį nėščioms moterims. Jei Jūs esate gydoma Simponi, Jūs turite vengti pastoti vartojant tinkamą kontracepciją gydymo metu ir mažiausiai 6 mėnesius po paskutinės Simponi injekcijos. Simponi nėštumo metu turi būti vartojamas tik tuomet, jeigu tai tikrai reikalinga.
- Prieš pradėdant žindyti turi būti praėję mažiausiai 6 mėnesiai po paskutinio gydymo Simponi. Jūs turite nustoti žindyti, jei Jums bus skiriamas Simponi.

- Jeigu vartosite Simponi nėštumo metu, Jūsų naujagimiui gali būti padidėjęs infekcijų pavojus. Būtinai pasakykite prieš skiepijant savo vaiko gydytojui ar kitam sveikatos priežiūros specialistui, kad vartojate Simponi (daugiau informacijos rasite skyriuje apie skiepijimą). Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Simponi Jūsų gebėjimą vairuoti ir naudotis įrankiais ar mechanizmais veikia silpnai. Nepaisant to, pavartojus Simponi, gali atsirasti galvos svaigimas. Jei taip atsitinka, nevairuokite ar nenaudokite jokių įrankių arba mechanizmų.

Simponi sudėtyje yra latekso, sorbitolio ir polisorbato

Jautrumas lateksui

Dalyje užpildyto švirkštiklio, adatos dangtelio sudėtyje, yra latekso. Prieš pradėdant vartoti Simponi, pasitarkite su gydytoju, nes lateksas gali sukelti sunkias alergines reakcijas, jei Jūs ar Jūsų globėjas yra alergiškas lateksui.

Sorbitolio netoleravimas

Kiekviename šio vaisto užpildytame švirkštiklyje yra 41 mg sorbitolio (E420).

Polisorbatas 80

Kiekviename šio vaisto užpildytame švirkštiklyje yra 0,15 mg polisorbato 80 (E433). Polisorbatas gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

3. Kaip vartoti Simponi

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kiek Simponi skiriama

Reumatoidinis artritas, psoriazinis artritas ir ašinis spondiloartritas, įskaitant ankilozinį spondilitą ir neradiografinį ašinį spondiloartritą

- Rekomenduojama dozė yra 50 mg kartą per mėnesį, tą pačią kiekvieno mėnesio dieną.
- Pasitarkite su gydytoju, jei vartojate ketvirtą dozę. Jūsų gydytojas nuspręs, ar gydymą Simponi toliau tęsti.
 - Jei sveriate daugiau nei 100 kg, dozė gali būti padidinta iki 100 mg (1 užpildyto švirkštiklio turinys) kartą per mėnesį, tą pačią kiekvieno mėnesio dieną.

Opinis kolitas

- Kiek įprastai reikia vartoti šio vaisto, yra nurodyta toliau pateiktoje lentelėje.

Pradinis gydymas	Pradinė 200 mg (2 užpildytų švirkštiklių turinys) dozė, po jos praėjus 2 savaitėms 100 mg (1 užpildyto švirkštiklio turinys) dozė
Palaikomasis gydymas	• Mažiau kaip 80 kg sveriantiems pacientams leidžiama 50 mg (vartojamas 50 mg užpildyto švirkštiklio arba užpildyto švirkšto turinys) dozė praėjus 4 savaitėms po prieš tai buvusios dozės ir toliau leidžiama kas 4 savaites. Atsižvelgdamas į Simponi poveikį Jums, gydytojas gali paskirti 100 mg dozę (t.y. vieno užpildyto švirkštiklio turinį). • 80 kg ar daugiau sveriantiems pacientams leidžiama 100 mg (1 užpildyto švirkštiklio turinys) dozė praėjus 4 savaitėms po prieš tai buvusios dozės ir toliau leidžiama kas 4 savaites.

Kaip Simponi vartojamas

- Simponi vartojamas injekcijomis po oda.

- Pradžioje Jūsų gydytojas arba slaugytoja gali suleisti Simponi. Tačiau, Jūs ir Jūsų gydytojas gali nuspręsti, kad Jūs galite susileisti Simponi. Tuo atveju, Jūs būsite apmokytas, kaip susileisti Simponi.

Pasitarkite su gydytoju, jei turite bet kokių klausimų, susijusių su injekcijos susileidimu. Šio lapelio pabaigoje rasite išsamias „Vartojimo instrukcijas“.

Pavartojus per didelę Simponi dozę

Jei Jūs pavartojote arba Jums buvo suleista per daug Simponi (vieną kartą per daug susileidus ar per dažnai), nedelsiant pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Visada su savimi pasiimkite išorinę pakuotę, net jei ji tuščia, ir pakuotės lapelį.

Pamiršus pavartoti Simponi

Jei planuotą dieną pamiršote susileisti Simponi, susileiskite užmirštą dozę, kai tik prisiminsite.

Negalima vartoti dvigubos dozės, norint kompensuoti praleistą dozę.

Kada leisti kitą dozę:

- Jei pavėlavote mažiau nei 2 savaites, susileiskite užmirštą dozę, kai tik prisiminsite, ir laikykitės iš pradžių nustatyto grafiko.
- Jei pavėlavote daugiau nei 2 savaites, susileiskite užmirštą dozę, kai tik prisiminsite, ir pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, kada Jums reikia susileisti kitą dozę.

Jei nesate tikri, ką daryti, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nustojus vartoti Simponi

Jei svarstote nutraukti Simponi vartojimą, pirmiausia pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Kai kuriems pacientams gali pasireikšti sunkūs nepageidaujami reiškiniai ir gali reikėti gydymo. Vartojantiems 100 mg dozę kyla didesnis kai kurių šalutinių reiškinių pavojus, lyginant su vartojančiais 50 mg dozę pacientais. Nepageidaujami reiškiniai gali pasireikšti praėjus kelioms mėnesiams po paskutinės injekcijos.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pastebėjote šiuos sunkius šalutinius Simponi poveikius, kurie gali būti:

- **alerginės reakcijos, kurios gali būti sunkios arba, retai, pavojingos gyvybei (retos).** Alerginės reakcijos požymiai gali būti veido, lūpų, burnos ar gerklės sutinimas, kuris gali pasunkinti rijimą ar kvėpavimą, odos išbėrimas, pūkšlės, rankų, kojų ar čiurnų sutinimas. Kai kurios iš šių reakcijų pasireiškė po pirmosios Simponi injekcijos.
- **sunkios infekcijos (tarp jų TB, bakterinės infekcijos, įskaitant sunkias kraujo infekcijas ir plaučių uždegimą, sunkias grybelines infekcijas ir kitas oportunistines infekcijas) (dažnos).** Infekcijos požymiai gali būti karščiavimas, nuovargis, (nepraeinantis) kosulys, dusulys, į gripą panašūs simptomai, svorio netekimas, naktinis prakaitavimas, viduriavimas, žaizdos, dantų problemos ir deginimo pojūtis šlapinantis.
- **hepatito B viruso infekcijos reaktyvacija (atsinaujinimas), jeigu Jūs esate viruso nešiotojas arba anksčiau esate sirgęs hepatitu B (reti).** Požymiai gali būti odos ir akių pageltimas, tamsiai rudos spalvos šlapimas, dešinės pilvo pusės skausmas, karščiavimas, pykinimas, vėmimas ir labai didelio nuovargio pojūtis.
- **nervų sistemos liga, tokia kaip išsėtinė sklerozė (retai).** Nervų sistemos ligos požymiai gali būti regėjimo pokyčiai, rankų ar kojų silpnumas, bet kurios kūno dalies nutirpimas ar dilgsėjimas.

- **limfmazgių vėžys (limfoma) (retai).** Limfomos požymiai gali būti limfmazgių patinimas, kūno svorio kritimas ar karščiavimas.
- **širdies nepakankamumas (retai).** Širdies nepakankamumo požymiai gali būti dusulys ar pėdų patinimas.
- **imuninės sistemos sutrikimų požymiai, vadinami:**
 - **vilklige (retai).** Simptomai gali būti sąnarių skausmas arba skruostų ar rankų bėrimas, kuris yra jautrus saulei;
 - **sarkoidoze (retai).** Simptomai gali būti nuolatinis kosulys, dusulys, krūtinės skausmas, karščiavimas, limfmazgių patinimas, kūno masės mažėjimas, bėrimai odoje ar neryškus matymas.
- **smulkiųjų kraujagyslių patinimas (vaskulitas) (retai).** Simptomai gali būti karščiavimas, galvos skausmas, kūno masės mažėjimas, prakaitavimas naktimis, bėrimas ir nervų sistemos sutrikimai, tokie kaip nutirpimas ir dilgsėjimo pojūtis.
- **odos vėžys (nedažnai).** Odos vėžio simptomai gali būti Jūsų odos išvaizdos pokyčiai arba išaugos odoje.
- **kraujo liga (dažnai).** Kraujo ligos požymiai gali būti nepraeinantis karščiavimas, labai lengvai atsirandanti kraujosruva ar kraujavimas, labai išblyškusių žmogaus išvaizda.
- **kraujo vėžys (leukemija) (retai).** Leukemijos simptomai gali būti karščiavimas, nuovargis, dažnos infekcijos, lengvai atsirandanti kraujosruva bei prakaitavimas naktimis.

Pastebėję bet kurį iš aukščiau paminėtų požymių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Vartojant Simponi, buvo pastebėti dar ir tokie šalutiniai poveikiai:

Labai dažni šalutiniai poveikiai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- Viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, gerklės skausmas ar užkimimas, sloga.

Dažni šalutiniai poveikiai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- Nenormalūs kepenų tyrimai (padidėję kepenų fermentų kiekiai), randami gydytojui tiriant kraujo mėginius
- Apsvaigimo jausmas
- Galvos skausmas
- Nutirpimo arba dilgčiojimo jausmas
- Paviršinės grybelinės infekcijos
- Pūlinys
- Bakterinės infekcijos (tokios kaip celiulitas)
- Mažas raudonųjų kraujo kūnelių skaičius
- Mažas baltųjų kraujo kūnelių skaičius
- Teigiamas vilkligės kraujo tyrimas
- Alerginės reakcijos
- Nevirškinimas
- Pilvo skausmas
- Pykinimas
- Gripas
- Bronchitas
- Sinusų infekcija
- Pūslelinė
- Aukštas kraujospūdis
- Karščiavimas
- Astma, dusulys, švokštimas
- Skrandžio ir žarnyno sutrikimai, tarp jų skrandžio sienelės ir žarnų uždegimas, kuris gali sukelti karščiavimą
- Burnos skausmas ir opelės
- Injekcijos vietos reakcijos (taip pat paraudimas, sukietėjimas, skausmas, kraujosruva, niežėjimas, dilgčiojimas ir sudirginimas)
- Plaukų slinkimas

- Odos bėrimas ir niežėjimas
- Nemiga
- Depresija
- Silpnumas
- Kaulų lūžiai
- Diskomfortas krūtinėje.

Nedažni šalutiniai poveikiai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- Inkstų infekcija
- Vėžys, įskaitant odos vėžį, arba nevėžinės išaugos arba gumbai, įskaitant odos apgamus
- Pūslės odoje
- Sunki organizme išplitusi infekcija (sepsis), kuri kartais gali pasireikšti sumažėjusiu kraujospūdžiu (septinis šokas)
- Psoriazė (įskaitant delnų ir/arba padų ir/arba odos pūslių formą)
- Mažas trombocitų skaičius
- Mažas trombocitų, raudonųjų ir baltųjų kraujo kūnelių skaičius
- Skydliaukės sutrikimai
- Cukraus kiekio kraujyje padidėjimas
- Cholesterolio kiekio kraujyje padidėjimas
- Pusiausvyros sutrikimai
- Regėjimo sutrikimai
- Akies uždegimas (konjunktyvitas)
- Akies alergija
- Nereguliaraus širdies plakimo pojūtis
- Širdies kraujagyslių susiaurėjimas
- Kraujo krešuliai
- Karščio pylimas
- Vidurių užkietėjimas
- Lėtinė uždegiminė plaučių būklė
- Rūgšties atpylimas
- Tulžies pūslės akmenys
- Kepenų sutrikimai
- Krūties sutrikimai
- Menstruacijų sutrikimai.

Reti šalutiniai poveikiai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1000 asmenų):

- Kaulų čiulpų negebėjimas pagaminti kraujo ląstelių
- Labai sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių skaičius
- Sąnarių ar aplinkinių audinių infekcija
- Pablogėjęs gijimas
- Vidaus organų kraujagyslių uždegimas
- Leukemija
- Melanoma (tam tikro tipo odos vėžys)
- Merkel'io ląstelių karcinoma (tam tikro tipo odos vėžys)
- Lichenoidinės reakcijos (niežtintis rausvai violetinis odos išbėrimas ir (arba) į siūlus panašios baltai pilkos linijos gleivinės paviršiuje)
- Žvynuota, besilupanti oda
- Imuninis sutrikimas, galintis paveikti Jūsų plaučius, odą ar limfinius mazgus (dažniausiai pasireiškia kaip sarkoidozė)
- Rankų ir kojų pirštų spalvos pakitimas ir skausmas
- Skonio sutrikimai
- Šlapimo pūslės sutrikimai
- Inkstų veiklos sutrikimai
- Odos kraujagyslių uždegimas, kuris pasireiškia išbėrimu.

Nepageidaujami reiškiniai, kurių dažnis nežinomas:

- Retas kraujo vėžys (hepatospleninė T-ląstelių limfoma), kuriuo serga dažniausia jauni žmonės
- Kapoši sarkoma – retos rūšies vėžys, kuriuo susergama užsikrėtus žmogaus pūslelinės (herpes) - 8 virusu. Kapoši sarkoma dažniausiai pasireiškia kaip rausvi odos pažeidimai.
- Ligos, vadinamos dermatomiozitu (pasireiškia odos išbėrimu ir raumenų silpnumu), pasunkėjimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Simponi

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant etiketės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.
- Užpildytą švirkštiklį laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
- Šį vaistą vieną kartą taip pat galima laikyti ne šaldytuve ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje iki 30 dienų trukmės laikotarpiu, tačiau neviršijant pradinio ant dėžutės nurodyto tinkamumo laiko. Ant dėžutės užrašykite naują tinkamumo laiką, nurodydami metus, mėnesį ir dieną (neviršijant 30 dienų nuo vaisto išėmimo iš šaldytuvo datos). Jeigu vaistas sušilo iki kambario temperatūros, jo negalima grąžinti į šaldytuvą. Jeigu vaistas nebuvo suvartotas iki naujos tinkamumo laiko datos arba ant dėžutės išspausdintos tinkamumo laiko datos (priklausomai nuo to, kuri data ankstesnė), šį vaistą reikia išmesti.
- Jeigu pastebite, kad skystis nėra skaidrus ar gelsvas, yra drumstas, jame yra priemaišų, tuomet šio vaisto nevartokite.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Simponi sudėtis

Veiklioji medžiaga yra golimumabas. Viename 1 ml užpildytame švirkštiklyje yra 100 mg golimumabo.

Pagalbinės medžiagos yra sorbitolis (E420), histidinas, histidino hidrochloridas monohidratas, polisorbato 80 (E433) ir injekcinis vanduo. Daugiau informacijos apie sorbitolį (E420) ir polisorbato 80 (E433) pateikiama 2 skyriuje.

Simponi išvaizda ir kiekis pakuotėje

Simponi tiekiamas injekcinio tirpalo pavidalu vienkartinio vartojimo užpildytais švirkštikliais. Simponi tiekiamas pakuotėmis, kuriose yra 1 užpildytas švirkštiklis, ir sudėtinėmis pakuotėmis, kuriose yra 3 (3 pakuotės po 1) užpildyti švirkštikliai. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Tirpalas yra skaidrus arba truputį opalinis (turintis panašų į perlo žvilgėjimą), bespalvis arba gelsvas, ir jame gali būti keletas mažų permatomų arba baltų baltymo dalelių. Nevartokite Simponi, jei tirpalo spalva pakitusi, jis yra drumzlinas ar matosi priemaišų dalelės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>

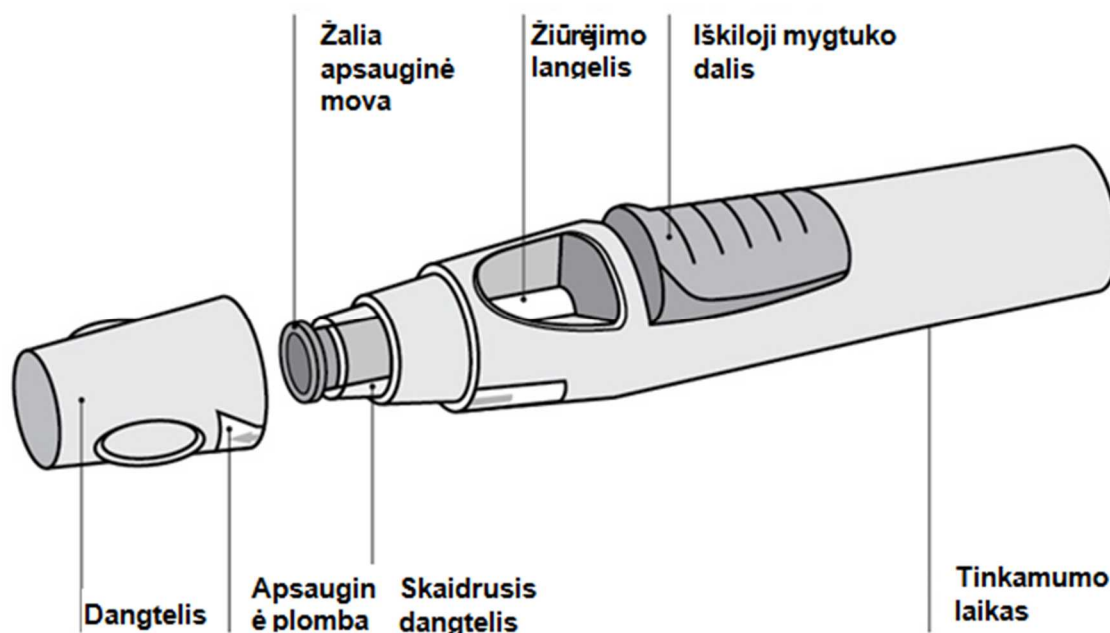
VARTOJIMO INSTRUKCIJOS

Jei norėtumėte susileisti Simponi, sveikatos priežiūros specialistas Jus turi apmokyti, kaip paruošti injekciją ir susileisti. Jei Jūs nebuvote apmokytas, kreipkitės į gydytoją, slaugytoją ar vaistininką, kad būtų paskirtas mokymų sesijos laikas.

Šioje instrukcijoje:

1. Užpildyto švirkštiklio paruošimas naudojimui
2. Injekcijos vietos pasirinkimas ir paruošimas
3. Vaisto suleidimas
4. Po suleidimo

Toliau esančioje scheme (žr. 1 pav.) parodyta, kaip atrodo užpildytas švirkštiklis „SmartJect“.



1 pav.

1. Užpildyto švirkštiklio paruošimas naudojimui

- Niekada nepurtykite užpildyto švirkštiklio.
- Dangtelį nuo užpildyto švirkštiklio nuimkite tik prieš pat leidimą.
- Nuimto dangtelio negalima dėti atgal ant užpildyto švirkštiklio, kad nesulenktumėte adatos.

Patikrinkite užpildytų švirkštiklių skaičių

Patikrinkite užpildytus švirkštiklius ir įsitikinkite, kad:

- užpildytų švirkštiklių skaičius ir stiprumas yra teisingi;
 - jeigu Jūsų dozė yra 100 mg, gausite vieną 100 mg užpildytą švirkštiklį;
 - jeigu Jūsų dozė yra 200 mg, gausite du 100 mg stiprumo užpildytus švirkštiklius ir turėsite susileisti dvi injekcijas. Pasirinkite joms skirtingas kūno vietas ir susileiskite šias injekcijas vieną po kitos.

Patikrinkite tinkamumo laiką

- Patikrinkite atspausdintą ar užrašytą ant dėžutės tinkamumo laiką.
- Patikrinkite užpildyto švirkštiklio tinkamumo laiką (nurodytą po „EXP“).
- Nenaudokite užpildyto švirkštiklio, jeigu jo tinkamumo laikas yra pasibaigęs. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės atspausdinto tinkamumo laiko mėnesio dienos. Pagalbos kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Patikrinkite apsauginę plombą

- Patikrinkite apsauginę plombą aplink užpildyto švirkštiklio dangtelį.
- Nenaudokite užpildyto švirkštiklio, jei apsauginė plomba pažeista. Kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Palaukite 30 minučių, kol užpildytas švirkštiklis sušils iki kambario temperatūros

- Tinkamos injekcijos užtikrinimui, išimtą iš dėžutės užpildytą švirkštiklį 30 minučių palikite kambario temperatūroje vaikams nepasiekiamoje vietoje.
- Nešildykite užpildyto švirkštiklio jokiais kitais būdais (pvz., nešildykite mikrobangų krosnelėje arba karštame vandenyje).
- Nenuimkite užpildyto švirkštiklio dangtelio, kol jis šyla iki kambario temperatūros.

Pasiruoškite kitas priemones

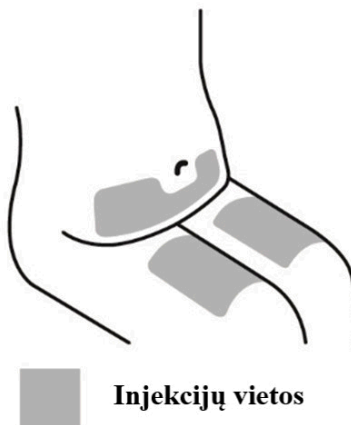
- Kol laukiate, galite pasiruošti kitas priemones – alkoholiu suvilgytą tamponą, vatos gumulėlius ar marlę ir konteinerį aštriems daiktams laikyti.

Patikrinkite užpildytame švirkštiklyje esantį skystį

- Pažiūrėkite į skystį per žiūrėjimo langelį ir įsitikinkite, ar užpildytame švirkštiklyje jis yra skaidrus arba truputį opalinis (žvilga panašiai kaip perlas) ir bespalvis arba gelsvas. Tirpalas gali būti leidžiamas, jeigu jame yra keletas mažų permatomų arba baltų baltymo dalelių.
- Galite pastebėti oro burbuliuką, bet tai normalu.
- Nenaudokite užpildyto švirkštiklio, jeigu jame esantis skystis yra kitokios spalvos, drumstas ar jame yra didesnių dalelių. Jei taip atsitinka, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

2. Injekcijos vietos pasirinkimas ir paruošimas (žr. 2 paveikslėlį)

- Jūs galite vaisto leisti į priekinę vidurinę šlaunies dalį.
- Vaisto galima leisti į apatinę pilvo dalį žemiau bambos, išskyrus maždaug 5 cm po pat bamba.
- Negalima leisti į tas vietas, kur oda yra jautri, yra kraujosruvų, raudona, žvynuota, kieta ar yra randų, tempimo žymių.
- Jeigu vienu kartu reikia susileisti keletą injekcijų, jos turi būti leidžiamos į skirtingas injekcijų vietas.



Injekcijų vietos

2 pav.

⚠️ NEGALIMA vaisto leisti į ranką, siekiant išvengti netinkamo užpildyto švirkštiklio veikimo ir (arba) netyčinio susižalojimo.

Nusiplaukite rankas ir nuvalykite injekcijos vietą

- Gerai nusiplaukite rankas su muilu ir šiltu vandeniu.
- Nuvalykite injekcijos vietą su alkoholiu suvilgytu tamponu.

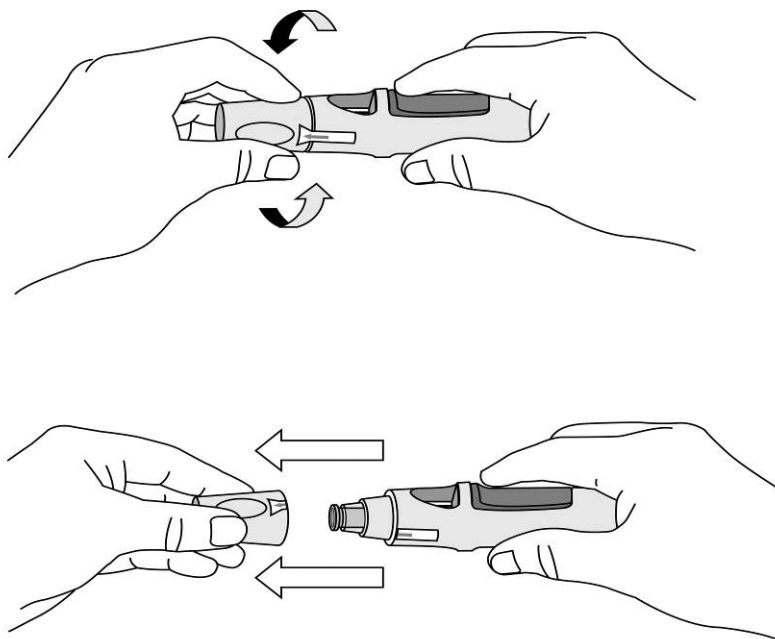
- Leiskite odai nudžiūti prieš leidžiant. Švarios vietos nevėduokite ir nepūskite.
- Nebelieskite tos vietos prieš leidžiant.

3. Vaisto suleidimas

- Dangtelio negalima nuimti tol, kol Jūs nesate pasiruošę leisti vaisto.
- Nuėmus dangtelį, vaistas turi būti suleistas per 5 min.

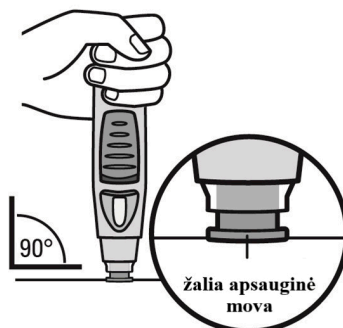
Nuimkite dangtelį (žr. 3 pav.)

- Kai esate pasiruošę leisti, truputį pasukite dangtelį, kad nuimtumėte apsauginę plombą.
- Nuimkite dangtelį ir po vaisto suleidimo jį išmeskite.
- Nebedėkite dangtelio ant užpildyto švirkštiklio, nes jis gali sugadinti adatą, esančią užpildyto švirkštiklio viduje.
- Nenaudokite užpildyto švirkštiklio, jeigu jis nukrito būdamas be dangtelio. Jeigu taip atsitiktų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.



3 pav.

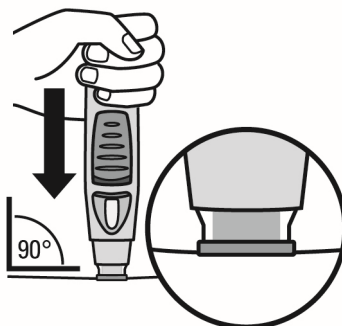
Užpildytą švirkštiklį prispauskite prie odos (žr. 4 ir 5 pav.), nesuimdami odos raukšlės



4 pav.

- Užpildytą švirkštiklį laikykite patogiai viena ranka **virš mėlynojo mygtuko**.
- Įsitikinkite, kad žalia apsauginė mova stabiliai ir, kiek įmanoma, lygiai priglunda prie odos. Jeigu injekcijos leidimo metu užpildytas švirkštiklis nebus stabilus, kyla rizika sulenkti adatą.

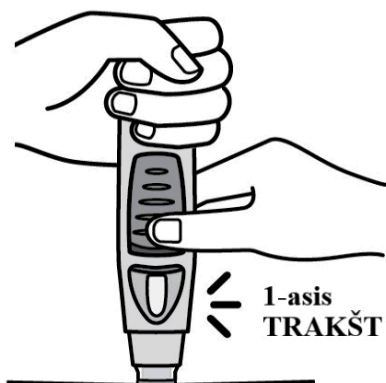
- NESUIMKITE odos raukšlės, kad išvengtumėte netyčinio įsidūrimo adata.
- NELIESKITE ir nespauskite mėlynojo mygtuko, kol dar tik glaudžiate užpildytą švirkštiklį prie odos.



5 pav.

- Prispauskite užpildyto švirkštiklio atvirąjį galą prie odos stačiu kampu (90 °). Spauskite tokia jėga, kad žalia apsauginė mova judėtų aukštyn ir pasislėptų po skaidriu dangteliu. Tik platesnioji žalios apsauginės movos dalis lieka nepasislėpusi po skaidriu dangteliu.
- NESPAUSKITE mėlynojo mygtuko, kol žalia apsauginė mova nebus pasislėpusi po skaidriu dangteliu. Per anksti paspaudus mėlynąjį mygtuką (kol apsauginė mova dar nepasislėpusi), švirkštiklis gali netinkamai suveikti.
- Vaisto leiskite nesusimdami odos raukšlės.

Paspauskite mygtuką, kad susileistumėte vaistą (žr. 6 ir 7 pav.)



6 pav.

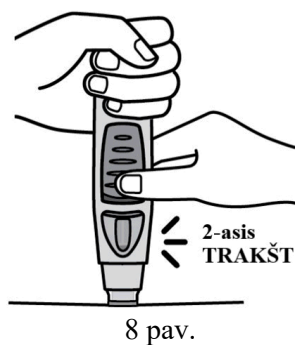


7 pav.

- Laikykite prispaustą užpildytą švirkštiklį prie odos. **Kita ranka paspauskite iškilą mėlynojo mygtuko dalį**, kad pradėtumėte vaisto leidimą. Nespauskite mygtuko, kol užpildytas švirkštiklis **nebus prispaustas prie odos** ir kol apsauginė mova nebus pasislėpusi po skaidriu dangteliu.
- Paspaudus mygtuką, jis išlieka įspaustas, todėl paspaudus, jo nereikia laikyti.
- Jeigu atrodo, kad mygtuką sunku paspausti, nespauskite jo stipriau. Tuomet mygtuką atleiskite, pakelkite užpildytą švirkštiklį ir viską pradėkite nuo pradžių. Įsitikinkite, kad nespaudžiate mygtuko, kol žalia apsauginė mova nebus tvirtai prigludusi prie odos. Tuomet vėl paspauskite iškilą mygtuko dalį.
- **Išgirsite į trakstelėjimą panašų garsą, bet dėl to nesijaudinkite.** Pirmasis trakstelėjimas reiškia, kad adata yra įdurta ir leidimas prasidėjo. Šiuo metu Jūs galite pajauti arba nepajauti adatos dūrio.

Užpildyto švirkštiklio nuo odos nepakelkite. Jeigu atitrauksite užpildytą švirkštiklį nuo odos, galite nesusileisti visos savo vaisto dozės.

Laikykite, kol išgirsite antrąjį trakstelėjimą (žr. 8 pav.). Tai paprastai trunka maždaug 3-6 sekundes, tačiau iki antrojo trakstelėjimo garso gali praeiti iki 15 sekundžių.



- **Toliau laikykite užpildytą švirkštiklį prispaustą prie odos, kol išgirsite antrąjį trakstelėjimą (reiškiantį, kad leidimas baigtas ir adata įlindo atgal į užpildytą švirkštiklį).**
- Pakelkite užpildytą švirkštiklį nuo injekcijos vietos.
- Pastaba: jeigu neišgirdote antrojo trakstelėjimo, palaukite 15 sekundžių nuo mygtuko paspaudimo ir tuomet pakelkite užpildytą švirkštiklį nuo injekcijos vietos.

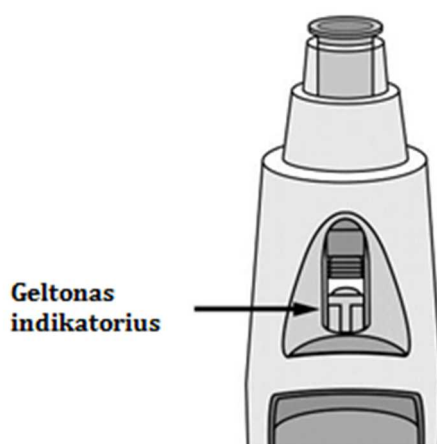
4. Po švirkštimo

Panaudokite vatos gumulėlius arba marlę

- Injekcijos vietoje gali būti truputis kraujo arba skysčio. Tai normalu.
- Vatos gumulėliu arba marle galite užspausti injekcijos vietą ir palaikykite 10 sekundžių.
- Jei reikia, injekcijos vietą galite užklijuoti mažu pleistriuku.
- Odos netrinkite.

Patikrinkite langelį – geltonas žymuo patvirtins, kad vaistą suleidote tinkamai (žr. 9 pav.)

- Geltonasis indikatorius yra sujungtas su užpildyto švirkštiklio stūmokliu. Jei geltonasis indikatorius langelyje nepasirodo, reiškia stūmoklis pasislinko nepakankamai ir vaisto suleista nebuvo.
- Geltonasis indikatorius uždengs maždaug pusę žiūrėjimo langelio. Tai yra normalu.
- Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, jei geltono indikatoriaus žiūrėjimo langelyje nesimato arba jei manote, kad nebuvo suleista visa dozė. Nevartokite antros dozės nepasitarę su savo gydytoju.

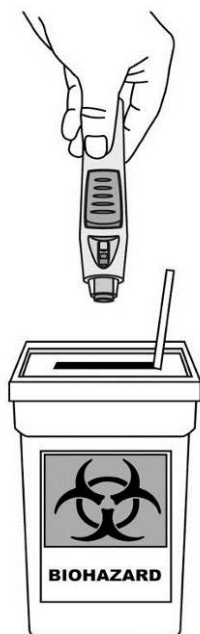


9 pav.

Išmeskite užpildytą švirkštiklį (žr. 10 pav.)

- Iš karto įdėkite savo švirkštiklį į aštriems daiktams skirtą konteinerį. Įsitikinkite, kad pilną konteinerį išmetate taip, kaip nurodė gydytojas ar slaugytoja.

Jei jaučiate, kad leidžiant kažkas vyko netinkamai arba abejojate, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.



10 pav.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Simponi 100 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte golimumabas (*golimumabum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Jūsų gydytojas Jums taip pat duos Paciento kortelę, kurioje yra svarbios saugumo informacijos, kurią Jums reikia žinoti prieš pradėdant gydymą ir gydant Simponi.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Simponi ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Simponi
3. Kaip vartoti Simponi
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Simponi
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Simponi ir kam jis vartojamas

Simponi sudėtyje yra veikliosios medžiagos, vadinamos golimumabu.

Simponi priklauso vaistų, vadinamų „TNF blokatoriais“, grupei. Jis vartojamas **suaugusiesiems** gydyti šias uždegimines ligas:

- Reumatoidinį artritą
- Psoriazinį artritą
- Ašinį spondiloartritą, įskaitant ankilozinį spondilitą ir neradiografinį ašinį spondiloartritą
- Opinį kolitą.

2 metų ir vyresniems, daugiau kaip 15 kg sveriantiems **vaikams** Simponi skirtas vaikų opiniam kolitui gydyti.

Simponi veikia blokuodamas baltymo, vadinamo „tumoro nekrozės faktoriumi alfa“ (TNF- α), poveikį. Šis baltymas dalyvauja organizmo uždegiminiuose procesuose, o jo blokavimas gali sumažinti uždegimą Jūsų organizme.

Reumatoidinis artritas

Reumatoidinis artritas yra uždegiminė sąnarių liga. Jeigu Jums yra aktyvus reumatoidinis artritas, Jums pirmiausia bus skiriami kiti vaistai. Jei atsakas, gydant tais vaistais, nepakankamai geras, Jums gali būti skiriama Simponi kartu su kitu vaistu, vadinamu metotreksatu, kad:

- Palengvintų Jūsų ligos požymius ir simptomus.
- Sulėtintų Jūsų kaulų ir sąnarių pažeidimo greitį.
- Pagerintų Jūsų fizinę funkciją.

Psoriazinis artritas

Psoriazinis artritas yra uždegiminė sąnarių liga, dažniausiai lydimą žvynelinės – uždegiminės odos ligos. Jeigu Jums yra aktyvus psoriazinis artritas, Jums pirmiausia bus skiriami kiti vaistai. Jei atsakas, gydant tais vaistais, nepakankamai geras, Jums gali būti skiriamas Simponi, kad:

- Palengvintų Jūsų ligos požymius ir simptomus;

- Sulėtintų Jūsų kaulų ir sąnarių pažeidimą;
- Pagerintų Jūsų fizinę funkciją.

Ankilozinis spondilitas ir neradiografinis ašinis spondiloartritas

Ankilozinis spondilitas ir neradiografinis ašinis spondiloartritas yra uždegiminės stuburo ligos. Jeigu sergate ankiloziniu spondilitu arba neradiografiniu ašiniu spondiloartritu, Jums pirmiausia bus skiriami kiti vaistai. Jeigu atsakas gydant tais vaistais būtų nepakankamai geras, Jums gali būti skiriamas Simponi, kad:

- Palengvintų Jūsų ligos požymius ir simptomus.
- Pagerintų Jūsų fizinę funkciją.

Opinis kolitas (suaugusiesiems ir vaikams)

Opinis kolitas yra uždegiminė storiojo žarnyno liga. Jeigu sergate opiniu kolitu, iš pradžių Jūs vartosite kitokius vaistus. Jeigu atsakas į gydymą šiais vaistais nebus pakankamas, ligos gydymui Jums bus paskirtas Simponi.

2. Kas žinotina prieš vartojant Simponi

Simponi vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) golimumabui arba bet kuriai pagalbinei Simponi medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu sergate tuberkulioze (TB) ar kita sunkia infekcija;
- jeigu Jums yra vidutinio sunkumo ar sunkus širdies nepakankamumas.

Jei nesate tikri, ar visa tai, kas išvardyta aukščiau, Jums tinka, prieš vartodami Simponi pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Simponi.

Infekcijos

Nedelsiant pasakykite savo gydytojui, jei Jums jau yra infekcija arba atsiranda bet kokie infekcijos simptomai gydant ar baigus gydymą Simponi. Infekcijos simptomai yra karščiavimas, kosulys, dusulys, į gripą panašūs simptomai, viduriavimas, žaizdos, dantų problemos ar deginimo pojūtis šlapinantis.

- Vartojant Simponi, Jūs galite būti imlesnis infekcijoms.
- Infekcijos gali progresuoti greičiau ir gali būti sunkesnės. Be to, gali iš naujo pasireikšti buvusios infekcijos.

Tuberkuliozė (TB)

Nedelsiant pasakykite savo gydytojui, jei gydymo metu arba baigus gydymą, atsiranda TB simptomų. TB simptomai yra nepraeinantis kosulys, svorio netekimas, nuovargis, karščiavimas arba naktinis prakaitavimas.

- Buvo gauta pranešimų apie TB atvejus pacientams, gydytiems Simponi, retais atvejais ir apie pacientus, jau gydomus vaistais nuo TB. Jūsų gydytojas patikrins, ar nesergate TB. Jūsų gydytojas įrašys šiuos tyrimus į Paciento kortelę.
- Labai svarbu, kad Jūs pasakytumėte savo gydytojui, jei kada nors sirgote TB arba turėjote artimą kontaktą su asmeniu, kuris sirgo TB.
- Jei Jūsų gydytojas mano, kad Jums yra TB rizika, Jūs galite būti gydomas vaistais nuo TB prieš pradėdami vartoti Simponi.

Hepatito B virusas (HBV)

- Prieš vartodami Simponi, pasakykite savo gydytojui, jei Jūs esate HBV nešiotojas arba sergate ar sirgote hepatitu B;
- Jeigu manote, kad Jums galėtų kilti pavojus užsikrėsti HBV, pasakykite savo gydytojui;

- Gydytojas ištirs Jus dėl HBV infekcijos;
- Gydytas TNF blokatoriais, tokiais kaip Simponi, gali sukelti HBV atsinaujinimą pacientams, nešiojantiems šį virusą, kuris, kai kuriais atvejais, gali būti pavojingas gyvybei.

Invazinės grybelinės infekcijos

Jei gyvenote arba keliavote po regionus, kur infekcijos, sukeliamos specifinių tipų grybelių, galinčių paveikti plaučius ar kitas kūno dalis (vadinamos histoplazmoze, kokcidioidomikoze ar blastomikoze) yra dažnos, nedelsiant pasakykite savo gydytojui. Paklauskite savo gydytojo, jei nežinote, ar šios infekcijos yra dažnos regione, kuriame gyvenote arba keliavote.

Vėžys ir limfoma

Prieš pradėdami vartoti Simponi, pasakykite gydytojui, jei Jums kada nors buvo diagnozuota limfoma (kraujo vėžio tipas) ar koks kitas vėžys.

- Jei vartojate Simponi ar kitus TNF blokatorius, Jums gali padidėti limfomos ar kito vėžio atsiradimo rizika.
- Pacientams, sergantiems sunkiu reumatoidiniu artritu ir kitomis uždegiminėmis ligomis ir kuriems liga ilgai tęsėsi, limfomos atsiradimo rizika gali būti didesnė nei vidutinė.
- Yra pasitaikę vėžio, įskaitant neįprastus tipus, atvejų vaikų ir paauglių, vartojančių TNF blokatorius, tarpe. Kai kurie atvejai buvo mirtini.
- Kitais TNF blokuojančiais vaistais gydytiems pacientams yra pastebėti reti specifinės ir sunkios limfomos atvejai, vadinami hepatosplenine T ląstelių limfoma. Dauguma šių pacientų buvo paaugliai arba jauni suaugę vyrai. Šio tipo vėžys dažniausiai baigiasi mirtimi. Beveik visi šie pacientai taip pat vartojo vaistų, vadinamų azatioprinu ar 6-merkaptopurinu. Pasakykite gydytojui, jeigu kartu su Simponi vartojate azatioprino arba 6-merkaptopurino.
- Pacientams, kurie serga sunkia nepraeinančia astma, lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL) arba daug rūko, bei gydomiems Simponi, padidėja vėžio rizika. Jei sergate sunkia nepraeinančia astma, LOPL ar daug rūkote, turite aptarti su gydytoju, ar gydymas TNF blokatoriais Jums yra tinkamas.
- Kai kurie golimumabu gydyti pacientai susirgo tam tikros formos odos vėžiu. Gydomo metu arba po jo pabaigos pastebėję bet kokių odos išvaizdos pokyčių ar išaugų ant odos, pasakykite savo gydytojui.

Širdies nepakankamumas

Nedelsiant pasakykite gydytojui, jei Jums pasireiškia nauji ar pablogėja esami širdies nepakankamumo simptomai. Širdies nepakankamumo simptomai yra dusulys arba pėdų sutinimas.

- Vartojant TNF blokatorius, įskaitant Simponi, buvo gauta pranešimų apie naujus ar pasunkėjusio stazinio širdies nepakankamumo atvejus. Kai kurie iš jų baigėsi pacientų mirtimi.
- Jei Jums yra lengvas širdies sutrikimas ir esate gydomas Simponi, gydytojas turi Jus atidžiai stebėti.

Nervų sistemos liga

Nedelsiant pasakykite savo gydytojui, jei Jums kada nors buvo diagnozuota ar atsirado demielinizuojančios ligos, pvz., išsėtinės sklerozės, simptomai. Simptomai yra regėjimo pakitimai, silpnumas rankose ar kojose, bet kurios kūno dalies sustingimas ar dilgčiojimas. Gydytojas nuspręs, ar Jums skirti Simponi.

Operacijos ar dantų procedūros

- Pasakykite savo gydytojui, jei Jums bus atliekamos bet kokios operacijos ar dantų procedūros.
- Procedūrą atliekančiam chirurgui ar odontologui pasakykite, kad vartojate Simponi parodydami jiems Paciento kortelę.

Autoimuninė liga

Pasakykite savo gydytojui, jei Jums pasireiškia ligos, vadinamos vilklige, simptomai. Simptomai yra nepraeinantis bėrimas, karščiavimas, sąnarių skausmas ir nuovargis.

- Retais atvejais žmonėms, gydytiems TNF blokatoriais, išsivystė vilkligė.

Kraujo ligos

Kai kurių pacientų organizme gali pasigaminti nepakankamai kraujo kūnelių, kurie padeda kovoti su infekcijomis ar padeda kraujui krešėti. Jei Jums atsiranda nepraeinantis karščiavimas, kraujosruva ar kraujavimas arba jei atrodo labai išbalę, nedelsiant skambinkite savo gydytojui. Jūsų gydytojas gali nuspręsti nutraukti gydymą.

Jei nesate tikri, ar visa, kas išvardyta anksčiau, Jums tinka, prieš vartodami Simponi pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Skiepai

Pasakykite savo gydytojui, jei Jūs buvote paskiepytas ar turite būti skiepijamas.

- Vartojant Simponi, Jūs negalite būti skiepijamas tam tikromis (gyvomis) vakcinomis.
- Kai kurios vakcinos gali sukelti infekcijas. Jeigu vartosite Simponi nėštumo metu, Jūsų naujagimiui maždaug šešis mėnesius po paskutinės nėštumo metu suvartotos dozės gali būti padidėjęs infekcijų pavojus. Būtinai pasakykite savo vaiko gydytojui ar kitam sveikatos priežiūros specialistui, kad vartojate Simponi, ir jis nuspręs, kada reikės Jūsų vaiką skiepyti tam tikra vakcina.

Infekcinės kilmės vaistinės medžiagos

Pasitarkite su savo gydytoju, jeigu neseniai buvote gydytas arba Jus planuojama gydyti infekcinės kilmės vaistine medžiaga (pvz., BCG, kurią instiliuojant gydomas vėžys).

Alerginės reakcijos

Jeigu pavartojus Simponi Jums išsivystė alerginės reakcijos simptomai, nedelsdami pasakykite savo gydytojui. Alerginės reakcijos simptomai gali būti veido, lūpų, burnos ar gerklės patinimas, galintis pasunkinti kvėpavimą ar rijimą, odos išbėrimas, dilgėlinė, rankų, pėdų ar kulksnių patinimas.

- Kai kurios iš šių reakcijų gali būti sunkios arba, retai, pavojingos gyvybei.
- Kai kurios iš šių reakcijų pasireiškė po pirmojo Simponi pavartojimo.

Vaikams

Simponi nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 2 metų vaikams, kurie serga vaikų opinio kolitu, kadangi vaisto poveikis šios grupės asmenims netirtas.

Kiti vaistai ir Simponi

- Jeigu vartojate, neseniai vartojote ar galbūt vartosite kitų vaistų, tarp jų bet kokių vaistų reumatoidiniam artritui, psoriaziniam artritui, ankilozuojančiam spondilitui, neradiografiniam ašiniam spondiloartritui ar opiniam kolitui gydyti, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.
- Negalima vartoti Simponi kartu su vaistais, kurių veikliosios medžiagos yra anakinra arba abataceptas. Šie vaistai vartojami gydyti reumatines ligas.
- Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, kurie veikia Jūsų imuninę sistemą, pasakykite savo gydytojui arba vaistininkui.
- Gydymo Simponi metu Jūs negalima skiepyti tam tikromis (gyvomis) vakcinomis.

Jei nesate tikri, ar visa, kas išvardyta anksčiau, Jums tinka, prieš vartodami Simponi pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Prieš pradėdant vartoti Simponi, pasitarkite su gydytoju, jeigu:

- esate nėščia arba planuojate pastoti vartojant Simponi. Turima nedaug informacijos apie šio vaisto poveikį nėščioms moterims. Jei Jūs esate gydoma Simponi, Jūs turite vengti pastoti vartojant tinkamą kontracepciją gydymo metu ir mažiausiai 6 mėnesius po paskutinės Simponi injekcijos. Simponi nėštumo metu turi būti vartojamas tik tuomet, jeigu tai tikrai reikalinga.
- Prieš pradėdant žindyti turi būti praėję mažiausiai 6 mėnesiai po paskutinio gydymo Simponi. Jūs turite nustoti žindyti, jei Jums bus skiriamas Simponi.

- Jeigu vartosite Simponi nėštumo metu, Jūsų naujagimiui gali būti padidėjęs infekcijų pavojus. Būtinai pasakykite prieš skiepijant savo vaiko gydytojui ar kitam sveikatos priežiūros specialistui, kad vartojate Simponi (daugiau informacijos rasite skyriuje apie skiepijimą). Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Simponi Jūsų gebėjimą vairuoti ir naudotis įrankiais ar mechanizmais veikia silpnai. Nepaisant to, pavartojus Simponi, gali atsirasti galvos svaigimas. Jei taip atsitinka, nevairuokite ar nenaudokite jokių įrankių arba mechanizmų.

Simponi sudėtyje yra latekso, sorbitolio ir polisorbato

Jautrumas lateksui

Dalyje užpildyto švirkšto, adatos dangtelio sudėtyje, yra latekso. Prieš pradėdant vartoti Simponi, pasitarkite su gydytoju, nes lateksas gali sukelti sunkias alergines reakcijas, jei Jūs ar Jūsų globėjas yra alergiškas lateksui.

Sorbitolio netoleravimas

Kiekviename šio vaisto užpildytame švirkšte yra 41 mg sorbitolio (E420).

Polisorbatas 80

Kiekviename šio vaisto užpildytame švirkšte yra 0,15 mg polisorbato 80 (E433). Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

3. Kaip vartoti Simponi

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kiek Simponi skiriama

Reumatoidinis artritas, psoriazinis artritas ir ašinis spondiloartritas, įskaitant ankilozinį spondilitą ir neradiografinį ašinį spondiloartritą

- Rekomenduojama dozė yra 50 mg kartą per mėnesį, tą pačią kiekvieno mėnesio dieną.
- Pasitarkite su gydytoju, jei vartojate ketvirtą dozę. Jūsų gydytojas nuspręs, ar gydymą Simponi toliau tęsti.
 - Jei sveriate daugiau nei 100 kg, dozė gali būti padidinta iki 100 mg (1 užpildyto švirkšto turinys) kartą per mėnesį, tą pačią kiekvieno mėnesio dieną.

Suaugusiųjų opinis kolitas

- Kiek įprastai reikia vartoti šio vaisto, yra nurodyta toliau pateiktoje lentelėje.

Pradinis gydymas	Pradinė 200 mg (2 užpildytų švirkštų turinys) dozė, po jos praėjus 2 savaitėms 100 mg (1 užpildytų švirkšto turinys) dozė
Palaikomasis gydymas	• Mažiau kaip 80 kg sveriantiems pacientams leidžiama 50 mg (vartojamas 50 mg užpildyto švirkštiklio arba užpildyto švirkšto turinys) praėjus 4 savaitėms po prieš tai buvusios dozės, toliau leidžiama kas 4 savaites. Atsižvelgdamas į Simponi poveikį Jums, gydytojas gali paskirti 100 mg dozę (t.y. vieno užpildyto švirkšto turinį). • 80 kg ar daugiau sveriantiems pacientams leidžiama 100 mg (1 užpildyto švirkšto turinys) praėjus 4 savaitėms po prieš tai buvusios dozės, toliau leidžiama kas 4 savaites.

Vaikų opinis kolitas 2 metų ir vyresniems mažiausiai 15 kg sveriantiems vaikams:

- kiek įprastai reikia vartoti šio vaisto, yra nurodyta toliau pateiktoje lentelėje.

Pradinis gydymas	- Mažiausiai 15 kg ir mažiau kaip 40 kg sveriantiems pacientams pradinė dozė yra 100 mg (1 užpildyto švirkšto turinys), vėliau po 2 savaitių vartojama 50 mg (šiai dozei suleisti reikia naudoti 50 mg užpildytą švirkštą). - Daugiau kaip 40 kg sveriantiems pacientams pradinė dozė yra 200 mg (2 užpildytų švirkštų turinys), vėliau po 2 savaitių vartojama 100 mg (1 užpildyto švirkšto turinys).
Palaikomasis gydymas	- Mažiausiai 15 kg ir mažiau kaip 40 kg sveriantiems pacientams skiriama 50 mg (šiai dozei suleisti reikia naudoti 50 mg užpildytą švirkštą) praėjus 4 savaitėms po prieš tai buvusios dozės, toliau leidžiama kas 4 savaites. - Mažiausiai 40 kg ir mažiau kaip 80 kg sveriantiems pacientams skiriama 100 mg (1 užpildyto švirkšto turinys) praėjus 4 savaitėms po prieš tai buvusios dozės, toliau leidžiama kas 4 savaites. 80 kg ar daugiau sveriantiems pacientams leidžiama 100 mg (1 užpildyto švirkšto turinys) praėjus 4 savaitėms po prieš tai buvusios dozės, toliau leidžiama kas 4 savaites.

Gydytojas Jums pasakys, kokią dozę vartoti.

Kaip Simponi vartojamas

- Simponi vartojamas injekcijomis po oda.
- Pradžioje Jūsų gydytojas arba slaugytoja gali suleisti Simponi. Tačiau, Jūs ir Jūsų gydytojas gali nuspręsti, kad Jūs galite susileisti Simponi. Tuo atveju, Jūs būsite apmokytas, kaip susileisti Simponi.

Pasitarkite su gydytoju, jei turite bet kokių klausimų, susijusių su injekcijos susileidimu. Šio lapelio pabaigoje rasite išsamias „Vartojimo instrukcijas“.

Pavartojus per didelę Simponi dozę

Jei Jūs pavartojote arba Jums buvo suleista per daug Simponi (vieną kartą per daug susileidus ar per dažnai), nedelsiant pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Visada su savimi pasiimkite išorinę pakuotę, net jei ji tuščia, ir pakuotės lapelį.

Pamiršus pavartoti Simponi

Jei planuotą dieną pamiršote susileisti Simponi, susileiskite užmirštą dozę, kai tik prisiminsite.

Negalima vartoti dvigubos dozės, norint kompensuoti praleistą dozę.

Kada leisti kitą dozę:

- Jei pavėlavote mažiau nei 2 savaites, susileiskite užmirštą dozę, kai tik prisiminsite, ir laikykitės iš pradžių nustatyto grafiko.
- Jei pavėlavote daugiau nei 2 savaites, susileiskite užmirštą dozę, kai tik prisiminsite, ir pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, kada Jums reikia susileisti kitą dozę.

Jei nesate tikri, ką daryti, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nustojus vartoti Simponi

Jei svarstote nutraukti Simponi vartojimą, pirmiausia pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Kai kuriems pacientams gali pasireikšti sunkūs nepageidaujami reiškiniai ir gali reikėti gydymo. Vartojantiems 100 mg dozę kyla didesnis kai kurių šalutinių reiškinių pavojus, lyginant su vartojančiais 50 mg dozę pacientais. Nepageidaujami reiškiniai gali pasireikšti praėjus keliems mėnesiams po paskutinės injekcijos.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pastebėjote šiuos sunkius šalutinius Simponi poveikius, kurie gali būti:

- **alerginės reakcijos, kurios gali būti sunkios arba, retai, pavojingos gyvybei (retos).** Alerginės reakcijos požymiai gali būti veido, lūpų, burnos ar gerklės sutinimas, kuris gali pasunkinti rijimą ar kvėpavimą, odos išbėrimas, pūkslės, rankų, kojų ar čiurnų sutinimas. Kai kurios iš šių reakcijų pasireiškė po pirmosios Simponi injekcijos.
- **sunkios infekcijos (tarp jų TB, bakterinės infekcijos, įskaitant sunkias kraujo infekcijas ir plaučių uždegimą, sunkias grybelines infekcijas ir kitas oportunistines infekcijas) (dažnos).** Infekcijos požymiai gali būti karščiavimas, nuovargis, (nepraeinantis) kosulys, dusulys, į gripą panašūs simptomai, svorio netekimas, naktinis prakaitavimas, viduriavimas, žaizdos, dantų problemos ir deginimo pojūtis šlapinantis.
- **hepatito B viruso infekcijos reaktyvacija (atsinaujinimas), jeigu Jūs esate viruso nešiotojas arba anksčiau esate sirgęs hepatitu B (reti).** Požymiai gali būti odos ir akių pageltimas, tamsiai rudos spalvos šlapimas, dešinės pilvo pusės skausmas, karščiavimas, pykinimas, vėmimas ir labai didelio nuovargio pojūtis.
- **nervų sistemos liga, tokia kaip išsėtinė sklerozė (retai).** Nervų sistemos ligos požymiai gali būti regėjimo pokyčiai, rankų ar kojų silpnumas, bet kurios kūno dalies nutirpimas ar dilgsėjimas.
- **limfmazgių vėžys (limfoma) (retai).** Limfomos požymiai gali būti limfmazgių patinimas, kūno svorio kritimas ar karščiavimas.
- **širdies nepakankamumas (retai).** Širdies nepakankamumo požymiai gali būti dusulys ar pėdų patinimas.
- **imuninės sistemos sutrikimų požymiai, vadinami:**
 - **vilklige (retai).** Simptomai gali būti sąnarių skausmas arba skruostų ar rankų bėrimas, kuris yra jautrus saulei;
 - **sarkoidoze (retai).** Simptomai gali būti nuolatinis kosulys, dusulys, krūtinės skausmas, karščiavimas, limfmazgių patinimas, kūno masės mažėjimas, bėrimai odoje ar neryškus matymas.
- **smulkiųjų kraujagyslių patinimas (vaskulitas) (retai).** Simptomai gali būti karščiavimas, galvos skausmas, kūno masės mažėjimas, prakaitavimas naktimis, bėrimas ir nervų sistemos sutrikimai, tokie kaip nutirpimas ir dilgsėjimo pojūtis.
- **odos vėžys (nedažnai).** Odos vėžio simptomai gali būti Jūsų odos išvaizdos pokyčiai arba išaugos odoje.
- **kraujo liga (dažnai).** Kraujo ligos požymiai gali būti nepraeinantis karščiavimas, labai lengvai atsirandanti kraujosruva ar kraujavimas, labai išblyškusio žmogaus išvaizda.
- **kraujo vėžys (leukemija) (retai).** Leukemijos simptomai gali būti karščiavimas, nuovargis, dažnos infekcijos, lengvai atsirandanti kraujosruva bei prakaitavimas naktimis.

Pastebėję bet kurį iš aukščiau paminėtų požymių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Vartojant Simponi, buvo pastebėti dar ir tokie šalutiniai poveikiai:

Labai dažni šalutiniai poveikiai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- Viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, gerklės skausmas ar užkimimas, sloga.

Dažni šalutiniai poveikiai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- Nenormalūs kepenų tyrimai (padidėję kepenų fermentų kiekiai), randami gydytojui tiriant kraujo mėginius
- Apsvaigimo jausmas

- Galvos skausmas
- Nutirpimo arba dilgčiojimo jausmas
- Paviršinės grybelinės infekcijos
- Pūlinys
- Bakterinės infekcijos (tokios kaip celiulitas)
- Mažas raudonųjų kraujo kūnelių skaičius
- Mažas baltųjų kraujo kūnelių skaičius
- Teigiamas vilkligės kraujo tyrimas
- Alerginės reakcijos
- Nevirškinimas
- Pilvo skausmas
- Pykinimas
- Gripas
- Bronchitas
- Sinusų infekcija
- Pūslelinė
- Aukštas kraujospūdis
- Karščiavimas
- Astma, dusulys, švokštimas
- Skrandžio ir žarnyno sutrikimai, tarp jų skrandžio sienelės ir žarnų uždegimas, kuris gali sukelti karščiavimą
- Burnos skausmas ir opelės
- Injekcijos vietos reakcijos (taip pat paraudimas, sukietėjimas, skausmas, kraujosruva, niežėjimas, dilgčiojimas ir sudirginimas)
- Plaukų slinkimas
- Odos bėrimas ir niežėjimas
- Nemiga
- Depresija
- Silpnumas
- Kaulų lūžiai
- Diskomfortas krūtinėje.

Nedažni šalutiniai poveikiai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- Inkstų infekcija
- Vėžys, įskaitant odos vėžį, arba nevėžinės išaugos arba gumbai, įskaitant odos apgamus
- Pūslės odoje
- Sunki organizme išplitusi infekcija (sepsis), kuri kartais gali pasireikšti sumažėjusiu kraujospūdžiu (septinis šokas)
- Psoriazė (įskaitant delnų ir/arba padų ir/arba odos pūslių formą)
- Mažas trombocitų skaičius
- Mažas trombocitų, raudonųjų ir baltųjų kraujo kūnelių skaičius
- Skydliaukės sutrikimai
- Cukraus kiekio kraujyje padidėjimas
- Cholesterolio kiekio kraujyje padidėjimas
- Pusiausvyros sutrikimai
- Regėjimo sutrikimai
- Akies uždegimas (konjunktyvitas)
- Akies alergija
- Nereguliaraus širdies plakimo pojūtis
- Širdies kraujagyslių susiaurėjimas
- Kraujo krešuliai
- Karščio pylimas
- Vidurių užkietėjimas
- Lėtinė uždegiminė plaučių būklė

- Rūgšties atpylimas
- Tulžies pūslės akmenys
- Kepenų sutrikimai
- Krūties sutrikimai
- Menstruacijų sutrikimai.

Reti šalutiniai poveikiai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1000 asmenų):

- Kaulų čiulpų negebėjimas pagaminti kraujo ląstelių
- Labai sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių skaičius
- Sąnarių ar aplinkinių audinių infekcija
- Pablogėjęs gijimas
- Vidaus organų kraujagyslių uždegimas
- Leukemija
- Melanoma (tam tikro tipo odos vėžys)
- Merkel'io ląstelių karcinoma (tam tikro tipo odos vėžys)
- Lichenoidinės reakcijos (niežtintis rausvai violetinis odos išbėrimas ir (arba) į siūlus panašios baltai pilkos linijos gleivinės paviršiuje)
- Žvynuota, besilupanti oda
- Imuninis sutrikimas, galintis paveikti Jūsų plaučius, odą ar limfinius mazgus (dažniausiai pasireiškia kaip sarkoidozė)
- Rankų ir kojų pirštų spalvos pakitimas ir skausmas
- Skonio sutrikimai
- Šlapimo pūslės sutrikimai
- Inkstų veiklos sutrikimai
- Odos kraujagyslių uždegimas, kuris pasireiškia išbėrimu.

Nepageidaujami reiškiniai, kurių dažnis nežinomas:

- Retas kraujo vėžys (hepatospleninė T-ląstelių limfoma), kuriuo serga dažniausia jauni žmonės
- Kapoši sarkoma – retos rūšies vėžys, kuriuo susergama užsikrėtus žmogaus pūslelinės (herpes) - 8 virusu. Kapoši sarkoma dažniausiai pasireiškia kaip rausvi odos pažeidimai.
- Ligos, vadinamos dermatomiozitu (pasireiškia odos išbėrimu ir raumenų silpnumu), pasunkėjimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Simponi

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant etiketės ir dėžutės po "EXP" nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.
- Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
- Šį vaistą vieną kartą taip pat galima laikyti ne šaldytuve ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje iki 30 dienų trukmės laikotarpiu, tačiau neviršijant pradinio ant dėžutės nurodyto tinkamumo laiko. Ant dėžutės užrašykite naują tinkamumo laiką, nurodydami metus, mėnesį ir dieną (neviršijant 30 dienų nuo vaisto išėmimo iš šaldytuvo datos). Jeigu vaistas sušilo iki kambario temperatūros, jo negalima grąžinti į šaldytuvą. Jeigu vaistas nebuvo suvartotas iki naujos tinkamumo laiko datos arba ant dėžutės išspausdintos tinkamumo laiko datos (priklausomai nuo to, kuri data ankstesnė), šį vaistą reikia išmesti.

- Jeigu pastebite, kad skystis nėra skaidrus ar gelsvas, yra drumstas, jame yra priemaišų, tuomet šio vaisto nevartokite.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Simponi sudėtis

Veiklioji medžiaga yra golimumabas. Viena 1 ml užpildytame švirkšte yra 100 mg golimumabo.

Pagalbinės medžiagos yra sorbitolis (E420), histidinas, histidino hidrochloridas monohidratas, polisorbatas 80 (E433) ir injekcinis vanduo. Daugiau informacijos apie sorbitolį (E420) ir polisorbatą 80 (E433) pateikiama 2 skyriuje.

Simponi išvaizda ir kiekis pakuotėje

Simponi tiekiamas injekcinio tirpalo pavidalu vienkartinio vartojimo užpildytais švirkštais.

Simponi tiekiamas pakuotėmis, kuriose yra 1 užpildytas švirkštas, ir sudėtinėmis pakuotėmis, kuriose yra 3 (3 pakuotės po 1) užpildyti švirkštai. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Tirpalas yra skaidrus arba truputį opalinis (turintis panašų į perlo žvilgėjimą), bespalvis arba gelsvas, ir jame gali būti keletas mažų permatomų arba baltų baltymo dalelių. Nevartokite Simponi, jei tirpalo spalva pakitusi, jis yra drumzlinas ar matosi priemaišų dalelės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
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

Šis pakuotēs lapelis paskutinį kartą peržiūrētas

Išsami informācija apie šį vaistą pateikiama Eiropas vaistų agentūros tīklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>

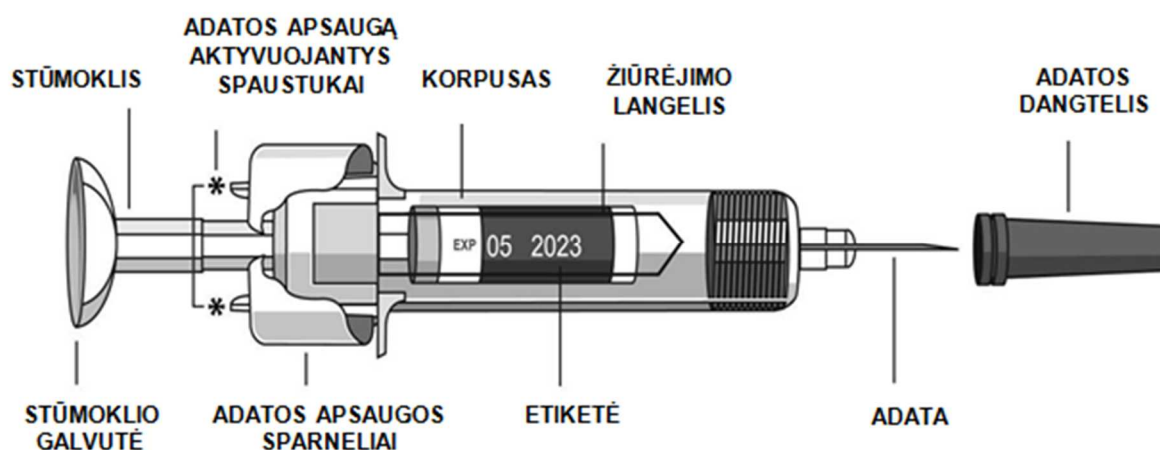
VARTOJIMO INSTRUKCIJOS

Jei norėtumėte susileisti Simponi, sveikatos priežiūros specialistas Jus turi apmokyti, kaip paruošti injekciją ir susileisti. Jei Jūs nebuvote apmokytas, kreipkitės į gydytoją, slaugytoją ar vaistininką, kad būtų paskirtas mokymų sesijos laikas.

Šioje instrukcijoje:

1. Užpildyto švirkšto paruošimas vartojimui
2. Injekcijos vietos pasirinkimas ir paruošimas
3. Vaisto suleidimas
4. Po suleidimo

Toliau esančioje schemoje (žr. 1 pav.) matosi, kaip atrodo užpildytas švirkštas.



1 pav.

1. Užpildyto švirkšto paruošimas vartojimui

Užpildytą švirkštą laikykite už užpildyto švirkšto korpuso

- Nelaikykite už stūmoklio galvutės, stūmoklio, adatos apsaugos sparnelių ar adatos dangtelio.
- Niekada stūmoklio netraukite atgal.
- Niekada nepurtykite užpildyto švirkšto.
- Nenuimkite adatos dangtelio nuo užpildyto švirkšto, kol nenurodyta tai padaryti.
- Nelieskite adatos apsaugą aktyvuojančių spaustukų (1 paveikslėlyje pažymėtų *), kad adata per anksti nebūtų uždengta adatos apsauga.

Patikrinkite užpildytų švirkštų skaičių

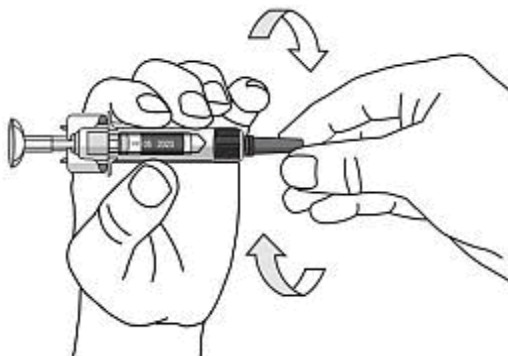
Patikrinkite užpildytus švirkštus ir įsitikinkite, kad:

- užpildytų švirkštų skaičius ir stiprumas yra teisingi;
 - jeigu Jūsų dozė yra 100 mg, gausite vieną 100 mg užpildytą švirkštą;
 - jeigu Jūsų dozė yra 200 mg, gausite du 100 mg užpildytus švirkštus ir turėsite susileisti dvi injekcijas. Pasirinkite joms skirtingas kūno vietas ir susileiskite šias injekcijas viena po kitos.

Patikrinkite tinkamumo laiką (žr. 2 pav.)

- Patikrinkite atspausdintą ar užrašytą ant dėžutės tinkamumo laiką.
- Patikrinkite ant etiketės tinkamumo laiką (nurodytą po „EXP“), žiūrėdami pro žiūrėjimo langelį, esantį užpildyto švirkšto korpuso.
- Jei per žiūrėjimo langelį tinkamumo laiko nematote, užpildytą švirkštą laikykite už korpuso ir sukite adatos dangtelį, kad tinkamumo data pasirodytų žiūrėjimo langelyje.

Nenaudokite užpildyto švirkšto, jei tinkamumo laikas yra pasibaigęs. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės atspausdinto tinkamumo laiko mėnesio dienos. Pagalbos kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.



2 pav.

Palaukite 30 minučių, kad užpildytas švirkštas sušiltų iki kambario temperatūros

- Tinkamos injekcijos užtikrinimui, išėmę iš dėžutės, užpildytą švirkštą 30 minučių palikite kambario temperatūroje vaikams nepasiekiamoje vietoje.

Nešildykite užpildyto švirkšto jokiais kitais būdais (pvz., nešildykite mikrobangų krosnelėje arba karštame vandenyje).

Nenuimkite užpildyto švirkšto adatos apsaugos, kol švirkštas šyla iki kambario temperatūros.

Pasiruoškite kitas priemones

Kol laukiate, galite pasiruošti kitas priemones – alkoholiu suvilgytą tamponą, vatos gumulėlius ar marlę ir konteinerį aštriems daiktams laikyti.

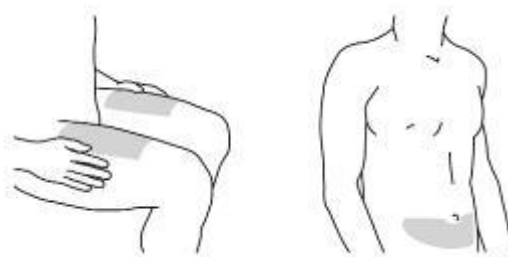
Patikrinkite užpildytame švirkšte esantį skystį

- Užpildytą švirkštą laikykite už jo korpuso uždengta adata žemyn.
- Pažiūrėkite į skystį per užpildyto švirkšto žiūrėjimo langelį ir įsitikinkite, ar jis yra skaidrus arba truputį opalinis (žvilga panašiai kaip perlas) ir bespalvis arba gelsvas. Tirpalas gali būti vartojamas, jeigu jame yra keletas mažų permatomų arba baltų baltymo dalelių.
- Jei per žiūrėjimo langelį skysčio nematote, užpildytą švirkštą laikykite už jo korpuso ir sukite adatos dangtelį, kad tirpalas pasirodytų žiūrėjimo langelyje (žr. 2 pav.).

Nenaudokite užpildyto švirkšto, jei skystis yra kitokios spalvos, drumstas ar jame yra didesnių dalelių. Jei taip atsitinka, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

2. Injekcijos vietos pasirinkimas ir paruošimas (žr. 3 paveikslėlį)

- Jūs dažniausiai vaistą leidžiate į priekinę vidurinę šlaunies dalį.
- Taip pat galima leisti į apatinę pilvo dalį žemiau bambos, išskyrus maždaug 5 cm po pat bamba.
- Negalima leisti į tas vietas, kur oda yra jautri, yra kraujosruvų, raudona, žvynuota, kieta ar yra randų, tempimo žymių.
- Jeigu vienu kartu reikia susileisti keletą injekcijų, jos turi būti leidžiamos į skirtingas kūno vietas.



3 pav.

Injekcijos vietos parinkimas (slaugytojams) (žr. 4 pav.)

- Jei slaugytojas Jums leidžia injekciją, jie taip pat gali leisti į žasto išorinę pusę.
- Galima leisti į visas minėtas kūno vietas, neatsižvelgiant į kūno tipą ar dydį.



4 pav.

Injekcijos vietos paruošimas

- Gera nusiplaukite rankas su muilu ir šiltu vandeniu.
- Nuvalykite injekcijos vietą su alkoholiu suvilgytu tamponu.
- Leiskite odai nudžiūti prieš leidžiant. Švarios vietos nevėduokite ir nepūskite. Nebelieskite tos vietos prieš leidžiant.

3. Vaisto suleidimas

Adatos dangtelio negalima nuimti tol, kol Jūs nesate pasiruošę leisti vaisto. Nuėmus adatos dangtelį, vaistas turi būti suleistas per 5 min.

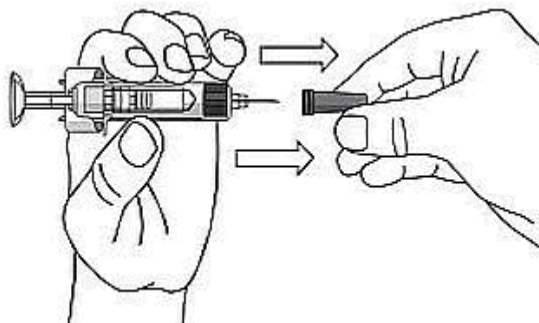
Nuimant adatos dangtelį, nelieskite stūmoklio.

Nuimkite adatos dangtelį (žr. 5 pav.)

- Kai esate pasiruošę leisti, viena ranka laikykite užpildyto švirkšto korpusą.
- Tiesiai patraukite adatos dangtelį ir jį po vaisto suleidimo išmeskite. Tai darydami nelieskite stūmoklio.
- Užpildytame švirkšte galite pastebėti oro burbuliuką arba skysčio lašą ant adatos galo. Tai normalu ir jų pašalinti nereikia.
- Nuėmus adatos dangtelį, greitai suleiskite dozę.

Nelieskite adatos ir ja neprisiliesti jokio paviršiaus.

Nenaudokite užpildyto švirkšto, jei jis nukrito būdamas be adatos dangtelio. Jei taip atsitinka, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.



5 pav.

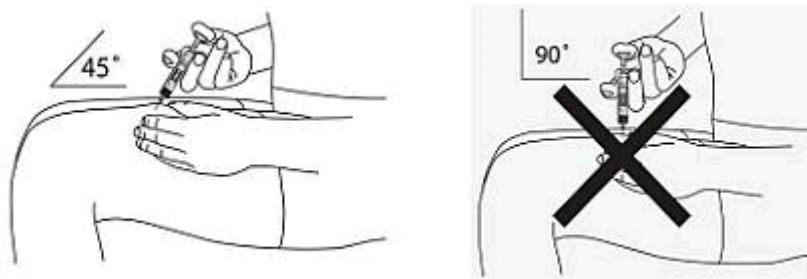
Užpildyto švirkšto padėtis leidžiant

- Užpildyto švirkšto korpusą laikykite viena ranka tarp viduriniojo bei rodomojo piršto ir uždėkite nykštį ant stūmoklio galvutės viršaus, o kita ranka švelniai suimkite anksčiau nuvalytą odą. Laikykite tvirtai.

Niekada nepatraukite stūmoklio atgal.

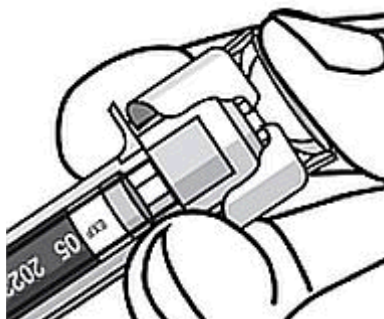
Suleiskite vaistą

- Pridėkite adatą apytikriai 45° kampu prie suimtos odos. Vienu greitu judesiu įbeskite adatą pro odą, kiek ji telpa (žr. 6 pav.).



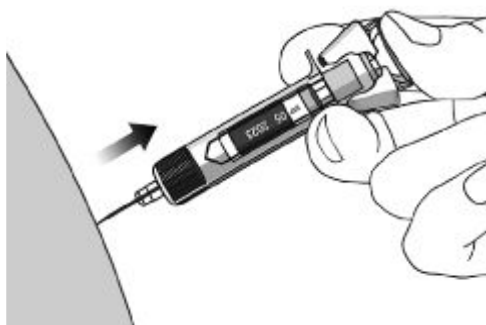
6 pav.

- Visą vaistą suleiskite stumdami stūmoklį, kol stūmoklio galvutė atsiduria tarp adatos apsaugos sparnelių (žr. 7 pav.).



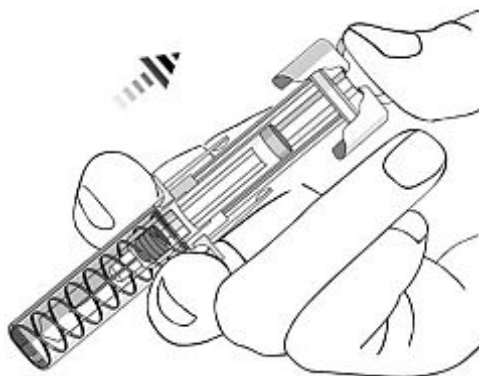
7 pav.

- Kai stūmoklis sustumtas tiek, kiek galima, toliau spauskite stūmoklio galvutę ir iš odos ištraukite adatą (žr. 8 pav.).



8 pav.

- Lėtai nuimkite nykštį nuo stūmoklio ir leiskite tuščiam švirkštui judėti, kol visa adata bus uždengta adatos apsauga, kaip parodyta 9 pav.



9 pav.

4. Po suleidimo

Panaudokite vatos gumulėlius arba marlę

- Injekcijos vietoje gali būti truputis kraujo arba skysčio. Tai normalu.
- Vatos gumulėliu arba marle galite užspausti injekcijos vietą ir palaikykite 10 sekundžių.
- Jei reikia, injekcijos vietą galite užklijuoti mažu pleistriuku.

Odos netrinkite.

Išmeskite užpildytą švirkštą (žr. 10 pav.)

- Iš karto įdėkite savo užpildytą švirkštą į aštriems daiktams skirtą konteinerį. Įsitikinkite, kad konteinerį išmetate, kaip nurodė gydytojas ar slaugytoja.

Nebandykite vėl uždengti adatos.

Niekada nebandykite dar kartą panaudoti užpildytą švirkštą dėl savo pačių bei kitų saugumo ir sveikatos.

Jeigu jaučiate, kad leidžiant kažkas vyko netinkamai arba abejojate, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.



10 pav.